



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 december 2011
EMA/CHMP/768789/2011 herz.1
EMA/H/A-31/1290

Vragen en antwoorden over endotoxinen in dialyseoplossingen bij een productiefaciliteit van Baxter

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft een onderzoek naar de productieprocessen in de fabriek van Baxter in Castlebar, Ierland, voltooid. Het onderzoek vond plaats nadat in december 2010 endotoxinen waren gevonden in dialyseoplossingen die in deze fabriek waren geproduceerd. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA heeft de adviezen afgerond die ertoe moeten leiden dat in de EU voldoende dialyseoplossingen verkrijgbaar zijn gedurende de tijd dat in Castlebar maatregelen worden genomen om de productie van oplossingen zonder endotoxinen mogelijk te maken.

Om welke producten gaat het bij deze beoordeling?

De producten waar het bij deze beoordeling om gaat, zijn enkele dialyseoplossingen die in de fabriek van Baxter in Castlebar worden geproduceerd. Deze producten zijn: Dianeal, Extraneal en Nutrineal oplossingen voor peritoneale dialyse; Monosol en een natriumchloride-oplossing voor hemodialyse.

Dialyseoplossingen worden bij patiënten met nierproblemen gebruikt om afvalstoffen (zoals ureum) uit het bloed te verwijderen.

Wat zijn de risico's van blootstelling aan endotoxinen?

Endotoxinen zijn schadelijke stoffen (toxinen) die vrijkomen uit bacteriën die zijn doodgegaan. Als een patiënt een geneesmiddel krijgt dat endotoxinen bevat, is er kans dat het immuunsysteem (het verdedigingsmechanisme van het lichaam) op de endotoxinen reageert en een ontsteking veroorzaakt. Met name endotoxinen in oplossingen die voor peritoneale dialyse worden gebruikt, kunnen een 'aseptische peritonitis' veroorzaken; dit is een ontsteking van het buikvlies (peritoneum), die invloed kan hebben op de manier waarop het buikvlies het bloed filtert. Verschijnselen van aseptische peritonitis zijn troebel effluent (de oplossing in de drainagezak), buikpijn, misselijkheid, braken en soms koorts. Aseptische peritonitis kan ertoe leiden dat de patiënt met de dialyse moet stoppen, totdat de ontsteking is verdwenen.



Wat is de achtergrond van het huidige onderzoek?

In december 2010 werd het EMA ervan in kennis gesteld dat er endotoxinen zaten in partijen Dianeal, Extraneal en Nutrineal die in de fabriek in Castlebar waren geproduceerd. Volgens het bedrijf was de onderliggende oorzaak van het probleem dat in twee tanks endotoxine-producerende bacteriën zaten; het bedrijf haalde deze tanks uit de productielijn. Tevens werden de andere tanks en leidingen gereinigd die bij de productie werden gebruikt.

Ondanks deze maatregelen werden toch weer endotoxinen ontdekt in nieuwe partijen oplossingen die in de fabriek waren geproduceerd, waardoor de productie van deze oplossingen in de fabriek werd stilgelegd. Men dacht dat de endotoxinen werden geproduceerd door 'biofilms' (lagen van aan elkaar plakende bacteriën) die uiterst resistent zijn voor de reinigingsprocessen.

Omdat er onvoldoende alternatieve bronnen voor dialyseoplossingen waren, kon het CHMP op dat moment niet alle producten terugroepen die in de fabriek in Castlebar waren geproduceerd. Het CHMP wilde de afhankelijkheid van deze fabriek echter verminderen en adviseerde in januari 2011 om oplossingen uit vier productielocaties buiten de EU (in Canada, de VS, Singapore en Turkije) te gebruiken. De besmette producten uit Castlebar werden uiteindelijk allemaal gefaseerd teruggeroepen uit de hele EU.

Het CHMP zette de huidige beoordeling in gang om alle problemen die met de endotoxine-besmetting verband houden grondig te onderzoeken en adviezen op te stellen om de volksgezondheid te beschermen en om te voorkomen dat er in de toekomst een tekort aan de oplossingen zou zijn.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP concludeerde dat de onderliggende oorzaak van de aanwezigheid van endotoxinen in de besmette productielijnen uit een combinatie van factoren bestond: niet-ontdekte scheurtjes in de apparatuur zouden tot de groei van bacteriën hebben geleid, terwijl het ontwerp van de fabriek en de gebruikte reinigingsmethoden het mogelijk zouden hebben gemaakt dat de besmetting zich verspreidde.

Het CHMP constateerde dat in de fabriek in Castlebar verbeteringen worden aangebracht om te waarborgen dat in de toekomst endotoxine-vrije dialyseoplossingen kunnen worden geproduceerd. Hiertoe behoren veranderingen van het ontwerp van de fabriek, nieuwe reinigingsregimes en de invoer van verbeterde testmethoden. Het Ierse geneesmiddelenbureau inspecteert de fabriek in oktober 2011 opnieuw, waarna die een 'herkwalificatieperiode' van 12 maanden zal ingaan; in deze periode zal de fabriek nauwgezet wordt gemonitord en worden de producten streng getest. De verbeteringsmaatregelen die in Castlebar worden genomen zullen ook voor andere productielocaties van Baxter gelden.

Als onderdeel van het toekomstige risicobeheersplan ging het Comité akkoord met de voorstellen voor een periode van intensieve monitoring van eventuele meldingen van aseptische peritonitis gedurende de eerste maanden nadat nieuwe oplossingen uit Castlebar in de handel zijn gekomen.

Het Comité stelde ook een strategie vast die ertoe moet leiden dat in de EU voldoende oplossingen kunnen worden geleverd, mochten zich in de toekomst weer problemen voordoen. Hiertoe had het Comité al eerder tijdens het onderzoek geadviseerd om de productielocaties in Canada, de VS, Turkije en Polen formeel op te nemen in de Europese handelsvergunningen van de producten.

Wat zijn de adviezen voor patiënten en voorschrijvers?

- Zorgwerkers dienen door te gaan met het monitoren van dialysepatiënten op bijwerkingen, waaronder aseptische peritonitis, en het melden van verdachte gevallen aan het bedrijf middels de meldingsformulieren die door Baxter worden verstrekt.
- Patiënten die vermoeden dat ze aseptische peritonitis hebben of die relevante symptomen (troebel effluent in de drainagezak na afloop van de dialyse, buikpijn, misselijkheid, braken en koorts) bemerken, dienen contact met hun arts op te nemen.
- Patiënten die vragen hebben, dienen contact met hun arts op te nemen om hun behandeling te bespreken.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 16 december 2011 gepubliceerd.