EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Frågor och svar om endotoxiner i dialyslösningar som tillverkas vid Baxters tillverkningsenhet

Resultat av ett förfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse

Europeiska läkemedelsmyndigheten har avslutat en undersökning av tillverkningsprocesserna vid Baxters tillverkningsenhet i Castlebar, Irland. Undersökningen är föranledd av upptäckten i december 2010 av endotoxiner i dialyslösningar som tillverkas vid enheten. Myndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) har slutfört sina rekommendationer för att säkerställa en adekvat tillgång till dessa dialyslösningar inom EU samtidigt som åtgärder sätts in i Castlebar för att möjliggöra tillverkningen av endotoxinfria lösningar.

Vilka produkter påverkas av granskningen?

De produkter som påverkas av denna granskning är vissa av de dialyslösningar som tillverkas vid Baxters enhet i Castlebar. I dessa ingår: Dianeal, Extraneal och Nutrineal lösningar för peritonealdialys, Monosol och en natriumkloridlösning för hemodialys.

Dialyslösningar används av patienter med njurproblem för att rena blodet från avfallsämnen (såsom urinämne).

Vilka risker innebär exponering för endotoxiner?

Endotoxiner är skadliga substanser (toxiner, gifter) som frisätts av bakterier som har dött. Om en patient får ett läkemedel som innehåller endotoxiner så riskerar immunsystemet, kroppens försvarsmekanism, att reagera på endotoxinerna med inflammation som följd. I synnerhet kan endotoxiner i lösningar som används för peritonealdialys orsaka ”aseptisk peritonit”, en inflammation i peritoneum som kan påverka hur det filtrerar blodet. I symtomen på aseptisk peritonit ingår grumlig förorening (lösningen i uppsamlingspåsen), buksmärta, illamående, kräkningar och ibland feber. Vid aseptisk peritonit kan patienten bli tvungen att avbryta dialysen tills symtomen har försvunnit.

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.

Vilken är bakgrunden till den aktuella undersökningen?

Myndigheten upplystes i december 2010 om närvaron av endotoxiner i satser av Dianeal, Extraneal och Nutrineal som hade tillverkats vid enheten i Castlebar. Vid denna tidpunkt fastställde företaget att grundorsaken till problemet var endotoxininnehållande bakterier i två behållare och avlägsnade dessa från produktionslinjen. Företaget rengjorde dessutom de andra behållarna och rörverk som ingick i produktionen.

Trots dessa åtgärder kunde endotoxiner fortfarande spåras i nya satser av lösningar som tillverkades vid enheten, vilket ledde till att tillverkningen av dessa lösningar avbröts vid enheten. Det antogs att endotoxinerna producerades av ”biofilm” (lager av bakterier som fäster vid varandra), vilka är mycket motståndskraftiga mot rengöringsprocesser.

Då det inte fanns tillräckligt med alternativa källor till dialyslösningar kunde inte CHMP återkalla alla påverkade produkter från enheten i Castlebar vid denna tid. Kommittén avsåg dock att minska beroendet av enheten och utfärdade rekommendationer i januari 2011 för användning av produkter som importeras från fyra produktionsenheter utanför EU (i Kanada, USA, Singapore och Turkiet). Slutligen återkallades alla påverkade produkter från Castlebar med ett stegvist förfarande inom EU.

CHMP inledde den aktuella granskningen för att fullständigt undersöka problemen förknippade med endotoxinkontaminering och för att utfärda rekommendationer till skydd för folkhälsan och förebygga framtida försörjningsbrist.

Vilka slutsatser drar CHMP?

CHMP drog slutsatsen att grundorsaken till närvaron av endotoxiner i de påverkade produktionslinjerna var en kombination av faktorer: oupptäckta sprickor i utrustning som kan ha tillåtit bakteriväxt, samtidigt som utformningen av enheten och rengöringsmetoderna kan ha tillåtit kontamineringen att sprida sig.

CHMP konstaterade att förbättringar för närvarande utförs på enheten i Castlebar för att säkra framtida produktion av endotoxinfria dialyslösningar. Dessa omfattar ändrad utformning av enheten, nya rengöringsmetoder och införandet av förbättrade testmetoder. Den irländska läkemedelsmyndigheten kommer att inspektera enheten igen i oktober 2011, vilket kommer att följas av en 12 månaders ”återkvalificeringsperiod” då enheten kommer att noggrant övervakas och produkterna genomgå rigorösa tester. De korrigerande åtgärderna i Castlebar kommer även att tillämpas på Baxters andra tillverkningsplatser.

Som del av den framtida riskhanteringsplanen antog kommittén förslag till en period av intensiv övervakning av alla rapporter om aseptisk peritonit under de första månadernas försäljning av nya produkter från Castlebar.

Kommittén antog dessutom en strategi för att säkerställa tillräcklig försörjning av produkter inom EU om problemen skulle återkomma. För att underlätta detta hade CHMP tidigare under undersökningen utfärdat rekommendationer om att formellt innefatta produktionsplatserna i Kanada, USA, Turkiet och Polen i produkternas godkännanden för försäljning i Europa.

Vilka är rekommendationerna för patienter och förskrivare?

- Vårdpersonalen ska fortsätta övervaka dialyspatienter beträffande alla oönskade händelser, såsom aseptisk peritonit, och rapportera alla misstänkta fall till företaget med de rapporteringsformulär som kommer att tillhandahållas av Baxter.

- Patienter som misstänker att de har aseptisk peritonit eller märker av några relevanta symtom (grumlig förorening i uppsamlingspåsen vid slutet av dialysen, buksmärta, illamående, kräkningar och feber) bör kontakta läkare.
- Patienter som har frågor bör tala med läkare eller apotekspersonal för att diskutera sin behandling.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 16 december 2011.