EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. detsember 2011
EMA/CHMP/768789/2011 rev1
EMEA/H/A-31/1290

Teave Baxteri tootmisettevõttes toodetud dialüüsilahustes sisalduvate endotoksiinide kohta

Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse tulemus

Euroopa Ravimiamet on viinud lõpule Iirimaal Castlebaris asuva Baxteri tootmisettevõtte tootmisprotsesside uurimise. Uurimine algatati pärast tootmisettevõttes toodetud dialüüsilahustes endotoksiinide tuvastamist detsembris 2010. Ravimiameti inimravimite komitee on koostanud soovitused, mille eesmärk on tagada dialüüsilahuste piisav kättesaadavus ELis ajavahemikul, kui Castlebaris võetakse meetmeid endotoksiinivabade lahuste tootmise tagamiseks.

Mis tooteid uuriti läbivaatamise käigus?

Läbivaatamise käigus uuriti mõningaid Baxteri Castlebari tootmisettevõttes toodetud dialüüsilahuseid. Need on peritoneaaldialüüsiks kasutatavad Dianeal, Extraneal ja Nutrineal ning hemodialüüsiks kasutatavad Monosol ja naatriumkloriidilahus.

Dialüüsilahuseid kasutatakse neeruprobleemidega patsientide verest jääkainete (nt karbamiidi) eemaldamiseks.

Milles seisneb endotoksiinide kahjulikkus?

Endotoksiinid on kahjulikud ained (toksiinid), mis vabanevad pärast bakterite hävimist. Kui patsient saab endotoksiine sisaldavat ravimit, esineb oht, et immuunsüsteem kui organismi kaitsemehhanism reageerib endotoksiinidele ja tekib põletik. Peritoneaaldialüüsilahustes sisalduvad endotoksiinid võivad tekitada aseptilise peritoniidi ehk kõhukelmepõletiku, mis võib mõjutada seda, kuidas kõhukelme verd filtreerib. Aseptilise peritoniidi sümptomid on hägune väljavooluvedelik (vedelik kogumiskotis), kõhuvalu, iiveldus (halb enesetunne), oksendamine ja mõnikord palavik. Patsient võib olla sunnitud dialüüsi katkestama, kuni aseptiline peritoniit on taandunud.

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.

Uurimise taust

Ravimiametile teatati detsembris 2010, et Castlebaris asuvas tootmisettevõttes valmistatud Dianeali, Extraneali ja Nutrineali partiides leidub endotoksiine. Ettevõte tuvastas siis probleemi algpõhjusena endotoksiine tootvad bakterid kahes mahutis, mis eemaldati tootmisliinilt. Samuti puhastati teisi mahuteid ja tootmises kasutatavaid torustikke.

Vaatamata neile meetmetele avastati endotoksiine ka tootmisettevõttes valmistatud uutes lahusepartiides, mistõttu nimetatud lahuste tootmine tootmisettevõttes lõpetati. Leiti, et endotoksiine tekitasid nn biokiled (üksteise külge kinnitunud bakterite kihid), mida on puhastamisel äärmiselt raske eemaldada.

Et dialüüsilahuste piisavad alternatiivsed tarneallikad puudusid, ei saanud inimravimite komitee tollal kõiki asjaomaseid Castlebaris valmistatud tooteid turult tagasi võtta. Siiski seadis inimravimite komitee eesmärgiks vähendada sõltuvust kõnealusest tootmisettevõttest ja andis jaanuaris 2011 soovituse kasutada neljast väljaspool ELi asuvast (Kanada, USA, Singapur ja Türgi) tootmisettevõttest imporditavaid tooteid. Kõik Castlebaris valmistatud asjaomased tooted võeti lõpuks kogu ELis etapikaupa tagasi.

Inimravimite komitee algatas läbivaatamise, et põhjalikult uurida endotoksiinidega saastumise asjaolusid ning anda soovitusi rahvatervise kaitseks ja edaspidiste tarnehäirete vältimiseks.

Mis olid inimravimite komitee järeldused?

Inimravimite komitee järeldas, et endotoksiinide tootmisliinidel esinemise algpõhjuseks oli mitme teguri koosmõju: märkamatuks jäänud praod seadmetes võisid soodustada bakterite kasvu, samas kui seadmestiku konstruktsioon ja kasutatud puhastusmeetodid võisid aidata kaasa saaste levikule.

Inimravimite komitee märkis, et Castlebari tootmisettevõttes tehakse ümberkorraldusi endotoksiinivabade dialüüsilahuste tootmiseks. Muudetakse seadmestiku konstruktsiooni, seatakse sisse uus puhastuskord ja võetakse kasutusele paremad testimismeetodid. Iiri ravimiamet kontrollib tootmisettevõtet uuesti oktoobris 2011 ja seejärel algab 12-kuuline ümberkvalifitseerumisperiood, mille käigus ettevõtet hoolikalt jälgitakse. Tooted läbivad range kontrolli. Castlebaris võetavaid parandusmeetmeid rakendatakse ka teistes Baxteri tootmisettevõtetes.

Inimravimite komitee tegi ettepaneku, et edasise riskijuhtimiskava raames uuritaks Castlebaris valmistatud uute toodete turustamise esimestel kuudel põhjalikult kõiki aseptilise peritoniidi teateid.

Samuti võttis inimravimite komitee vastu strateegia, et tagada toodete piisav kättesaadavus ELis juhul, kui probleemid peaksid tulevikus korduma. Selle hõlbustamiseks andis inimravimite komitee varem uurimise käigus soovituse lisada toodete Euroopa müügilubadesse ametlikult tootmisettevõtted Kanadas, USAs, Türgis ja Poolas.

Mis on komitee soovitused patsientidele ja arstidele?

- Tervishoiutöötajatel soovitatakse jälgida dialüüsipatsiente igasuguste kõrvalnähtude, sealhulgas aseptilise peritoniidi suhtes, ja teatada kõigist arvatavatest juhtudest, kasutades Baxteri väljatöötatud teatevormi.
- Patsiendid, kes kahtlustavad endal aseptilist peritoniiti või märkavad vastavaid sümptomeid (hägune väljavooluvedelik kogumiskotis dialüüsi lõpus, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja palavik), peavad pöörduma arsti poole.

- Patsiendid, kellel on küsimusi, peavad oma raviviisi arutamiseks pöörduma arsti poole.

Euroopa Komisjon tegi otsuse 16. detsembril 2011.