EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16. Dezember 2011
EMA/CHMP/768789/2011 Rev.1
EMEA/H/A-31/1290

Fragen und Antworten zu Endotoxinen in Dialyselösungen, die in einer Produktionsanlage von Baxter hergestellt wurden

Ausgang eines Verfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Untersuchung der Produktionsprozesse in der Produktionsanlage der Firma Baxter am Standort in Castlebar, Irland, abgeschlossen. Die Untersuchung erfolgte aufgrund des Nachweises von Endotoxinen in den in dieser Produktionsanlage hergestellten Dialyselösungen im Dezember 2010. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur hat Empfehlungen abgegeben, um eine ausreichende Versorgung der EU mit diesen Dialyselösungen zu gewährleisten, während in Castlebar Maßnahmen getroffen wurden, um die Produktion endotoxinfreier Lösungen zu ermöglichen.

Welche Produkte sind von der Überprüfung betroffen?

Von dieser Überprüfung betroffen sind einige Dialyselösungen, die in der Baxter-Anlage in Castlebar hergestellt werden. Es handelt sich dabei um die peritonealen Dialyselösungen Dianeal, Extraneal und Nutrineal sowie um Monosol und eine Natriumchlorid-Lösung für die Hämodialyse.

Dialyselösungen werden bei Patienten mit Nierenerkrankungen eingesetzt, um deren Blut von Stoffwechselabbauprodukten (wie z. B. Harnstoff) zu reinigen.

Welche Risiken sind mit einer Endotoxinexposition verbunden?

Endotoxine sind gesundheitsschädliche Substanzen (Giftstoffe), die von Bakterien nach deren Absterben freigesetzt werden. Erhält ein Patient ein Medikament, das Endotoxine enthält, besteht die Gefahr, dass sein körpereigenes Abwehrsystem, das Immunsystem, mit einer Entzündung auf das Endotoxin reagiert. So können Endotoxine in peritonealen Dialyselösungen eine aseptische Peritonitis auslösen, d. h. eine Bauchfell-Entzündung, die die Blutfilterung beeinträchtigen kann. Zu den Symptomen einer aseptischen Peritonitis gehören trübes Dialysat (Lösung im Drainagebeutel),

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.

Schmerzen im Unterleib, Übelkeit (Krankheitsgefühl), Erbrechen und manchmal Fieber. Eine aseptische Peritonitis kann den Patienten bis zur Genesung zur Unterbrechung der Dialyse zwingen.

Was ist der Hintergrund der derzeitigen Untersuchung?

Im Dezember 2010 wurde die Behörde über das Vorkommen von Endotoxinen in verschiedenen Chargen von Dianeal, Extraneal und Nutrineal, die in der Produktionsanlage in Castlebar produziert worden waren, informiert. Zu diesem Zeitpunkt wies das Unternehmen in zwei Produktionsbehältern Endotoxin-produzierende Bakterien als Hauptursache der Kontamination nach und entfernte diese Behälter aus der Produktionsstraße. Außerdem reinigte es die anderen an der Produktion beteiligten Behälter und Rohrleitungen.

Trotz dieser Maßnahmen wurden in neuen Produktionschargen dieser Anlage weiterhin Endotoxine nachgewiesen, sodass die Produktion dieser Dialyselösungen an diesem Standort eingestellt werden musste. Es wurde angenommen, dass die Endotoxine von Biofilmen (dünnen Schichten von aneinander haftenden Bakterien) produziert werden, die sehr resistent gegenüber Reinigungsprozessen sind.

Aufgrund des Mangels an genügend alternativen Quellen für Dialyselösungen konnte der CHMP zu jenem Zeitpunkt nicht alle betroffenen Produkte der Anlage in Castlebar zurückrufen. Um aber die Abhängigkeit von der Produktionsstätte zu verringern, gab der Ausschuss im Januar 2011 Empfehlungen für die Anwendung von aus vier außereuropäischen Produktionsstätten (Kanada, USA, Singapur und Türkei) importierten Produkten heraus. Alle betroffenen Produkte aus Castlebar wurden schließlich nach und nach EU-weit zurückgerufen.

Der CHMP startete die aktuelle Überprüfung, um die mit der Endotoxin-Kontamination einhergehenden Probleme vollständig zu untersuchen und Empfehlungen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit und zur Vermeidung zukünftiger Versorgungsengpässe abgeben zu können.

Zu welchen Schlussfolgerungen gelangte der CHMP?

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die Hauptursache für die Endotoxin-Kontamination in den betroffenen Produktionsstraßen in einer Kombination verschiedener Faktoren bestand: Unerkannte Risse an den Gerätschaften könnten das Bakterienwachstum begünstigt, die Konstruktion der Anlage sowie die verwendeten Reinigungsmethoden eine Ausbreitung der Kontamination ermöglicht haben.

Der CHMP stellte fest, dass an der Anlage in Castlebar Verbesserungen vorgenommen werden müssen, um zukünftig die Produktion endotoxinfreier Dialyselösungen zu gewährleisten. Dazu gehören Veränderungen an der Konstruktion der Produktionsanlage, neue Reinigungsverfahren und die Einführung besserer Testmethoden. An die erneute Inspektion der Anlage im Oktober 2011 durch die irische Arzneimittelbehörde wird sich eine 12-monatige Requalifzierungsperiode anschließen, in der die Anlage sorgfältig überwacht und die Produkte strengstens untersucht werden. Die in Castlebar erfolgten Korrekturmaßnahmen werden auch in anderen Produktionsstätten von Baxter zur Anwendung kommen.

Im Rahmen des zukünftigen Risikomanagementplans nahm der Ausschuss (verschiedene) Vorschläge für einen Zeitraum intensiver Überwachung aller Berichte über aseptische Peritonitis während der ersten Monate der Vermarktung neuer Produkte aus Castlebar an.

Außerdem nahm der Ausschuss eine Strategie an, um eine ausreichende Versorgung mit Produkten in der EU sicherzustellen, falls in Zukunft erneut Probleme auftreten sollten. Um dies zu erleichtern, hatte der CHMP bereits früher während der Untersuchung Empfehlungen ausgesprochen, nach denen Produktionsstätten in Kanada, den USA, der Türkei und Polen ausdrücklich in die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Produkte in Europa eingeschlossen wurden.

Wie lauten die Empfehlungen für die Patienten und verschreibenden Ärzte?

- Die im Gesundheitswesen Beschäftigten sollten Dialysepatienten weiterhin in Bezug auf unerwünschte Ereignisse wie z. B. eine aseptische Peritonitis überwachen und alle Verdachtsfälle mit den von Baxter zur Verfügung zu stellenden Berichtsformularen an das Unternehmen melden.
- Patienten, die vermuten, eine aseptische Peritonitis zu haben, oder entsprechende Symptome bei sich feststellen (trübes Dialysat, Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber), sollten ihren Arzt aufsuchen.
- Bei Fragen sollen sich die Patienten an ihren Arzt wenden, um die Behandlungsstrategie zu erörtern.

Eine Entscheidung der Europäischen Kommission erging am 16. Dezember 2011.