EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 декември2011 г.
EMA/CHMP/768789/2011 рев. 1
EMEA/H/A-31/1290

Въпроси и отговори относно ендотоксини в диализни разтвори, произведени в производствения завод на Baxter

Резултат от процедура съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена

Европейската агенция по лекарствата завършва проверка на производствения процес в завода за производство на Baxter в Castlebar, Ирландия. Разследването е вследствие на откриването през декември 2010 г. на ендотоксини в диализни разтвори, произведени в завода. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на Агенцията изготви препоръки за осигуряване на адекватно доставяне на тези диализни разтвори в ЕС, като същевременно в Castlebar са въведени мерки, които да позволят производството на разтвори, несъдържащи ендотоксини.

Кои продукти са засегнати от прегледа?

Продуктите, засегнати от този преглед, са някои от диализните разтвори, произведени в завода на Baxter в Castlebar. Те включват: разтвори за перитонеална диализа Dianeal, Extraneal и Nutrineal; Monosol и разтвор на натриев хлорид за хемодиализа.

Диализни разтвори се използват при пациенти с бъбречни проблеми за очистване на кръвта от отпадни вещества (като урея).

Какви са рисковете от експозиция на ендотоксини?

Ендотоксините са вредните вещества (токсини), които се освобождават при разрушаването на бактериалните клетки. Ако пациент получава лекарство, което съдържа ендотоксини, съществува риск имунната система, защитният механизм на организма, да реагира срещу ендотоксините и да причини възпаление. По-специално ендотоксините в разтвори, използвани при перитонеална диализа, може да причинят „асептичен перитонит“, възпаление на перитонеума, което може да повлияе на начина, по който той филтрира кръвта. Симптомите на асептичния перитонит включват мътен изтичащ разтвор (разтворът в дренажния сак), коремна болка, гадене (позиви за

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7418 8416
E-mail info@ema.europa.eu **Website** www.ema.europa.eu
An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2013. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

повръщане), повръщане и понякога повишена температура. Асептичният перитонит може да принуди пациента да спре диализата, докато не бъде овладян.

Каква е предисторията на настоящата проверка?

Агенцията е предупредена за наличието на ендотоксини в партиди Dianeal, Extraneal и Nutrineal, произведени в завода в Castlebar през декември 2010 г. По това време като основната причина за проблема компанията идентифицира ендотоксин произвеждащи бактерии в два резервоара и премахва резервоарите от производствената линия. Тя също така очиства другите резервоари и тръбопроводи, участващи в производството.

Въпреки тези мерки ендотоксини са открити в нови партиди на разтвори, произведени в завода, което води до закриване на производството на тези разтвори в завода. Към момента е сметнато, че ендотоксините се прозвеждат от „биофилми" (слоеве от бактерии, които прилепват едни към други), които са много устойчиви на процесите на очистване.

Поради липсата на достатъчно алтернативни източници на диализни разтвори CHMP не може да изтегли всички засегнати продукти от завода в Castlebar по това време. Целта на Комитета обаче е да намали зависимостта от завода и през януари 2011 г. направи препоръки за използването на продукти, внесени от четири производствени обекта извън ЕС (в Канада, САЩ, Сингапур и Турция). Впоследствие всички засегнати продукти от Castlebar са изтеглени поетапно в целия ЕС.

CHMP започва настоящото преразглеждане, за да разследва изцяло въпросите, свързани с контаминацията с ендотоксини, и да направи препоръки за защита на общественото здраве, както и да се предотврати бъдещ недостиг на доставките.

Какви са заключенията на CHMP?

CHMP заключава, че основната причина за наличието на ендотоксини в засегнатите производствени линии е комбинация от фактори: неоткрити пукнатини в оборудването може да позволят растежа на бактерии, докато конструкцията на завода и използваните методи за почистване може да позволят разпространение на контаминацията.

CHMP отбелязва, че се правят подобрения на завода в Castlebar, за да се гарантира бъдещо производство на диализни разтвори, несъдържащи ендотоксини. Те включват промени в конструкцията на завода, нови схеми за почистване и въвеждане на подобрени методи за изпитване. Ирландската агенция по лекарствата ще инспектира завода отново през октомври 2011 г., след което ще премине през 12-месечен „преквалификационен период", по време на който заводът ще бъде внимателно наблюдаван и продуктите ще се подлагат на обстойно изследване. Коригиращите мерки, които се извършват в Castlebar, ще бъдат приложени и към други производствени обекти на Baxter.

Като част от бъдещия план за управление на риска, Комитетът приема предложения за период на интензивно наблюдение на всички доклади за асептичен перитонит през първите месеци от пускането на пазара на нови продукти от Castlebar.

Комитетът също така приема стратегия за осигуряване на адекватно доставяне на продукти в ЕС в случай на повторна поява на проблеми в бъдеще. За да се улесни това, по-рано, по време на проверката, CHMP направи препоръки за официално включване на производствените обекти в Канада, САЩ, Турция и Полша в разрешенията за употреба на продуктите в Европа.

Какви са препоръките за пациентите и предписващите лекари?

- Медицинските специалисти трябва да продължат да следят пациентите на диализа за всякакви нежелани събития, включително асептичен перитонит, и да докладват всички предполагаеми случаи на компанията, като използват формуляри за докладване, които ще бъдат предоставени от Baxter.
- Пациентите, които подозират, че имат асептичен перитонит или забележат други симптоми (мътен изтичащ разтвор в дренажния сак в края на диализата, коремна болка, гадене, повръщане и висока температура), трябва да се свържат със своя лекар.
- Пациентите, които имат въпроси, трябва да се свържат със своите лекари, за да обсъдят лечението си.

Европейската комисия публикува решение на 16 декември 2011 г.