



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 January 2011
EMA/48881/2011

Questions and answers on endotoxins in dialysis solutions produced at Baxter manufacturing plant

In December 2010 healthcare professionals in the EU were advised that a small proportion of certain Baxter peritoneal dialysis solutions (Dianeal, Extraneal and Nutrineal) could potentially contain endotoxins which may lead to adverse reactions in some patients. A recall of the affected products was not possible as replacements were not available; therefore the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) issued advice to healthcare professionals on how to manage patients using these products.

Baxter has now informed the Agency that the problem is wider than previously thought and that it cannot guarantee the production of endotoxin-free products from a production line at its Castlebar plant in Ireland. In order to avoid shortages of these products in the EU, the CHMP is working with Baxter on their plans to import equivalent products from other production sites outside the EU (USA, Canada, Singapore and Turkey). The Committee is updating the recommendations it gave in December 2010¹ and, at the request of the European Commission, has started an in-depth review² of the manufacturing processes at the affected plant.

What products are affected?

Baxter's Castlebar plant produces dialysis solutions, which are used in patients with kidney problems. The products affected include Dianeal, Extraneal and Nutrineal solutions for peritoneal dialysis and Monosol and a sodium chloride solution for haemodialysis.

What are the risks of exposure to endotoxins?

Endotoxins are harmful substances (toxins) released from bacteria after they have died. If a patient receives a medicine that contains endotoxins, there is a risk that the immune system, the body's defence mechanism, will react against the endotoxins and cause inflammation. In particular, endotoxins in solutions used in peritoneal dialysis can cause 'aseptic peritonitis', an inflammation of the peritoneum that affects the way it filters the blood. Symptoms of aseptic peritonitis include cloudy effluent (the solution in the drainage bag), abdominal pain, nausea (feeling sick), vomiting and sometimes fever. Aseptic peritonitis can force the patient to stop dialysis until it is resolved.

¹ The questions and answers document published in December 2010 can be found [here](#).

² Procedure under Article 31 Directive 2001/83/EC as amended.



What is the background to the current investigation?

In December 2010, the Agency was made aware of the presence of endotoxins in batches of Dianeal, Extraneal and Nutrineal made in the Castlebar plant in Ireland. At the time, the company identified endotoxin-producing bacteria in two tanks as the root cause of the problem and removed them from the production process. It also cleaned the other tanks and pipework involved in the production.

The Agency has since been informed that, despite these measures, endotoxins were detected in new batches of solutions produced at the plant. At the CHMP's January 2011 meeting, the company informed the Committee that it believed that the endotoxins were being produced by 'biofilms' (layers of bacteria that adhere to each other), which are very resistant to cleaning processes.

While the CHMP is carrying out its in-depth investigation and until production of new unaffected peritoneal dialysis solutions can be restarted, the CHMP is giving recommendations to help ensure that patients continue to receive appropriate treatments.

What are the recommendations of the CHMP?

The CHMP underlined its recommendations made in December 2010 that the company should continue its increased monitoring for reports of aseptic peritonitis for batches that are already on the market. The CHMP also noted that the root cause of the presence of endotoxins needs to be identified and urgent action taken to rectify the problem.

The Committee considered that peritoneal dialysis solutions can be imported into the EU while there is a shortfall in the supply of unaffected solutions from the Castlebar plant. The company will make available comparable products from outside the EU (USA, Canada, Singapore and Turkey). These alternative solutions have the same characteristics as the EU products with minor differences. The Committee also recommended that use of the solutions manufactured at the production line at Castlebar should be minimised as far as possible and that further safeguards be introduced into the procedures used for testing batches.

The Committee recommended that the company communicate with healthcare professionals to inform them of the products that will be available and to provide guidance on use of existing products on the market and all the necessary information and training they need to switch their patients to the new products.

What is being done to solve the problem at the Castlebar site?

Baxter is replacing the majority of components of the manufacturing process at the Castlebar plant to ensure that unaffected solutions can be produced as soon as possible. This process will take place over the coming months. The company will also implement other measures according to the outcome of the CHMP review and the ongoing inspection by authorities in Ireland.

What are the recommendations for patients and prescribers?

- Healthcare professionals are informed that, over the next few weeks, patients may need to be switched to imported products manufactured outside the EU. Healthcare professionals and patients will receive information on the new products, explaining any differences with their usual products and how to prioritise and use them.
- Healthcare professionals are reminded to continue to look out for any signs and symptoms of aseptic peritonitis in their patients and provide appropriate treatment.

- Healthcare professionals should report any suspected cases of aseptic peritonitis to the company using reporting forms that will be provided by Baxter.
- Patients who suspect they have aseptic peritonitis or notice any symptoms that suggest that they are developing peritonitis should contact their doctor.
- Patients who have any questions should contact their doctors to discuss their treatment.

What will happen next?

Once finalised, the Agency will communicate on the outcome of the CHMP's full review of the Baxter manufacturing plant. Should there be a need for further interim recommendations while the assessment is ongoing these will be made public by the Agency. The EU regulatory system is intensively monitoring this issue on a continuous basis.

7 Westferry Circus Canary Wharf ● ● ● Londra E14 4HB Regno Unito

Telefono +44 (0) 20 7418 8400 Fax +44 (0) 20 7418 8416

E-mail del sito web www.ema.europa.eu info@ema.europa.eu Un'agenzia dell'Unione europea

© Agenzia Europea dei Medicinali, 2011. La riproduzione è autorizzata con citazione della fonte.

21 gennaio 2011

EMA/48881/2011

Domande e risposte sul endotossine nelle soluzioni di dialisi prodotta nella fabbrica di produzione di Baxter

Nel dicembre 2010 gli operatori sanitari nella UE sono stati avvisati che una piccola parte di alcune soluzioni di dialisi peritoneale Baxter (Dianeal, Extraneal e Nutrineal) potrebbero potenzialmente contenere endotossine che possono portare a reazioni avverse in alcuni pazienti. Un richiamo dei prodotti interessati non è stato possibile in quanto sostituzioni non erano disponibili, per cui il Comitato dell'Agenzia per i medicinali per uso umano (CHMP) ha emesso un avviso per gli operatori sanitari su come gestire i pazienti che usano questi prodotti.

Baxter ha ora informato l'Agenzia che il problema è più ampio di quanto si pensasse e che essa non può garantire la produzione di prodotti endotossina-free da una linea di produzione presso lo stabilimento di Castlebar in Irlanda. Al fine di evitare carenze di tali prodotti nella UE, il CHMP sta lavorando con Baxter sui loro piani per importare prodotti equivalenti di altri siti di produzione al di fuori dell'UE (USA, Canada, Singapore e Turchia). Il Comitato sta aggiornando le raccomandazioni che ha dato nel mese di dicembre 20.101 e, su richiesta della Commissione europea, ha avviato un approfondito review² dei processi produttivi dello stabilimento interessato.

Quali prodotti sono interessati?

Impianto di Castlebar Baxter produce soluzioni di dialisi, che sono usati in pazienti con problemi renali. I prodotti interessati sono Dianeal, Extraneal Nutrineal e soluzioni per dialisi peritoneale e MonoSol e una soluzione di cloruro di sodio per l'emodialisi.

Quali sono i rischi di esposizione alle endotossine?

Endotossine sono sostanze nocive (tossine) rilasciato da batteri dopo che sono morte. Se un paziente riceve un farmaco che contiene endotossine, vi è il rischio che il sistema immunitario, il meccanismo di difesa dell'organismo, reagisce contro le endotossine e causare infiammazione. In particolare, le endotossine nelle soluzioni utilizzate in dialisi peritoneale possono causare la 'peritonite asettica', una infiammazione del peritoneo che colpisce il modo in cui filtra il sangue. I sintomi della peritonite asettica includono effluente torbido (la soluzione nella sacca di raccolta), dolore addominale, nausea (malessere), vomito e talvolta febbre. peritonite asettica può costringere il paziente a smettere di dialisi fino a quando non viene risolto.

1 Le domande e le risposte documento pubblicato nel dicembre 2010 possono essere trovate qui.

2 Procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

Domande e risposte sul endotossine nelle soluzioni di dialisi prodotte a Baxter

Impianto di fabbricazione

EMA/48881/2011 Pagina 2 / 3

Qual è il contesto in cui l'indagine in corso?

Nel dicembre del 2010, l'Agenzia è stata informata della presenza di endotossine in partite di Dianeal, Extraneal e Nutrineal nello stabilimento in Irlanda Castlebar. Al momento, la società individuati batteri che producono endotossine in due serbatoi come la causa

principale del problema e rimossi dal loro processo produttivo. E anche pulito gli altri serbatoi e le tubazioni coinvolti nella produzione.

L'Agenzia da allora è stato informato che, nonostante queste misure, le endotossine sono stati rilevati in nuovi lotti di soluzioni prodotte nello stabilimento. Al CHMP gennaio 2011 incontro la società ha informato la commissione di ritenere che le endotossine venivano prodotte da 'biofilm' (livelli di batteri che aderiscono l'uno all'altro), che sono molto resistenti ai processi di pulizia.

Mentre il CHMP sta svolgendo l'indagine in profondità e fino a quando la produzione di nuove soluzioni inalterata la dialisi peritoneale può essere riavviato, il CHMP sta dando raccomandazioni per contribuire a garantire che i pazienti continuano a ricevere cure appropriate.

Quali sono le raccomandazioni del CHMP?

Il CHMP ha sottolineato la propria raccomandazioni formulate nel dicembre 2010 che la società dovrebbe continuare il controllo aumentato per casi di peritonite asettica per le partite che si trovano già sul mercato. Il CHMP ha inoltre osservato che la causa principale della presenza di endotossine ha bisogno di essere individuati e misure urgenti adottate per risolvere il problema.

Il comitato ha ritenuto che le soluzioni di dialisi peritoneale possono essere importati nella UE mentre c'è un deficit nella fornitura di soluzioni inalterato dalla pianta Castlebar. L'azienda metterà a disposizione prodotti analoghi provenienti da paesi terzi (Stati Uniti, Canada, Singapore e Turchia). Queste soluzioni alternative hanno le stesse caratteristiche dei prodotti dell'UE con lievi differenze. Il Comitato ha inoltre raccomandato che l'uso delle soluzioni prodotte alla linea di produzione a Castlebar dovrebbe essere ridotto al minimo, per quanto possibile e ulteriori misure di salvaguardia da introdurre nelle procedure utilizzate per le prove batch.

Il Comitato ha raccomandato che l'azienda di comunicare con gli operatori sanitari per informarli dei prodotti che saranno disponibili e di fornire istruzioni sull'uso dei prodotti esistenti sul mercato e tutte le informazioni necessarie e la formazione di cui hanno bisogno per passare i loro pazienti per i nuovi prodotti.

Cosa si sta facendo per risolvere il problema presso il sito Castlebar?

Baxter è sostituire la maggior parte dei componenti del processo di produzione presso lo stabilimento di Castlebar per garantire che le soluzioni inalterato può essere prodotto il più presto possibile. Questo processo avrà luogo nei prossimi mesi. La società sarà inoltre attuare altre misure a seconda dell'esito della revisione del CHMP e l'ispezione in corso da parte delle autorità in Irlanda.

Quali sono le raccomandazioni per i pazienti e i medici?

- Gli operatori sanitari sono informati che, nel corso delle prossime settimane, i pazienti può essere necessario passare a prodotti importati fabbricati al di fuori dell'UE. Il personale sanitario ed i pazienti riceveranno informazioni sui nuovi prodotti, spiegando le differenze con i loro prodotti e come al solito a dare la priorità e utilizzarli.
- Gli operatori sanitari sono ricordato di continuare a guardare fuori di eventuali segni e sintomi di peritonite asettica nei loro pazienti e fornire un trattamento adeguato.

Domande e risposte sul endotossine nelle soluzioni di dialisi prodotte a Baxter

Impianto di fabbricazione

EMA/48881/2011 Pagina 3 / 3

- Il personale sanitario dovrebbe segnalare eventuali casi di sospetta peritonite asettica per l'azienda utilizzando i moduli di segnalazione che sarà fornito dalla Baxter.
- I pazienti che sospettano di avere o peritonite asettica nota qualsiasi sintomo che suggeriscono che essi sono in via di sviluppo peritonite devono contattare il proprio medico.

- I pazienti che hanno delle domande devono contattare il proprio medico per discutere delle loro trattamenti.

Cosa accadrà dopo?

Una volta ultimato, l'Agenzia comunicherà l'esito della revisione completa del CHMP dello stabilimento di fabbricazione Baxter. Dovrebbe esserci la necessità di ulteriori raccomandazioni provvisorie, mentre la valutazione è in corso questi saranno resi pubblici dall'Agenzia. Il sistema normativo europeo è intensamente controllo questo problema su base continua.