



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2011. gada 16. decembris
EMA/CHMP/768789/2011 1. red.
EMA/H/A-31/1290

Jautājumi un atbildes par endotoksīniem *Baxter* ražotnē ražotajos dialīzes šķīdumos

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veiktās procedūras iznākums

Eiropas Zāļu aģentūra ir pabeigusi ražošanas procesu izpēti *Baxter* ražotnē Kāstlbārā, Īrijā. Izpēte veikta pēc tam, kad 2010. gada decembrī ražotnē ražotajos dialīzes šķīdumos konstatēja endotoksīnus. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir sagatavojusi ieteikumus, lai nodrošinātu pietiekamu šo dialīzes šķīdumu piegādi Eiropas Savienībā, kamēr Kāstlbārā tiek veikti pasākumi, lai nodrošinātu endotoksīnus nesaturošu šķīdumu ražošanu.

Uz kuriem līdzekļiem attiecas šī pārskatīšana?

Šī pārskatīšana attiecas uz dažiem *Baxter* Kāstlbāras ražotnē ražotiem dialīzes šķīdumiem. Tostarp – *Dianeal*, *Extraneal* un *Nutrineal* šķīdumi peritoneālai dialīzei; *Monosol* un nātrija hlorīda šķīdums hemodialīzei.

Dialīzes šķīdumus izmanto pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, lai palīdzētu no asinīm izvadīt atkritumvielas (piemēram, urīnvielu).

Kādu risku rada endotoksīnu iedarbība?

Endotoksīni ir kaitīgas vielas (toksīni), kas izdalās no baktērijām pēc to bojāejas. Ja pacients saņem endotoksīnus saturošas zāles, ir risks, ka imūnsistēma, organisma aizsargmehānisms, reaģēs uz endotoksīniem un izraisīs iekaisumu. Īpaši peritoneālās dialīzes šķīdumu sastāvā esošie endotoksīni var izraisīt "aseptisku peritonītu", vēderplēves iekaisumu, kas var ietekmēt veidu, kādā tā filtrē asinis. Aseptiska peritonīta simptomi ir duļķains dializāts (šķīdums atteces maisā), sāpes vēderā, slikta dūša (nelabums), vemšana un dažreiz drudzis. Aseptiska peritonīta dēļ pacientam var būt jāpārtrauc dialīze līdz peritonīta simptomu izzušanai.



Kāda ir šīs izpētes priekšvēsture?

Aģentūra 2010. gada decembrī saņēma informāciju par endotoksīnu klātbūtni Kāstlbāras ražotnē ražotajās *Dianeal*, *Extraneal* un *Nutrineal* sērijās. Tolaik uzņēmums konstatēja, ka problēmas pamatcēlonis ir endotoksīnus sintezējošu baktēriju klātbūtne divās tvertnēs, un izņēma šīs tvertnes no ražošanas līnijas. Uzņēmums iztīrīja arī citas ražošanā izmantotās tvertnes un cauruļvadus.

Neraugoties uz šiem pasākumiem, jaunajās ražotnē ražoto šķīdumu sērijās aizvien konstatēja endotoksīnus, tādēļ šo šķīdumu ražošanu šajā ražotnē pārtrauca. Uzska, ka endotoksīnus sintezēja “bioaplikumi” (viens otram pielīpoši baktēriju slāņi), kas ir ļoti noturīgi pret veiktajiem tīrīšanas pasākumiem.

Tā kā nav pietiekami daudz alternatīvu dialīzes šķīdumu avotu, *CHMP* tolaik nevarēja atsaukt no Kāstlbāras ražotnes visus skartos šķīdumus. Taču Komitejai mazinājās uzticamība ražotnei un tā 2011. gada janvārī sagatavoja ieteikumus, kā lietot līdzekļus, kas importēti no četrām ārpus Eiropas Savienības esošām ražotnēm (Kanādā, ASV, Singapūrā un Turcijā). Visus Kāstlbārā ražotos skartos līdzekļus pakāpeniski atsauca visā Eiropas Savienībā.

CHMP uzsāka šo pārskatīšanas procedūru, lai pilnībā izpētītu ar endotoksīnu kontamināciju saistītos jautājumus un sniegtu ieteikumus, kas palīdzētu pasargāt sabiedrības veselību un novērstu turpmākus piegāžu traucējumus.

Kādi ir *CHMP* secinājumi?

CHMP secināja, ka endotoksīnu klātbūtni skartajās līdzekļu līnijās izraisīja vairāki faktori: iespējams, ka nekonstatētu aprīkojuma plaisu dēļ varēja savairoties baktērijas, bet ražotnes plānojums un izmantotās tīrīšanas metodes ļāva piesārņojumam izplatīties.

CHMP ņēma vērā, ka Kāstlbāras ražotnē tiek veikti uzlabojumi, lai turpmāk nodrošinātu endotoksīnus nesaturošu dialīzes šķīdumu ražošanu. Šie uzlabojumi ietver ražotnes plānojuma pārmaiņas, jaunas tīrīšanas shēmas un uzlabotu pārbaudes metožu ieviešanu. Īrijas Zāļu aģentūra pārbaudīs ražotni vēlreiz 2011. gada oktobrī, un tad sāksies 12 mēnešu ilgs “atkārtotas kvalifikācijas” periods, kura laikā ražotni rūpīgi uzraudzīs un saražotos līdzekļus rūpīgi pārbaudīs. Kāstlbārā veiktos pasākumus īstenoš arī citās *Baxter* ražotnēs.

Turpmāka riskpārvaldības plāna ietvaros Komiteja apstiprināja ierosinājumus intensīvas uzraudzības periodam, kad tiktu uzraudzīti visi ziņojumi par aseptisku peritonītu jaunu Kāstlbārā ražotu zāļu tirgošanas pirmajos mēnešos.

Komiteja apstiprināja arī stratēģiju pietiekamu zāļu piegāžu nodrošināšanai Eiropas Savienībā gadījumā, ja nākotnē atkal rastos šādas problēmas. Lai to atvieglotu, *CHMP* jau izpētes sākumā sniedza ieteikumus oficiāli iekļaut Kanādā, ASV, Turcijā un Polijā izvietotās ražotnēs zāļu reģistrācijas apliecībās Eiropā.

Kādi ir ieteikumi pacientiem un zāļu parakstītājiem?

- Veselības aprūpes speciālistiem jāturpina uzraudzīt pacientus, kuriem veic dialīzi, lai konstatētu iespējamās nevēlamās blakusparādības, tostarp aseptisku peritonītu, un jāziņo uzņēmumam par iespējamajiem gadījumiem, izmantojot *Baxter* piegādātās ziņošanas veidlapas.
- Pacientiem, kuriem rodas aizdomas par aseptisku peritonītu vai kuri pamana kādus nozīmīgus simptomus (dullķains dializāts attēces maisā dialīzes beigās, sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un drudzis), jāsaazinās ar ārstu.

- Pacientiem, kuriem ir kādi jautājumi, jāsazinās ar savu ārstu, lai apspriestu viņiem veikto ārstēšanu.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2011. gada 16. decembrī.