



2.2002

10. vuosikerta  
10 årgången  
10th Annual volume

#### Pääkirjoitus

Hannes Wahlroos ..... 3 Lääkelaitos aloitti lääkevalmistietojen julkaisemisen

Heli Malm ..... 4 Haitalliset lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana

#### Uutta lääkkeitä

Kimmo Malminiemi ..... 6 Norlevo-jälkiehkäisyvalmiste itsehoitoon

Pekka Kurki ..... 9 Imatinibi

#### Haittavaikutuksista

Marja-Leena Nurminen | Leena Sommarberg .. 11 Havaintoja haittavaikutusrekisteristä vuodelta 2001

13 Tulehduskipulääke nimesulidille myyntikielto

13 Laihdutuslääke sibutramiinin myyntilupa peruutettiin toistaiseksi Italiassa

Outi Lapatto-Reiniluoto ..... 14 Myrkytysten epidemiologiaa ja hoito lääkehiilellä, mahahuuhtelulla sekä suolihuuhtelulla

Olavi Tokola | Liisa Turakka ..... 16 Lääkelautakunnan ja eläinlääkelautakunnan uusi rooli

Ari Kiskonen | Eeva Leinonen ..... 17 Tietoa tuotevirheistä

Nina Sevón | Seija Ahonen ..... 19 Valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet kotisivuilla

#### Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara ..... 21 Rohdosvalmisteet ja antikoagulanttihoito

#### Terveystuotteen laitteista ja tarvikkeista

Harri Sievänen ..... 22 Ilmoitetut vaaratilanteet vuonna 2001

#### Ex tempore

26 Lääkkeiden valmistuksessa käytettäviä vesilaatuja koskeva ohje

26 Varoittavia esimerkkejä rohdostuotteista



Hannes Wahlroos

YLIJOHTAJA  
Lääkelaitos

## Lääkelaitos aloitti lääkevalmistetietojen julkaisemisen

Lääkeinformaation objektiivisuus, ajantasaisuus, saatavuus ja avoimuus ovat kriteerejä, joilla mitataan lääkeinformaation tasoa. Lääkkeitä koskevan tiedon hallinnasta on tullut eräs keskeinen lääkehoidon onnistumisen edellytyksistä. Terveydenhuollon ammattilaisten ja kuluttajien saatavilla olevan luotettavan lääkeinformaation tarve on tullut yhä tärkeämmäksi Euroopan unionin ja sen jäsenmaiden lääkepolitiikassa. Lääkelaitos haluaa vastata tähän kysyntään Suomessa uudella ja kansainvälisestikin arvioiden korkeatasoisella palvelulla.

Huhtikuussa avatuilla Lääkelaitoksen uudistetuilla [www.sivuilla](http://www.sivuilla) ([www.nam.fi](http://www.nam.fi)) on kaikkien lääkeinformaatiosta kiinnostuneiden saatavilla Suomessa myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteiden hyväksytyt valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet. Vastaavat tiedot EU:n keskitehtyissä myyntilupamenettelyssä hyväksytyistä lääkevalmisteista ovat linkkien välityksellä luettavissa Euroopan lääkearviointiviraston (EMA) sivuilta ([www.ema.eu.int/](http://www.ema.eu.int/)).

Lääkelaitoksen palvelut kattavat ensivaiheessa noin puolet kaikista hyväksytyistä lääkevalmisteista eli noin 2 000 lääkevalmisteesta. Palvelun tarjontaa on edeltänyt haastava projekti, jossa paperisina asiakirjoina olevat valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet on saatettu sähköiseen muotoon ennen niiden julkaisemista. Lääkelaitoksen palvelu sisältää myös hyödyllisiä hakuominaisuuksia. Tämä työ on edellyttänyt tiivistä yhteistyötä lääketeollisuuden ja Lääkelaitoksen välillä. On selvää, että projekti on toiminut myös pioneeriharjoituksena laajemman sähköisen asiointin edistäjänä viranomaisen ja teollisuuden välillä.

Lääkevalmisteen valmisteyhteenveto (*Summary of Product Characteristics, SPC*) on lääkevalvonnan lopputuloksen kannalta tärkein julkinen dokumentti. Siihen on tiivistetty olennainen lääkevalmisteen tieteellisessä arvioinnissa kertynyt laatua, tehoa ja turvallisuutta koskeva tieto. Sen asiasisältö sitoo lääketeollisuutta kaikessa lääkevalmistetta koskevassa tiedottamisessa ja markkinoinnissa. Terveydenhuollon ammattilaisten, etenkin lääkäreiden, tulisikin voida helposti ja luotettavasti tutustua viimeisimpään hyväksytyyn ajan tasalla olevaan valmisteyhteenvetoon. Muutoksia niihin vaaditaan ja hyväksytään lähes päivittäin, joten ajantasaiselle informaatiolle

on ollut suuri kysyntä. SPC sisältää muun muassa olennaiset kliiniset tiedot lääkevalmisteen hyväksytyistä käyttöaiheista, annostuksesta, varoituksista, haittavaikutuksista ja yhteisvaikutuksista.

Lääkevalmisteen pakkausseloste (*Patient Information Leaflet, PIL*) on lääkkeen käyttäjälle tarkoitettu lääkepakkaukseen sisältyvä kirjallinen ohje. Siihen on koottu olennaisimmat lääkkeen oikea ja turvallista käyttöä tukevat tiedot. Kuten hyvin tiedetään, pakkausselosteet kaatoavat helposti ja myöhemmin tarvittavia tietoja lääkkeistä on vaikea löytää. Nyt jokaiselle tietoa tarvitsevalle tai siitä kiinnostuneelle on tarjolla palvelu, josta oikeat tiedot löytyvät. Myös lääkäreiden on helppo tarkistaa, mitä informaatiota lääkkeen käyttäjä saa joka tapauksessa hänelle määrätystä lääkkeestä.

Sekä valmisteyhteenvedot että pakkausselosteet julkaistaan sisällöllisesti myyntilupapäätöksen tai sen muutoksen mukaisessa muodossa. Valmisteyhteenvedot on tallennettu tietokantaan muodossa, joka mahdollistaa verkkopalvelussa monipuoliset hakutoiminnot. Pakkausselosteet julkaistaan sellaisenaan "autenttisen" näköisinä pdf-tiedostoina, joten niiden laadussa ja luettavuudessa voi olla eroja.

Lääkelaitoksen tavoitteena on, että lääkevalmistetiedot saadaan kattamaan kaikki lääkevalmisteet mahdollisimman pian ja että siellä nyt julkaistujen tietojen päivitys toteutuu joustavasti ja ilman viiveitä. Tämän onnistumiseksi on luonnollisesti tärkeää, että lääketeollisuus tukee hanketta eli siirtyy näiltä osin käyttämään sähköisiä, ohjeiden mukaisesti laadittuja dokumentteja. Uskon, että lääketeollisuudella on tähän runsaasti halukkuutta. Kysymyksen on kuitenkin lääkeyritysten markkinoimista tuotteista, joita koskevien tietojen virheetön julkaiseminen Lääkelaitoksen sivuilla yhdessä kilpailijoiden tuotetietojen kanssa lienee jokaisen yrityksen kannalta tärkeää.

Uusi haasteellinen palveluntarjonta on ollut sinänsä oppimisprosessi niin tietotekniikan kuin sisällöllisen toiminnan kannalta. Lääkelaitos toivoo kaikilta palveluun tutustujilta rakentavaa palautetta ja uusia ideoita lääkkeitä koskevan informaatio toiminnan kehittämiseksi.



### Heli Malm

LL, NAISTENTAUTIEN JA SYNNYTYSTEN ERIKOISLÄÄKÄRI  
Teratologinen tietopalvelu  
Väestöliitto  
Puhelinpalvelu (09) 641 716 arkisin klo 9–11

## Haitalliset lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana

Lääkkeiden käyttö raskauden aikana muodostaa erityistilanteen: äidin sairaus on hoidettava, mutta sikiölle ei saisi koitua lääkehoidosta haittaa. Hyvä perussääntö on pyrkiä valitsemaan lääke, josta on jo kertynyt raskaudenaikaista kokemusta, ja pyrkiä välttämään useiden lääkkeiden yhteiskäyttöä. Lääkeannos tulisi pitää pienimpänä mahdollisena, joka on riittävä äidin sairauden hoidon kannalta, ja mahdollisuuksien mukaan annos pyritään jakamaan useampaan päiväannokseen toksisten huippupitoisuuksien välttämiseksi.

### Raskaus

Talidomidin aiheuttamien sikiövaurioiden jälkeen lääkkeiden vaikutuksia raskauteen ja sikiöön on tutkittu paljon. Raskaudenaikaiseen lääkkeiden käyttöön liittyy kuitenkin edelleen lukuisia ongelmia. Ihmistä koskeva tieto on usean lääkkeen kohdalla vielä liian vähäistä sikiöön kohdistuvien riskien luotettavaa arviointia varten. Lisäksi käyttöön tulee jatkuvasti uusia lääkkeitä, joiden raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvät turvallisuusluokitukset perustuvat ainoastaan eläinkokeisiin.

Normaaliin raskauteen ilman erityisiä altistavia tekijöitä liittyy noin 3 %:n riski siitä, että syntyvässä lapsella todetaan jotain poikkeavuuksia. Kaikista kehityshäiriöistä kuitenkin vain muutaman prosentin arvioidaan liittyvän lääkkeiden käyttöön. Lähes kaikki lääkkeet läpäisevät istukan ja siirtyvät sikiöön. Lääkehaitta voi epämuodostumien lisäksi ilmetä esim. keskenmenona, kasvun hidastumisena, sikiökuolemana tai myöhemmin esiin tulevana ongelmana (esim. oppimisvaikeudet, syöpäriskin lisääntyminen). Taulukossa 1 on luettelo lääkkeistä, joiden tiedetään voivan aiheuttaa sikiövaurioita ihmisellä.

### Imetus

Lähes kaikki lääkkeet kulkeutuvat äidinmaitoon. Yleensä pitoisuus maidossa jää kuitenkin hyvin pieneksi, ja lapsen maidon kautta saama lääkeannos kliinisesti merkityksettömäksi. Poikkeuksia kuitenkin on. Taulukossa 2 on esitetty lääkkeitä, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön tiedetään tai epäillään liittyvän ongelmia. Läheskään kaikkien lääkkeiden kohdalla ei ole tutkittua tietoa siitä, miten ne kulkeutuvat

maitoon. Lääkityksen suunnittelussa tulee noudattaa samoja yleisperiaatteita kuin raskauden aikana. Lääkkeet, jotka sitoutuvat vähäisessä määrin plasmaproteiineihin, kulkeutuvat myös maitoon. Pitkän puoliintumisajan omaavat lääkkeet (tai aktiiviset metaboliitit) voivat säännöllisessä altistuksessa kertyä lapsen elimistöön. Erityisen ryhmän muodostavat ennenaikaiset vastasyntyneet, joiden lääkeainemetabolia voi olla vielä kehittymätön ja lääkkeen eliminaatio hidastunut. Monessa tilanteessa voi lapsen seurannan järjestäminen olla aiheellista.

Lisätietoja lääkkeiden haitallisuudesta vaikutuksista raskauden ja imetyksen aikana saa Väestöliitossa toimivasta Teratologisesta tietopalvelusta.

### Kirjallisuutta

Koren G, Pastuszak A, Ito S: Drug therapy: Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338:1128-1137

Ito S: Drug therapy: Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000;343:118-126

Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Kirjassa: Drugs in Pregnancy and Lactation. Williams&Wilkins, 2002.

### Taulukko 2. Esimerkkejä lääkkeistä, jotka ovat ongelmallisia imetyksen kannalta.

#### Ei pidä käyttää

Radioaktiiviset aineet  
Solunsalpaajat ja sytostaatit  
Dopamiiniagonistit (maidontulon esto)  
Huumeet

#### Ei suositella

Litium  
Immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini, atsatiopriini)  
Barbituraatit  
Pitkävaikutteiset bentsodiatsepiinit  
Synteettiset A-vitamiinijohdokset  
Amiodaroni (jodi)  
Kulta

#### Varovaisuutta noudatettava

Keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet  
Uudet epilepsialääkkeet ja etosuksimidi  
Tyreostaatit  
Fluorokinoloniryhmän mikrobilääkkeet  
Tetrasykliinit  
Kloramfenikoli (systemihoito)  
Uudet lääkkeet

**Taulukko 1. Sikiölle haitallisia lääkkeitä.**

LÄÄKE	SIKIÖHAITTA	HUOMIOITAVAA
<i>Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeaineet (ACE-estäjät, angiotensiini-II-salpaajat)</i>	<i>Munuaistubulusten kehityshäiriö, lapsiveden määrän väheneminen, pysyviä munuaisvaurioita ja sikiökuolemia on kuvattu. Kallon luiden kehityshäiriö.</i>	<i>Riski liittyy 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikaiseen käyttöön. Lääkitys vaihdettava viimeistään, kun raskaus todetaan.</i>
<i>A-vitamiinijohdokset (akne- ja psoriaasilääkkeet isotretinoiini ja asitretiini)</i>	<i>Vaikeita monielin epämuodostumia (sydän, keskushermosto ym.) jopa 25 %:lla alkuraskauden altistuksen jälkeen. Kehitysviive.</i>	<i>Käytön rajoitus, lääkkeen käytön valvonta. Potilaan tarkka informointi. Luotettavasta ehkäisystä huolehdittava. Lääkkeet säilyvät elimistössä kauan (asitretiini jopa useita vuosia).</i>
<i>Aminoglykosidit</i>	<i>Potentiaalinen ototoksisuus.</i>	<i>Riski koskee parenteraalista käyttöä.</i>
<i>Androgeenit</i>	<i>Tyttösikiön maskulinisaatio.</i>	<i>Riski olemassa, jos käyttö jatkuu 8. raskausviikolta eteenpäin.</i>
<i>Dietyylitilbestroli</i>	<i>Syöpäriskin lisääntyminen jälkeläisissä (emättimen kirkassolukarsinooma).</i>	<i>Ei enää käytössä.</i>
<i>Epilepsialääkkeet (valproaatti, fenytoiini, karbamatsepiini)</i>	<i>Lisäävät epämuodostumariskiä; monielin epämuodostumat, (valproaatti, karbamatsepiini: keskushermostoputken sulkeutumishäiriön riski 1–2 %). Kehitysviive.</i>	<i>Raskauden suunnittelu. Epilepsian hoitamatta jättäminen suurempi riski sikiölle kuin lääkitseminen. Mahdollinen perinnöllinen alttius sikiövaurioriskin osalta. Suositellaan foolihappolisää (0,4 mg) jo raskauden suunnittelu- vaiheessa läpi koko ensimmäisen raskauskolmanneksen. Rakenne-UÄ, AFP-määrittely.</i>
<i>Etanoli</i>	<i>Keskushermostovaurio, kasvun hidastuminen, epämuodostumat, keskenmenot.</i>	<i>Haitallinen läpi koko raskauden.</i>
<i>Flukonatsoli (?)</i>	<i>Monielin epämuodostumat (luuston kehityshäiriöt, halkiot, sydänviat)?</i>	<i>Mahdollinen riski liittyy suuriin, systeemimykoosin hoidossa käytettävään annoksiin. Ei koske kerta-annoshoitoa.</i>
<i>Huumeet</i>	<i>Ennen aikaisuus, verenvuodot, infektiot, epämuodostumat, vastasyntyneen vierotusoireet.</i>	<i>Haitallisia läpi koko raskauden.</i>
<i>Litium</i>	<i>Sydämen kehityshäiriön riski, riskin on arvioitu olevan 1–2 % luokkaa (vaikean Ebsteinin anomalian riski &lt; 0,1 %).</i>	<i>Alkuraskauden altistuksen jälkeen sikiön sydämen rakenne-UÄ-tutkimus viikolla 18–20.</i>
<i>Misoprostoli (vatsahaavalääke, lisäksi käytössä lääkkeellisissä raskauden keskeytyksissä)</i>	<i>Aiheuttaa keskenmenoja, voi lisätä epämuodostumariskiä (raajojen kehityshäiriöt, aivohermotumakkeiden vauriot)</i>	<i>Markkinoilla on tulehduskipulääkevalmiste, jossa on misoprostolia mukana estämään mahasuolikanavan oireita. Vahingollinen koko raskauden ajan.</i>
<i>Solunsalpaajat ja sytostaatit</i>	<i>Monielin epämuodostumat, keskenmenot, kasvun hidastuminen.</i>	<i>Lääkehoidon loputtua tulisi noudattaa varoaikaa (myös isän hoito) ennen raskauden alkamista.</i>
<i>Talidomidi</i>	<i>Monielin epämuodostumat: raajojen osittainen tai täydellinen puutos, silmä- ja korva-anomaliat, munuais- ja virtsateiden anomaliat. Riski alkuraskauden altistuksen jälkeen 40 % keskenmenon osalta, 25 % vaikean epämuodostuman osalta.</i>	<i>Uusia käyttöalueita (lepra, autoimmuunisairaudet, metastaattiset syöpäsairaudet, AIDSiin liittyvät sekundaari- oireet). Pääosin tutkimusasteella, käytössä esim. USA:ssa erityisindikaatioin. Lääkkeen käytön tarkka valvonta välttämätön.</i>
<i>Tetrasykliinit</i>	<i>Hampaiden kiilteen kehityshäiriöt, kertyy luustoon.</i>	<i>Riski 16. raskausviikolta eteenpäin.</i>
<i>Tulehduskipulääkkeet</i>	<i>Haitallinen vaikutus sikiön munuaisten toimintaan ja verenkiertojärjestelmään (pysyviä munuaisvaurioita kuvattu nimesulidin ja indometasiinin loppuraskauden käyttöön liittyen, oikovirtauskanavan ennenaikainen sulkeutuminen).</i>	<i>Haitallisia viimeisen raskauskolmanneksen aikana; parasetamoli sopiva kaikissa raskauden vaiheissa.</i>
<i>Varfariini</i>	<i>Luun ja ruston kehityshäiriöt, sikiön verenvuodot.</i>	<i>Lääkitys vaihdettava heti, kun raskaus todetaan.</i>



**Kimmo Malmi**  
DOSENTTI, YLILÄÄKÄRI  
Farmakologinen osasto  
Lääkelaitos

## NorLevo-jälkiekhäisyvalmiste itsehoitoon

NorLevo sisältää 750 µg levonorgestreelia. Koostumukseltaan se on samanlainen kuin alkuperäisvalmiste Postinor, joka tuotiin kauppaan maaliskuussa 2001. Kolmas markkinoilla oleva jälkiekhäisyvalmiste Neo-Primovlar sisältää 50 µg etinyliestradiolia ja 250 µg levonorgestreelia. Se sai Suomessa myyntiluvan 4 tablettin pakkauksessa vuonna 1986. Näiden valmisteiden käyttöalue on kiireellinen (72 tunnin kuluessa yhdyntästä) raskauden jälkiekhäisy.

NorLevo sai Suomessa myyntiluvan reseptivalmisteena toukokuussa 2000. Vuotta myöhemmin myyntiluvan haltija haki valmisteen siirtämistä ilman reseptiä saatavaksi Suomessa. NorLevo on kaupan itsehoitovalmisteena Britanniassa, Ranskassa, Ruotsissa, Norjassa ja Tanskassa. Hakuprosessi on meneillään ainakin Alankomaissa ja Portugalissa.

Lääkelaitos myönsi NorLevolle reseptivapauden tammikuussa. Valmiste tuotaneen itsehoitopakkausensa kauppaan toukokuussa.

### Teho

Terveellä nuorella sukukypsällä naisella raskaaksitulemisen todennäköisyys on säännöllisen sukupuolielämän aikana 6–9 % kuukaudessa. NorLevon käytön yhteydessä raskausindenssi on 2–3 %. Keskimääräiseksi ehkäisytehoksi valmisteyhteenveto ilmoittaa 85 %. Tämä lieene yliarvio, koska useimmissa kliinisissä tutkimuksissa ei ns. varmoja päiviä ole huomioitu. Kliinisen asian tuntijaraportin mukaan ehkäisyteho

on keskimäärin 74 % (55–94 %). Kliinisten tutkimusten mukaan ehkäisyteho on 95 %, kun koko jälkiekhäisy suoritetaan 24 tunnin kuluessa yhdyntästä, 85 % 24–48 tunnin kuluessa ja 58 % 48–72 tunnin kuluessa (Piaggio 1999). Jälkiekhäisy vaatii kahden tablettin ottamista 12 tunnin välein. Jotta päästään 95 %:n ehkäisyyn, on 1. tabletti siten otettava 12 tunnin kuluessa yhdyntästä. Tavallisen yhdistelmäehkäisytablettin oikeassa käytössä raskaaksi tulemisen todennäköisyys on kuukauden aikana noin 1/10 000. Jälkiekhäisyvalmiste on keskimäärin vähintään 100 kertaa epävarmempi kuin säännöllisesti otettu ehkäisytabletti.

NorLevolla ei ole tehty laajoja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Hakemus oli ns. lyhennetty hakemus ja perustui bioekvivalenssin osoittamiseen Postinorin kanssa, jolla oli tehty laajoja kliinisiä tutkimuksia (WHO:n jälkiekhäisy tutkimukset). Postinor on ollut käytössä kymmenkunta vuotta mm. Kiinassa ja Unkarissa. Sen teho on tutkimuksissa ollut samaa suuruusluokkaa tai parempi kuin jälkiekhäisyyn käytetyn Neo-Primovlarin, mutta siedettävyyden on ollut selvästi parempi (Ho 1993, Toivonen 2001).

NorLevon tehoa on arvioitu julkaisemattomassa, avoimessa HRA Pharman Edinburgissa teettämässä tutkimuksessa, jossa ensisijaisesti selvitettiin valmisteen siedettävyyttä. Tutkimukseen osallistui 400 naista, ja heistä 286 täytti tutkimuksen seuranta päiväkirjan asianmukaisesti. Suojaamaton yhdyntäpäivä sattui

kiertopäivälle 15,7 (vaihtelu 3–52) ja aika (mediaani) yhdyntästä NorLevon käyttöön oli 37 h (2,5–72 h). Kolme prosenttia naisista tuli raskaaksi. Kun oletettiin, että kaikki naiset ovuloivat päivänä 14, odotettiin 31 raskautta (ns. Wilcoxin taulukon mukaan). Ilmeni 12 raskautta, ja estyi 19 raskautta, eli laskennalliseksi tehoksi tuli 61,3 %.

### Turvallisuus

Levonorgestreeli on ollut käytössä 1970-luvun alusta. Ongelmallisinta NorLevon kohdalla lieene levonorgestreeliannos. NorLevoa käytettäessä vuorokausialtistus on 30–50 kertaa suurempi kuin minipillereistä tai implanteista saatava määrä. Suuriansoksen progestiinihoidon pitkäaikaisvaikutuksia (> 10 vuotta) ihmisellä ei ole selvitetty (McCann 1994). Säännöllisesti toistuvan, 15–20 vuoden iässä tapahtuvan käytön vaikutusta myöhempään fertiilitettiin ei tiedetä. Tiedon puutteesta ei kuitenkaan katsota olevan haittaa, jos valmisteen käyttö jää satunnaiseksi. Pakkausselosteeseen on lisätty suositus välttää käyttöä useammin kuin kolme kertaa vuodessa, koska 99 % tutkimuksiin osallistuneista naisista käytti sitä enintään kolme kertaa vuodessa (Glasier 1998).

### Haittavaikutukset

Valmisteen siedettävyyttä ei voida pitää hyvänä; pahoinvointia tulee noin joka neljännelle käyttäjälle. Oireet häviävät kuitenkin tavallisesti kah-

nessa vuorokaudessa ja ovat lievempiä kuin esimerkiksi prostaglandiini-indusoidussa abortissa. Lisäksi suuriannoksinen levonorgestreeli on ollut paremmin siedetty kuin yhdistelmäjätkiehkäisyvalmiste. Satunnaisesti käytettynä NorLevo on aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia erittäin harvoin. Kliinisen käyttökokeuksen perusteella levonorgestreeli ei (ainakaan pieninä annoksina) ole teratogeeninen eikä vaikuta raskauden kulkuun.

Suomesta ei ole raportoitu vakavia haittavaikutuksia NorLevon käytön yhteydessä toukokuun 2000 ja tammikuun 2002 välisenä aikana. Ranskassa on myyty noin 700 000 pakkausta.

Suuriannoksinen levonorgestreeli vaikuttanee ovulaation jälkeenkin implantaatiota estävästi. Aluksi lääkevalmisteen epäiltiin lisäävän riskiä kohdunulkoiisiin raskauksiin, mutta laajemman turvallisuusseurannan mukaan riski kohdunulkoiisiin raskauksiin ei ole suurempi kuin ehkäisyä käyttämättömillä naisilla.

Ehkäisyvalmisteiden kardiovaskulaaririski liittyy pääasiassa estrogeenikomponenttiin. Progestiini-valmisteet saattavat kuitenkin suurilla annoksilla lisätä laskimoiden ja valtimoiden tromboemboliariskiä (McCann 1994, Dollery 1999). NorLevo voidaan katsoa suuriannoksisiksi progestiiniksi, erityisesti jos sitä käytetään usemmin kuin kerran kuukaudessa. Neo-Primovlarilla trombiriskin lisäykseksi on arvioitu kuusi tapausta 4 miljoonan käyttökerran yhteydessä (Glasier 1997). Levonorgestreelilla riski on selvästi tätä pienempi (< yksi per miljoona käyttökertaa). Vaikkakin riskin suureneminen yksittäisen NorLevo-altituksen yhteydessä on käytännössä mitätön, on tästä varoitus pakkausselosteeissa tapakäyttäjien varalta.

### Alaikäraja

Kliiniset tutkimukset on tehty pääosin 18–45-vuotiailla (Ho 1993, WHO Task Force studies). Jonkin verran turvallisuustietoa on ikäryhmästä 16–18 vuotta (Glasier 1998, NorLevo UK/98/001 Study). Britanniassa valmisteen voi ostaa apteekista ilman reseptiä vain 16-vuotta täyttänyt. Suomessa ikärajaa alensivat maamme aborttitilastot, joiden

mukaan raskauden keskeytyksiä on tehty jo 15-vuotiaille. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin laittamaan alaikäraja reseptivapaudelle: *Alle 15-vuotiaille vain lääkärin määräyksellä*. Käytännössä ikärajan valvominen on melko hankalaa, mutta rajoituksen toivotaan lisäävän käytön turvallisuutta.

### Turvallisuusseuranta

Itsehoitovalmisteiden käytön turvallisuuden seuraamiseksi väestö- tai yksilötasolla ei ole keinoja. Satunnaiset spontaanit haittavaikutusilmoitukset antavat rajallisen kuvan lääkkeen haitoista käytännössä. Reseptivalmisteiden kohdalla tilanne on toinen. Vaikkakaan hyöty–riskisuhdetta ja käytön turvallisuutta ei reseptilääkkeidenkään kohdalla voida täysin arvioida, jää terveydenhuollolle lääkkeen käytön seurauksista enemmän tietoa; esim. reseptiä uudelleen haettaessa voidaan tiedustella lääkkeen siedettävyyttä.

### Käyttöön liittyvä informaatio

Pakkausseloste on tärkein tapa antaa itsehoidossa olevasta valmisteesta tietoa lääkkeen käyttäjälle, erityisesti tilanteessa, jossa ei hoideta sairautta ja jossa lääkäri ei ole kertomassa lääkevalmisteen käytöstä.

NorLevo on ensimmäinen hormonivalmiste itsehoidossa Suomessa. Jälkiehkäisyvalmisteen tarpeeseen saattaa liittyä terveydellisiä ja/tai sosiaalisia ongelmia, varsinkin alaikäisillä (Glasier 1998, Guillebaud 1998). Lääke toimitetaan apteekista vain informaation saaneille.

### Hyödyt itsehoitovalmisteena

Jälkiehkäisyvalmisteen vapaalla saatavuudella arvioidaan voitavan alentaa suunnittelemattomien raskauksien ja edelleen sosiaalisista syistä tehtävien aborttien määrää (Glasier 1998) kuitenkin sillä edellytyksellä, että jälkiehkäisyvalmiste ei korvaa tehokkaampaa ehkäisyvuotoa.

Valmisteen tehon on kiistatta osoitettu riippuvan ehkäisyn ripeydestä. Jos lääke otetaan kolmen vuorokauden sisällä itsehoitovalmisteena 12 tuntia aikaisemmin kuin reseptivalmisteena, arvioidaan suunnittelemattoman raskauden riskin

pienenevän 40–45 %.

Itsehoitovalmisteeksi siirtämisellä uskotaan vähennettävän terveydenhuollon kuormitusta. Toisaalta menetetään mahdollisuus hätäehkäisyn tarpeessa olevan henkilön ehkäisyneuvontaan.

### Mahdolliset haitat

Hakemuksen käsittelyn yhteydessä sosiaali- ja terveydenhuollon järjestöjen, yhdistysten ja viranomaisten lausunnoissa esitettiin yleisimmän huoli muiden ehkäisykeinojen käytön vähenemisestä. Kondomin käytön väheneminen voi johtaa sukupuolitautilien leviämiseen. Ehkäisyvalmisteiden korvaaminen tehottomammalla jälkiehkäisyvalmisteella saattaa lisätä ei-toivottujen raskauksien riskiä. Jälkiehkäisyvalmisteet sekoittavat kuukautissykliä ja aiheuttavat useilla epäsäännöllistä vuotoa, jolloin ns. varmojen päivien käyttö ehkäisykeinona tulee epävarmimmaksi.

Vaikka NorLevo on varsin turvallinen, on väärinkäytön mahdollisuus huomioitava. Tätä on toistuva käyttö; kliininen tutkimustieto tiheästi toistetun hoidon turvallisuudesta on hyvin vähäistä. Vaaraa saattaa aiheutua lisäksi henkilöillä, joilla on suurentunut riski kohdunulkoiisiin raskauksiin. Valmisteen tehoa alentavat suolistosairaudet ja eliminaatiota nopeuttavat lääkkeet.

NorLevon käyttö on turhaa tilanteissa, joissa raskaaksi tulemisen mahdollisuutta ei ole tai joissa raskaus on jo alkanut. Jälkiehkäisy ei tarkoita aborttia. Näissä ja muissa epäselvissä tilanteissa tulee apteekkihenkilökunnan kehottaa asiakasta ottamaan yhteyttä lääkäriin.

### Kirjallisuus

Dollery C (ed.). Therapeutic Drugs. 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1999; Vol 2:L44-L49.

Glasier A. Emergency postcoital contraception. N Engl J Med 1997; 337:1058-1064.

Glasier A, Baird D. The effects of self-administering emergency contraception. N Engl J Med 1998; 339:1-4.

Guillebaud J. Time for emergency contraception with levonorgestrel alone. Lancet 1998; 352:416-417.

Ho PC, Kwan MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. Hum Reprod 1993; 8:389-392.

McCann M, Potter L. Progestin-only oral contraception: A comprehensive review. Contraception 1994;50 (Suppl 1):S9-S195.

Piaggio G, von Hertzen H, Grimes D, Van Look PFA. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Lancet 1999;353:721-2.

Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency. Lancet 1998; 352:428-433.

Task Force on Postovulatory Methods for Fertility Regulation. Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception. Contraception 2000; 61: 303-08.

Toivonen J. Jälkiehkäisy muuttuu. Duodecim 2001;117:545-546.

Van Look PFA, von Hertzen H. Emergency contraception. British Medical Bulletin 1993;49:158-170.

Syitä reseptivapauden myöntämiselle on useita. Tärkein näistä on lääkkeen käytön optimointi nopeamman saatavuuden avulla. Jälkiehkäisyn tehostamisella pyritään vähentämään abortteja. Muita syitä ovat terveydenhuollon resurssien kuormituksen vähentäminen ja valmisteen saatavuuskäytännön yhdenmukaistaminen EU:ssa. Avoimeksi jäävät kysymykset, jotka eivät suoraan liity valmisteen lääketieteellisiin ominaisuuksiin: vähentääkö jälkiehkäisyvalmisteen vapaa saatavuus sukupuolitautien leviämistä estävän kondomin käyttöä ja muuttaako NorLevon saanti itsehoitovalmisteena nuorison sukupuolikäyttäytymistä epäedulliseen suuntaan.

## Jälkiehkäisyvalmisteen siirtyminen itsehoitovalmisteeksi

Lääkelaitos on 21.1.2002 tekemällään päätöksellä hyväksynyt Norlevo 750 mikrog -valmisteen 2 tabletin pakkauksen siirtämisen reseptivalmisteesta itsehoitovalmisteeksi. Valmisteen käyttötarkoitus on kiireellinen raskauden jälkiehkäisy 72 tunnin sisällä yhdynnästä, jossa ei ole käytetty ehkäisyä tai epäiltäessä ehkäisyn pettäneen.

Norlevon toimittamiseen on liitetty seuraavat ehdot:

- Alle 15-vuotiaille ainoastaan lääkärin määräyksellä.
- Asiakkaalle luovutetaan vain yksi 2 tabletin pakkaus kerrallaan.
- Valmistetta luovutettaessa on apteekin farmaseuttisen henkilökunnan annettava asiakkaalle myyntiluvan haltijan toimittaman kirjallisen materiaalin mukaista lääkeneuvontaa.

Myyntiluvan haltija on ilmoittanut tuovansa itsehoitopakkaukset kauppaan huhti-toukokuun vaihteessa 2002.

Lääkelaitos on edellyttänyt, että myyntiluvan haltija toimittaa apteekkeille ennen valmisteen tuomista markkinoille Lääkelaitoksen hyväksymän informaatiopakettin. Lääkelaitos kehottaa apteekkien farmaseuttista henkilökuntaa perehtymään kyseiseen tietopakettiin ja hyödyntämään sitä aktiivisesti asiakaspalvelutilanteissa.

Lääkelaitos edellyttää, että Norlevon toimittamiseen liitettyjen ehtojen täyttyminen varmistetaan asiakaspalvelutilanteissa hienovaraisesti ja asiakkaan intymiteettisuoja kunnioittaen.

Valmistetta ei tule sijoittaa palveluvalintaosastolle.

28.3.2002

Yksikön päällikkö Eija Pelkonen

Yliproviisori Sami Paaskoski

JAKELU Apteekit ja sivuapteekit  
Sosiaali ja terveysministeriö  
Suomen Apteekkariliitto

# Imatinibi

## Glivec 50 mg ja 100 mg kapseli, Novartis Europharm Limited, Britannia

Imatinibin käyttöaihe on Philadelphia-kromosomi-positiivisten, kroonista myelooista leukemiaa (KLM) sairastavien aikuisten potilaiden hoito interferonialfahoidon epäonnistuttua taudin kroonisessa vaiheessa tai silloin, kun tauti on blastikriisivaiheessa tai akseleraatiovaiheessa. Näyttö imatinibin tehosta perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään. Kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa tai eloonjäämistä, ei ole tehty.

*Hoidon aloittajan tulee olla kroonista myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden hoitoon perehtynyt lääkäri.*

Imatinibi annetaan kerran päivässä. KML:n kroonisessa vaiheessa annos on 400 mg/vrk ja akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa 600 mg/vrk. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee. Toistaiseksi ei tiedetä, voidaanko hoito keskeyttää potilailta, jotka ovat saavuttaneet täydellisen sytogeneettisen vasteen.

Krooninen myeloinen leukemia todetaan tavallisesti 40–70 vuoden iässä. Se alkaa suhteellisen vähäoiresisellä kroonisella vaiheella, jota seuraa 3–5 vuoden kuluttua blastikriisi. Blastikriisiä edeltää usein ns. akseleraatiovaihe, jossa luuytimen blastimäärä lisääntyy ja potilaalla esiintyy yleisoireita. Taudin kroonisen vaiheen ensisijainen solusalpajahoito on hydroksikarbamidi ja vaihtoehtona busulfaani. Interferonialfaa käytetään myös ensi linjan hoitona. Tämän hoidon on osoitettu pidentävän elinikää. Akseleraatio- ja blastikriisivaiheessa käytetään so-

lusalpajahoitoja, mutta niiden teho on varsinkin blastikriisin hoidossa huono. Luuytimen siirto sopii vain pienelle osalle potilaista. Hoidosta huolimatta odotettavissa oleva elinikä hoidon aloittamisesta on n. 5–7 vuotta.

Suurimmalla osalla KML-potilaista esiintyy ns. Philadelphia-kromosomi, joka syntyy geenitranslokaation seurauksena. Translokatiivissa syntyvällä fuusioproteiinilla (Bcr+Abl) on tyrosiinikinaasiaktiiviteettiä, joka ei ole normaalin säätelyn alainen. Jatkuva tyrosiinikinaasiaktiiviteetti selittää KML:lle tyypillisen valkosolujen epänormaalin proliferaation ja erilaistumisen.

Imatinibilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Sen vuoksi valmistelle myönnettiin myyntilupa "poikkeusolosuhteissa" sillä ehdolla, että hakija tekee puuttuvat tutkimukset. "Poikkeusolot" tarkoittavat tässä tapauksessa sitä, että lääkevalmisteella voitiin katsoa olevan huomattava terapeuttinen merkitys Philadelphia-kromosomi-positiivisen KML:n hoidossa verrattaessa historiallisiin kontrolleihin.

### Farmakologia

Imatinibi estää Abl-tyrosiinikinaasia, mukaan luettuna Bcr-Abl-tyrosiinikinaasi, sitoutumalla niiden ATP:a sitovaan kohtaan. Seurauksena on Bcr-Abl-positiivisten kasvain-solujen proliferaation estyminen ja niiden apoptoosi. Imatinibi estää myös verihitulekasvutekijän (PDGF) ja kantasolutekijän reseptorityrosinaasikinaasin (c-Kit) vaiku-

tuksia. In vitro -tutkimuksissa on osoitettu resistenssin muodostumista Bcr-Abl-geenin amplifikaation, pistemutaatioiden ja mahdollisesti muiden muutosten seurauksena. Kliinisesti resistenssiä on tavattu eniten blastikriisin yhteydessä.

Imatinibin imeytyminen on lähes täydellistä eikä ruualla ole siihen mainittavaa vaikutusta. Imatinibi metaboloituu maksassa pääasiassa CYP3A4-entsyymin toimesta. Pääasiallinen metaboliitti on myös aktiivinen. Imatinibin ja sen päämetaboliitin puoliintumisajat ovat 18 ja 40 tuntia. Ne eliminoituvat pääasiassa ulosteeseen ja vain pieni osa erittyy munuaisten kautta. Annosvaste on lineaarinen eikä kumuloitumista ole todettu käytetyillä annoksilla. Erytromysiini, klaritromysiini, ketokonatsoli ja itrakonatsoli lisäävät imatinibipitoisuuksia plasmassa. Imatinibi voi puolestaan suurentaa mm. simvastatiinin pitoisuuksia plasmassa.

### Teho

Tehon osoitus perustuu kolmeen tutkimukseen Philadelphia-kromosomi-positiivisilla potilailla, jotka ovat joko pitkälle edenneessä kroonisessa, akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa ja joita oli aikaisemmin hoidettu interferonialfalla. Kroonisessa vaiheessa sytogeneettinen vaste saatiin 49 %:lla potilaista, joista 30 %:lla vaste oli täydellinen. Maksimaalinen vaste saavutettiin 1,3 kuukauden hoidon jälkeen. Täydellinen hematologinen vaste saatiin 88 %:lla potilaista. Akseleraatiovaiheessa olevista



potilaista 21 % saavutti sytogeneettisen vasteen ja 63 % saavutti hematologisen vasteen. Hoitovaste saatiin keskimäärin kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Myelooisessa blastikriisissa saavutettiin sytogeneettinen vaste 13,5 %:lla ja hematologinen vaste 26 %:lla potilaista. Hoitovaste saavutettiin keskimäärin hieman alle kolmen kuukauden kuluessa. Yleisin syy hoidon keskeyttämiseen on taudin eteneminen. Myyntiluvan myöntämisen aikaan vain harvojen potilaiden hoito oli kestänyt yli vuoden ajan.

Imatinibia on tutkittu myös avoimessa ja kontrolloimattomassa tutkimuksessa Kit-positiivisten gastro-

intestinaalisten stroomakasvainten (GIST) hoidossa silloin, kun niitä ei voitu leikata tai ne olivat metasta- soineet. Osittainen vaste saavutettiin 40 %:lla potilaista ja taudin etene- minen pysähtyi 41,5 %:lla keski- määrin yli 7 kk:n ajaksi.

### Turvallisuus

Merkittävimmät haittavaikutukset liittyvät luuytimen suppressioon; anemiaa, trombosytopeniaa ja neutro- peniaa esiintyy suurimmalla osalla potilaista. Hematologiset ongelmat olivat yleisempiä ja vakavampia po- tilailla, joilla oli entuudestaan luu- ydinvaurio tai -infiltraatio. Yleisim-

mät haittavaikutukset ovat maha- suolikanavan haitat, kuten pahoin- vointi, oksentelu, ripuli ja vatsakivut sekä muskuloskeetaaliset oireet, ku- ten lihas- ja nivelsärky. Ihottumat ovat myös melko yleisiä. Noin 10 %:lla potilaista on todettu nestere- tentiota, joka voi olla vakavaa mm. sydämen vajaatoiminnan yhteydessä. Maksaentsyymien kohoamista ilme- ni harvoin, mutta vakavia maksa- vaurioita on todettu yksittäisillä po- tilailla.

Glivecin 100 mg:n kapselit on tuotu kauppaan marraskuussa 2001.

Imatinibi on huomattava edistysaskel Philadelphia-kromosomi-positiivisen ja muulle hoidolle resistentin kroonisen myeloosin leukemian hoidossa. Merkittävimmät haittavaikutukset liittyvät luuytimen suppressioon ja nesteretenti- oon. Yleisimmät haittavaikutukset ovat mahasuolikanavan ja muskuloskeetaaliset oireet. Imatinibilla ei ole suori- tettu kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Sen vuoksi sen käyttö on rajoitettava toistaiseksi interferonialfalle reagoi- mattoman KML:n kroonisen tautivaiheen sekä akseleraatio- ja blastikriisivaiheen hoitoon. Pitkäaikaisen hoidon te- hosta, yhdistelmähoidosta ja imatinibiresistenssin syntymisestä ei ole riittävästi tietoja. Valmisteen käyttöaihetta laa- jennetaan pian Kit-positiivisten GIST-kasvainten hoitoon. Valmisteen käyttö muiden kasvainten hoitoon ja yhdistel- mähoidoille tulee rajoittaa toistaiseksi kliinisiin lääketutkimuksiin.

*Lisätietoja valmisteesta (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenvedo) on löydettävissä EMEA:n kotisivuilta internet-osoitteessa [www. emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)*

## Havainnot haittavaikutusrekisteristä vuodelta 2001

Vuonna 2001 Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin saatiin yhteensä 748 ilmoitusta epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta, joista vakavia haittavaikutuksia oli noin puolet. Ilmoitukset jakautuvat melko tasaisesti eri lääkkeille; vain kolmestatoista lääkeaineesta tuli yli kymmenen ilmoitusta. Oheista taulukkoa ei voi käyttää eri lääkeaineiden keskinäisen turvallisuuden arviointiin, koska lääkkeiden käyttäjämäärät vaihtelevat huomattavasti. Runsaasti käytetystä lääkkeestä saattaa tulla enemmän ilmoituksia kuin vähemmän käytetystä, vaikka haittavaikutuksen esiintymistiheys olisikin tosiasiaa samaa luokkaa. Myös lääkkeiden markkinoillaoloaika vaikuttaa haittavaikutusten ilmoittamiseen. Erityisesti uusista lääkkeistä toivotaan ilmoitettavan kaikki haittavaikutukset, minkä vuoksi niistä saadaan ilmoituksia enemmän kuin monesta vanhasta tutusta lääkkeestä.

Eniten haittavaikutusilmoituksia tehtiin viime vuonna tulehduskipulääkkeisiin kuuluvasta nimesulidista (50 kpl). Ilmoituksista lähes 70 prosentissa (34 kpl) kyse oli maksareaktiosta.

Vuodesta 1998 lähtien kuluvan vuoden maaliskuun puoliväliin mennessä Lääkelaitokselle on ilmoitettu kaikkiaan 109 haittavaikutustapausta, joiden epäillään liittyvän nimesulidin käyttöön. Suurin osa yhteensä 66 maksareaktiosta on oireetonta maksaentsyymien nousua yksin tai yhdessä hyperbilirubinemia kanssa. Vakavasta maksareaktiosta ilmoitettiin 25 tapauksessa. Näistä kaksi on johtanut maksansiirtoon, ja kolmannessa tapauksessa potilas menehtyi. Vakavien maksareaktioiden vuoksi nimesuliditabletit ja -annosraukeet on asetettu myyntikieltoon (ks. sivu 13). Lääkelaitos selvittää parhaillaan

asiaa nimesulidin myyntiluvan haltijan (Aventis Pharma) kanssa.

Uusista COX-2-selektiivisistä tulehduskipulääkkeistä, selekoksibista ja rofekoksibista raportoitiin viime vuonna yhteensä 36 epäiltyä haittavaikutusta (selekoksibilla 20 kpl ja rofekoksibilla 16 kpl). Yli puolet ilmoitetuista selekoksibihaitoista oli erilaisia allergisia reaktioita ja ihotumia (10 kpl). Selekoksiibi on sulfonamidijohdos, eikä sitä tule määrätä potilaille, jotka ovat yliherkkiä sulfonamideille. Yhdellä selekoksibihoitoa saaneista potilaista raportoitiin maksaentsyymien nousu. Rofekoksibiin käytön yhteydessä havaitut haitat jakautuivat melko tasaisesti eri elinjärjestelmien kesken. Näistä mainittakoon iäkkään potilaan (79-vuotias nainen) menehtymiseen johtanut perforoitunut duodenaaliulcus. Potilaalla oli samanaikaisesti käytössä lukuisia muita lääkkeitä, mm. pieniannoksinen asetyylisalisyylihapo (100 mg/vrk). Ihottuma tai kutina raportoitiin vain kahdella rofekoksibihoitoa saaneella potilaalla. Rofekoksibi tuli Suomessa markkinoille vuoden 1999 lopulla ja selekoksibi toukokuussa 2000.

Leflunomidi on aikuisten aktiivien nivelreuman hoitoon tarkoitettu lääkeaine, joka tuli Suomessa käyttöön vuoden 1999 lopussa. Viime vuonna siitä raportoitiin 18 haittavaikutustapausta, joista seitsemässä oli kyse maksaentsyymien noususta. Leflunomidi saattaa aiheuttaa myös vakavia maksareaktioita, minkä vuoksi S-ALAT täytyy tarkistaa ennen leflunomidihoidon aloittamista ja vähintään kuukausittain kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen joka 8. viikko. Maksaarvojen kohotessa annosta tulee pienentää tai hoito keskeytetään (ks. valmisteyhteenvedo). Samanaikaista

### Lääkeaineet, joista saatiin eniten ilmoituksia vuonna 2001.

lääkeaine	ilmoitusten lukumäärä
<i>nimesulidi (Nimed)</i>	50
<i>klotsapiini (Leponex, Froidir)</i>	26
<i>atorvastatiini (Lipitor)</i>	20
<i>selekoksibi (Celebra)</i>	20
<i>leflunomidi (Arava)</i>	18
<i>mirtatsapiini (Remeron)</i>	17
<i>levofloksasiini (Tavanic)</i>	16
<i>infliksiami (Remicade)</i>	16
<i>rofekoksibi (Vioxx)</i>	16
<i>jopromidi (Ultravist)</i>	14
<i>terbinafiini (Lamisil)</i>	13
<i>karbamatsapiini (useita valmisteita, mm. Tegretol, Neurotol)</i>	12
<i>esomepratsoli (Nexium)</i>	11

hoitoa metotreksaatilla ja/tai muilla maksatoksisilla lääkeaineilla ei suositeta. Leflunomidin vakavista maksahaitoista tiedotettiin mm. Lääkelaitoksen kotisivuilla ([www.nam.fi](http://www.nam.fi)) maaliskuussa 2001.

Infliksiami on monoklonaalinen vasta-aine, joka estää tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- $\alpha$ ) biologisen aktiivisuuden. Sitä käytetään vaikean, aktiivisen nivelreuman tai Crohnin taudin hoitoon, kun muilla lääkkeillä ei ole saatu riittävää hoitovastetta. Lääke tuli Suomessa markkinoille syyskuussa 1999. Viime vuonna sen käyttöön liittyen ilmoitettiin 16 haittavaikutustapausta, joista viidessä kyse oli allergisesta reaktiosta. Kolmella potilaalla raportoitiin tuberkuloosi ja yhdellä sytomegalovirusinfektio. Infliksiamin tiedetään lisäävän infektioalttiutta, minkä vuoksi se on vasta-aiheinen potilaille, joilla on tuberkuloosi tai muu vakava infektio. Lisäksi potilaita on tarkkailtava huolellisesti infek-

tioiden varalta hoidon aikana ja kuusi kuukautta hoidon jälkeen. Myös infliksimabin käyttöön liittyvistä turvallisuusongelmista on tiedotettu Lääkelaitoksen kotisivuilla sekä TABUn numeroissa 6.2001 ja 1.2002.

Psykenlääkkeistä eniten ilmoituksia tehtiin toisen polven psykoosilääke klotsapiinista. Valtaosa ilmoituksista (73 %) koskee edelleenkin granulosityopeniaa tai agranulosityoosia, joista yksi oli fataali. Verenkuva muutos ilmenee noin 1%:lla klotsapiinihoitoa saavista, minkä vuoksi valkosolut on kontrolloitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti lääkityksen aikana. Yhdellä klotsapiinihoitoa saaneista potilaista raportoitiin kardiomyopatia. Myokardiittia, perikardiittia ja kardiomyopatiaa on raportoitu hyvin harvinaisena haittavaikutuksena klotsapiinihoidon yhteydessä. Näiden haittojen mahdollisuus tulee ottaa huomioon potilailla, joille kehittyä itse pintainen, levossa jatkuva takykardia ja johon liittyy rytmihäiriöitä, hengästymistä tai sydämen vajaatoiminnan oireita.

Toiseksi eniten psykenlääkkeistä tehtiin haittavaikutusilmoituksia masennuslääke mirtatsapiinista. Kuudella potilaalla ilmoitettiin keskushermosto-oireita, kuten hyperkinesiaa, ahdistuneisuutta, hallusinaatioita, huimausta ja päänsärkyä. Lisäksi yhdellä potilaalla raportoitiin kouristuksia. Iho-oireita oli havaittu neljällä potilaalla ja granulosityopeniaa/ agranulosityoosia kahdella potilaalla. Mirtatsapiini on ollut Suomessa käytössä vuodesta 1996 lähtien. Aikaisempina vuosina veren valkosolujen vähenemistä on raportoitu yhteensä seitsemällä potilaalla. Mahdollisen luuydinsuppression vuoksi tulee mirtatsapiinihoito lopettaa ja potilaalta ottaa täydellinen verenkuvaa, jos potilaalla esiintyy kuumetta, kurkkukipua tai muuta infektiota viittaavia oireita. Mirtatsapiini on mianseriinin johdos. Myös mianseriinin käytön yhteydessä granulosityopenia ja agranulosityoosi ovat tunnettuja haittoja. Molemmilla lääkeaineilla nämä reaktiot ilmenevät tavallisimmin 4–6 viikon hoidon jälkeen ja häviävät yleensä kun hoito lopetetaan.

Kolesterolisynteesiä estävistä statiineista eniten ilmoituksia haittavai-

kutusrekisteriin saatiin viime vuonna atorvastatiinista (20 kpl) ja simvastatiinista (9 kpl). Tyypillisin todettu haitta atorvastatiinin käytön yhteydessä oli maksareaktio; seitsemällä potilaalla ilmoitettiin maksaentsyymien nousua ja yhdellä potilaalla hepatiitti. Kahdella potilaalla havaittiin lihaskipuja. Neljä rابدomyolyytitapausta ilmoitettiin simvastatiinin käyttöön liittyen. Kahdessa tapauksessa potilaalla oli samanaikainen gemfibrotsiili- tai siklosporiinilääkitys. Näiden tiedetään lisäävän lihaskipujen vaaraa statiinien kanssa. Lisäksi kahdella simvastatiinihoidossa olleella potilaalla raportoitiin lihaskipuja ja/tai kreatiniinifosfokinaasin nousua. Statiinien kulutus on Suomessa lisääntynyt huomattavasti viime vuosien aikana. Sekä atorvastatiini että simvastatiini ovat tällä hetkellä kolmen käytetyimmän statiinin joukossa, mikä heijastuu myös haittavaikutusrekisteriin saatuun ilmoitusten määrään.

Bakteerilääkkeistä eniten haittavaikutusilmoituksia tuli fluorokinolonien ryhmään kuuluvasta levofloksasiinista (16 kpl), joka on ollut Suomessa kaupan vuoden 1998 puolivälistä lähtien. Suurin osa ilmoituksista (9) oli akillesjänteeseen kohdistuvia haittoja (jännetulehdus tai -ruptuura). Lähes kaikki potilaat olivat iäkkäitä (> 65-vuotiaita) ja yli puolella oli samanaikaisena lääkityksenä systeeminen kortikosteroidi. Jänneaurio voi ilmetä kahden vuorokauden sisällä lääkityksen aloittamisesta ja se voi olla molemminpuolinen. Näitä harvinaisia jännehaittoja voidaan pitää kaikkien fluorokinolonien luokkavaikutuksena. Levofloksasiini on, kuten muutkin fluorokinolonit, vasta-aiheinen potilailla, joilla on ollut jännehaittoja fluorokinolonien käytön yhteydessä. Riskiryhmänä ovat erityisesti iäkkäät potilaat. Samanaikainen kortikosteroidien käyttö lisää jänneruptuurin vaaraa. Jos potilaalla epäillään jännetulehdusta, tulee fluorokinolonin käyttö lopettaa välittömästi.

Sienilääkkeistä eniten haittavaikutuksia ilmoitettiin terbinafiinitablettien käyttöön liittyen (13 kpl). Näistä kuudessa kuvattiin erilaisia ihoreaktioita. Yhdessä tapauksessa havaittiin toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin eli Lyellin oireyhtymään

sopiva rakkulainen ihottuma. Tämä vakava ihoreaktio on mainittu valmisteyhteenvedossa erittäin harvinaisena terbinafiinihoidon haittana. Myös maksareaktioita raportoitiin terbinafiinihoitoon liittyen (kaksi maksaentsyymien nousua ja yksi hepatiitti).

Jopromidi on matalaosmolaalinen jodia sisältävä varjoaine, jota käytetään angiografioihin, urografioihin ja varjoainetehosteisiin tietokonetomografiakuvauksiin. Siitä tehtiin Lääkelaitokselle vuonna 2001 yhteensä 14 haittavaikutusilmoitusta, joista valtaosa oli allergisia reaktioita (urtikaria, anafylaksia). Valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, jotka ovat jodille yliherkkiä. Myös allergiaan taipuvaiset potilaat saavat muita herkemmin yliherkkyysreaktioita. Niiden ilmenemistä voi yrittää ehkäistä antamalla potilaalle esimerkiksi antihistamiinia ja/tai kortikosteroidia ennen tutkimusta.

Epilepsialääkkeistä eniten ilmoituksia tuli karbamatsepiinista. Haitat olivat karbamatsepiinihoidolle tyypillisiä, lähinnä maksaentsyymien nousua (4) ja verenkuva muutoksia (4). Syntymästään asti pääasiassa kehitysvammalaitoksessa vuodepotilaana ollut 47-vuotias nainen menehtyi maksavaurioon, jonka aiheuttajaksi epäiltiin ensisijaisesti fenytoiinia ja toissijaisesti karbamatsepiinia. Potilaalla oli lisäksi lukuisia muita lääkkeitä.

Ruoansulatuskanavan sairauksien lääkkeitä raportoitiin viime vuonna eniten haittavaikutuksia uudesta protonipumpun salpaajasta,esomepratsolista. Näistä kuudessa ilmoitettiin erilaisista ihoreaktioista tai allergisista reaktioista. Yhdessä tapauksessa raportoitiin kuolemaan johtaneesta sydäninfarktista (72-vuotias mies), mutta syysuhde lääkkeeseen on arvioitu epätodennäköiseksi. Esomepratsoli on omepratsolin S-isomeeri. Lääke tuli Suomessa markkinoille tammikuussa 2001.

## Tulehduskipulääke nimesulidille (Nimed) myyntikielto

Lääkelaitos on kieltänyt Nimed-tablettien ja annosrakeiden jakelun ja myynnin 18.3.2002 alkaen yhteistyössä Aventis Pharman kanssa. Valmisteiden myyntiluvat ovat kuitenkin edelleen voimassa. Päätös perustuu Nimedin käyttöön liittyneisiin vakaviin maksahaittoihin. Lääkelaitos ja Nimedin myyntiluvan haltija Aventis Pharma selvittävät asiaa. Nimed sisältää nimesulidia, joka kuuluu tulehduskipulääkkeiden ryhmään. Lääke tuli Suomen markkinoille tammikuussa 1998. Lääkevalmiste on tarkoitettu nivelrikkoon liittyvän kivun, erilaisten tilapäisten kipujen ja kuukautiskipujen sekä kuumeen hoitoon. Nimesulidia sisältävää Nimed-geeliä myyntikielto ei koske.

Nimedin käyttöä ei ole kielletty, mutta potilaita pyydetään tarvittaessa ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin asianmukaisen lääkityksen turvaamiseksi. Potilaan tulee myös ottaa yhteyttä lääkäriinsä, jos hänelle on ilmaantunut uusia, maksan toimintahäiriöön mahdollisesti viittaavia oireita, kuten yleistä huonovointisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, vatsakipuja tai keltaisuutta.

## Laihdutuslääke sibutramiinin (Reductil) myyntilupa peruutettiin toistaiseksi Italiassa

Italia on peruuttanut Reductilin myyntiluvan toistaiseksi, kunnes lääkkeen hyödyt ja haitat on arvioitu uudelleen. Syynä tähän on kaksi Italiassa sattunutta äkillistä kuolemantapausta, jotka on yhdistetty laihdutustarkoituksessa käytettyyn Reductiliin. Tarkemmat selvitykset ovat meneillään, eikä tähänastisten tietojen valossa kuulinsyy ole täysin selvillä toisessa tapauksessa.

Suomesta ei ole ilmoitettu yhtään kuolemantapausta. Ainoa meilte ilmoitettu haittavaikutus oli yliherkkyysoire. Maailman terveysjärjestölle on ilmoitettu 9.1.2002 mennessä 37 sibutramiinihoidon aikana ilmennytä kuolemantapausta, joiden osalta lisäselvitykset jatkuvat.

On muistettava, että liikalihavuus on erityisesti sokeritaudin ja sydän- ja verisuonisairauksien tunnettu riskitekijä, ja myös hoidosta riippumattomista syistä potilaita menehtyy.

Lääkelaitos on päättänyt, ettei Reductilin myyntilupaa peruuteta Suomessa, mutta tilannetta seurataan tiiviisti yhdessä muiden EU-maiden lääkevalvontaviranomaisten kanssa. Potilaat voivat jatkaa lääkitystään ja ottaa tarvittaessa yhteyttä hoitavaan lääkäriin.

Sibutramiini on ollut meillä reseptilääkkeenä kaupan toukokuusta 2001 lähtien, ja käyttö on toistaiseksi ollut melko vähäistä.

Reductilin määräämisestä ja hoidon toteuttamisesta on ohjeet valmisteyhteenvedossa, joita kehote-

taan noudattamaan haittavaikutusriskien vähentämiseksi.

### Sallitut käyttöaiheet

Sibutramiinia voidaan määrätä vain sellaisille huomattavan ylipainoisille potilaille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta pelkällä painonpudotusohjelmalla. Reductil-hoidon tulee olla luonteeltaan tukihoidon pääpainon ollessa kokonaisvaltaisessa painonpudotusohjelmassa, johon kuuluu ruokavalio ja muutoksia elämäntavoissa sekä liikuntaa. Reductilia voidaan käyttää painoindeksin (BMI) ollessa 30 kg/m<sup>2</sup> tai sitä suurempi, tai vähintään 27 kg/m<sup>2</sup>, jos samalla on muita lihavuuteen liittyviä riskitekijöitä, kuten tyypin 2 diabetes tai dyslipidemia.

### Käytön vasta-aiheita

Sibutramiinia ei saa käyttää, jos kyseessä on johonkin psyykkiseen tai muuhun elimelliseen sairauteen liittyvä lihavuus, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö, ääreis- tai aivoverisuonien sairaus, hoidosta huolimatta koholla oleva verenpaine, kilpirauhasen liikatoiminta, vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, viherkaihi, eturauhasen liikakasvuun liittyvä virtsaamisvaikeus, feokromosytoma, alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö, tai huumeiden käyttö.

Sibutramiinia ei saa määrätä alle 18-vuotiaille eikä lapsille, ei myös-

kään yli 65-vuotiaille eikä raskaana oleville tai imettäville naisille, koska tietoa turvallisuudesta näissä potilasryhmissä ei ole riittävästi.

Samanaikaisesti tai kahteen viikkoon ennen hoidon aloitusta ei saa käyttää depressio- tai psykoosilääkkeitä eikä tryptofaania.

### Tavallisimpia haittavaikutuksia

Pahoinvointi, suun kuivuus, unettomuus, ummetus, sydämentykytykset, verenpaineen nousu, ihon punoitus, pyörrytys, päänsärky, tuskaisuus, hiikoilu ja makuaistin muutokset ovat yleisimpiä haittoja.

### Varotoimenpiteitä

Verenpainetta ja sykettä tulee seurata tiheään erityisesti hoidon alussa ja koko lääkehoidon ajan niitä tulee seurata säännöllisesti. **Hoido tulee keskeyttää, jos leposyke tai verenpaine nousee.**

Reductilin mahdollisia haitallisia yhteisvaikutuksia ovat mm. vaikutuksen voimistuminen joidenkin sienilääkkeiden kanssa ja serotoniinireseptorin vaara serotoniinin takaisinottoa estävien masennuslääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

# Myrkytysten epidemiologiaa ja hoito lääkehiilellä, mahahuuhtelulla sekä suolihuuhtelulla

Myrkytyspotilaat ovat yksi suurimmista sairaaloiden ja terveystieteiden päivystysalueita kuormittavista ja hoitoresursseja vaativista potilasryhmistä. Myrkytysten hoito ei kuitenkaan perustu täsmällisiin tutkimustuloksiin, koska myrkytystutkimuksia ei juurikaan ole ollut olemassa.

Teimme aluksi kaksi epidemiologista tutkimusta, joiden tarkoitus oli selvittää sairaalassa hoidettujen myrkytysten tilannetta Suomessa. Neljässä muussa tutkimuksessa vertasimme kolmea yleisesti käytettyä myrkytysten hoitomenetelmää: lääkehiilen antoa, mahahuuhtelua ja suolihuuhtelua.

## Epidemiologiset myrkytystutkimukset

Aineisto koostui Meilahden sairaalassa hoidetuista myrkytyspotilaista, mikä käytännössä sulki lasten myrkytykset tutkimuksen ulkopuolelle. Tutkimus oli kaksiosainen: ensimmäisessä osassa tutkittiin kaikki kuukauden aikana myrkytyksen takia sairaalaan tulleet potilaat, joita oli 226. Toisen kuukauden aikana tutkimus rajattiin vain ilmeisiin lääkeainemyrkytyksiin, jolloin potilaita tuli tutkimukseen mukaan 51.

Tutkimuksen aikana myrkytyspotilaita oli 15 % päivystysalueen sisätautipotilaista. Miehiä ja naisia oli yhtä paljon, mutta ikäjakaumassa oli pieniä eroja. Merkittävä ero oli vain 48–57-vuotiaiden kohdalla, missä enemmistö oli naisia. Tavallisimpia myrkytykset olivat miehillä 28–37-vuotiaina ja naisilla 38–47-vuotiaina. Alkoholilla on edelleen mukana suurimmassa osassa myrkytystapauksia, joko yksin tai

yhdessä lääkkeiden kanssa.

Nuorissa ikäryhmissä kuitenkin huumeet ovat syrjäyttäneet alkoholin, mikä näkyy erityisesti miesten kohdalla. Mitään yksittäistä, erityisen yleistä lääketta ei voida nimetä myrkytyksen aiheuttajaksi, vaan lähinnä käytettiin lääkkeitä, joita oli määrätty joko itselle tai jollekin läheiselle, ja jotka olivat siten helposti saatavilla. Noin puolet potilaista oli käyttänyt useampaa kuin yhtä valmistetta (taulukko ja kuva). Suurin osa tapauksista oli tahallisia tai varomattomuudesta (alkoholia ja lääkkeitä) johtuvia myrkytyksiä, vahingosta tai tapaturmasta johtuvia myrkytyksiä oli vain 2,7 %. Näihin kuului mm. pari häämyrkytystä epäonnistuneen ruuanlaiton seurauksena.

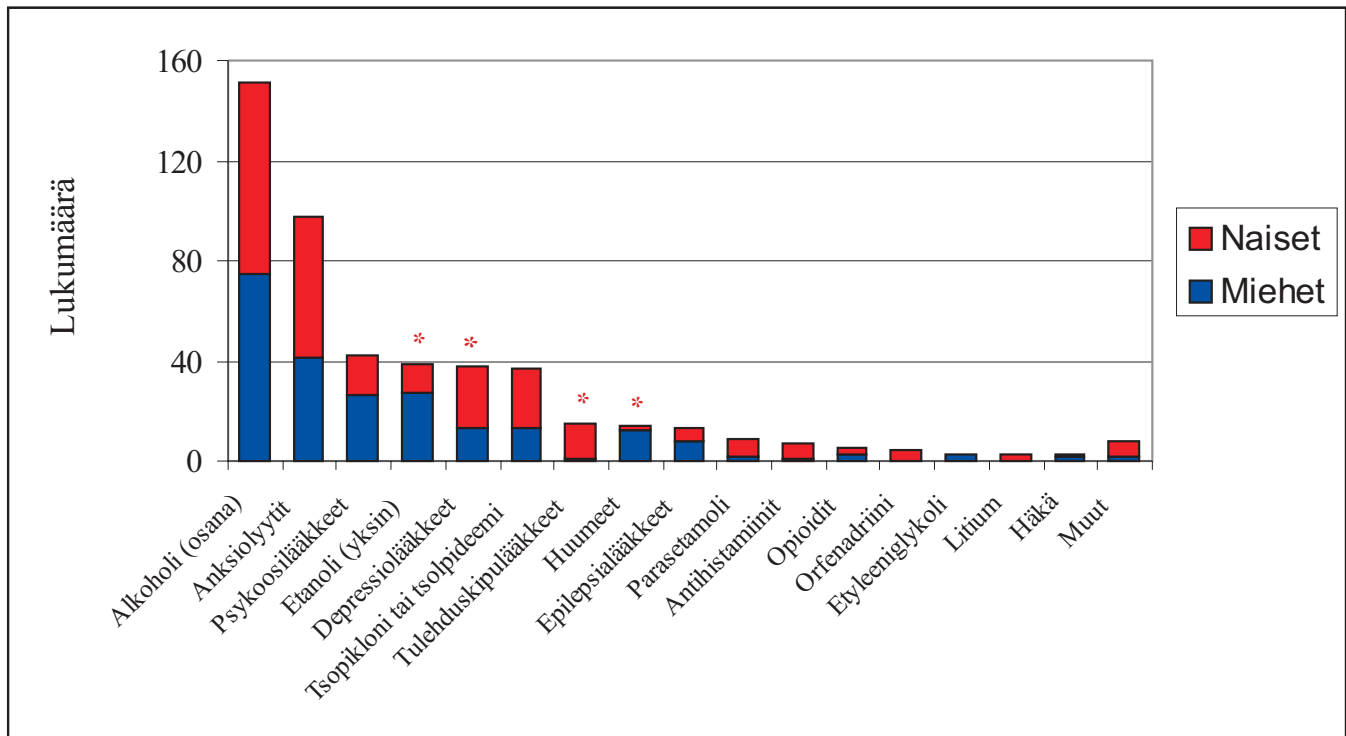
Potilaiden saapumisessa sairaalaan näkyi selvä vuorokausivaihtelu.

Vilkkainta oli iltaisin klo 19–21 ja rauhallisinta klo 8–10. Tästä ei kuitenkaan voi tarkkaan laskea myrkytyksen aiheuttajan ottoaikaa, sillä vain 9 % potilaista tuli tunnin sisällä sairaalaan ja 24 % 2 tunnin sisällä. Kaksi kolmasosaa potilaista tuli vasta kun myrkytyksen aiheuttajan ottohetkestä oli yli 4 tuntia. Tulovaiheessa potilaiden vointi oli kohtuullisen hyvä. Tavallisin hoitotoimi oli lääkehiilen anto ja 80 % potilaista sai lääkehiiltä vähintään yhden annoksen. Käytännössä määrä oli vielä suurempi, sillä osa potilaista oli saanut hiiltä jo edellisessä hoitopaikassa, jos kyseessä oli vakava myrkytys. Mahahuuhtelu tehtiin puolelle ja suolihuuhtelu 15 %:lle potilaista. Kaikki potilaat toipuivat. Pisin sairaalassa vietetty aika oli 11 vuorokautta verapamiilimyrkytyksen takia.

Toisessa vaiheessa mukaan otettiin sellaiset potilaat, jotka todennäköisesti olivat lääkeainemyrkytyksen takia tulleet. Heiltä kysyttiin tulovaiheessa anamneesi varsin tarkoin ja sen paikkansa pitävyys tarkistettiin veri-, virtsa- ja mahahuuhteluneste-analyysillä. Otettujen lääkkeiden määrää ei yleensä muistettu tarkasti, sillä vain 27 %:lla potilaista heidän kertomansa tiedot pitivät täysin yhtä laboratoriotulosten kanssa. Tosin 55 %:lla erot olivat pieniä ja vailla kliinistä merkitystä. Yhdeksässä tapauksessa anamneesin tiedot olivat kuitenkin vakavasti harhaan johtavia. Kuudessa tapauksessa epäiltiin henkeä uhkaavaa myrkytystä (litium tai dekstropropoksifeeni), mutta neljässä tapauksessa potilas oli ottanut jotakin muuta lääketta ja kaksi ei ollut ottanut mitään. Kolmessa tapauksessa taas potilaat kielsivät ot-

### Myrkytyksen aiheuttajat ja niiden yleisyys.

Aiheuttaja	Yhteensä
Alkoholi (osana)	151
Ansiolyytit	98
(bentsodiatsepiinit)	(88)
Psykoosiläkkeet	42
Etanoli (yksin)	39
Depressioläkkeet	38
Tsopikloni tai tsolpideemi	37
Tulehduskipulääkkeet	15
Huumeet	14
Epilepsialäkkeet	13
Parasetamoli	9
Antihistamiinit	7
Opioidit	5
Orfenadriini	4
Etyleeniglykoli	3
Litium	3
Häkä	3
Muut	8



\* Merkitsevä ero miesten ja naisten välillä

taneensa mitään tai ainakaan suuria määriä lääkkeitä. Heiltä laboratorioanalyysi paljasti vakavat triatso-laami-klooridiatsepoksidi- ja deks-tropropoksifeeni+parasetamolimyr-kytykset. Kaikki potilaat toipuivat ilman komplikaatioita.

### Lääkehiili – mahahuuhtelu – suolihuuhtelu

Hoitomenetelmiä verrattiin keske-nään koehenkilötutkimuksilla. Ver-tailtavat menetelmät olivat lääkehiili vs. lääkehiili ja mahahuuhtelu, lää-kehiili vs. mahahuuhtelu sekä lääke-hiili vs. lääkehiili ja suolihuuhtelu. Aika lääkkeiden ottamisen ja hoi-don aloittamisen välillä vaihteli 5 minuutista tuntiin. Tutkitut lääkkeet olivat myrkytyksissään esiintyviä psyykenlääkkeitä, sydän- ja verisuo-nitautilääkkeitä sekä kipulääkkeitä, sekä tavallisina että hitaasti imeyty-vinä depotmuotoina.

Lääkehiili oli tehokas estämään tutkittujen lääkkeiden imeytymisen

kaikkina ajankohtina ja mitä no-peammin se annettiin, sen tehok-kaampi se oli. Hitaasti imeytyvien lääkkeiden kohdalla lääkehiili oli tehokas vielä tunninkin kohdalla. Mahahuuhtelu oli melko tehoton, kun se tehtiin heti (5 min) lääkkeiden ot-tamisen jälkeen. Mahahuuhtelun te-ho oli parempi 30 min lääkkeiden oton jälkeen kuin heti tehtynä, mut-ta tässäkin vaiheessa se ei ollut pa-rempi kuin lääkehiili. Mahahuuhte-lun yhdistäminen lääkehiileen ei tuonut lisätua pelkkään lääkehii-leen verrattuna. Suolihuuhtelun yh-distäminen lääkehiileen ei myöskään tuonut lisätua pelkkään lääkehii-leen verrattuna, vaan yhden lääke-keen kohdalla jopa huononsi tilan-etta.

### Johtopäätöksiä

Lääkemyrkytyksissä ei sairaalaan tulovaiheessa useinkaan varmuudel-la tiedetä aiheuttajaa, joten hoito pi-täisi kohdistaa mahdollisimman laa-

jasti lääkkeiden imeytymisen estoon. Siten vasta-aineita eli antidootteja ei useinkaan voida käyttää. Tavallisim-mat lääkkeiden imeytymisen estoon käytetyt menetelmät ovat lääkehiili, mahahuuhtelu ja suolihuuhtelu. Lääkehiili osoittautui tässä tutki-muksessa tehokkaammaksi kuin mahahuuhtelu tai suolihuuhtelu. Mahahuuhtelu sekä suolihuuhtelu olivat yllättävän tehostomia ja suoli-huuhtelu jopa yhden lääkkeen koh-dalla huononsi hiilen tehoa. Yhteen-vetona voi todeta lääkehiilen olevan ensisijainen hoito myrkytystapauk-sissa, jos myrkytyksen aiheuttaja on hyvin lääkehiileen sitoutuva. Maha-tai suolihuuhtelua on syytä käyttää vain erityistilanteissa.

Artikkeli perustuu Helsingin Yliopistos-sa 23.11.2001 hyväksytyyn väitöskirjaa-ni "Acute poisonings: epidemiology and gastrointestinal decontamination".

## Lääkelautakunnan ja eläinlääkelautakunnan uusi rooli

*Lääkelautakunnan ja eläinlääkelautakunnan asemaa on muutettu Lääkelaitoksesta annetun asetuksen muutoksella 1.3.2002 lukien. Lautakunnat toimivat asiantuntijaeliminä, jotka käsittelevät lääkevalmisteiden tehoon, turvallisuuteen ja laatuun liittyviä periaatteellisesti merkityksellisiä asioita.*

Lääkevalmisteiden myyntilupajärjestelmän toimintaympäristö on muuttunut oleellisesti EU-jäsenyyden aikana. Uusien merkittävien lääkkeiden myyntilupamenettelyjä ovat EU:n keskitetty menettely ja ns. tunnustamismenettely. Kansallinen myyntilupamenettely on jäänyt lähinnä rinnakkaisvalmisteiden ja vähemmän tärkeiden lääkkeiden myyntilupamenettelyksi. Tämän vuoksi lääkelautakunnan ja eläinlääkelautakunnan mahdollisuudet vaikuttaa merkittävien lääkkeiden myyntilupiin ovat jääneet enemmän tai vähemmän muodollisiksi. Lautakuntien todellinen vaikutusvalta on rajoittunut käytännössä kansallisiin myyntilupiin.

### Lautakuntien uusi rooli

Lääkelaitoksesta annetun asetuksen muutoksella on lääkelautakunta ja eläinlääkelautakunta muutettu asiantuntijalautakunniksi. Ne eivät enää tee myyntilupien myöntämistä tai peruuttamista koskevia päätöksiä. Niiden asiantuntemusta hyödynnetään jatkossa sekä kansallisessa että EU-tason päätöksenteossa lääkevalmisteiden tehoa, turvallisuutta ja laatua koskevilla periaatteellisissa asioissa. Käytännössä lääkelautakunnan ja eläinlääkelautakunnan toimintatavat painottunevat hieman eritavoin.

Lääkelautakunta kokoontuneen noin kaksi kertaa "lukukaudessa" käsittelemään merkittäviä lääkeyksymyksiä. Kokouksessa asian esittelee puheenjohtajan määräämä virka-

mies. Kokoustoiminnan lisäksi lääkelautakunnan jäsen tai varajäsen voi osallistua eräiden keskeisten myyntilupahakemusten (kuten uusi vaikuttava aine, uusi yhdistelmä, harkitaan kuulemiskirjettä tai vakavan vastalauseen esittämistä) arviointityön laadunvarmistamiseen antamalla *referee*- tai ennakkotarkastaja-tyyppisen vakioitua ohjetta noudattavan lausunnon arviointiraportista. (Samanlainen lausunto työstä voidaan hankkia vaihtoehtoisesti Lääkelaitoksen pysyvältä asiantuntijalta, Lääkelaitoksen nimittämältä EMEAn asiantuntijalta tai arvioijien kokoukselta.) Kolmas toimintatapa lautakunnan jäsenelle on osallistua arviointi- tai valmistelutiimin työhön.

Eläinlääkelautakunnan asiantuntemusta tarvitaan ainakin alkuvaiheessa myöskin yksittäisten myyntilupien käsittelyssä, koska Lääkelaitoksen virkamieskunnassa ei ole kaikkien eläinlääketieteen osa-alueiden asiantuntemusta.

Lautakuntien jäsenmäärää ei ole enää säädetty, vaan se on jätetty lautakuntia asetettaessa päätettäväksi. Lääkelautakunnassa edellytetään kuitenkin entiseen tapaan olevan ainakin bioteknologian, epämuodostumaopin, farmakologian, farmasian, sisätautiopin ja yleislääketieteen asiantuntemusta. Lisäksi uuteen lääkelautakuntaan on ehdotettu nimitettäväksi tarttuvien tautien ja syöpätautien sekä lääkkeiden laadun- arvioinnin asiantuntemusta edustavia jäseniä.

Eläinlääkelautakunnassa tulee

olla ainakin eläinlääkejäämien, tuotantoeläinten lääkkinnän, eläinlääketieteellisen farmakologian, eläinlääketieteellisen immunologian, pieneläinten lääkkinnän ja uutena asiantuntemusalueena eläinlääkkeiden ympäristöturvallisuuden asiantuntemusta. Lisäksi uuteen lautakuntaan on ehdotettu nimitettäväksi hevosien lääkkinnän ja eläinlääkkeiden laadun arvioinnin asiantuntijoita.

Lautakuntien jäsenten esteellisyysvaatimukset on säilytetty ennallaan. Jäsenet eivät saa olla esimerkiksi lääketieteellisen, lääkevalmisteen myyntiluvan haltijan eikä lääketukkuksen palveluksessa.

### Myyntilupien päätöksentekomenettely

Myyntiluvan myöntämistä ja peruuttamista koskevat päätökset tehdään Lääkelaitoksessa normaalissa virkamiesesittelyssä. Esittelymenettelystä, ratkaisuoikeuksista sekä niiden siirtämisestä on määrätty Lääkelaitoksen uusituissa työjärjestyksessä ja pysyväismääräyksessä virkamiesten erityisestä ratkaisuoikeudesta. Asianmukaiset hallinnolliset ja sisällölliset laadunvarmistusmenettelyt toteutetaan ja kirjataan sisäisiin toimintaohjeisiin. Näillä toimenpiteillä varmistetaan, että myyntilupapäätökset ovat jatkossakin korkeatasoisia.

## Tietoa tuotevirheistä

*Kaikista laadunvarmistustoimenpiteistä huolimatta tuotevirheet ovat mahdollisia ja niihin tulee varautua ennalta. Vaikka vastuu tuotevirheen hoitamisesta on myyntiluvan haltijalla, kaikki lääkealan elinkeinonharjoittajat ovat osaltaan vastuussa tuotevirheen edellyttämistä toimenpiteistä ja niiden asianmukaisuudesta. Hyvää toimintavalmiutta tuotevirheiden hoitoon pidetään yllä suunnittelemalla ja ohjeistamalla tuotevirheiden käsittelyä sekä kouluttamalla säännöllisesti henkilökuntaa tuotevirhetilanteita varten.*

Kulutukseen voi kaikista laadunvarmistustoimenpiteistä huolimatta joutua lääke, joka ei vastaa sille asetettuja laatuvaatimuksia tai jonka pakkausmerkinnät eivät ole myyntiluvan tai edellytetyjen pakkausmerkintöjen mukaisia – kyseessä on tuotevirhe. Myyntiluvan haltija on vastuussa tuotevirheen hoitamisesta. Apteekeissa, sairaala-apteekeissa, lääkekeskuksissa tai Sotilasapteekissa valmistetuissa lääkkeissä ilmenneiden tuotevirheiden hoidosta vastaa lääkkeen valmistaneen yksikön toiminnasta vastaava henkilö. Tämä ei kuitenkaan rajaa vastuuta tuotevirheiden hoitamisesta pois muilta lääkealan elinkeinonharjoittajilta: Lääkelaitoksen tuotevirheitä koske-

van määräyksen (1/1999) mukaan kaikki lääkealan elinkeinonharjoittajat ovat omalta osaltaan vastuussa tuotevirheen edellyttämistä toimenpiteistä ja niiden asianmukaisuudesta.

Jotta virheestä lääkkeen käyttäjille aiheutuvat haitat voitaisiin tehokkaasti ja nopeasti estää tai rajata mahdollisimman vähäisiksi, lääkealan elinkeinonharjoittajilla tulee olla hyvät valmiudet käsitellä tuotevirheitä. Nämä valmiudet edellyttävät toiminnan ohjeistusta ja henkilöstön kouluttamista mahdollisia tuotevirhetilanteita varten.

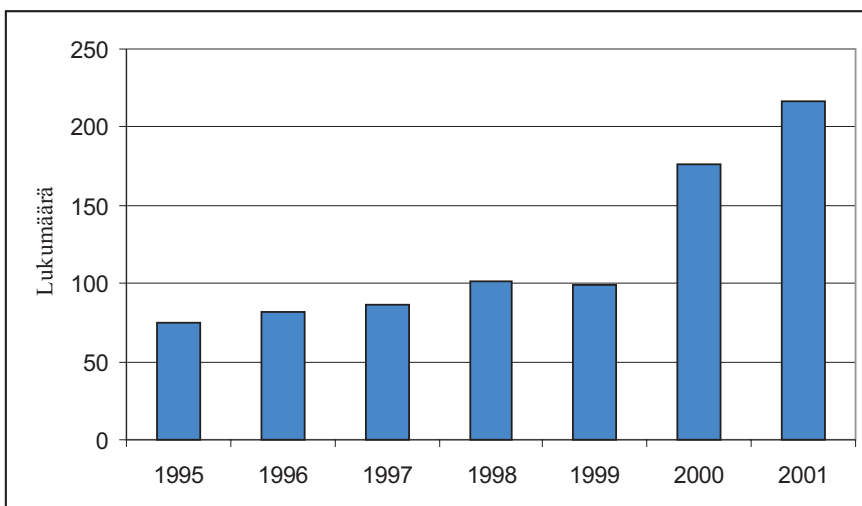
Lääkelaitos valvoo, että tuotevirheet hoidetaan asianmukaisesti. Jos tuotevirheestä vastuussa oleva taho

ei toimisi näin, Lääkelaitos voisi kieltää virheellisen lääke-erän jakelun, myynnin ja kulutukseen luovuttamisen. Myyntiluvan haltijat ja lääkkeen valmistajat ovat kuitenkin toimineet vastuullisesti eikä Lääkelaitos ole joutunut tekemään lääkelain 101 §:n mukaisia kieltopäätöksiä tuotevirhetilanteissa viime vuosina.

### Tuotevirheestä aiheutuvaa riskiä arvioidaan...

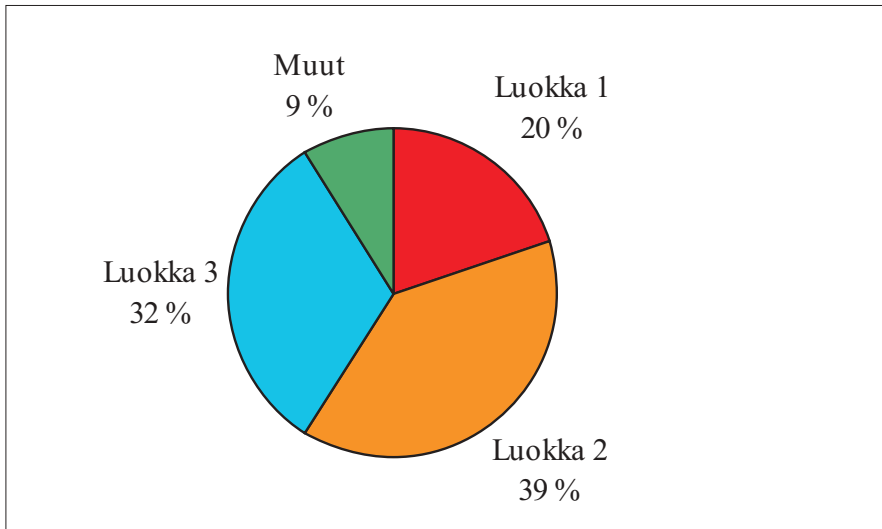
Jotta toimet tuotevirhettä käsiteltäessä olisivat tehokkaita ja oikeassa suhteessa virheestä mahdollisesti käyttäjälle aiheutuvaan vaaraan tai haittaan, tuotevirheiden käsittelyssä käytetään apuna virheen vakavuusasteeseen perustuvaa luokitusta. Tuotevirheet luokitellaan arvioidun riskin perusteella vaarallisiksi (Luokka 1), haitallisiksi (Luokka 2) ja vähäisiksi (Luokka 3). Virheestä lääkkeen käyttäjälle aiheutuvaa riskiä tulee arvioida aina tapauskohtaisesti. Riskinarvioinnissa tarvitaan asiantuntemusta. Joissakin tilanteissa Lääkelaitos voi pyytää esimerkiksi myyntiluvan haltijan lääketieteellisen asiantuntijan lausuntoa virheellisen lääkkeen mahdollisista haitoista käyttäjälleen.

Tuotevirheiden luokittelu ohjaa toimenpiteiden valinnassa. Toimenpiteitä ei kuitenkaan aina voida toteuttaa kategorisesti esimerkiksi sellaisten valmisteiden osalta, joista ei ole saatavilla virheetöntä erää ja

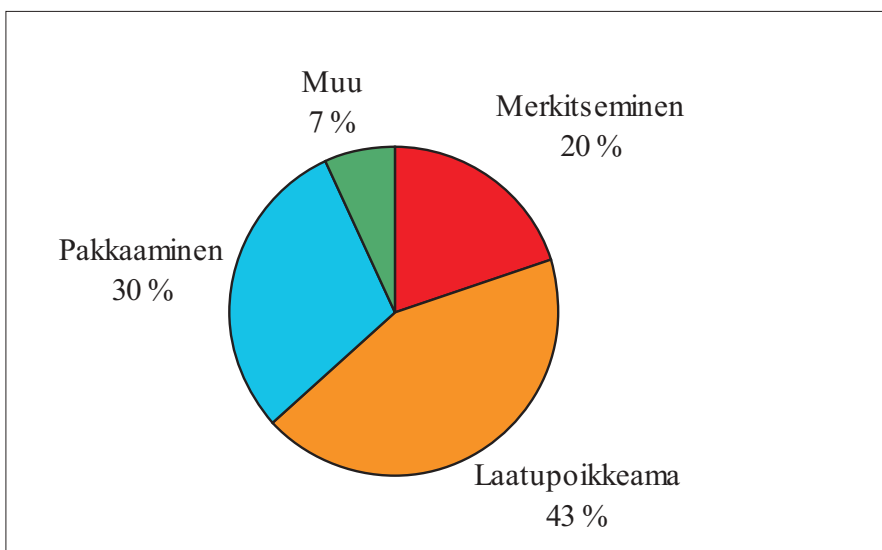


**Tuotevirheilmoitukset vuosina 1995–2001. Uusittu määräys tuotevirheistä ja tehostettu tiedottaminen ovat todennäköisesti lisänneet tuotevirheilmoitusten lukumäärää.**





**Tuotevirheluokkien jakauma vuonna 2001.**



**Tuotevirhetyyppien jakauma vuonna 2001.**

joille ei ole markkinoilla korvaavaa valmistetta. Tällaisissa tilanteissa tuotevirheestä aiheutuvaa riskiä joudutaan vertaamaan valmisteen myyntikiellosta aiheutuvaan saatauvuusongelmaan ja molemmat näkökohdat joudutaan ottamaan huomioon toimenpiteistä päätettäessä. Jos virheestä käyttäjälle aiheutuvaa riskiä on vaikea arvioida, on noudatettu tyypillisesti ns. varovaisuusperiaatetta ja toimenpiteillä on pyritty minimoimaan virheestä mahdollisesti aiheutuvia haittoja.

**... ja käynnistetään tarvittavat toimenpiteet...**

Luokkiin 1–3 kuuluvat virheelliset valmistet poistetaan myynnistä ja jakelusta. Sellaiset virheelliset valmistet, jotka saattavat uhata käyttäjän henkeä ja terveyttä, kerätään

pois myös kulutuksesta. Tuotevirheen mahdollistamien haittojen estämiseksi tai rajaamiseksi toimenpiteitä voidaan joutua käynnistämään, vaikka virheestä aiheutuvien haittojen arviointi olisi vielä kesken. Myyntiluvan haltija voi esimerkiksi määrätä virheellisen valmisteen jakelukieltoon heti tuotevirheen havaitsemisen jälkeen ja tehdä päätöksen myyntikiellosta mahdollisimman pian riskiarvion tarkennuttua ja korvaavan valmisteen saatavuuden varmistuttua. Tuotevirheen käsitteeseen liittyvät toimenpiteet tulee aina kirjata.

**... sekä tiedotetaan.**

Läkelaitoksen tuotevirheitä koskevassa määräyksessä edellytetään, että tuotevirheen hoitamisesta vastaavat tahot ilmoittavat tuotevirheistä

Läkelaitokselle viipymättä tarpeellisten alkuselvitysten ja mahdollisten välittömien toimenpiteiden jälkeen. Tämä ilmoitusmenettely on vain osa tuotevirheiden hoitoon kuuluvaa tiedottamista. Tiedon pitää kulkea nopeasti ja luotettavasti esimerkiksi lääkkeen valmistaneen tai kulutukseen vapauttaneen lääketehaan tai muun lääkkeen valmistajan, lääkkeen jaelleen tukkuliikkeen, kulutukseen luovuttaneen apteekin, sairaala-apteekin tai lääkekeskuksen sekä kotimaisen ja ulkomaisten lääkevalvontaviranomaisten välillä. Tiedon pitää tarvittaessa tavoittaa myös kuluttaja. Niin kuluttajille kohdistetussa kuin lääkealan elinkeinonharjoittajien ja viranomaisten välisessä tiedottamisessa on tärkeää, että tiedottaminen on avointa, luotettavaa ja oikea-aikaista sekä sisällöltään selkeää.

*Tuotevirheilmoituksista merkittävä osa tulee ns. RAS-ilmoituksina (RAPID ALERT SYSTEM) muiden maiden lääkevalvontaviranomaisilta.*

*RAS-ilmoitusmenettely perustuu EU:ssa hyväksytyihin toimintatapoihin ja viranomaisten välisiin sopimuksiin. Ilmoituksia tuotevirheistä tai tuotevirhe-epäilyistä tulee tyypillisesti lisäksi myyntiluvan haltijoilta, lääketukku-kaupoilta, sairaala-apteekeilta sekä apteekeilta.*

*Esimerkiksi vuonna 2001 apteekissa havaittiin lääkettä luovutuskuuntoon tarkistettaessa, että lääkevalmisteen sisäpakkaukseen ja ulkopakkaukseen painetut lääkevalmisteen nimet poikkesivat toisistaan. Apteekki huomasi virheen kiinnittäessään ohjelippua lääkkeen sisäpakkaukseen. Jos ohjelippu olisi kiinnitetty virheellisesti lääkkeen pahviseen ulkopakkaukseen eikä pakkauksen sisältöä olisi tarkistettu, virhe olisi jäänyt huomaamatta.*

**Nina Sevón**

PROFESSORI, YKSIKÖN PÄÄLLIKKÖ  
Myyntilupasihteeristö

**Seija Ahonen**

IT-PÄÄLLIKKÖ  
Yleinen osasto

Lääkelaitos

## Valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet kotisivuilla

*Lääkelaitos on avannut uuden sähköisen lääkevalmistetietopalvelun kotisivuillaan terveydenhuollon ammattihenkilöstölle, lääkkeiden käyttäjille ja lääketeollisuudelle. Tarkoituksena on parantaa lääkeinformaation saatavuutta. Lääkkeen käyttäjän tulisi kuitenkin kysyä lääkahoitoon liittyvistä asioista ensisijaisesti lääkeshoidosta vastaavalta lääkäriltä tai apteekin henkilökunnalta.*

Tunnustamismenettelyssä ja kansallisessa menettelyssä hyväksytyjen sähköisten valmisteyhteenvedojen (SPC) ja pakkausselosteiden (PIL) julkaiseminen tapahtuu viranomaisen ja myyntiluvan haltijoiden yhteistyönä. Myyntiluvan haltijat toimittavat hyväksytyistä valmisteyhteenvedoista ja pakkausselosteista sähköiset versiot, jotka Lääkelaitos julkaisee kotisivuillaan tarkastettuaan ensin dokumenttien oikeellisuuden ja teknisen sopivuuden.

Lääkelaitoksen kotisivuilla on palvelun alkuvaiheessa noin 2000 lääkevalmisteen valmisteyhteenvedotekstit ja pakkausselosteet, eli noin puolet Suomessa hyväksytyistä valmisteyhteenvedoista ja pakkausselosteista. Määrä kasvaa sitä mukaa kuin myyntiluvan haltijat toimittavat sähköisiä valmisteyhteenvedoja Lääkelaitokselle. Tähän mennessä niitä on toimittanut enemmän kuin puolet myyntiluvan haltijoista.

Eläinlääkevalmisteesiosta puuttuvat pakkausselosteet sekä immunologisten eläinlääkkeiden valmisteyhteenvedot, jotka tullaan lisäämään sivuille myöhemmin.

Tavoitteena on, että kuluvan vuoden loppuun mennessä kaikkien tunnistamismenettelyssä ja kansallisessa menettelyssä hyväksytyjen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet ovat Lääkelaitoksen kotisivuilla. Jatkossa palvelua on tarkoitus laajentaa koskemaan myös rohdosvalmisteita. Keskitetyssä menettelyssä hyväksytyjen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedoja ja pakkausselosteita ei julkaista Lääkelaitoksen kotisivuilla. Ne löytyvät Eu-

roopan lääkearviointiviraston (www.emea.int.eu) kotisivuilta.

Vastaavia kansallisia lääkevalmistetietopalveluita ovat tarjonneet jo Ruotsin (<http://www.mpa.se/produktresumeproduktresumesh.html>), Tanskan (<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/laegemiddel/oplysninger/>) ja Hollannin (<http://www.cbg-meb.nl/>) lääkevalvontaviranomaiset.

Julkaisutietokantaan viedään myyntiluvallisten lääkevalmisteen valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet riippumatta siitä, onko myyntiluvan haltija tuonut lääkevalmisteen kauppaan, eli mukana on tekstejä lääkevalmisteen, joita ei ole apteekeissa. Jatkossa palvelua on tarkoitus kehittää siten, että valmisteyhteenvedoon liitetään myös lääkevalmisteen kaupanoloa koskeva tieto.

Lääkevalmisteesiin on lisätty merkintä, onko lääke resepti- vai itsehoitovalmiste (eläinlääkkeissä ilman lääkemääräystä myytävä lääke).

Lääkevalmisteen valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste on linkitetty toisiinsa niin, että valmisteyhteenvedosta voi siirtyä suoraan vastaavaan pakkausselosteeseen ja päinvastoin.

### Valmisteyhteenvedot

Myyntiluvan haltija toimittaa valmisteyhteenvedot Word-muodossa Lääkelaitokseen, jossa tarkastetaan niiden asiasisältö ja tekninen sopivuus. Dokumentit viedään Lääkelaitoksen dokumenttien hallintajärjestelmään viitetietoineen. Julkaisemista varten valmisteyhteenvedot konvertoidaan XML-muotoon ja siirretään julkaisujärjestelmään. Valittu julkai-

surakenne tuo monet edut hakuihin, mutta se on vaikeuttanut varsinkin projektin alkuvaiheessa dokumenttien konvertointia, koska Word-asiakirjat on laadittu eri tavoin ja käyttäen hyvin erilaisia kansainvälisiä tekstipohjia. Erityisesti taulukoiden ja käytettyjen erikoismerkkin konvertoinneissa on ollut ongelmia. Jatkossa pyritään yhtenäisen mallipohjan käyttöön. Tekstit ovat selaimien (Internet Explorer 4.x tai uudempi ja Netscape 4.79 tai uudempi, selaimissa pitää olla javascript-tuki kytkettynä) näytöllä luettavissa käyttäen erilaisia hakuja. Asiakirjat voi myös tulostaa.

Valmisteyhteenvedot julkaistaan lyhentämättöminä. Tavoitteena on, että tiedon hakija voi etsiä Lääkelaitoksen kotisivuilta viimeisimmät hyväksytyt valmisteyhteenvedotekstit. Näin tiedon tarvitsija saa ajantasaisista tiedoista esimerkiksi lääkkeiden uusista haitta- tai yhteisvaikutuksista. Samoin uusimpien myyntiluvan saaneiden lääkevalmisteen tiedot ovat nopeasti haettavissa verkosta. Kotisivujen päivityksen yhteydessä julkaistujen uusien lääkevalmisteen ja muuttuneiden asiakirjojen tekstit on merkitty hehkulampun kuvakkeella 📡.

### Miten valmisteyhteenvedoja voi hakea?

Yksinkertaisin ja ehkäpä tavallisin haku aakkostaulusta *lääkevalmisteen nimen* alkukirjaimen mukaan (+enter) tuo tulokseksi luettelon tietyllä kirjaimella alkavista lääkevalmisteesistä.

Haku [lääkevalmisteen nimellä](#) (hakuun vähintään kolme ensimmäistä kirjainta tai merkkiä +enter) tuo nähtävälle halutun lääkevalmisteen eri lääkemuotojen ja vahvuuksien valmisteyhteenvedot.

Haku [myyntiluvan haltijan nimellä](#) (+enter) antaa tulokseksi listan kyseisen haltijan lääkevalmisteista (huom. keskitetyssä menettelyssä hyväksytyt valmisteet eivät kuulu rinnakkaisuuslääkkeisiin). Hakua voi helpottaa esimerkiksi käyttämällä hakua \*XXXX\*, jolloin saadaan luettelo järjestelmän sisältämistä XXXX-yrityksen lääkevalmisteista riippumatta siitä, miten myyntiluvan haltijan nimi on kirjoitettu.

[Myyntilupanumero](#)-haku (+enter) palvelee erityisesti myyntiluvan haltijoita. Näin on nopeasti nähtävissä halutun lääkevalmisteen uusien hyväksytyt SPC tai PIL.

Haku lääkkeiden luokituksen eli [ATC-koodin](#) mukaan (+enter) tuo näkyviin rajauksesta riippuen erilaisia listauksia. Esim. C\* tuo tulokseksi kaikki järjestelmässä olevat sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeiden valmisteyhteenvedot, haku C10\* näyttää seerumin lipidejä vähentävät lääkkeet.

ATC-koodia tarkentamalla saadaan nähtävälle vaikka rinnakkaisvalmisteiden tekstit. Esimerkiksi hakemalla koodilla C10AA01, saadaan luettelo järjestelmän sisältämistä lääkevalmisteista, jotka sisältävät simvastatiinia.

[Vapaa lausehaku](#) (hakuun vähintään kolme ensimmäistä kirjainta tai merkkiä +enter) kohdistuu kaikkiin valmisteyhteenvedoteksteihin, mikä hidastaa hakuprosessia.

Näitä hakuja ei voi yhdistää, vaan haun voi tehdä vain yhdestä kentästä.

[Sisältöhaussa](#) voidaan hakea tietoa useasta hakukentästä samanaikaisesti eli haku toimii ns. ja-hakuna.

Haku kohdistuu otsikon jälkeen tulevaan tekstiin. Tietoa voi hakea [Vaikuttavat aineet](#)-, [Lääkemuoto](#)-, [Haittavaikutukset](#)-, [Käyttöaiheet](#)- ja [Vasta-aiheet](#)- otsikoiden alta.

Esimerkiksi haku [vaikuttavalla aineella](#) (+ klikkaamalla kohta HAE) etsii lääkeaineen nimen vain valmisteyhteenvedon otsikon 2. jälkeen tulevasta tekstistä.

Antamalla [lääkemuoto](#)-hakuun sana depotkaps\* (+ klikkaamalla kohta HAE), saadaan tulokseksi niiden lääkkeiden valmisteyhteenvedot, joissa 3. Lääkemuoto -otsikkoa seuraavassa tekstissä on sana depotkapseli.

Eläinlääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoista voi hakea tietoa lisäksi seuraavien hakukenttien avulla: [kohde-eläinlaji](#), [varoaika](#) ja [käytäjäturvallisuus](#).

## Pakkauselosteet

Myyntiluvan haltijat toimittavat julkaistavat pakkauselosteet pdf-muodossa, jolloin Lääkelaitoksella ei ole mahdollisuutta vaikuttaa pakkauselosteiden ulkoasuun. Suomen- ja ruotsinkieliset pakkauselosteet julkaistaan yhtenä asiakirjana siten, että ruotsinkielinen tekstiosa näkyy suomenkielisen osan jälkeen.

## Haku pakkauselosteista

Pakkauselosteiden hakumahdollisuudet ovat julkaisumuodosta johtuen suppeat. [Lääkevalmisteen nimen](#), [myyntilupanumeron](#) ja [ATC-koodin](#) mukaiset haut ovat mahdollisia.

Pakkauselosteet ovat nyt lääkkeen käyttäjän, lääkäreiden ja apteekkihenkilökunnan luettavissa. Lääkepakkausessa oleva pakkauseloste on jo ennen lääkkeen hankintaa kaikkien ulottuvilla. Lääkäri voi esimerkiksi vastaanotollaan tulostaa määräämänsä lääkkeen pakkauselosteen ja käydä läpi sen yhdessä potilaan kanssa.

## Valmisteyhteenvedojen ja pakkauselosteiden päivitys

Valmisteyhteenvedo- ja pakkauselostetekstit muuttuvat myyntiluvan haltijoiden hakemien ja viranomaisen hyväksymien muutosten seurauksena. Valmisteyhteenvedot ja pakkauselosteet on tarkoitus päivittää kotisivuille noin kuukauden välein. Koska Lääkelaitos ei itse tuota valmisteyhteenvedojen ja pakkauselosteiden tekstejä, uusimpien hyväk-

Ihmislääkkeet	<a href="#">SPC</a> <a href="#">PIL</a>
Eläinlääkkeet	<a href="#">SPC</a> <a href="#">PIL</a>
Lääkevalmisteen nimi	
<a href="#">A</a> <a href="#">B</a> <a href="#">C</a> <a href="#">D</a> <a href="#">E</a> <a href="#">F</a> <a href="#">G</a>	
<a href="#">H</a> <a href="#">I</a> <a href="#">J</a> <a href="#">K</a> <a href="#">L</a> <a href="#">M</a> <a href="#">N</a>	
<a href="#">O</a> <a href="#">P</a> <a href="#">Q</a> <a href="#">R</a> <a href="#">S</a> <a href="#">T</a> <a href="#">U</a>	
<a href="#">V</a> <a href="#">W</a> <a href="#">X</a> <a href="#">Y</a> <a href="#">Z</a> <a href="#">Ä</a> <a href="#">Å</a>	
Lääkevalmisteen nimi	
<input type="text"/>	
Myyntiluvan haltija	
<input type="text"/>	
Myyntilupanumero	
<input type="text"/>	
ATC-koodi	
<input type="text"/>	
Vapaa lausehaku	
<input type="text"/>	
Sisältöhaiku <b>HAE</b>	
Vaikuttavat aineet	
<input type="text"/>	
Lääkemuoto	
<input type="text"/>	
Haittavaikutukset	
<input type="text"/>	
Käyttöaiheet	
<input type="text"/>	
Vasta-aiheet	
<input type="text"/>	

sytytjen sähköisten dokumenttien julkaisuaikatauluun vaikuttavat myös myyntiluvan haltijoiden valmiudet toimittaa Lääkelaitokseen asiasisällöllisesti ja teknisesti oikein laaditut sähköiset asiakirjat.

## Palaute

Palautetta toivotaan sivujen käyttäjiltä sähköpostitse kyseisen palvelun lähtösivulla oleviin osoitteisiin.

## Rohdosvalmisteet ja antikoagulanttihoito

Vähäisistä farmakologisista vaikutuksista huolimatta rohdosvalmiste voi heikentää samanaikaisesti käytettävän lääkkeen hyödyllisiä vaikutuksia tai voimistaa lääkkeen haitallisia vaikutuksia. Tällaisia rohdosvalmisteiden ja lääkkeen mahdollisia haitallisia yhteisvaikutuksia on toistaiseksi todettu erittäin vähän. Se voi johtua siitä, että ne todella ovat harvinaisia tai siitä, että niitä esiintyy, mutta ne jäävät havaitsematta. Näistä vaihtoehdoista ensimmäinen lienee todennäköisempi.

Yhteisvaikutuksen mahdollisuus tulee kuitenkin muistaa, sillä amerikkalaisen tutkimuksen mukaan reseptilääkkeiden käyttäjistä joka viides käytti samanaikaisesti yhtä tai useampaa rohdos- tai luontaistuotetta (1). Alustavan suomalaisen selvityksen mukaan luontaistuotekaupan asiakkaista puolet käytti lääkkeitä ja luontaistuotteita samanaikaisesti (2). Antikoagulanttihoitoa saavista amerikkalaisista potilaista 17 % ilmoitti käyttävänsä myös rohdosvalmisteita (3). Näistä tavallisimpia olivat vihreää teetä (*Camellia sinensis*), valkosipulia (*Allium sativum*) ja neidonhiuspuuta (*Ginkgo biloba*) sisältävät valmisteet.

Eniten yhteisvaikutuksia rohdosvalmisteiden kanssa on todettu varfariinilla, joka on veren hyytymistä estävä oraallinen antikoagulantti. Yhteisvaikutusilmoitusten runsaus johtunee osittain siitä, että antikoagulanttihoitoa seurataan säännöllisellä seerumista tehtävillä lääkeaineen pitoisuusmäärityksillä. Mahdolliset muutokset lääkeaineen pitoisuuksissa plasmassa havaitaan välittömästi. Lisäksi antikoagulantteja käyttävien potilaiden ruokavaliota seurataan, koska myös sen tiedetään vaikuttavan varfariinin pitoisuuksiin.

Useilla eri lääkekasveja sisältävillä valmisteilla on todettu yksittäisiä

kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia varfariinin kanssa (4-6). Varfariinin ja rohdosvalmisteiden yhteisvaikutus voi johtua monesta eri syystä. Mekanismi tiedetään kuitenkin vain harvoin, koska useimpien rohdosvalmisteiden farmakokinetiikkaa tai -dynamiikkaa ei tunneta. Tämän takia antikoagulantteja käyttävien potilaiden ei tule käyttää rohdos- tai luontaistuotteita.

*Varfariinin hyytymistä estävä vaikutus saattaa voimistua kliinisesti merkittävästi, ja vuotovaara suurentua käytettäessä samanaikaisesti seuraavia lääkekasveja sisältäviä valmisteita:*

*Ginseng (Panax ginseng)*  
- saattaa olla hyytymistä estävä tai sitä voimistava vaikutus

*Kiinalainen salvia eli Danshen (Salvia miltiorrhiza)*

*Kiinankarhunputki eli Dong quai (Angelica sinensis)*

*Neidonhiuspuu (Ginkgo biloba)*

*Varfariinin hyytymistä estävä vaikutus saattaa heikentyä, veren hyytymistäipumus voimistua ja trombiitipumus lisääntyä käytettäessä samanaikaisesti seuraavia lääkekasveja sisältäviä valmisteita tai luontaistuotteita:*

*Ginseng (Panax ginseng)*  
- saattaa olla hyytymistä estävä tai sitä voimistava vaikutus

*Mäkikuisma (Hypericum perforatum)*

*Ubikinoni*

*Vihreä tee (Camellia sinensis)*

Varfariinin hyytymistä estävä vaikutus saattaa teoriassa voimistua, mutta lisääntynyttä vuototaipumusta ei ole käytännössä todettu käytettäessä samanaikaisesti mm. seura-

via lääkekasveja sisältäviä valmisteita:

- Inkivääri (*Zingiber officinale*)
- Hevoskastanja (*Aesculus hippocastanum*)
- Kissankynsi (*Uncaria tomentosa*)
- Kamomillasaunio (*Matricaria recutita*)
- Lakritsikasvi (*Glycyrrhiza glabra*)
- Lapakko (*Lapacho sp.*)
- Papaija (*Carica papaya*)
- Pirunkoura (*Harpagophytum procumbens*)
- Pukinpensas (*Lycium barbarum*)
- Reunuspäivänkakkara (*Tanacetum parthenium*)
- Valkopaju (*Salix alba*)
- Valkosipuli (*Allium sativum*)
- Väinönputki (*Angelica archangelica*)

### Kirjallisuus

1. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL ym. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997. Results of a follow-up national survey. JAMA 1998; 280: 1569–1575.
2. Mikkonen M, Airaksinen M, Enlund H. Lääkkeitä, luonnonlääkkeitä vai kotikonsteja – tutkimus kuopiolaisista luontaistuoteasiakkaista. Dosis 2000; 16: 30–39.
3. Zuckerman IH, Steinberger EK, Ryder PT, Haines S. Herbal product use among anticoagulation clinic patients. Am J Health Syst Pharm 2002; 59: 379–380.
4. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. Am J Health Syst Pharm 2000; 57: 1221–1230.
5. Vaes LPJ, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo or ginseng: Nature of the evidence. Ann Pharmacother 2000; 34: 1478–1482.
6. Bond Stenton S, Bungard T, Ackman ML. Interactions between warfarin and herbal products, minerals and vitamins: A pharmacist's guide. Can J Hosp Pharm 2001; 54: 186–192.



**Harri Sievänen**

TKT, DOSENTTI, YLI-INSINÖÖRI  
TLT-yksikkö  
Läkelaitos

## Ilmoitetut vaaratilanteet vuonna 2001

*Läketieteelliseen tutkimukseen, diagnostiikkaan, hoitoon ja vammojen tai vajavuuksien lievittämiseen tai korvaamiseen käytettävät laitteet ja tarvikkeet ovat olennainen osa terveydenhuoltoa. Näiden tuotteiden korkealaatuisuus, toimivuus ja turvallisuus ovat välttämättömiä luotettavien tulosten saamiseksi, tehokkaan hoidon toteuttamiseksi ja elämänlaadun parantamiseksi. Toisinaan, yleensä kuitenkin hyvin harvoin, laitteiden ja tarvikkeiden käyttö voi aiheuttaa potilaalle tai henkilöstölle arvaamattomia vaaratilanteita. Tämä ei sinänsä ole yllättävää, kun ottaa huomioon laitteiden ja tarvikkeiden monilukuisuuden, käytön laajuuden sekä käyttökohteiden ja sovellusten kirjon ja vaativuuden.*

Vaaratilanteen perimmäinen syy voi olla suunnittelu- tai valmistusvirhe, terveydelle haitalliset materiaalit tai epäpuhtaudet, viallinen tai vahingoittunut pakkaus, virheelliset tai puutteelliset merkinnät tai käyttöohjeet, satunnainen komponenttivika, laitteen ikääntyminen, huolimaton tai laiminlyöty toimintakunnon tarkistus, huolto tai kalibrointi sekä käyttövirheet tai käyttötarkoituksen vastainen käyttö.

### **Vakavasta vaaratilanteesta on ilmoitettava**

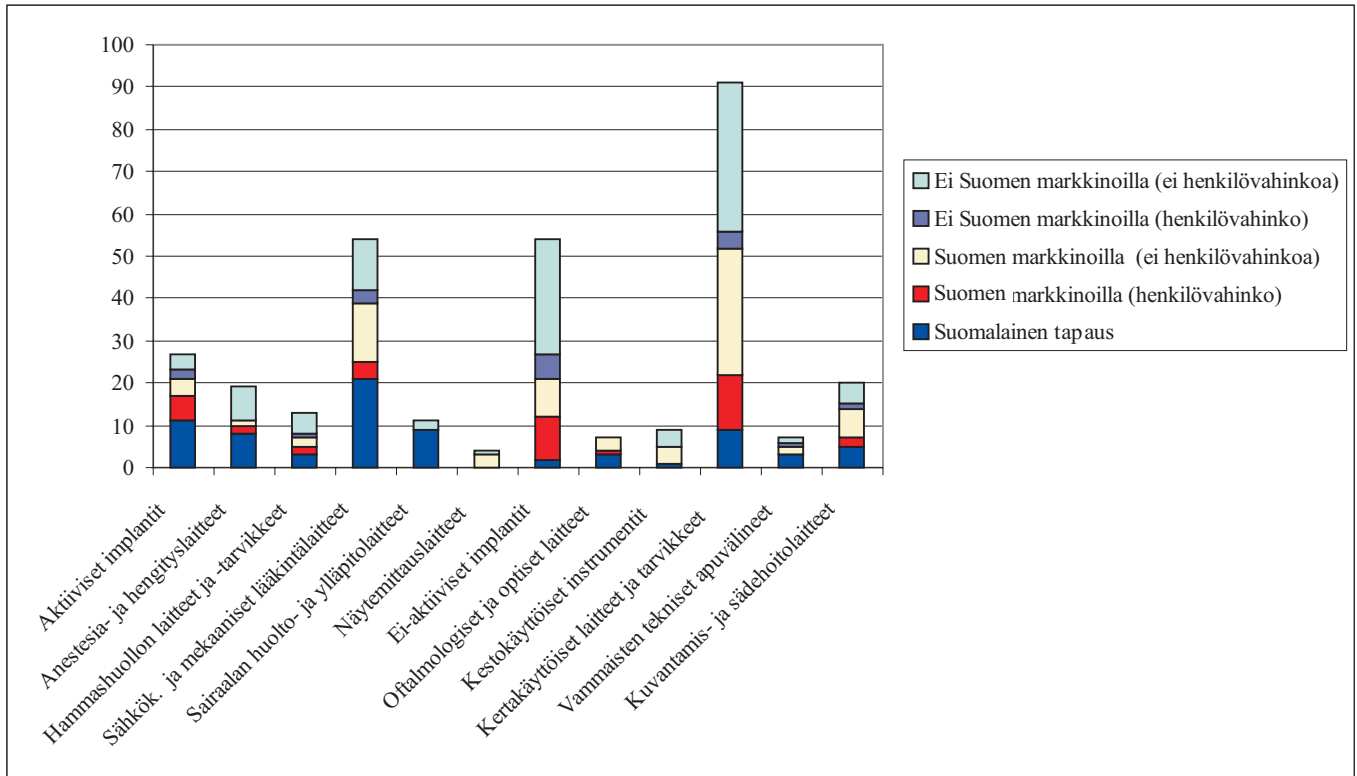
Vakava vaaratilanne on kyseessä silloin, kun laitteen tai tarvikkeen ominaisuus tai suorituskyvyn muutos tai häiriö aiheuttaa tai voisi aiheuttaa (ns. läheltä piti -tapaus) potilaalle tai käyttäjälle pysyvän vaman, sairauden, terveydentilan vakavan heikentymisen tai kuoleman. Merkintöjen tai käyttöohjeiden riittämättömyys voi johtaa edellä kuvattuun tilanteeseen. Myös laitteen toimimattomuuden, virheellisen toiminnan tai sen antaman väärän tuloksen vuoksi tehtyjä ylimääräisiä läketieteellisiä toimenpiteitä voidaan pitää vaaratilanteina. Vakavalla terveydentilan heikkenemisellä tarkoitetaan sellaista tilaa, joka ilman asianmukaista hoitoa tai muuta läketieteellistä toimenpidettä (esim. tahdistimen, proteesin tai muun materiaalin kirurginen poisto)

voisi johtaa pysyväan terveydelliseen haittaan. Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista velvoittaa käyttäjän ja valmistajan ilmoittamaan Läkelaitokselle näiden tuotteiden aiheuttamista vakavista vaaratilanteista. Maahantuojan on puolestaan ilmoitettava valmistajalle tietoonsa tulleista, edustamiensa laitteiden tai tarvikkeiden aiheuttamista vaaratilanteista. Käyttäjän on myös hyvä ilmoittaa maahantuojalle tai valmistajalle havaitsemistaan vaaratilanteista ja mahdollisuuksien mukaan selvittää vaaratilanteen aiheuttaja yhdessä. Valmistaja on velvollinen ilmoittamaan valvontaviranomaisille myös niistä teknisistä tai läketieteellisistä syistä, joiden vuoksi se poistaa laitteen tai tuotteen markkinoilta tai tekee niihin huomattavia muutoksia tai korjaavia toimenpiteitä. Valmistajan ilmoitusvelvollisuus koskee koko Euroopan talousaluetta. Kansalliset valvontaviranomaiset voivat jakaa tietoa keskenään mm. tietoonsa tulleista vaaratilanteista, valmistajien tekemistä markkinoilta poistoista ja korjaavista toimenpiteistä sekä tekemistään päätöksistä ja tutkimuksista.

Vuonna 2001 Läkelaitos sai 321 laitetta tai tarvikkeita koskevaa vaaratilanneilmoitusta, joista 16 % tuli kotimaisilta käyttäjiltä, 32 % valmistajilta ja 52 % ETA-maiden viranomaisilta. Näistä 25 %

(80) koski suomalaisia tapauksia, joista viidestä ilmoitus tuli sekä käyttäjältä että valmistajalta. Viranomaisten ilmoituksissa ja niissä valmistajien ilmoituksissa (73), jotka eivät koskeneet suomalaisia tapauksia, tiedotettiin tuotteiden tai tiettyjen tuote-erien markkinoilta poistosta (108 ilmoitusta) tai korjaavista toimenpiteistä (69 ilmoitusta) sekä annettiin lisätietoa mm. päätöksistä tai vaaratilanteiden taustoista sekä tehdyistä selvityksistä ja tutkimuksista (64 ilmoitusta). Näistä 241:stä ilmoituksesta 49 % koski Suomen markkinoilla olevia tuotteita. Henkilövahinko oli 58 ilmoituksen taustalla ja näistä 41:ssä ilmoituksessa mainittuja tuotteita oli myös Suomen markkinoilla. Kuvassa 1 on Läkelaitokselle tulleiden vaaratilanneilmoitusten määrät esitetty jaoteltuna tuoteryhmittäin sen mukaan, onko kyseessä suomalainen tapaus, Suomen markkinoilla oleva laite ja liittyykö ilmoitukseen henkilövahinko tai kuolema, vai onko kyseessä laite, jota ei ole Suomen markkinoilla seurauksen mukaan eriteltyä. Kuvassa 2 on suomalaiset tapaukset jaoteltu tuoteryhmittäin vaaratilanteen vakavuuden mukaan (kuolema, hoitoa tai muuta läketieteellistä toimenpidettä vaatinut tai pysyvä haitan aiheuttanut tapaus, läheltä piti -tapaus tai muu ilmoitus). Kuolemantapauksiin liittyviä ilmoituksia oli kolme, hoitoa tai muuta

Kuva 1. Vaaratilanneilmoitusten lukumäärät tuoteryhmittäin.

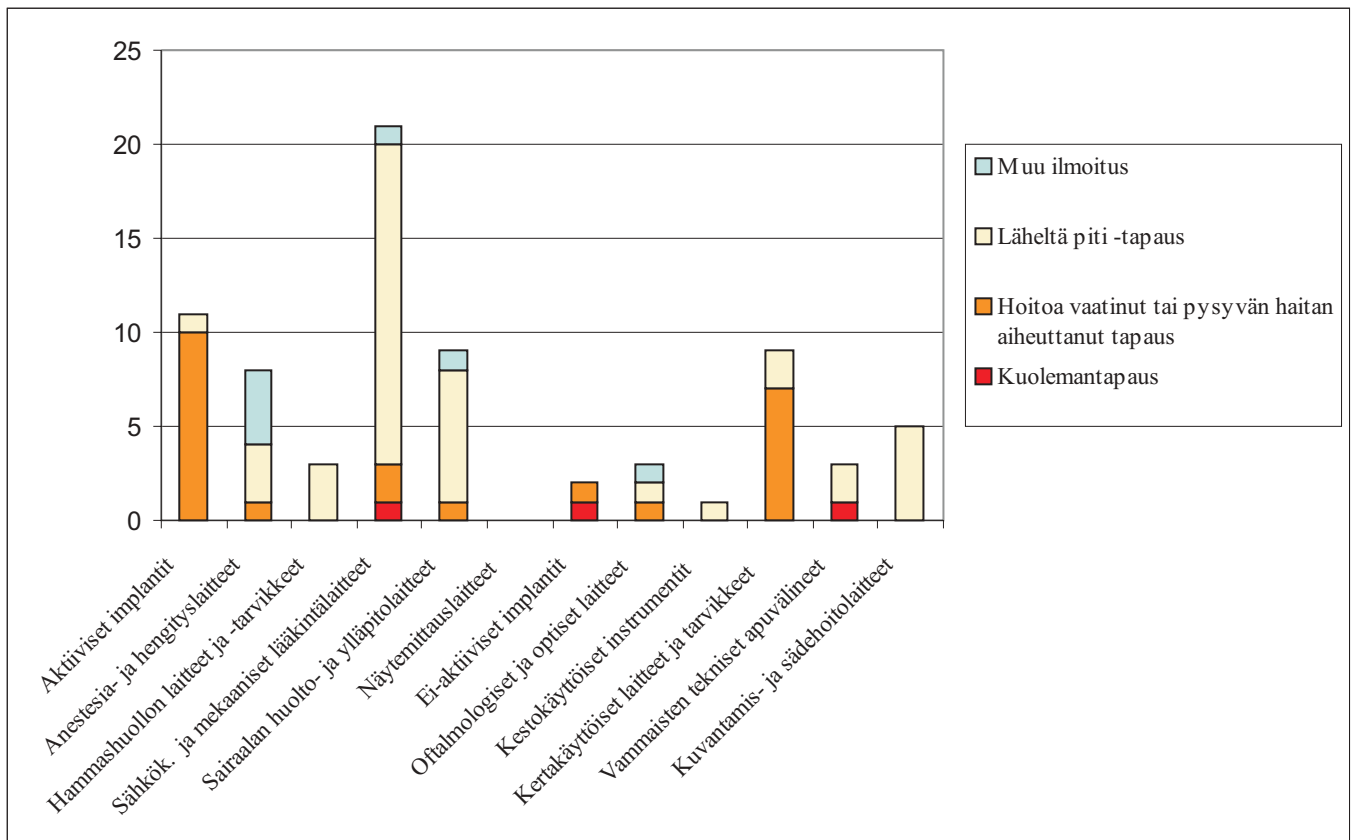


toimenpidettä vaatineita tapauksia oli 23, läheltä piti -tapauksia 42 ja muita ilmoituksia seitsemän. Tässä yhteydessä on todettava, että kai-

kista vakavista vaaratilanteista ei velvoitteista huolimatta ilmoiteta, joten Lääkelaitoksen saamien ilmoitusten määrä ei siten anna täydellis-

tä kuvaa terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden vakavien vaaratilanteiden laajuudesta ja seuraamuksista.

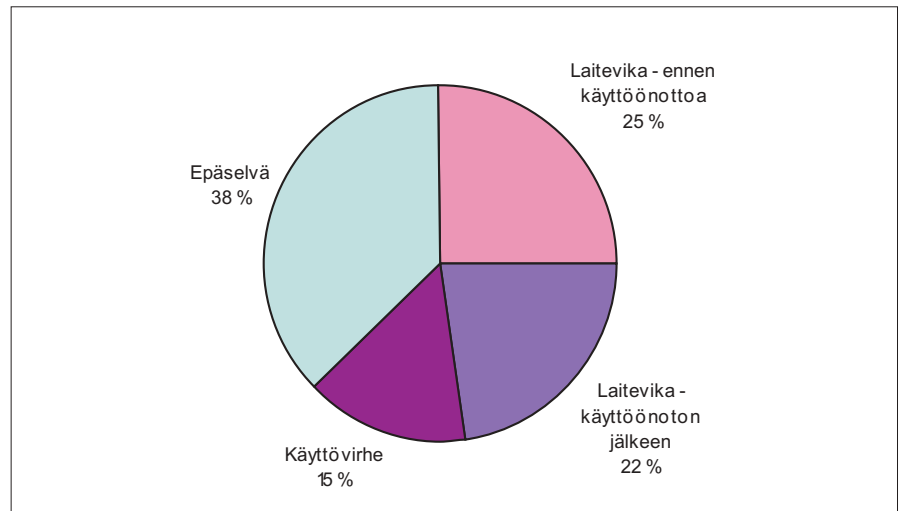
Kuva 2. Suomalaisen vaaratilanneilmoitusten lukumäärät vaaratilanteen vakavuuden mukaan.



## Vakavat vaaratilanteet harvinaisia

Laitteiden tai tarvikkeiden mahdollisesti aiheuttamat kuolemantapaukset ovat harvinaisia eivätkä ne vuonna 2001 kohdistuneet erityisesti mihinkään laiteryhmään. Suomalaiset tapaukset koskivat ulkoista sydämentahdistinta, vakavasti sydänsairailta vauvoilla käytettäviä verisuoniproteeseja sekä nousutuen ja potilassängyn yhdistelmää. Missään näistä tapauksista ei selvää syy-yhteyttä laitteiden ominaisuuden, vian tai häiriön ja potilaiden kuolemien välillä voitu osoittaa. Muut kuin suomalaiset kuolemantapaukset liittyivät yksittäiseen sydämentahdistinta koskevaan tapaukseen ja dialyysaattoreihin. Tähän, julkisuuttakin saaneeseen tapaukseen liittyi useita kymmeniä kuolemantapauksia (mm. Espanjassa ja Kroatiassa), joiden todennäköiseksi syyksi paljastui tiettyjen erien valmistuksessa käytetyn prosessikemikaalin liian suuret jäämäpitoisuudet. Myös muutamissa suomalaisissa sairaaloissa oli epäilyksenalaisia dialyysaattoreita, mutta Espanjan tapausten tultua ilmi, valmistaja keräsi kyseiset laitteet nopeasti pois käytöstä, eikä vakavia seuraamuksia tapahtunut Suomessa.

Terveyttä mahdollisesti vaarantavia tilanteita sattuu useimmiten aktiivisten implanttien (mm. sydämentahdistimet), anestesia- ja hengityslaitteiden, mekaanisten ja sähkökäyttöisten lääkintälaitteiden, ei-aktiivisten implanttien (mm. tekoniivelt) ja kertakäyttöisten tuotteiden (mm. katetrit) käytön yhteydessä. Nämä laitteet ylläpitävät elintärkeitä toimintoja, niillä on potilaan toimintakyvyn ja elämänlaadun kannalta keskeinen merkitys tai niiden käyttö on erittäin laajamittaista ja rutiininomaista. Aktiiviset implantit joudutaan yleensä poistamaan niiden vioittumisen takia ja korvaamaan uudella implantilla. Vuoden 2001 ilmoitusten mukaan Suomessa vaihdettiin seitsemän implantoitua sydämentahdistinta, yksi EKG-tallennin ja kaksi hydrokefalusventtiiliä niiden vioittumisen vuoksi. Potilaassa olevan katetrin murtuminen tai kiinnijuuttuminen voivat puolestaan edellyttää kirurgista toimenpidettä tilanteen korjaamiseksi. Suomessa tällaisista tapauksista raportoitii kuusi kertaa.



Kuva 3. Suomalaisen tapausten taustatekijöitä.

## Vaaratilanteeseen monta syytä

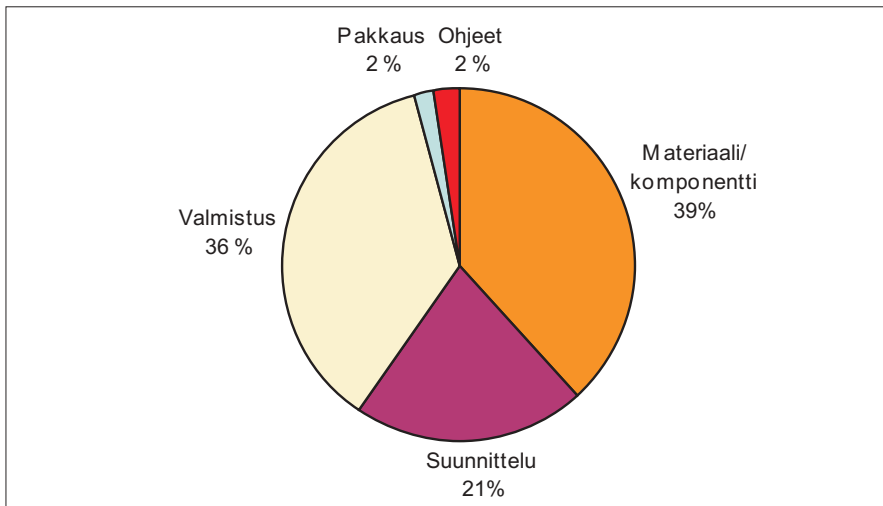
Laitteen tai tarvikkeen vian tai toimintahäiriön perimmäinen syy voi olla tuotteen piilevä ominaisuus, joka ilmenee vasta käytön aikana. Syynä voi olla myös tuotteen kulumisen ja ominaisuuksien heikkeneminen normaalin käytön yhteydessä tai joidenkin toimenpiteiden seurauksena (esim. tietyt sterilointiprosessit). Vanhojen laitteiden vikojen todennäköisyys luonnollisesti kasvaa eikä niissä myöskään ole kaikkia uusissa laitteissa vaadittavia varolaitteita ja hälytysjärjestelmiä. Esimerkiksi hengityshoitolaitteiden pienikin vika ja samanaikainen hälytyksen puuttuminen voi johtaa erittäin vakaviin seuraamuksiin. Käyttövirheen tai muun toiminnan aiheuttama vaaratilanne on myös mahdollinen. Syy-seuraussuhteen yksikäsitteinen määrittäminen ei aina ole mahdollista, jolloin tapauksen perimmäinen aiheuttaja jää epäselväksi. Kuvassa 3 on suomalaiset tapaukset jaoteltu edellä esitetyn mukaisesti. Syytään epäselväksi jääneiden tapausten osuus (38 %) oli selvästi suurin, kun laitevialta jaoteltiin sen mukaan, oliko vioittumisen todennäköinen syy jo olemassa ennen laitteen käyttöönottoa (25 %) vai syntykö se vasta käytön aikana (22 %).

Käyttövirheiksi luokiteltavien tapausten osuus oli 15 %. Näistä kymmenestä tapauksesta ainoastaan yksi edellytti hoitotoimenpiteitä ja puolet liittyi tavalla tai toisella sähköasennuksiin, kaasujärjestelmiin ja tiedonhallintaan. Käyttövirheiden taustalla on usein käyttäjän vähäi-

nen kokemus, puutteita käyttökoulutuksessa, selkeiden toimintaohjeiden ja menettelytapojen puute tai jonkinasteinen huolimattomuus.

Muista maista saaduista valmistajien ja valvontaviranomaisten ilmoituksista noin puolet (52 %) liittyi laitteissa tai tarvikkeissa jo ennen käyttöönottoa olemassa oleviin ongelmiin. Käytön aikaisten vikojen (10 %) ja käyttövirheiden (7 %) määrät olivat selvästi pienempiä kuin kotimaisissa tapauksissa. Epäselväksi jääneiden tapausten osuus oli samansuuruinen (31 %).

On monia jo ennen käyttöönottoa olemassa olevia tekijöitä, jotka voivat johtaa vaaratilanteisiin. Ne voivat liittyä 1) käytettyihin materiaaleihin tai komponentteihin, 2) suunnittelussa ei ole välttämättä otettu kaikkia mahdollisia vaaratekijöitä huomioon, 3) valmistuksen aikana voi olla toimintahäiriöitä ja valmistuksessa tapahtua virheitä, joita laadunvalvonta ei huomaa, 4) pakkauksissa tai 5) käyttöohjeissa voi olla virheitä tai puutteita. Kaikki 47 vaaratilannetta, joiden syy yhdistettiin (kuva 3) ennen käyttöönottoa oleviin tekijöihin, on jaotettu näihin viiteen luokkaan kuvassa 4. Valmistuksen yhteydessä esiintyneet ongelmat, käytetyt materiaalit ja komponentit olivat taustatekijöinä kolmessa neljästä tapauksesta. Kriittisten tuotteiden valmistuksen laatuvarustelmän aukot voivat johtaa hyvinkin vakaviin seuraamuksiin. Joko heikon valmistusmateriaalin tai materiaalin myöhemmän heikkenemisen vuoksi laitteiden ja tarvikkeiden rakenteet voivat pettää tai murentua (esim. tekoniiveliin pinnoitteet).



**Kuva 4. Ennen käyttöönottoa tuotteissa olleet tekijät, jotka ovat myötävaikuttaneet vaaratilanteen syntyyn.**

Suunnittelussa oli ilmeisiä puutteita noin viidenneksessä tapauksista, mutta pakkausten, pakkausmerkkien ja ohjeiden puutteet olivat lähinnä yksittäistapauksia. Tämä ei kuitenkaan tarkoita sitä, etteikö hyvien käyttöohjeiden puuttuminen voisi haitata laitteiden tai tarvikkeiden käyttöä ja myötävaikuttaa mahdollisten vaaratilanteiden syntyyn. Terveydenhuollon toimintayksiköiden on pidettävä huolta siitä, että asianmukaiset käyttöohjeet ovat käyttäjien tiedossa ja saatavilla siellä, missä niitä tarvitaan.

### Vaaratilanteen aiheuttaja voi olla yllättävä

Joihinkin tutkimusmenetelmiin ja hoitolaitteisiin voi liittyä "näkyvätömiä" vaaroja, jotka ovat fysikaalisen hyvin tunnettuja (esim. radio-

aktiivinen säteily ja sähkö- ja magneettikentät), mutta joiden olemassaoloa käyttäjä ei riittävästi tunnista. Esimerkiksi magneettikuvauslaitte voi vetää puoleensa liian lähellä olevia raskaitakin laitteita tai muita esineitä, jotka voivat ruhoja eteen jäävää henkilöä. Magneettikuvaus voi aiheuttaa myös palovammoja, joiden aiheuttajana on potilaan ihon ja kuvausaukon katteiden välisen kontaktin mahdollistama, ihoa kuumentava korkeataajuinen virtasilmutta. Myös syvälämpöhoitolaitteen käyttämä lyhytaaltainen sähkömagneettinen kenttä voi synnyttää kehoon asennettujen aktiivisten implanttien johtimiin jännite-eroja, minkä aiheuttama sähkövirta elektrodista kudokseen siirtyessään voi aiheuttaa pysyvää kudosaauriota, jolla kohdealueesta riippuen voi olla hyvinkin vakavia seuraamuksia. Vielä haihtu-

maton ihon desinfiointiin käytetty neste saattaa syttyä palamaan kirurgista diatermiaa aloitettaessa. On huomattava, että edellisissä esimerkeissä kaikki laitteet toimivat virheettömästi, mutta useiden tekijöiden tai toimenpiteiden yhteisvaikutus voi johtaa kuvattuihin vahinkoihin. Myös sairaalakiinteistön asennus-, huolto- ja korjaustyöt voivat aiheuttaa yllättäviä vaaroja, kuten esimerkiksi sähkön katkeamisen tehohoidon potilasvalvontajärjestelmästä tai kaasuputkien ja liittimien väärän kytkennän. Onneksi nämä muutamat tapaukset jäivät vain läheltä piti -tilanteiksi.

Vaikka terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden aiheuttamat vakavat vaaratilanteet ovat hyvin harvinaisia niiden käytön laajuuteen suhteutettuna, vaaratilanteita ei voi koskaan täysin välttää. Monimutkaisesti ohjelmoitujen laitteiden ja järjestelmien käyttö lisääntyy, ja tähän kehitykseen voi liittyä odottamattomia vaaroja.

Myös kotona käytetään terveydenhuollon laitteina useammin, mikä lisää riittävän käyttökoulutuksen sekä asianmukaisten käyttö- ja toimintaohjeiden merkitystä. Vakava vaaratilanne kohtalokkaine seuraamuksineen on useimmiten monen pienen, jopa näennäisen harmittoman osatekijän tulos. Laiteturvallisuus ei ole itsestäänselvyys, vaan se edellyttää jatkuvaa valppautta ja yhteistyötä niin käyttäjiltä, maahantuoilta, valmistajilta kuin laitevalvontaviranomaisilta.

## Uudet ohjeet vaaratilanteen ilmoittamisesta

Lääkelaitos on uudistanut ohjeet terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevien vaaratilanteiden ilmoittamisesta. Ohje 6/2001 Valmistajan vaaratilanneilmoitus ja ohje 7/2001 Käyttäjän vaaratilanneilmoitus tulivat voimaan 1.1.2002.

Ohjeisiin on lisätty terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista annetun lain vaaratilanteiden arviointi- ja ilmoitusmenettelyä koskevat muutokset.

- Maahantuoja on ilmoitettava valmistajalle tietoonsa tulleista vaaratilanteista, joiden on todettu tai epäillään johtuneen laitteesta tai tarvikkeessa olevasta viasta tai puutteellisuudesta.
- Sosiaali- ja terveydenhuollon toimintayksiköillä tulee olla järjestelmällinen menettely terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen käytön yhteydessä syntyneiden vaaratilanteiden arvioimiseksi ja seuraamiseksi.

Vuodesta 1995 lukien valmistajalla ja ammattimaisella käyttäjällä on ollut velvollisuus ilmoittaa Lääkelaitokselle terveydenhuollon laitteen ja tarvikkeen ominaisuuksien tai suorituskyvyn muutoksesta tai häiriöstä sekä sellaisista riittämättömistä merkinnöistä tai käyttöohjeista, jotka ovat johtaneet tai olisivat saattaneet johtaa potilaan, käyttäjän tai muun henkilön terveydentilan vakavaan heikkenemiseen tai kuolemaan.

Ohjeita voi tilata maksutta Lääkelaitoksesta (Mia Nyström, puh. (09) 4733 4242, sähköposti: mia.nystrom@nam.fi). Ne ovat saatavilla myös Lääkelaitoksen kotisivuilla <http://www.nam.fi> Petri Pommelin



## Lääkkeiden valmistuksessa käytettäviä vesilaatuja koskeva ohje voimaan

Euroopan lääkearviointiviraston lääkevalmistekomitea (CPMP) ja eläinlääkekomitea (CVMP) ovat hyväksyneet lääkkeiden valmistuksessa käytettävän veden laatua koskevan ohjeen “*Guideline on quality of water for pharmaceutical use*” (CPMP/QWP/158/01) ja (EMA/CVMP/115/01). Ohje tulee voimaan 1.6.2002 lukien.

Ohje koskee sekä ihmis- että eläinlääkkeiden ja niiden vaikuttavien aineiden teollisessa valmistuksessa käytettäviä vesilaatuja. Ohjeen valmistelun lähtökohtana on ollut käänteisosmoosilla puhdistetun veden käyttömahdollisuuksien selvittäminen, varsinkin kun kyseistä menetelmää ei edelleenkään ole osoitettu riittävän turvalliseksi injektio-nesteisiin käytettävän veden puhdistusmenetelmänä. Ohjeessa on otettu huomioon samanaikaisesti Euroopan farmakopeaan valmistettu erityispuhdistetun veden monografia (*Water, highly purified, Aqua valde purificata*), jota voidaan käyttää lääkkeiden valmistuksessa silloin, kun tarvitaan biologisesti korkealaatuista vettä, mutta ei edellytetä injektio-nesteisiin käytettävää vettä.

Liisa Turakka

## Varoittavia esimerkkejä rohdostuotteista

Kanadan terveysturvaviranomaiset ovat todenneet, että Kiinassa valmistettu mm. ginsengjuurta sisältävään Hua Fo -nimiseen rohdosvalmisteeseen on laittomasti lisätty sildenafiliä. Valmistetta markkinoidaan mm. Kanadassa seksuaalisen vireyden parantamiseen. Sildenafilii on reseptilääke, jota käytetään erektiohäiriöiden hoitoon eikä sen käyttöä suositella vaikeiden sydänsairauksien eikä nitraattilääkityksen yhteydessä. <http://media.health-canada.net>

Britanniassa Qian Er- ja Ma zin dol -nimisten kiinalaisten rohdosvalmisteiden todettiin sisältävän laittomasti fenfluramiinia. Fenfluramiini on laihdutuslääke, joka on vedetty vuonna 1997 pois Euroopan markkinoilta, koska se aiheutti pulmonaalihypertensiota. Jälkimmäisen rohdosvalmisteen nimi on myös harhaanjohtava, sillä matsindoli on laihdutuslääke, joka on myynnissä mm. USA:ssa. Br Med J 2002; 324:679.

LipoKinetix-nimisen, Amerikassa ravintolisänä myytävän laihdutusvalmisteen on todettu aiheuttaneen seitsemän maksatulehdusta puolen vuoden seurantajakson aikana. Valmiste sisältää mm. fenyylipropanoliamiinia, johimbiniä ja kofeiinia. Suomessa ei ole valmistetta lääke- eikä rohdosvalmisteena. Ann Int Med 2002; 136:590-595.

Anna-Liisa Enkovaara