EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kysymyksiä ja vastauksia endotoksiineista, joita on löydetty Baxterin tuotantolaitoksessa valmistetuista dialyysinesteistä

Direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukaisen arviointimenettelyn tulos

Euroopan lääkevirasto on saanut Baxterin tuotantolaitoksen tuotantoprosessien tutkinnan päätökseen. Tuotantolaitos sijaitsee Castlebarissa Irlannissa. Tutkinta aloitettiin, kun laitoksessa valmistetuista dialyysinesteistä löydettiin endotoksiineja joulukuussa 2010. Viraston lääkevalmistekomitea (CHMP) on saanut valmiiksi suositukset sen varmistamiseksi, että näitä dialyysinesteitä saadaan Euroopan unionissa riittävästi sillä aikaa kun Castlebarissa toteutetaan tarvittavat toimenpiteet, jotta siellä valmistettavat nesteet eivät enää sisältäisi endotoksiineja.

Mitä lääkevalmisteita arvioitiin?

Tämä arviointi koski joitakin Baxter-lääkeyhtiön Castlebarin tuotantolaitoksessa valmistettuja dialyysinesteitä. Niitä ovat Dianeal-, Extraneal- ja Nutrineal-nesteet peritoneaalidialyysia varten sekä Monosol ja eräs natriumkloridiliuos hemodialyysia varten.

Dialyysinesteitä käytetään munuaisongelmista kärsivien potilaiden hoidossa. Niiden avulla poistetaan kuona-aineita (kuten virtsa-aineita) verestä.

Millaisia riskejä endotoksiineille altistumiseen liittyy?

Endotoksiinit ovat haitallisia aineita (toksiineja), joita vapautuu kuolleista bakteereista. Jos potilas saa lääkettä, joka sisältää endotoksiineja, on olemassa riski, että immuunijärjestelmä eli elimistön puolustusmekanismi reagoi endotoksiineihin ja aiheuttaa tulehduksen. Etenkin peritoneaalidialyysissa käytettävissä nesteissä olevat endotoksiinit saattavat aiheuttaa aseptisen peritoniitin eli vatsakalvon tulehduksen, joka saattaa vaikuttaa siihen, miten se suodattaa verta. Aseptisen peritoniitin oireita ovat ulosvalutettavan dialyysinesteen sameus, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu ja joskus kuumeilu. Aseptisen peritoniitin vuoksi potilaan saattaa täytyä lopettaa dialyysi siihen saakka, kunnes peritoniitti on parantunut.

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.

Miksi tämä tutkinta aloitettiin?

Virastolle ilmoitettiin joulukuussa 2010, että tietyistä Castlebarin tuotantolaitoksessa valmistetuista Dianeal-, Extraneal- ja Nutrineal-eristä oli löytynyt endotoksiineja. Tuolloin yhtiö jäljitti ongelman syyksi endotoksiineja tuottavat bakteerit, joita löytyi kahdesta säiliöstä, ja poisti säiliöt tuotantolinjalta. Lisäksi yhtiö puhdisti muutkin tuotantoon käytettävät säiliöt ja putket.

Näistä toimista huolimatta endotoksiineja havaittiin edelleen tuotantolaitoksessa valmistetuissa uusissa neste-erissä. Tämän vuoksi näiden nesteiden valmistus kyseisessä tuotantolaitoksessa lopetettiin. Oletettiin, että endotoksiineja tuottivat biofilmit (toisiinsa kiinnittyvät bakteerikerrokset), jotka ovat hyvin vastustuskykyisiä puhdistusprosesseille.

Koska vaihtoehtoisia dialyysinesteitä ei ollut riittävästi, lääkevalmistekomitea ei voinut tuolloin vetää kaikkia Castlebarin tuotantolaitoksessa valmistettuja saastuneita tuotteita pois markkinoilta. Komitea päätti kuitenkin vähentää riippuvuutta tästä tuotantolaitoksesta ja antoi tammikuussa 2011 suositukset sellaisten tuotteiden käyttämiseksi, joita tuodaan Euroopan unioniin neljästä unionin ulkopuolella sijaitsevasta tuotantolaitoksesta (Kanadasta, Yhdysvalloista, Singaporesta ja Turkista). Kaikki Castlebarissa valmistetut saastuneet lääkevalmisteet vedettiin vaiheittain pois markkinoilta Euroopan unionin alueella.

Lääkevalmistekomitea käynnisti tämän tutkinnan selvittääkseen endotoksiinikontaminaation liittyvät ongelmat kokonaan ja antaakseen suosituksia kansanterveyden suojelemiseksi ja tulevien toimitusvaikeuksien ehkäisemiseksi.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Lääkevalmistekomitea katsoi, että endotoksiinien löytyminen saastuneista tuotantolinjoista johtui monesta tekijästä: laitteistoissa huomaamatta jääneet halkeamat ovat voineet mahdollistaa bakteerien kasvun, ja kontaminaation leviäminen on voinut olla mahdollista laitoksen rakenteen ja käytettyjen puhdistusmenetelmien vuoksi.

Lääkevalmistekomitea totesi, että Castlebarin tuotantolaitoksella tehdään parhaillaan parannuksia sen varmistamiseksi, että tulevaisuudessa voidaan valmistaa endotoksiinittomia dialyysinesteitä. Parannuksia ovat esimerkiksi laitoksen rakenteen muutokset, uudet puhdistusmenetelmät ja parempien testausmenetelmien käyttöönotto. Irlannin lääkevirasto tarkastaa laitoksen uudestaan lokakuussa 2011, minkä jälkeen alkaa 12 kuukauden pituinen ”laadun uudelleenhyväksynnän” ajanjakso. Sen aikana laitosta seurataan tarkkaan ja lääkevalmisteet testataan perusteellisesti. Castlebarissa toteutettuja parannustoimia tehdään myös muissa Baxterin tuotantolaitoksissa.

Osana tulevaa riskinhallintasuunnitelmaa komitea hyväksyi ehdotukset tehostetun seurannan ajanjaksosta. Tämä tarkoittaa sitä, että uusien Castlebarissa valmistettujen lääkevalmisteiden ensimmäisten myyntikuukausien aikana aseptisesta peritoniitista mahdollisesti tehdyt ilmoitukset tutkitaan erityisen tarkkaan.

Lisäksi komitea hyväksyi strategian, jonka avulla varmistetaan näiden lääkevalmisteiden saanti Euroopan unionissa mahdollisten tulevien ongelmien varalta. Tätä varten lääkevalmistekomitea oli jo aiemmin tutkinnan aikana antanut suosituksia Kanadassa, Yhdysvalloissa, Turkissa ja Puolassa sijaitsevien tuotantolaitosten sisällyttämisestä virallisesti lääkevalmisteiden myyntilupiin Euroopassa.

Mitä suosituksia annetaan lääkevalmisteen määrääjille ja potilaille?

- Terveydenhoitoalan ammattilaisten on jatkettava dialyysipotilaiden seurantaa haittavaikutusten, esimerkiksi aseptisen peritoniitin, varalta ja ilmoitettava kaikki epäilyt Baxterille ilmoituslomakkeilla, jotka yhtiö toimittaa.
- Potilaiden, jotka epäilevät kärsivänsä aseptisesta peritoniitista tai huomaavat siihen viittaavia oireita (ulosvalutettavan dialyysinesteen sameutta, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja joskus kuumeilua), on otettava yhteyttä lääkäriinsä.
- Jos potilailla on kysyttävää, heidän tulee ottaa yhteyttä lääkäriinsä hoidosta keskustelemiseksi.

Euroopan komissio teki asiasta päätöksen 16. joulukuuta 2011.