

**INFORMAÇÃO
IMPORTANTE**

{Hospital}

Sintra, 20 de Dezembro de 2010

Refª: RA/10/C/PF292

Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde

Assunto: Dianeal, Extraneal, Nutrineal:
Presença de Endotoxinas e Risco de Peritonite asséptica.

Produtos	Nº de Registo	Referência
Dianeal PD4 - 2000 ml - 1,36% (DPCA)	2187482	SPB9403L
Dianeal PD4 - 2000 ml - 2,27% (DPCA)	2188381	SPB9404L
Dianeal PD4 - 2000 ml - 3,86% (DPCA)	2189280	SPB9405L
Dianeal PD4 - 5000 ml - 1,36% (DPA)	2187789	SPB5215RL
Dianeal PD4 - 5000 ml - 3,86% (DPA)	2189587	SPB5235RL
Nutrineal PD4 - 2000 ml - 1,1% (DPCA)	2535383	SPB9656G
Nutrineal PD4 - 2500 ml - 1,1% (DPA)	2535482	SPB9674RG
Extraneal 7,5% - 2000 ml (DPCA)	2575181	CTPB5268
Extraneal 7,5% - 2000 ml (DPA)	4104881	CTPB4938R

Ex.mos Senhores,

A Baxter Médico-Farmacêutica, Lda. vem por este meio transmitir informação importante sobre estes medicamentos.

Resumo

A Baxter constatou que existem lotes das soluções de diálise peritoneal (DP), Dianeal, Extraneal e Nutrineal com níveis elevados de endotoxinas. Apenas uma pequena parte dos sacos poderá ter sido afectada, todavia não há forma de identificar inequivocamente quais os sacos efectivamente afectados.

Todos os lotes das soluções de diálise peritoneal afectados irão ser retirados do mercado assim que existam lotes de substituição suficientes para garantir o fornecimento (é estimada a substituição completa destes lotes até Março de 2011).

Até que os lotes de substituição estejam disponíveis, os Médicos devem avaliar os riscos e benefícios de continuar a utilização das soluções de DP potencialmente afectadas por esta situação.

A disponibilização de soluções de DP (ver os detalhes mais à frente) deverá ser prioritária para as populações mais vulneráveis, exclusivamente dependentes das soluções afectadas, incluindo doentes com excesso de fluidos a realizar tratamento com Extraneal.

Os Médicos deverão estar atentos a potenciais reacções adversas relacionadas com peritonites assépticas e notificar qualquer caso suspeito à Baxter Médico-Farmacêutica Lda pelo e-mail farmacovigilância_portugal@baxter.com ou em alternativa através do fax número 21 915 82 09.

Opções para a utilização das soluções de DP

A disponibilização de soluções de DP deverá ser prioritária para populações mais vulneráveis, exclusivamente dependentes das soluções afectadas, incluindo doentes com excesso de fluidos a realizar tratamento com Extraneal.

Para os restantes doentes de DP os Médicos devem determinar se deverão ser adoptados tratamentos alternativos de DP, soluções ou outros métodos de diálise, com base no risco de exposição dos doentes a endotoxinas. Deverão ter em consideração o seguinte:

- (1) Em doentes a realizar Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória (DPCA), substituir Dianeal ou Nutrineal por Physioneal em permanência curta, uma vez que Physioneal não é afectado por esta situação;
- (2) Para doentes a utilizar Extraneal em permanência longa em DPCA ou em DPA, avaliar o balanço de fluidos e continuar a sua utilização especificamente em doentes com volume de urina reduzido ou com dificuldade de controlo de fluidos para os quais uma alteração para uma outra prescrição de DP não será suficiente;
- (3) Converter doentes em DPCA para DPA utilizando Physioneal se for adequado;
- (4) Utilizar soluções de DP de fornecedores alternativos;

Na avaliação da potencial mitigação desta situação ou alteração da terapêutica em curso, o Médico deverá considerar o risco de exposição a endotoxinas e as consequências a longo prazo das peritonites assépticas e do seu tratamento (lesões primárias do peritонеu e sobre exposição a antibioterapia). Deverá também ter em conta as necessidades clínicas dos doentes (por exemplo o controlo de fluidos e diabetes) em conjunto com outros riscos, tais como o aumento do risco de peritonites bacterianas associadas às alterações do tipo de conector para outras soluções de DP, o treino de doentes e o uso de sistemas alternativos de DP.

Novos doentes de DP a começar a terapêutica deverão preferencialmente receber produto que não esteja afectado.

Acompanhamento clínico em caso de suspeita de peritonite asséptica

A peritonite asséptica é uma situação rara, expectável em doentes a realizar diálise peritoneal, e o risco de ocorrência encontra-se aumentado na presença de endotoxinas.

Os doentes a utilizar as soluções de DP potencialmente afectadas podem deparar-se com efluentes turvos, sugerindo uma peritonite com ou sem sintomas, tais como dor abdominal, náuseas, vómitos ou febre. Uma contagem elevada de glóbulos brancos no fluido peritoneal (maioritariamente monócitos) e uma cultura microbiológica negativa evidenciará uma peritonite estéril/asséptica.

Os médicos deverão realizar culturas microbiológicas e contagem de glóbulos brancos e depois iniciar empiricamente antibioterapia intraperitoneal para microrganismos Gram positivos e Gram negativos, de acordo com o protocolo padrão (ISPD Guidelines PD1 2010). Se por qualquer outra razão, for excluída uma peritonite bacteriana como causa do efluente turvo, a utilização da solução de DP deverá ser interrompida e o resultado desta acção deverá ser avaliado.

Mais informação sobre esta situação

A Baxter constatou que existem lotes das soluções de diálise peritoneal (DP), Dianeal, Extraneal e Nutrineal com níveis elevados de endotoxinas. Investigações indicam que apenas uma pequena proporção dos sacos deverá ter sido afectada.

Ainda não foi possível estabelecer a data de início deste problema e, como precaução, a Baxter assumiu que todos os lotes (incluindo lotes ainda no mercado) dentro da validade, fabricados com este equipamento, estão potencialmente afectados por esta situação.

Relativamente a esta situação a Baxter está em contacto com a Agência Europeia do Medicamento e com o INFARMED (ver Circular Informativa em anexo) e irá realizar uma recolha do mercado dos lotes potencialmente afectados das soluções de DP assim que estiverem disponíveis lotes de substituição. A Baxter está a realizar todos os esforços no sentido de aumentar o fornecimento de novos lotes de Dianeal, Extraneal e Nutrineal.

De forma a garantir a prioridade para os doentes vulneráveis, a forma dos utilizadores identificarem os novos lotes não afectados será verificar os três primeiros dígitos/letras do número de lote. Se o número de lote começar por 10L o produto não está afectado. Todos os lotes subsequentes não afectados serão produzidos de forma sequencial começando, por exemplo, com 11A, seguido de 11B, 11C, 11F, 11L.

Notificação de todos os casos suspeitos

Se observar efeitos adversos suspeitos associadas ao tratamento com Dianeal, Extraneal e Nutrineal agradecemos que utilize o formulário de Notificação de Efeitos Adversos em anexo e o envie para a Baxter Médico-Farmacêutica, Lda., através do e-mail farmacovigilância_portugal@baxter.com ou do fax 21 915 82 09 ou poderá contactar-nos pelo telefone 21 925 25 27. É muito importante indicar o número de lote do medicamento usado pelo doente ao preencher este formulário. Poderá ainda notificar o INFARMED através dos

seguintes contactos – Tel: 217987140, fax: 217987397 ou através do e-mail:
farmacovigilancia@infarmed.pt.

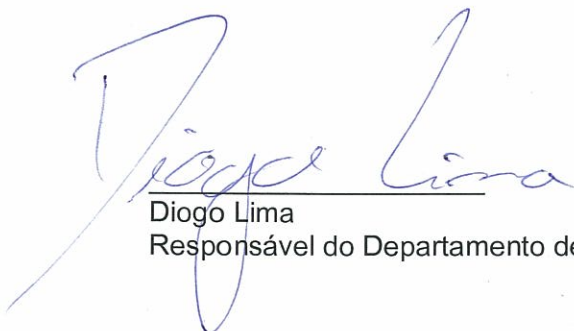
Para mais Informações

Caso tenha fornecido unidades destes lotes a outros serviços ou entidades, agradecemos que lhes envie esta informação, se aplicável.

Desde já apresentamos as nossas desculpas pelos inconvenientes causados por esta situação.

Caso tenha questões, por favor contacte a Baxter Médico-Farmacêutica, Lda. através do telefone 21 925 25 00.

Com os nossos melhores cumprimentos


Diogo Lima
Responsável do Departamento de Qualidade


Pedro Freitas
Director Técnico

INFORMAÇÃO DO NOTIFICADOR

Nome do Notificador: _____ Data do Relatório: _____

Contacto do Notificador: _____

☐ Profissional de Saúde (por favor especifique): ☐ Médico ☐ Enfermeiro ☐ Farmacêutico☐ Outro (por favor especifique): _____**INFORMAÇÃO DO DOENTE**Identificação do doente (iniciais): _____ Data de nascimento/Idade: _____ Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino**História Clínica relevante:**

<input type="checkbox"/> Doença Renal Crónica	<input type="checkbox"/> Insuficiência Cardíaca
<input type="checkbox"/> Hipertensão (aumento da pressão arterial)	<input type="checkbox"/> Ataque cardíaco (enfarte do miocárdio)
<input type="checkbox"/> Diabetes	<input type="checkbox"/> Acidente vascular cerebral
<input type="checkbox"/> Doença cardíaca	<input type="checkbox"/> Pneumonia
Outro (por favor especifique)	

**INFORMAÇÃO DO PRODUTO/REGIME DE DP –
POR FAVOR FORNEÇA INFORMAÇÃO RELATIVA A TODOS OS LOTES UTILIZADOS**Data de início do regime de DP descrito em baixo: _____ Modalidade: ☐ DPCA ☐ DPA ☐ Desconhece

Solução de DP utilizada	Nº de lote utilizado	Data de início deste lote em específico	Suspeita que este fármaco tenha causado este acontecimento?	Alguma das soluções foi suspensa devido à peritonite?
			<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhece
			<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhece
			<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhece
			<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhece
			<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhece

INFORMAÇÃO DO EFEITOData do acontecimento: _____ ☐ Peritonite asséptica ☐ Peritonite bacteriana ☐ Peritonite fúngica ☐ Efluente turvo☐ Outro efeito, por favor especifique: _____

Descrição do (s) Acontecimento (s): _____

Se o efeito foi Peritonite:

Qual foi a causa da Peritonite? _____

<input type="checkbox"/> Quebra de técnica asséptica, por favor especifique:
Outro (por favor especifique):

O doente foi hospitalizado devido a este acontecimento? ☐ Sim ☐ Não

Se sim, por favor especifique: De: _____ A: _____

O doente melhorou especificamente após a suspensão da solução de DP? ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhece
Se sim, por favor especifique a solução de DP: _____

A solução de DP foi reintroduzida? ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhece Se sim, por favor especifique a solução de DP? _____
Se sim, a Peritonite voltou a verificar-se após reintrodução da solução de DP? ☐ Sim ☐ Não ☐ Desconhece

Qual foi a gravidade do acontecimento? ☐ Média ☐ Moderada ☐ Grave
Por favor especifique _____

OUTCOME

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Fatal | <input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação |
| <input type="checkbox"/> Cura Data da cura: _____ | <input type="checkbox"/> Persiste com agravamento |
| <input type="checkbox"/> Cura com sequelas | <input type="checkbox"/> Desconhecido |
| <input type="checkbox"/> Persiste com recuperação | |

TESTES/DADOS LABORATORIAIS RELEVANTES SE O EFEITO FOI PERITONITE

Data de recolha da amostra: dia/mês/ano			
A amostra foi recolhida antes do início dos antibióticos	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
		Unidades	Unidades
Contagem de Leucócitos		Células/mm ³	Células/mm ³
Neutrófilos		%	%
Linfócitos		%	%
Monócitos		%	%
Eosinófilos		%	%
Basófilos		%	%

Data da cultura: _____

Resultados da cultura: ☐ Sem crescimento

☐ Cultura positiva, por favor especifique o microrganismo identificado _____

Existem dados laboratoriais adicionais relevantes?

☐ Sim (se sim por favor anexe) ☐ Não ☐ Desconhece ☐ Recusa fornecer

TRATAMENTO INSTITUÍDO DEVIDO AO EFEITO

O doente foi tratado com antibióticos? ☐ Sim (se sim, por favor especifique) ☐ Não ☐ Desconhece

Nome do fármaco prescrito	Dose / Unidade	Frequência	Taxa de administração	Data / hora de início	Data/ hora de suspensão	Indicação Terapêutica

Alguns tratamentos adicionais? ☐ Sim (se sim, por favor anexe) ☐ Não ☐ Desconhece ☐ Recusa fornecer

MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

O doente faz medicação concomitante? ☐ Sim (por favor anexe) ☐ Não ☐ Desconhece ☐ Recusa fornecer

Comentários adicionais:

Infarmed

Circular Informativa

N.º 222/CD

Data: 17/12/2010

Assunto: Soluções para diálise peritoneal – Dianeal, Extraneal e Nutrineal – possível presença de endotoxinas

Para: Divulgação geral

Contacto no Infarmed: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Linha do Medicamento: 800 222 444; Tel. 21 798 7373 Fax: 21 798 7107; E-mail: cimi@infarmed.pt

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu a avaliação do impacto da presença de endotoxinas¹ nas soluções de diálise peritoneal - Dianeal, Extraneal e Nutrineal - fabricadas pela empresa Baxter Médico-Farmacêutica, Lda.. O Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) concluiu que todos os lotes destes medicamentos devem ser substituídos de forma gradual, mas sem interromper o tratamento dos doentes.

Durante a realização de testes de rotina na fábrica da Baxter Médico-Farmacêutica, Lda. na Irlanda foram detectados níveis elevados de endotoxinas em alguns lotes e, após condução de uma investigação, verificou-se a existência de problemas em dois dos dez tanques utilizados na linha de produção das soluções de diálise peritoneal - Dianeal, Extraneal e Nutrineal.

Apesar do número de lotes afectados ser provavelmente reduzido existe o risco de desenvolvimento de peritonite asséptica nos doentes que recebam soluções com endotoxinas, pelo que o CHMP considera que todos os lotes destas três soluções para diálise peritoneal, actualmente no mercado, deverão ser gradualmente substituídos, tendo em conta que não é possível identificar com precisão as embalagens afectadas.

De acordo com a Baxter Médico-Farmacêutica, Lda. já se encontram em produção novos lotes, e a substituição gradual de todos os lotes deverá estar concluída em Março de 2011.

Até à substituição da totalidade dos lotes afectados, a EMA e o Infarmed recomendam o seguinte:

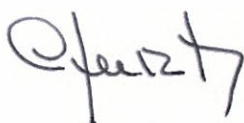
- Os médicos devem avaliar a situação de cada doente e ponderar a continuação da realização da diálise peritoneal tendo em conta o risco de peritonite asséptica;
- Os médicos devem considerar as alternativas disponíveis dependendo do tipo de solução e de diálise que o doente se encontra a realizar;

¹ Endotoxinas - componente lipídico da membrana externa de bactérias gram-negativas, libertado no meio circundante, aquando da destruição da bactéria.

- Os doentes que se encontrem a fazer diálise peritoneal com uma destas soluções devem contactar o seu médico para avaliação da necessidade de alteração do tratamento;
- Os doentes devem estar alerta para o aparecimento de sinais e sintomas que possam sugerir o desenvolvimento de uma peritonite asséptica, tais como, o aparecimento de efluentes turvos visível no saco de recolha da drenagem, dor abdominal, náuseas, vómitos e eventualmente febre. Nesta situação, deverão entrar imediatamente em contacto com o médico.

Todos os casos suspeitos de peritonite asséptica devem ser [notificados ao Infarmed](#)² ou à Baxter Médico-Farmacêutica, Lda.

O Conselho Directivo



Cristina Furtado
Vogal do
Conselho Directivo

² Ficha de notificação disponível em
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ficha_notificacao.pdf