

Mitä jokaisen anestesiologin on hyvä tietää lääketurvallisuudesta

Hannu Kokki

Jos joku ei jaksakaan lukea koko artikkelia, niin lyhykäisyydessä: haittavaikutusten tunnistaminen ja niistä tehtävät johtopäätökset, sekä Suomessa toimivaltaiset lääkevalvontaviranomaiset, Lääkelaitos ja EMEA.

KAIKKIIN LÄÄKKEISIIN LIITTYY toivottujen, hyödyllisten vaikutusten ohella myös haittavaikutuksia. Lääkkeiden määrääjillä ja käyttäjillä on keskeinen merkitys tunnistaa ja raportoida kaikki merkittävät haittavaikutukset. Näin toimien edistetään lääkkeiden oikeaa ja turvallista käyttöä, ja kullekin lääkkeelle löytyy se potilasryhmä, joka eniten hyötyy kyseisestä lääkkeestä. Suomessa lääketurvatoiminnasta vastaa kansallisena elimenä Lääkelaitos ja Euroopan Unionin osalta Euroopan lääkearviointivirasto, EMEA.

Lääkevalvontaviranomaiset – Lääkelaitos ja EMEA

Lääkevalvontaviranomainen myöntää lääkevalmistajien myyntiluvat ja seuraa myös markkinoilla olevien lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa. Suomessa toimivaltainen viranomainen on sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön alaisuudessa toimiva Lääkelaitos. Suomen liittyttyä Euroopan Unionin jäseneksi merkittävä osa kansallisesta lääketurvatehtävistä siirtyi osaksi Euroopan lääkearviointiviraston toimintaa. Euroopan Unionin lääkevalvontaviranomainen, the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), toiminta käynnistyi tammikuussa 1995. EMAn keskus toimisto sijaitsee Lontoossa Thamesin rannalla Canary Wharfilla. EMAn yksi tärkeimmistä toimielimistä on ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hakemuksia arvioiva lääkevalmistekomitea, Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP. CPMP:ssä kullakin EU-jäsenvaltiolla on kaksi edustajaa. Suomea CPMP:ssä

edustavat dosentti, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri Pekka Kurki ja LT, sisätautien erikoislääkäri Markku Toivonen.

EMEAa vastaavia, omalla alueellaan toimivia isojen virastojen joukossa on muun muassa Japanissa (the Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW) ja Yhdysvalloissa (the Food and Drug Administration, FDA). Koska lääketurvatoiminta on ensinnäkin hyvää yhteistyötä lääkevalvontaviranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden kesken, ja toiseksi mitä suurimmassa määrin globaalia toimintaa kansainvälisellä tasolla, tietojen vaihdolla ja kitkattomalla yhteistyöllä on keskeinen merkitys. Tätä Euroopan, Japanin ja Yhdysvaltojen viranomaisten ja lääkeyhtiöiden välistä yhteistoimintaa koordinoi omalta osaltaan the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use / ICH). Joten jos anestesialääkäri törmää kirjainyhdistelmään ICH, kyse on isojen viranomaisten ja lääkeyhtiöiden keskusteluforumien tuottamista ohjeistuksista.

Myyntilupa – kansallinen, tunnustaminen vai keskitetty

Syventääkseen ymmärrystä lääketurvallisuudesta anestesiologien on hyvä ymmärtää, kuinka lääke voi saada myyntiluvan EU:n alueella. Markkinoilla olevat lääkkeet ovat voineet saada myyntiluvan kolmella eri menettelyllä; joko kansallisella menettelyllä, tunnustamismenettelyllä tai koko EU-alueen kattavalla keskitetyllä menettelyllä.

Suurimmalle osalle ”vanhoista” lääkkeitä myyntilupa on myönnetty kansallisessa menettelyssä. Kun lääkkeellä on kansallisen menettelyn myyntilupa lääkkeen käyttöaiheet ja valmisteyhteenvedot voivat poiketa merkittävästi eri maiden välillä. Suomessa on suosittu perinteisesti lyhyitä, ytimekkäitä tekstejä, joten Pharmaca Fennicasta tai Lääkelaitoksen kotisivuilta löytyvä napakka valmisteyhteenvetoteksti antaa usein vihjeen siitä, että kyseessä on kansallisen myyntiluvan omaava valmiste.

Tunnustamismenettelyssä saatu myyntilupa on variaatio kansallisesta menettelystä. Vaikka myyntiluvan käsittelyyn osallistuu useampia jäsenvaltioita, lopullisen päätöksen tekee kansallinen viranomais-
nen. Tunnustamismenettelyssä myyntilupa haetaan ensin yhdessä, hakijan valitsemassa EU-valtiossa (ns. viitemaa). Tämän jälkeen hakijan valitsema(t) jäsenvaltio(t) joko tunnustavat tai kieltäytyvät tunnustamasta viitemaan myöntämää myyntilupa. Käytetyn viitemaan kulttuuri heijastuu usein selkeästi esimerkiksi valmisteyhteenvedo teksteissä, eikä kaikki tieto ole aina helposti sovitettavissa Suomen olosuhteisiin. Merkittävä osa geneerisistä valmisteista on saanut myyntiluvan tunnustamismenettelyn kautta. Jos yritys on käyttänyt tekstien käännettämisessä konsulttiyrityksiä, valmisteyhteenvedon hoono soome vielä revidoinninkin jälkeen voi johdattaa lukijan arvaamaan, että lieneekö kyseessä tunnustamismenettelyn valmiste. Toki Lääkelaitos hyväksyy kaikkien lääkkeiden valmisteyhteenvedo- ja pakkausselostetekstit, mutta juridinen vastuu on myyntiluvan haltijalla.

Kun lääkkeelle halutaan samalla kertaa myyntilupa koko EU-alueelle, hakija käyttää keskitettyä menettelyä. Uusille innovatiivisille valmisteille haetaan pääsääntöisesti keskitettyä myyntilupaa. Keskitetyn menettelyn hakemukset käsittelee EMEA, ja myyntiluvan myöntää CPMP:n tieteellisen lausunnon perusteella Euroopan Unionin Komissio. Komission myöntämä myyntilupa on sellaisenaan voimassa jokaisessa jäsenvaltiossa. Keskitetyssä menettelyssä kunkin jäsenvaltion molemmat edustajat pääsevät sanomaan ”oman sanansa”, ja niinpä esimerkiksi valmisteyhteenvetoteksti ja haittavaikutusluettelo saattaa tuntua lääkkeen määrääjästä ja kuluttajasta joskus melko pitkältä.

Keskitetyn menettelyn valmisteiden valmisteyhteenvetotekstit löytyvät EMEA:n kotisivuilta, tekstit ovat myös suomeksi. Valmisteyhteenvedoa lukevan taakkaa helpottaa haittavaikutusten ryhmittely elinryhmittäin ja yleisyyttä kuvaavien termien käyttö (hyvin yleinen (> 10 %), yleinen (1–10 %), melko yleinen (0,1–1 %), harvinainen (0,01–0,1 %), hyvin

harvinainen (> 0,01 %). Maallikkoa pitkä lista saattaa kuitenkin hämätä; ”Herra tohtori, kun minua alkaa aina hikoiluttaa kun olen nauttinut apomorfiinihydrokloridia, niin onkohan kyseessä lääkkeen haittavaikutus vai johtuuko hikoilu jostain muusta. Kun vielä usein punastelenkin, pitäisikö minun olla huolestunut?”

Uutta vaikuttavaa ainetta sisältävä myyntilupa-hakemus edellyttää perusteellisia laatu-, turvallisuus- ja tehotutkimuksia, mutta vakiintuneen aseman saavuttaneita aineita sisältäville valmisteille ja rinnakkaislääkkeille myyntiluvan voi hakea erilaisilla lyhennetyillä hakemuksilla. Hakija voi esimerkiksi osittaa valmisteen yhdenvertaisuuden alkuperäiseen tuotteeseen verrattuna ja liittämällä hakemukseen asiantuntijan kirjallisuuteen perustuvan lausunnon.

Vuonna 2001 Lääkelaitokseen jätettiin yli 500 myyntilupahakemusta, näistä hieman yli puolet oli tunnustamismenettelyn hakemuksia. Samana vuonna EU:n keskitetyssä menettelyssä myyntilupa myönnettiin 43 lääkkeelle. Suomessa on myyntilupa viidellä tuhannella lääkevalmisteella, mutta läheskään kaikkia valmisteita ei ole tuotu myyntiin.

Kun lääkkeellä ei ole myyntilupaa

Viidellä tuhannella lääkkeellä on voimassa oleva myyntilupa Suomessa. Joissakin tilanteissa potilas voi kuitenkin tarvita lääkettä, jolla ei ole myyntilupaa. Ei hätää. Jos lääke on myynnissä jossakin toisessa maassa, apteekin ei tarvitse ryhtyä valmistamaan ex tempore -lääkettä, vaan lääkäri tai apteekki voi hakea perustellusta lääketieteellisestä syystä johtuen erityislupaa. Ja ahkerasti näitä lupia haetaankin, sillä vuosittain Lääkelaitos käsittelee noin viisitoistatuhatta erityislupahakemusta. Huh! Huh! Luku tuntuu kyllä suurelta. Aina kannattaa miettiä, voisiko potilaan hoidon toteuttaa jollakin voimassa olevan myyntiluvan omaavalla valmisteella. Jos lääkkeellä ei ole myyntilupaa Suomessa, syy voi olla muukin kuin taloudellinen intressi.

Terapeuttisia orpojakin on, esimerkiksi monilla lääkkeillä ei ole käyttöaihetta lapsipotilaille. Samoin monen lääkkeen valmisteyhteenvedossa mainittu käyttöaihe voi olla selkeästi rajatumpi kuin kliininen tarve. Kun lääkkeellä ei ole käyttöaihetta hoidettavalle potilasryhmälle, puhutaan ns. unlicensed-käytöstä, ja jos lääkettä käytetään muuhun kuin käyttöaiheen mukaiseen indikaatioon, kyseessä on ns. off label -käyttö. Sekä unlicensed että off label -käyttö voivat olla hyvää ja parasta mahdollista hoitoa potilaalle. Paitsi eettisistä näkökohdista niin myös lääketurvallisuuden kannalta potilaan tulee kuitenkin tietää, milloin kyseessä on valmisteyhteenvedosta poik-

keava käyttö. Ja näissä tilanteissa hoidon seurannan tulee olla, mikäli mahdollista, tavanomaistakin huolellisempaa. Ja mahdolliset haittavaikutukset tulee muistaa ilmoittaa Lääkelaitokselle.

Kun potilaan hoito vaatii unlicensed tai off label -käyttöä, kannattaa harkita hoidon toteuttamista seurantatutkimuksena. Eettinen toimikunta arvioisi osaltaan hoidon järjestyksen, ja tiedot hoidon hyödyistä ja haitoista tulisivat tiedeyhteisön käyttöön.

Lääketurvatoiminta

Myyntiluvan saaminen uudelle vaikuttavalle aineelle edellyttää laajoja laatu-, turvallisuus- ja tehokkuus- tutkimuksia. Ennen myyntiluvan saamista tehdyissä tutkimuksissa lääkettä on käytetty vain rajatulle määrälle potilaita, ja tutkimuksiin mukaanottokriteerit ovat yleensä kireämmät kuin lääkkeen lopullinen käyttö. Kun lääkettä käytetään suuremmilla potilasjoukoilla ja normaalissa kliinisissä hoitotilanteissa, lääkkeestä voi paljastua uusia ominaisuuksia. Lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset saattavat poiketa rekisteröintitutkimuksissa havaituista tuloksista. Yhteisvaikutukset ja harvinaiset haittavaikutukset ilmenevät joskus vasta isoissa potilasjoukoissa, ja kun lääkettä käytetään pidempiä aikoja.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kertyvä tieto kootaan haittavaikutusilmoituksilla ja myyntiluvan haltijan kokoamalla määrällisillä turvallisuuskatsauksilla. Tarvittaessa lääkkeen valmisteyhteenvedo päivitetään, mutta joskus lääkkeen käyttöä joudutaan rajoittamaan, tai vakavan kansanterveysuhan kyseessä ollessa lääkkeen myyntilupa voidaan peruuttaa. Koska lääketurvatoiminta on hyvää yhteistyötä lääkkeen myyntiluvan haltijan ja lääkevalvontaviranomaisen kesken, tarpeelliset toimenpiteet voi käynnistää joko myyntiluvan haltija tai viranomainen. Jos lääkkeen arvioidaan valmisteyhteenvedon mukaisesti käytettynä voivan aiheuttaa riskin ihmisten terveydelle, lääkkeen käytölle voidaan asettaa väliaikaisia rajoituksia. Tässä ns. 24 tunnin menettelyssä valmisteyhteenvedo päivitetään ensi tilassa, ja viranomainen hyväksyy lääkkeelle uuden valmisteyhteenvedon heti, kun myyntiluvan haltija toimittaa sen tarkistettavaksi. Yleensä uusittu valmisteyhteenvedoteksti lähetetään lääkkeen pääasiallisille määräjille ”Arvoisa lääkäri”-kirje saatteenaan.

Anestesiologeja sivuva lääketurvallisuutta käsittelevä esimerkki on Lääkelaitoksen 22.10.2002 julkaisema tiedote 7/2002 ”Parekoksibi ja valdekoksibi: vakavien yliherkkyysoireiden mahdollisuus”, jossa kuvataan tarkennusta parekoksibin (Dynastat/Rayxon/Xapit) turvallisuutta koskevaan tietoon. Päivitetyn tiedon mukaisesti valmiste on vasta-

heinen sulfonamideille allergisilla potilailla, ja valmisteyhteenvedoon on lisätty maininta harvinaisista anafylaktisista reaktioista parekoksibin käytön yhteydessä.

Haittavaikutusilmoitus – uusista lääkkeistä ilmoitettava kaikki haittavaikutukset

Keskeinen osa lääketurvatoimintaa on terveydenhuollon ammattilaisten tekemät ilmoitukset epäillyistä lääkkeiden haittavaikutuksista. Ilmoitus tulisi tehdä ensisijaisesti Lääkelaitokselle. Sieltä toimitetaan kopio potilaan ja ilmoittajan henkilötietojen poistamisen jälkeen myyntiluvan haltijalle, WHO:n Upsalassa toimivalle haittavaikutusrekisterille, ja vakavista haittavaikutuksista EMEA:lle. Myyntiluvan haltijan on ilmoitettava tietoonsa tulleet epäillyt haittavaikutukset Lääkelaitokselle, joten tieto kulkee firmankin kautta. Suositeltavaa olisi käyttää keltaista Lääkelaitoksen lomaketta n:o 720 ja noudattaa siinä olevia ohjeita, mutta lomakkeen käyttö ei ole kuitenkaan pakollista.

Lääkelaitoksen ohjeessa 4/2001 kuvataan tilanteet milloin epäillyt lääkkeen haittavaikutukset tulisi erityisesti ilmoittaa. Kaikki vakavat haittavaikutukset tulee ilmoittaa aina. Vakavia epäiltyjä haittavaikutuksia ovat kuolemaan johtaneet, henkeä uhanneet, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaatineet, jatkuvaan tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtaneet haittavaikutukset, sekä synnynnäiset anomaliat/epämuodostumat. Ilmoitus tulisi tehdä myös lääkkeiden haitallisista yhteisvaikutuksista. Laadultaan ja voimakkuudeltaan odottamattomat haittavaikutukset olisi aina ilmoitettava, samoin jos haittavaikutusten esiintymistiheys näyttää lisääntyvän. Uusien lääkkeiden kaikki haittavaikutukset tulisi ilmoittaa kahden ensimmäisen vuoden ajalta.

Lääkelaitokselle tehdään vuosittain runsaat 700 haittavaikutusilmoitusta, näistä puolet koskee vakavia haittavaikutuksia. Suomessa tehtävissä ilmoituksissa vakavien haittavaikutusilmoitusten osuus on kansainvälisessä vertailussa korkea. Arvioiden mukaan ilmoittamista edellytettävistä haittavaikutuksista raportoidaan vain joka kahdeskymmenes, joten haittavaikutusilmoitusten lukumäärän ja sisällön perusteella eri lääkevalmisteita ei voi verrata. Mielenkiintoista on kuitenkin havaita, että myös Suomessa, eikä vain ainoastaan Uudessa-Seelannissa (www.medsafe.govt.nz), koksibeihin liittyen on ilmoitettu suhteellisen paljon vakaviakin haittavaikutuksia. Myös Suomessa on ilmoitettu muun muassa allergisista reaktioista, mahahaavoista, yhteisvaiku-

tuksista varfariinin kanssa ja turvotuksista (Tabu 2/2001 ja Tabu 2/2002).

GMP-, GCP- JA GLP-ohjeet

Lääketurvallisuuslangi on täynnä lyhenteitä. EMEA:n ja ICH:n ohella jokaisen anestesiologin on hyvä tunnistaa lyhenteet ohjeille Good Manufacturing Practice (GMP), Good Clinical Practise (GCP) ja Good Laboratory Practise (GLP).

Haittavaikutusseurannan ohella lääkevalvontaviranomaiset tekevät tarkastuksia sekä lääkkeiden tuotantolaitoksiin ja laboratorioihin että myös kliinisiin tutkimuksiin. Joten jos haluttua lääkettä ei saa apteekista tai tukkukaupasta, syynä saattaa joskus olla vaikka havaitut puutteet tuotannossa.

GMP-ohjeessa kuvataan lääkkeiden valmistuksessa vaadittavia tuotantotapoja. Poikkeamat sovitusta pitoisuusrajoista, epäpuhtaudet tai heilahtelut pH-arvoissa voivat johtaa valmistuserän ”hyllyttämiseen”.

Esimerkkinä GCP-ohjeen vaatimuksista on Lääkelaitoksen 14.1.2003 lähettämä kirje, jossa pyydetään tietoja myyntilupahakemuksissa käytetyistä kliinisistä tutkimuksista. Selvityspyynnön taustalla ovat käytetyn tutkimuslaboratorion toiminnassa ja kliinisten lääketutkimusten suorittamisessa epäillyt puutteellisuudet. Puutteet tulivat ilmi lääkeviranomaisten suorittamassa GCP-tarkastuksessa. Tiedotteen mukaan selvitystyö myyntilupien kliinisten lääketutkimusten asianmukaisuudesta on parhaillaan käynnissä myyntiluvan haltijoiden ja EU:n lääkevalvontaviranomaisten tiiviinä yhteistyönä. Aina ei välttämättä saa sitä, mitä tilaa?

Hyvä laboratoriotapa on normitettu GLP-ohjeessa, ja laboratoriotarkastuksia tehdään myös säännöllisin väliajoin, ja aina jos aihetta ilmenee.

Läpinäkyvyys

Lääkkeen määrääjillä on keskeinen asema tehokkaassa, mutta samalla turvallisessa lääkkeiden käytössä. Lääkkeen määrääjän tulee ymmärtää ensinnäkin käytössä olevan tiedon rajallisuus. Lääkkeistä kertyy hyödyllistä tietoa koko ajan, joten tietoja joutuu päivittämään. Toiseksi, lääkäreiden olisi osattava tunnistaa ne haittavaikutukset, jotka tulee ilmoittaa Lääkelaitokselle. Joskus signaali potentiaalisesta riskistä kertyy pienistä puroista; yksi ilmoitus Suomesta, kaksi jostain toisesta maasta voi johtaa tapahtumaketjuun, jolloin lääkehoito osataan suunnata entistä paremmin siitä hyötyville potilasryhmille. Toisaalta lääkehoidossa opitaan välttämään turhia riskejä niillä potilailla, joille kenties olisi tarjolla vaihtoehtoisia, turvallisempia hoitoja.

Lääketurvatoiminta on hyvää yhteistyötä lääkkeen myyntiluvan haltijan ja lääkevalvontaviranomaisen kesken. Lääketurvatoiminnassa pyritään läpinäkyvyyden periaatteeseen; toisin sanoen tavoite on, että kaikki tarpeelliseksi arvioitu tieto olisi kaikkien saavutettavissa. Useilla lääkevalvontaviranomaisilla on hyvät nettisivut, joista löytyy muun muassa tietoja raportoiduista haittavaikutuksista. Nettisivuilla on usein yhteenvedo myyntiluvan saamista edeltäneistä tieteellisistä arvioinneista. Esimerkiksi tähän artikkeliin kerätyn tiedon olen hankkinut lääkevalvontaviranomaisten avoimilta nettisivuilta.

Samaa avoimuuden periaatetta noudattavat useimmat myyntiluvan haltijat, halutut tiedot saa yleensä parilla soitolla tai sähköpostiviestillä. Kaikilla Suomessa myytävillä lääkkeillä on EU-alueella nimetty lääketurvallisuudesta vastaava henkilö. Jos haluaa tietoa lääkkeiden haittavaikutuksista, PUBMED haku ei ole enää välttämättä paras tietolähde. Useiden korkeatasoisten tieteellisten lehtien toimituspolitiikka on muuttunut/muuttumassa siihen suuntaan, että yksittäiset tapauselostukset lääkkeiden haittavaikutuksista pyydetään ilmoittamaan lääkevalvontaviranomaisille. Ja vaikka tieteellinen lehti julkaisisikin jonkun yksittäisen haittavaikutusta kuvaavan tapauselostuksen, kirjoittajilta edellytetään ilmoitusta myös viranomaisille.

Avoimuuden verho jää raottumatta, kun kyseessä on liikesalaisuuden piiriin kuuluva tieto. Joten aina ei myyntiluvan haltija kerro kaikkea minkä tietää, eikä viranomainenkaan voi lähteä levittämään salaista tietoa. Kaikki tarpeellinen tieto julkaistaan kuitenkin aina, eikä liikesalaisuuteen vedoten salata kansanterveydellistä uhkaa aiheuttavaa tietoa.

Maaliskuun 2003 alussa toimintansa aloittavan Lääkehoidon kehittämiskeskuksen tehtävänä on arvioida, tiivistää ja välittää kliinistä lääkehoitoa koskevaa tietoa sekä edistää rationaalista lääkehoitoa. Sosiaali- ja terveysministeriön päätöksen mukaisesti kehittämiskeskus toimii Lääkelaitoksen yhteydessä, joten kehittämiskeskus pääsee tutustumaan kaikkien viranomaisille toimitettuun lääkkeitä koskevaan tietoon. Pian aloittavan Lääkehoidon kehittämiskeskuksen välittämässä tiedossa pystytään käyttämään esimerkiksi julkaisemattomien tutkimusten tuloksia, joten heiltä tulevaa informaatiota kannattaa seurata.

Uusia vai vanhoja lääkkeitä

Oikein käytettyinä lääkkeet edistävät tehokkaasti potilaidemme terveyttä. Ilolla luen kaupallisia julkaisuja, jossa sairaalat ja lääkärit keuhuvat kilvan ottavansa uudet lääkkeet heti käyttöön, hyvä näin.

Mutta mitä perusteellisemmin tunnemme lääkkeen hyödyt ja haitat, sitä parempi. Kirjatkaa käyttökokemuksenne. Tehkää uusien, alle kaksi vuotta markkinoilla olleiden lääkkeiden kaikista epäillyistä haittavaikutuksista ilmoitus Lääkelaitokseen. Näin myös me, uusiin lääkkeisiin lievällä epäilyllä suhtautuvat, saamme arvokasta tietoa lääkkeestä. Järkevästi toimien uudet lääkkeet löytävät mahdollisimman nopeasti oikean paikan hoitokäytännöissä, ja kaikki ne potilaat, jotka mahdollisesti hyötyisivät lääkeuutuudesta, pääsevät nopeasti hyvän hoidon piiriin. □

Viitteet:

www.nam.fi/

www.emea.eu.int/

www.ich.org/

www.medsafe.govt.nz

Hannu Kokki

dosentti, anesthesiologia ja tehohoito

Anesthesiologian ja tehohoidon klinikka

Kuopion yliopistollinen sairaala