EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 décembre 2011
EMA/CHMP/768789/2011 rév1
EMEA/H/A-31/1290

Questions et réponses relatives à des endotoxines dans des solutions pour dialyse fabriquées dans l'unité de production de Baxter

Résultat d'une procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée

L'Agence européenne des médicaments a terminé une enquête sur les procédés de fabrication, menée dans l'usine de Baxter à Castlebar en Irlande. L'enquête fait suite à la détection, en décembre 2010, d'endotoxines dans les solutions pour dialyse produites sur ce site. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a finalisé des recommandations pour assurer un approvisionnement adéquat pour ces solutions pour dialyse dans l'UE, tandis que des mesures sont mises en place à Castlebar pour permettre la production de solutions exemptes d'endotoxines.

Quels sont les produits concernés par l'examen?

Les produits concernés par cet examen sont certaines des solutions pour dialyse fabriquées dans l'unité de production de Baxter à Castlebar, notamment Dianeal, Extraneal et Nutrineal, solutions pour dialyse péritonéale, Monosol et une solution de chlorure de sodium pour hémodialyse.

Les solutions pour dialyse sont utilisées chez les patients qui ont des problèmes de reins, pour les aider à éliminer les déchets de l'organisme (comme l'urée) présents dans le sang.

Quels sont les risques d'une exposition à des endotoxines?

Les endotoxines sont des substances nocives (toxines) libérées par des bactéries après leur mort. Si un patient reçoit un médicament contenant des endotoxines, il y a un risque que le système immunitaire (le mécanisme de défense du corps) réagisse contre les endotoxines et provoque une inflammation. Plus précisément, des endotoxines présentes dans des solutions utilisées pour la dialyse péritonéale peuvent provoquer une «péritonite aseptique» une inflammation du péritoine, pouvant modifier la façon dont ce dernier filtre le sang. Les symptômes de la péritonite aseptique sont un effluent (solution dans la poche de drainage) trouble, des douleurs abdominales, des nausées (sensation de malaise), des vomissements et parfois de la fièvre. La péritonite aseptique peut forcer le patient à interrompre la dialyse jusqu'à ce que l'inflammation soit résorbée.

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.

Quel est le contexte de la présente enquête?

L'Agence a été avertie de la présence d'endotoxines dans des lots de Dianeal, Extraneal et Nutrineal produits dans l'usine de Castlebar, en décembre 2010. La société a alors identifié des bactéries productrices d'endotoxines dans deux réservoirs comme étant à l'origine du problème et a retiré les réservoirs de la chaîne de production. Elle a également nettoyé les autres réservoirs et les tuyauteries utilisés pour la production.

Malgré ces mesures, des endotoxines ont encore été détectées dans de nouveaux lots de solutions produits dans l'établissement, entraînant l'arrêt de la fabrication de ces solutions sur le site. Il a été supposé que les endotoxines étaient produites par des «biofilms» (couches de bactéries qui adhèrent les unes aux autres), qui sont très résistants aux procédés de nettoyage.

En raison de l'insuffisance d'autres sources de solutions pour dialyse, le CHMP n'a pas pu rappeler tous les produits touchés provenant du site de Castlebar à ce moment-là. Le comité a cependant cherché à réduire la dépendance de l'unité de production concernée et a émis, en janvier 2011, des recommandations d'utiliser des produits importés de quatre sites de production situés en dehors de l'UE (au Canada, aux États-Unis, à Singapour et en Turquie). Tous les produits touchés provenant du site de Castlebar ont finalement été rappelés par étapes successives dans l'ensemble de l'UE.

Le CHMP a procédé au présent examen pour enquêter sur la totalité des problèmes liés à la contamination par des endotoxines et pour formuler des recommandations visant à contribuer à la protection de la santé publique et à prévenir de futures insuffisances d'approvisionnement.

Quelles sont les conclusions du CHMP?

Le CHMP a conclu que la cause profonde de la présence d'endotoxines dans les chaînes de production touchées était une combinaison de plusieurs facteurs: des fissures non détectées dans les équipements ont pu permettre le développement de bactéries, alors que la conception de l'usine et les méthodes de nettoyage utilisées ont pu permettre l'extension de la contamination.

Le CHMP a noté que des améliorations sont apportées à l'usine de Castlebar, afin d'assurer la production future de solutions pour dialyse exemptes d'endotoxines. Ces améliorations comprennent des modifications dans la conception de l'usine, de nouveaux schémas de nettoyage et l'introduction de méthodes de tests plus performantes. L'agence irlandaise des médicaments effectuera une nouvelle inspection de l'unité de production en octobre 2011, à la suite de laquelle l'usine sera soumise à une «période de requalification» de 12 mois, pendant laquelle elle sera soigneusement surveillée et les produits seront soumis à des tests rigoureux. Les mesures correctives mises en œuvre à Castlebar seront également appliquées à d'autres sites de fabrication de Baxter.

Dans le futur plan de gestion des risques, le comité a adopté des propositions pour une période de surveillance étroite de toute notification de péritonite aseptique pendant les premiers mois de la commercialisation des nouveaux produits provenant du site de Castlebar.

Le comité a également adopté une stratégie visant à assurer un approvisionnement adéquat dans l'UE en cas de réapparition de problèmes à l'avenir. Pour faciliter cette mesure, le CHMP a émis, précédemment au cours de l'enquête, des recommandations pour inclure formellement les sites de fabrication localisés au Canada, aux États-Unis, en Turquie et en Pologne, dans les autorisations de mise sur le marché des produits en Europe.

Quelles sont les recommandations pour les patients et les prescripteurs?

- Les professionnels de santé doivent poursuivre la surveillance des patients dialysés pour détecter tous les événements indésirables, notamment une péritonite aseptique, et pour informer la société de toute suspicion de cas, en utilisant les formulaires de notification qui seront fournis par Baxter.
- Les patients qui pensent avoir une péritonite aseptique ou qui remarquent l'un des symptômes correspondants (effluent trouble dans la poche de drainage à la fin de la dialyse, douleurs abdominale, nausées, vomissements et fièvre) doivent contacter leur médecin.
- Les patients qui se posent des questions doivent contacter leur médecin pour discuter de leur traitement.

La Commission européenne a publié une décision, le 16 décembre 2011.