

Irmeli Happonen*ELT, dosentti, pieneläinsairauksien
erikoiseläinlääkäri
Yksikön päällikkö, Fimea***Johanna Linnolahti***Proviisori
Yliproviisori, Fimea*

Bentsyylipenisilliinin saatavuushäiriö testasi Suomen lääkehuollon toimivuutta

Vuonna 2015 käynnistyi ensimmäinen laajamittainen eläinlääkkeitä koskeva saatavuushäiriö. Häiriö koski eniten käytettyä eläinten mikrobilääkettä bentsyylipenisilliiniä. Häiriön vaikutuksia minimoitiin muun muassa poikkeusluvilla, velvoitevarastojen käyttöön otolla ja käyttöä rajoittavalla viranomaisohjeistuksella.

Eläin- ja ihmislääkkeiden valmistuksen toimitus- ja jakeluketjut ovat monimutkaistuneet globalisaation johdosta. Toimitusketjujen sopimusvalmistajien tarkastuksissa todetut puutteet saattavat johtaa tuotannon keskeyttämisiin tai seisautuksiin ja edelleen saatavuushäiriöihin.

Pahimmillaan saatavuushäiriö voi vaarantaa eläinten hyvinvoinnin ja aiheuttaa huomattavia taloudellisia menetyksiä. Lisäksi eläinlääkkeiden huono saatavuus saattaa aiheuttaa niiden laitonta maahantuontia, mikä kuitenkin vaikuttaisi olevan epätodennäköistä Suomessa.

Suomessa ei ole riittävästi myyntiluvallisia eläinlääkevalmisteita kaikkiin tarpeellisiin käyttöaiheisiin ja rinnakkaislääkkeitä on vähän, joten tuotantokatkokset aiheuttavat herkästi saatavuushäiriöitä.

Ensimmäinen laajamittainen, tuotantoeläintenlääkkeitä koskeva saatavuushäiriö alkoi Euroopan laajuisena keväällä 2015. Synnä oli pula vaikuttavasta aineesta, mikä koski useita bentsyylipenisilliiniä sisältäviä, tuotantoeläimille tarkoitettuja eläinlääkevalmisteita. Bentsyylipenisilliiniä sisältävien injektiovalmisteiden lisäksi häiriö koski yhtä utareensisäisesti annettavaa valmistetta.



©iStock/123ducu

Bentsyylipenisilliini on eläimille eniten käytetty mikrobilääke bakteerien aiheuttamien tautien hoidossa ja siten kriittinen lääke eläinlääkinnässä. Useimmiten se on myös ensisijainen lääke ja sen osuus eläinten injektiona annettavista mikrobilääkkeistä on 2010-luvulla ollut yli 75 %.

Bentsyylipenisilliinin saatavuushäiriön laajamittaisuus edellytti velvoitevarastojen käyttöönottoa sekä bentsyylipenisilliiniä sisältävien valmisteiden käytön rajoittamista. Saatavuutta turvattiin myös poikkeusluvilla.

Saatavuushäiriön taustalla oli viranomaisen havaitsema puute tuotantotavoissa

Joulukuussa 2014 Ranskan lääkevalvontaviranomainen antoi ennakkovaroituksen kiinalaistehtaalla tehdyn tarkastuksen jälkeen. Tehtaalla valmistettiin vaikuttavaa lääkeainetta, ja ennakkovaroitus (alustava ns. Good Manufacturing Practice non comp-

Bentsyylipenisilliini on eläimille eniten käytetty mikrobilääke bakteerien aiheuttamien tautien hoidossa ja siten kriittinen lääke eläinlääkinnässä.

liance -ilmoitus) koski mahdollista hyvien tuotantotapojen vastaista tuotantoa. Suomessa ja muissa EU-maissa on useita eläinlääkevalmisteita, joissa käytetään kyseisen lääkeaine-tehtaan valmistamaa bentsyylipenisilliiniä.

Toimitilataarkastuksessa todettujen useiden vakavien puutteiden vuoksi oli odotettavissa, että saatavuushäiriö on pitkäkestoinen, koska muita vaikuttavan aineen valmistajia ei ollut saatavilla. Virallinen GMP non compliance -ilmoitus annettiin lopulta tammikuussa 2015.

Fimea pyysi bentsyylipenisilliinivalmisteiden myyntiluvan haltijoilta riskinarviota siitä, miten vaikuttavan aineen tuotannon häiriöt vaikuttavat lääkkeiden käyttäjäturvallisuuteen ja saatavuuteen. Saatavilla olleen lääketurva- ja tuotevirhetiedon sekä tehtyjen testien perusteella ei ollut viitteitä siitä, että valmisteiden turvallisuus tai teho olisi heikentynyt niissä valmisteissa, joissa oli käytetty kyseisen tehtaan bentsyylipenisilliiniä.

Markkinoilla olleiden lääke-erien poisvetämistä ei myöskään pidetty mahdollisena valmisteiden kriitti-

Velvoitevarastojen käyttöönnotolla ja käytön kohdentamisella kyettiin ehkäisemään akuutti kriisi tuotantoeläinten lääkinnässä.

syiden vuoksi. Sen sijaan varastoissa ennalta olleet lopputuotteiden erät päätettiin sallia jakeluun edellyttäen, että lopputuotteiden laatu varmistetaisiin erillisillä, ulkopuolisen laboratorion analyyseilla. Analyyseissä ei lopulta havaittu poikkeamia. Varastoissa ennalta olleita vaikuttavan aineen eriä oli mahdollisuus käyttää, kunnes vaatimusten mukaisesti valmistettua vaikuttavaa ainetta olisi saatavilla.

Kriittisten valmisteiden saatavuuden varmistamiseksi Fimea myönsi poikkeuslupia muun muassa vieraskielisten pakkausten käyttöönnotolle ja niin sanottu non compliant -vaikuttavan aineen käyttöön silloin, jos lopputuotteen laatu oli varmistettu riippumattomassa laboratorioissa ja täytti valmisteen myyntiluvan laatukriteerit. Fimea myönsi yhdelle bentsyyliipenisilliinivalmisteelle velvoitevarastoinnin alitusluvan kesäkuun 2015 loppuun mennessä.

Päätös velvoitevarastojen purkamisesta oli historiallinen

Maaliskuussa 2015 tehdyn arvion mukaan silloisessa myyntivarastossa olleet bentsyyliipenisilliinivalmisteet olisivat normaalikulutuksella riittäneet valmisteesta riippuen ainoastaan touko–syyskuuhun 2015.

Kuultuaan elintarviketurvallisuusvirasto Eviraa ja maa- ja metsätalousministeriötä Fimea esitti sosiaali- ja terveysministeriölle velvoitevarastojen käyttöönnottoa. STM teki päätöksen velvoitevarastojen purkamisesta toukokuussa 2015. Päätös oli ensimmäinen

historiassaan, ja se oli voimassa vuoden 2016 loppuun.

Velvoitevaraston käyttöönnotolla bentsyyliipenisilliinivalmisteiden arvioitiin riittävän normaalikulutuksella enintään elo–marraskuuhun 2015 asti. Saatavuudessa oli siten odotettavissa täyskatkos normaalikulutuksella. Siksi eläinlääkkeiden käytön asiantuntijaviranomainen Evira laati STM:n päätöksen rinnalle väliaikaiset mikrobilääkkeiden käyttösuositukset, joissa nimettiin ne infektiot, joiden käyttöön bentsyyliipenisilliiniä tuli säästää. Bentsyyliipenisilliini on kapeakirjainen mikrobilääke. Saatavuushäiriön yhteydessä katsottiin tärkeäksi, että laajakirjoisten mikrobilääkkeiden, erityisesti ihmisten lääkinnässä kriittisen tärkeiden mikrobilääkkeiden (3. polven kefalosporiinit ja fluorokinolonit), käyttö ei lisääntyisi.

Samalla korvaaviksi valmisteiksi muiden infektioiden hoitoon nimettiin muun muassa aminopenisilliinit, tetrasykliinit ja trimetopriimi-sulfonamidit.

Varastomäärien seuraamiseksi myyntiluvanhaltijat ja niiden edustajat toimittivat Fimealle säännöllisesti bentsyyliipenisilliinivalmisteiden varastotiedot. Fimea arvioi kokonaisvarastojen riittävyttä varasto- ja tukkumyyntitietojen perusteella aluksi viikoittain.

Bentsyyliipenisilliinivalmisteiden saatavuushäiriön ja käyttörajoitusten seurauksena vaihtoehtovalmisteiden, erityisesti tetrasykliinin ja

trimetopriimi-sulfonamidin, kulutus lisääntyi. Tämä puolestaan johti vaihtoehtovalmisteiden saatavuushäiriöön, koska niiden maahantuojat eivät pystyneet vastaamaan nopeasti kasvavaan kysyntään. Näin ollen Fimea myönsi velvoitevarastoinnin alituslupia myös bentsyyliipenisilliinivalmisteiden vaihtoehtovalmisteille.

Vuoden 2016 lopulla saatiin alustava tieto, että kiinalaistehtaan tuotanto-toiminnassa havaitut puutteet oli saatu korjattua. Kiinalaistehtas sai GMP-todistuksen maaliskuussa 2017, ja samalla GMP non compliance -ilmoitus peruttiin.

On odotettavissa, että bentsyyliipenisilliinivarastojen palautuminen häiriötä edeltävälle tasolle vie aikaa. Siksi kokonaisvaraston kehittymistä seurataan edelleen kuukausittain ainakin vuoden 2017 loppuun asti.

Bentsyyliipenisilliinin saatavuushäiriö kehitti viranomaisten yhteistyötä

Bentsyyliipenisilliinivalmisteiden saatavuushäiriö osoitti, kuinka haavoittuvaista lääkkeiden saatavuus voi nykyisin olla. Tilanteen kriittisyyttä lisäsi se, että saatavuushäiriö koski valmisteita, jotka ovat tuotantoeläimillä ensisijaisia ja laajasti käytettyjä.

Bentsyyliipenisilliinivalmisteiden kriittisyys toi esille velvoitevarastoinnin tarpeellisuuden. Velvoitevarastojen käyttöönnotolla ja käytön kohdentamisella kyettiin ehkäise-

mään akuutti kriisi tuotantoeläinten lääkinnässä. Viranomaiset ja valmis- teiden maahantuojat tekivät tiivistä yhteistyötä ja valvoivat varastoissa olleiden lääkkeiden määrää ja asian- mukaista käyttöä.

Fimea teki tapauksessa tiivistä yh- teistyötä Eviran ja maa- ja metsä- talousministeriön lisäksi myynti- vanhaltijoiden, heidän edustajiensa ja lääketukukauppojen edustajien kanssa. Yhteistyön keskeisimpinä

tavoitteina oli varmistaa, että bent- syyliipenisilliiniä saataisiin Suomeen mahdollisimman pitkään ja luoda hyvä viestintästrategia.

Kyseessä oli ensimmäinen normaali- olojen aikana tapahtunut velvoite- varastoitavien valmisteiden saata- vuushäiriö, joka vaikutti lääkkeiden käyttöön laajasti Suomessa. Tästä syystä viranomaisilla ei ollut laadi- tuna täysin toimivia toimintamalleja viranomais- ja sidosryhmäyhteistyö-

hön. Tapauksen perusteella yhteisiä toimintatapoja on sittemmin muo- kattu. Lisäksi on tunnistettu, että saatavuushäiriövalmisteita korvaa- vien lääkkeiden varastotilannetta tu- lee valvoa entistä tarkemmin. Tämä valvonta ei kuitenkaan anna kaikissa tapauksissa mahdollisuuksia varas- ton käytön kohdentamiseen. Eten- kin, jos korvaavat valmisteet eivät ole velvoitevarastoitavia. ●

POIKKEUSLUPA

Fimea voi perustellusta syystä myöntää eräkohtaisen vapautuksen myyntiluvan tai rekisteröinnin ehdoista, jos Suomen lääkehuollolle kriittisen valmisteiden saatavuudessa olisi muutoin odotettavissa saatavuuskatkos. Lupa voidaan myöntää vain valmisteelle, jolla on voimassa oleva myyntilupa tai rekisteröinti.

VELVOITEVARASTOINTI JA ALITUSLUVAT

Velvoitevarastoinnilla turvataan lääkkeiden saatavuus ja käyttömahdollisuudet tilanteissa, joissa lääkkeiden tavanomainen saatavuus on vaikeutunut tai estynyt. Velvoitevarastointilainsäädäntö määrittelee, mihin lääkeryhmiin kuuluvia lääkeaineita ja mitä lääkeaineita varastointivelvoite koskee, varastointiajan pituuden, varastointivelvoitteen järjestämisen erityistapauksissa ja vapautuksen varastointivelvollisuudesta.

Fimea voi perustelluista syistä myöntää velvoitevarastoinnin alituspilvia tilanteissa, joissa lääkkeiden tavanomainen saatavuus maahamme on vaikeutunut tai estynyt lääkkeiden toimituskatkosten, vakavan kriisin tai muun näihin verrattavan syyn takia. Myönnettävän alituksen suuruus edellyttää pohdintaa.

Lue lisää:

Laki velvoitevarastoinnista 979/2008

Valtioneuvoston asetus 1114/2008 muutettuna asetuksilla 308/2012 ja 1106/2015

VELVOITEVARASTON KÄYTTÖÖNOTTO LAAJAMITTAISISSA SAATAVUUSHÄIRIÖISSÄ

Velvoitevarastointilainsäädännön mukaan sosiaali- ja terveysministeriö voi myöntää luvan velvoitevaraston alittamiseen ja käyttöönottoon Fimean esityksestä laajamittaisten saatavuushäiriöiden aikana huoltovarmuuden varmistamiseksi. Tällaisissa tilanteissa alituspilvassa voidaan määrätä velvoitteen alaisen hyödykkeen käyttökohteista ja -määristä. Lisäksi tulee määrätä ajankohta, johon mennessä velvoitevaraston suuruuden on jälleen oltava velvoitevarastointilain mukainen.

Lue lisää:

www.fimea.fi/valvonta/velvoitevarastointi

