EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Spørgsmål og svar vedrørende endotoksiner i dialysevæsker fremstillet på Baxters produktionsanlæg

Resultatet af en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som ændret

Det Europæiske Lægemiddelagentur har foretaget en undersøgelse af fremstillingsprocesserne på Baxters anlæg i Castlebar, Irland. Forud for undersøgelsen blev der i december 2010 fundet endotoksiner i dialysevæsker fremstillet på anlægget. Agenturets udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP) har udarbejdet anbefalinger, der skal sikre tilstrækkelige leverancer af sådanne dialysevæsker i EU, så længe man i Castlebar er i færd med at indføre foranstaltninger til at fremstille endotoksinfrie væsker.

Hvilke produkter berøres af gennemgangen?

Denne gennemgang berører nogle at de dialysevæsker, der fremstilles på Baxters anlæg i Castlebar. Det drejer sig om følgende: Dianeal, Extraneal og Nutrineal, peritonealdialysevæske, Monosol og en natriumchloridopløsning til hæmodialyse.

Dialysevæsker anvendes hos patienter med nyreproblemer til at rense blodet for affaldsstoffer (såsom urinstof).

Hvad er risikoen ved at blive udsat for endotoksiner?

Endotoksiner er skadelige stoffer (toksiner), der afgives fra bakterier, efter at de er døde. Hvis en patient får medicin, der indeholder endotoksiner, er der risiko for at immunsystemet, kroppens forsvarssystem, reagerer mod endotoksinerne, så der opstår inflammation. Specielt kan endotoksiner i væsker til peritonealdialyse forårsage “aseptisk peritonitis”. Herved forstås inflammation af bughinden (peritoneum), som kan påvirke bughindens evne til at filtrere blodet. Symptomerne på aseptisk peritonitis er uklar væske i dialyseposen, mavesmerter, kvalme, opkastning og undertiden feber. Det kan være nødvendigt at standse dialysen, indtil den aseptiske peritonitis er svundet.

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. Gengivelse af indholdet heri er tilladt med kildeangivelse.

Hvad er baggrunden for den aktuelle undersøgelse?

Agenturet blev i december 2010 gjort opmærksom på tilstedeværelsen af endotoksiner i batcher af Dianeal, Extraneal og Nutrineal fremstillet på anlægget i Castlebar. Dengang konstaterede virksomheden, at den tilgrundliggende årsag til problemet var endotoksinproducerende bakterier i to tanke. Virksomheden tog derfor tankene ud af produktionslinjen. Virksomheden rensede desuden de øvrige tanke og rørsystemer i produktionen.

Trods disse foranstaltninger blev der igen fundet endotoksiner i nye batcher af væsker, der var fremstillet på anlægget. Produktionen af disse væsker på anlægget blev derfor standset. Det blev antaget, at endotoksinerne blev produceret af "biofilm" (lag af indbyrdes sammenhængende bakterier), som er meget modstandsdygtige mod rengøringsprocesser.

Der savnes alternative leverandører af dialysevæsker. Derfor kunne CHMP på daværende tidspunkt ikke tilbagekalde alle de pågældende produkter fra anlægget i Castlebar. Udvalget tilsigtede imidlertid at mindske afhængigheden af anlægget og afgav derfor i januar 2011 anbefalinger for anvendelse af produkter importeret fra fire produktionsanlæg uden for EU (i Canada, USA, Singapore og Tyrkiet). Til sidst blev alle de berørte produkter fra Castlebar trin for trin tilbagekaldt i hele EU.

CHMP har iværksat denne gennemgang for at undersøge endotoksinforureningen til bunds og fremsætte anbefalinger til beskyttelse af folkesundheden og sikring af forsyningerne i fremtiden.

Hvilke konklusioner traf CHMP?

CHMP konkluderede, at den tilgrundliggende årsag til tilstedeværelsen af endotoksiner i de pågældende produktionslinjer var en kombination af flere forskellige faktorer: Uopdagede revner i udstyret kan have givet mulighed for bakterievækst, samtidig med at anlæggets konstruktion og de anvendte rengøringsmetoder kan have tilladt forureningen at sprede sig.

CHMP konstaterede, at der på anlægget i Castlebar er ved at blive indført forbedringer for at sikre endotoksinfrie dialysevæsker. Forbedringerne vedrører anlæggets konstruktion, nye rengøringsprocedurer og bedre testmetoder. Den irske lægemiddelstyrelse vil inspicere anlægget igen i oktober 2011, hvorefter anlægget vil gennemgå en 12-måneders "rekvalificeringsperiode", hvor det regelmæssigt overvåges og produkterne nøje testes. De korrigerende foranstaltninger, der indføres i Castlebar, vil også blive indført på Baxters øvrige fremstillingssteder.

Som led i den fremtidige risikostyringsplan vedtog udvalget, at nye produkter fra CastleBar skal underkastes intensiv overvågning af indberetninger om aseptisk peritonitis i de første måneder efter at være bragt på markedet.

Udvalget vedtog desuden en strategi, der skal sikre tilstrækkelige forsyninger af produkter i EU, hvis problemerne gentager sig. Til dette formål havde CHMP tidligere i løbet af undersøgelsen anbefalet, at de europæiske markedsføringstilladelser for produkterne blev ændret med formel tilføjelse af fremstillingsstederne i Canada, USA, Tyrkiet og Polen.

Hvilke anbefalinger gælder for patienter og ordinerende læger?

- De relevante sundhedspersoner skal fortsat overvåge dialysepatienter for alle bivirkninger, herunder aseptisk peritonitis, og indberette alle formodede tilfælde til virksomheden ved hjælp af indberetningsformularer udleveret af Baxter.

- Patienterne skal kontakte lægen, hvis de har mistanke om at have aseptisk peritonitis eller bemærker relevante symptomer (uklar væske i dialyseposen efter endt dialyse, mavesmerter, kvalme, opkastning og feber).
- Patienter, der ønsker yderligere oplysninger, bør kontakte lægen for at drøfte deres behandling.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 16. december 2011.