

# Ajankohtaista tuotevirheistä ja lääkeväärennöksistä

Fimean keskustelutilaisuus ajankohtaisista  
GMP- ja GDP-aiheista

Yliproviisori Sami Paaskoski

9.2.2014

# Teemat

- Tuotevirheiden käsittelystä Fimeassa
- Luokittelemattomien tuotevirheiden ilmoittamisesta
- Nitrosamiiniepäpuhtauksista
- Tapausesimerkki, mikrobikontaminaatio
- Ajankohtaista lääkeväärennöksistä

# Tuotevirheiden käsittelystä Fimeassa

- Päivystysvuorot tuotevirhetiimin sisällä
- Varallaolovuorot virka-ajan ulkopuolella kiireellisiä toimenpiteitä varten
- Toimintamallia organisoidaan uudelleen kevään 2024 aikana
  - Tuotevirhekoordinaattorin rekrytointi meneillään
- Tuotevirhepäivystyksen yhteystiedot (24 h):
  - Puhelin 029 522 3202
  - Sähköposti tuotevirheet@fimea.fi (produktfel@fimea.fi, qdefect@fimea.fi)

# Ennakkokysymys

*”Miten määritellään supervisor HA esim. tuotevirhetapauksissa? Onko HA sen maan viranomainen missä on final QP-release site vai MAH-maan viranomainen?”*

- Keskitetyn myyntilupamenettelyn valmisteiden tuotevirhetapaukset koordinoi EMA
  - Avainrooleissa ko. valmisteen myyntilupamenettelyn **raportoija-** ja **rinnakkaisraportoijamaat**
  - Tarvittaessa lisäksi esim. GMP-ongelmissa rooli ko. valmistuspaikan tarkastaneella jäsenmaalla (GMP Supervisory Authority)
- Muut myyntilupamenettelyt: kansalliset toimenpiteet, tilanteesta riippuen mukana voi olla GMP Supervisory Authority, tarvittaessa voidaan eskaloida EMA:n koordinoitavaksi

# Luokittelemattomien tuotevirheiden ilmoittamisesta

- Fimean määräys ja ohje 2/2019 ”Tuotevirheiden ja lääkeväärennösepäilyjen ilmoittaminen”, 3.2 Muut tuotevirheet:
  - Luokkiin 1-3 kuulumattomista tuotevirheistä on ilmoitettava kootusti kalenteripuolivuosittain viimeistään tammikuun 31. päivänä ja heinäkuun 31. päivänä. Ilmoitus tulee toimittaa sähköpostitse Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (sähköpostiosoite kirjaamo@fimea.fi).
- Ennakkokysymykset:
  - Mitä on ilmoitettava ja mitä ei tarvitse?
  - Ilmoituksen sisäinen katselmointi lääketukkukaupassa?

# Nitrosamiiniepäpuhtauksista

- Vaikuttavista aineista muodostuneet nitrosamiinit
  - Molekyylirakenteessa nitrosoitumiselle alttiita aminoryhmiä (tyypillisimmin sekundäärinen amiini)
  - Apuaineiden ja muiden synteessissä/valmistuksessa käytettävien aineiden nitriittijäämät reagoivat API:n kanssa
  - Pitoisuus voi muuttua säilytyksen aikana
- Kaikkien myyntiluvan haltijoiden on arvioitava nitrosamiinien muodostumisriski myös tältä kannalta
  - Riski vahvistettu → Confirmatory testing → Jos positiivinen, raportointi viranomaisille
  - Ks. [linkki Euroopan lääkeviraston verkkosivuille nitrosamiiniepäpuhtauksista](#)

# Nitrosamiiniepäpuhtauksista

- Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products
  - Päivittyvä dokumentti
  - Annex 1: Acceptable intakes (AIs) for N-nitrosamines, päivittyvä (tällä hetkellä n. 120 yhdistettä)
- Acceptable intake (AI) –rajojen määrittelyssä siirrytty molekyyliarakenteen perusteella tehtävään kategorisointiin
  - Annex 2: Carcinogenic Potency Categorisation Approach for N-nitrosamines
- Mahdolliset markkinatoimenpiteet analyysitulosten perusteella

# Tapausesimerkki: mikrobikontaminaatio

- Helmikuu 2023: Tanskassa todettiin 9 henkilöltä multiresistentti bakteeri
  - Yhteisenä nimittäjänä Dicillin 500 mg -valmisteen käyttö (dikloksasilliini, antibiootti)
  - Sairaalaboratorio vahvistanut mikrobikontaminaation lääkekapseleissa (*Enterobacter Hormaechei*, antibioottiresistentti bakteeri)
- Takaisin veto potilastasolta, erät jaeltu Tanskassa ja Islannissa
- Valmisteella ei myyntilupaa eikä erityislupia Suomessa



# Tapausesimerkki: mikrobikontaminaatio

- Kontaminaation juurisyy epävarma
  - Todennäköisesti harjat, joilla kapseleista puhdistetaan täytön jälkeen irtopöly + inhimillinen tekijä
- Kontaminaatio todettu yhteensä 12 valmistuserästä
- Release-testauksessa käytettävä ”Absence of *E. Coli*”-testi ei todennäköisesti ilmianna *E. Hormaechei* –bakteeria
- Keskustelussa testimenetelmän kehittäminen
- Ei steriilien valmisteiden tuotantohygienia ja puhdistusmenettelyt!

# Ajankohtaista lääkeväärennöksistä

- Glykoleja (dietyleni-, etyleeni-) sisältäneet nestemäiset lastenlääkkeet aiheuttaneet useita kriisitilanteita vv. 2022-2024
  - Mm. Indonesia, Gambia, Uzbekistan, Tyynenmeren saarivaltiot
- Toksisia, voivat olla fataaleja
  - Haasteet lasten jatkohoitoon – esim. 200 lasta samanaikaisesti dialyysissa!
- Juurisyyistä ei varmuutta
  - Uudelleen täytetyt apuainetyynnyrit?, GMP-tason ja valvonnan ongelmat, ...



# Ajankohtaista lääkeväärennöksistä

- Syksy 2023: väärennettyjä Ozempic-pakkauksia löydetty laillisesta jakeluketjusta Saksassa ja UK:ssa
  - Eivät ehtineet potilaille saakka
- Hankintaketjussa mm. useampi keski-eurooppalainen lääketukkukauppa, alkupää EU:n ulkopuolella
  - Toimilupia peruutettu
- Väärennetyissä pakkauksissa ”oikeat” serialisointitiedot
  - Kaikissa pakkauksissa **samat** serialisointitiedot!
- Ulkopakkaukset silmämääräisesti mahdoton erottaa alkuperäisistä
  - Sisältönä mm. uudelleenetiketöityjä insuliinikyniä

# Ajankohtaista lääkeväärennöksistä

- Väärennettyihin tuotteisiin lisätään ”serialisointitietoja”
  - Pakkausten verifiointin merkitys
  - Pakkausten uloskirjaus varmennusjärjestelmästä lääkkeen toimittamisen yhteydessä ehdottoman tärkeää, hälytyksiin reagoitava asianmukaisesti



Kysymyksiä ja kommentteja?

Kiitos mielenkiinnosta!