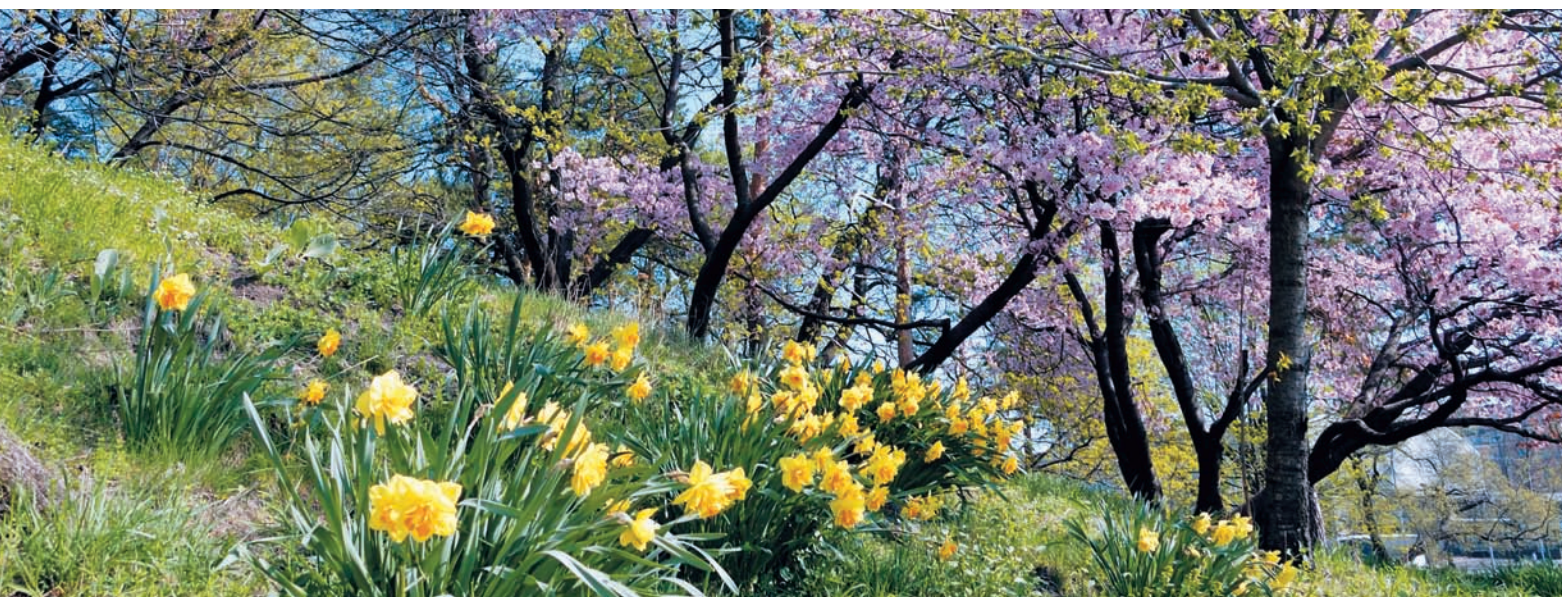


Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

■ På svenska | Översättning Mats Forsskåhl

- Ledare** 30 Säker läkemedelsbehandling är redan en del av patientsäkerheten, är läkemedelssäkerheten det?
Erkki Palva
- 31 Att påbörja och avsluta läkemedelsbehandling mot progressiva minnessjukdomar
Raimo Sulkava
- 34 Om övervakningen av läkemedelsmarknadsföring och -information
Kristiina Pellas | Erkki Palva
- 36 Läkemedelsverkets laboratorium övervakar
Paula Korhola | Ari Lehtola | Eila Nokelainen | Pia Pihlavisto | Jaana Vesterinen | Tom Wikberg
- Läkemedel för djur** 38 Biverkningar av sedvanliga läkemedel för djur år 2008
Jonna Kumpulainen

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets webbsidor
<http://www.nam.fi/publikationer/tabu>

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 41 Medication safety forms part of patient safety, but what about drug safety?
Erkki Palva
- 42 Regulation of drug marketing and drug information
Kristiina Pellas | Erkki Palva
- 43 Pharmacy-initiated internal monitoring program as a tool for improving medication safety – medication safety audit at Satakunta Central Hospital
Ercan Celikkayalar | Marja Airaksinen | Leena Astala
- ADR's news** 44 Telithromycin and visual disturbances
Alpo Vuorio | Radhakrishnan Rajaratnam
- 47 Mission of the Finnish OMCL
Paula Korhola | Ari Lehtola | Eila Nokelainen | Pia Pihlavisto | Jaana Vesterinen | Tom Wikberg

Read TABU also on the web
<http://www.nam.fi/publications/tabu>

Säker läkemedelsbehandling är redan en del av patientsäkerheten, är läkemedelssäkerheten det?

Social- och hälsovårdsministeriet har i januari i år publicerat en finländsk patientsäkerhetsstrategi för 2009–2013. Målet för strategin är en effektiv och trygg vård. Inom verksamhetsenheterna uppnås detta genom att man följer sådana principer och verksamhetsmodeller som garanterar säkerheten i behandlingen och skyddar patienten mot skada.

Utbildning, processer och strukturer, välfungerande verksamhetsmodeller och förmågan att lära sig av misstag spelar centrala roller då det gäller att främja patientsäkerheten. Det vi diskuterar är alltså den verksamhet organisationer och människorna inom dem bedriver samt hur man ska kunna förebygga de tillbud verksamheten ger upphov till.

Det delområde av patientsäkerheten som berör genomförandet av läkemedelsbehandlingen kan kallas säkerhet i läkemedelsbehandlingen (lääkitysturvallisuus, medication safety), och omfattar processerna ända från att läkemedlet skrivs ut till att det ges till patienten, samt uppföljningen av dessa processer. En utveckling av processerna måste stödas med mätare som visar hur de olika åtgärderna genomförs. I en artikel som publiceras i detta nummer granskas mätare för och auditering av säkerheten i läkemedelsbehandlingen, som redskap för utveckling i en sjukhusmiljö.

Läkemedelssäkerheten ses ofta på sätt och vis som en motpol till säkerheten i läkemedelsbehandlingen, på så sätt att den först nämnda bara handlar om produktsäkerhet i en snäv bemärkelse och om utvärdering av läkemedlets egenskaper. Däremot inkluderar redan definitionen på ett läkemedel inte bara den observerbara farmakologiska effekten utan också användningsändamålet. För att ett givet läke-

medel ska vara säkert för sitt användningsändamål måste alltså också styrningen av läkemedelsbehandlings processer beaktas. Olika undersökningar av hur allmänna läkemedelsbiverkningar är ger mycket likartade observationer, nämligen att mer än hälften av de läkemedelsbiverkningar som leder till sjukhusvård kunde ha förebyggts. I dessa fall handlar det alltså om att höja säkerheten genom att förbättra processen.

Ett läkemedelspreparat som får försäljningstillstånd är mycket mer än en kemisk förening i bruksförpackning. Samtidigt som försäljningstillståndet har godkänts har man som en del av produkten godkänt ett omfattande informationspaket, produktresumén, som bl.a. definierar doseringen, indikationerna, kontraindikationerna, nödvändiga försiktighetsmått och uppföljning. Produktresumén kan också ta upp hur terapivaret och eventuella biverkningar ska följas upp. Ett villkor för användningen av många nya läkemedel är också utbildningspaket i syfte att minimera riskerna. För läkemedelsanvändaren ges motsvarande, nödvändiga information på bipacksedeln.

I stället för som varandras motpoler borde läkemedelssäkerheten och säkerheten i läkemedelsbehandlingen ses som ett obrutet kontinuum som gör det möjligt att få ut bästa möjliga effekt ur läkemedlen och skydda patienten mot skada. Det räcker inte att informationen som reglerar säkerheten är korrekt presenterad i produktresumén, den ska också på rätt sätt synas i den praktiska verksamheten. Samtidigt är kunskap om de praktiska säkerhetsproblemen i läkemedelsbehandlingen till stor nytta då det gäller att förbättra produktinformationen som styr användningen.

Raimo Sulkava
 Professor i geriatri
 Kuopio universitet

Att påbörja och avsluta läkemedelsbehandling mot progressiva minnessjukdomar

I Finland marknadsförs fyra läkemedel mot minnessjukdomar. Donepezil, galantamin och rivastigmin hämmar acetylkolinesteras (AChE) medan memantin är en NMDA-receptorantagonist. Indikationen för AChE-hämmare är symtomatisk behandling av lindrig eller medelsvår Alzheimers sjukdom och indikationen för memantin medelsvår eller svår Alzheimers sjukdom. Vidare används rivastigmin för behandling av lindrig eller medelsvår demens i samband med Parkinsons sjukdom. Alzheimer-läkemedlen har varit i bruk i Finland sedan 1996 och sedan 1998 har de gett rätt till FPA:s grundersättning med B-intyg från en specialistläkare i geriatri eller neurologi. I Finland används 2–3 gånger mer AChE-läkemedel och memantin än i de övriga nordiska länderna (bild 1). Detta är en positiv sak och är förknippad med de finländska läkarnas, särskilt neurologernas och geriatrikernas, aktivare diagnostik och läkemedelsbehandling av minnespatienter. På vårsidan torde de övriga nordiska länderna där- emot ligga före Finland.

Vad gör läkemedel för nytta vid Alzheimers sjukdom?

Läkemedel kan lindra de kognitiva symtomen även om inverkan

på nyinläringen inte är stor. Humöret och aktiviteten förbättras ofta samtidigt som beteendesyntomen minskar. Förlorade IADL- och ADL-funktioner kan återfås. Läkemedlen bromsar ner, men stannar inte progressionen av symtomen. Detta syns i att hemnavårdstiden kan förlängas. I de flesta fallen är de positiva effekterna inte dramatiska, men kan tydligt observeras av patientens närmaste. Effekterna är de samma också i blandformer av sjukdomarna (Alzheimers sjukdom + Lewykroppsdemens och Alzheimers sjukdom + vaskulär hjärnsjukdom). Största delen av de patienter som uppfyller kriterierna på Lewykroppsdemens har också Alzheimerförändringar i hjärnan.

Påbörja läkemedelsbehandling

Idag använder man hellre termen minnessjukdomar än demenser, eftersom största delen av patienterna i diagnoskedet av Alzheimers sjukdom ännu inte uppfyller kriterierna för demens.

Resultaten från läkemedelsstudier visar att det lönar sig att påbörja AChE-behandling så fort som möjligt efter att Alzheimers sjukdom har diagnostiserats (1). Erfarenheterna från det kliniska arbetet stöder denna observation. Behandlingen ger emellertid ingen profylaktisk nytta för högriskpatienter, exempelvis vid MCI (*mild cognitive impairment*) (2).

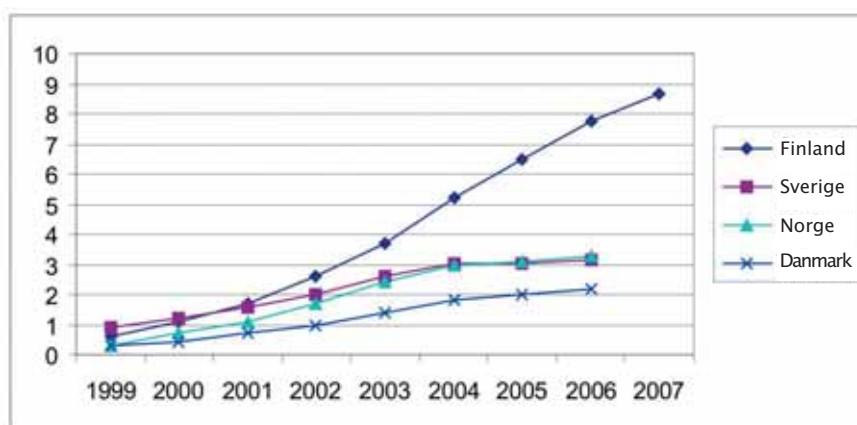


Bild 1. Användning av medel vid demenssjukdomar i de nordiska länderna 1997–2007, DDD/1 000 inv./dygn (3).

Vilket läkemedel ska man börja med?

Läkemedelsbehandlingen inleds med någon av de tre AChE-hämmarna. Några klara skillnader mellan dem, i fråga om effekt, har inte kunnat påvisas, även om ett läkemedel kan visa sig bättre än ett annat på individnivå. För att undvika orealistiska förväntningar är det viktigt att innan läkemedelsbehandlingen sätts in berätta för patienten och patientens närmaste att läkemedlet inte är ett minnesläkemedel som gör att "närminnet" förbättras.

Då läkemedelsbehandlingen sätts in uppstår det ofta problem med biverkningar i GI-kanalen: illamående, till och med kräkningar, luftbesvär och diarré. Det är viktigt att höja dosen långsamt. Oftast lönar det sig inte att redan första gången göra upp ett program för hur patientens dos ska höjas till den maximala dosen, eftersom det ofta uppstår olika typer av problem. Åtminstone måste patienten ha möjlighet att enkelt kontakta läkaren. Annars kan patienterna i onödan avbryta läkemedelsbehandlingen om de upplever den som besvärlig. Numera finns rivastigmin att

få också som ett depotplaster som ger upphov till få GI-symtom och som är ett alternativ för patienter som lätt drabbas av biverkningar.

Då man påbörjar AChE-hämmare bör man vara försiktig då det gäller patienter som har låg puls, *sick sinus*-syndrom eller förlängd QT-tid. AChE-hämmarna är kolinerga läkemedel och kan förorsaka bradykardi eller retledningsrubbningar i hjärtat.

Beklagligt ofta får man se att till och med en specialistläkare har ordinerat memantin som första och enda läkemedel. Memantin har färre biverkningar än AChE-hämmarna, men tillsvidare återfinns konkreta bevis huvudsakligen för vård av medelsvår eller svår Alzheimers sjukdom. Användningen av AChE-hämmare efter diagnos lyckas för nästan alla patienter, så länge doserna som används är tillräckligt låga. Man bör minnas att AChE-hämmare inte alls alltid ger bästa slutresultat vid maximal dos. Utöver eventuella biverkningar kan patienten aktiveras alltför kraftigt, vilket kan leda till bl.a. rastlöshet och sömnlöshet, till och med ökande aggressivt beteende.

AChE-hämmare och memantin tillsammans

Då effekten av en AChE-hämmare börjar minska kan läkemedelsterapin kompletteras med memantin (bild 2). I allmänhet lönar det sig inte att avsluta AChE-behandlingen i sådana fall, eftersom funktionsförmågan då oftast försvagas. AChE-hämmarna och memantin lämpar sig väl för samtidig användning, och de har tillsammans större effekt än AChE-hämmare ensamma. Möjliga biverkningar är alltför hög eller skadlig aktivitet, varvid doserna måste sänkas eller memantinet avslutas. För att påbörja memantin redan i det inledande skedet av behandlingen krävs det mera bevis, även om en retroaktiv studie visar att de deltagare som från början fått kombinationsbehandling tre år senare uppvisade bättre funktionsförmåga (5).

När ska läkemedelsbehandlingen avslutas?

Läkemedelsbehandlingen mot Alzheimers sjukdom avslutas då den inte längre har någon effekt på funktionsförmågan, det subjektiva hälsotillståndet eller symtomen. En naturlig tidpunkt att granska vilken nytta läkemedelsbehandlingen har är då patienten flyttas från hemvård till anstaltsvård. I de flesta fall lönar det sig ännu i detta skede att fortsätta läkemedelsbehandlingen, men om det finns misstankar om att behandlingen är onödig kan man ta en paus på 1–2 veckor i läkemedelsbehandlingen. Om patientens tillstånd försämras under pausen är det skäl att återuppta behandlingen. Det är klart att läkemedlets potentiella biverkningar oftast är större än nyttan då sjukdomen nått ett svårt stadium.

Under anstaltsvården kan Alzheimersläkemedel användas för

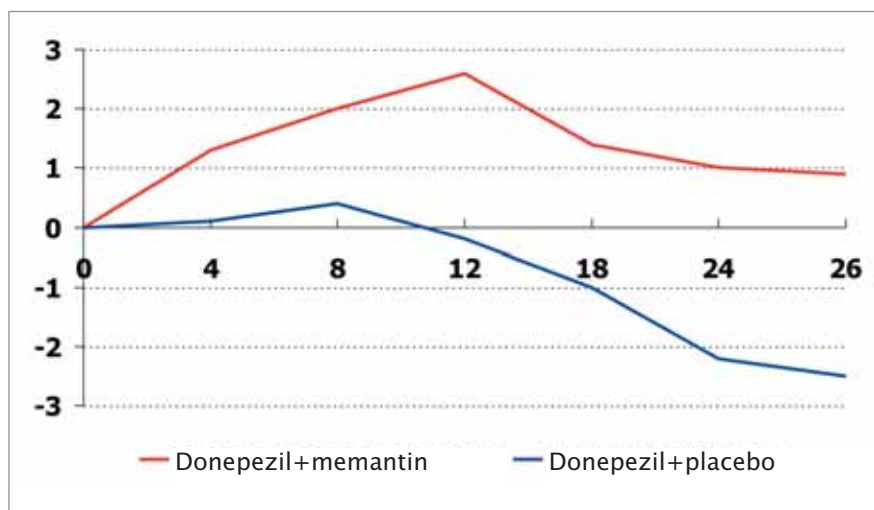


Bild 2. Kombinerad av donepezil och memantin som funktion av handlingsförmåga och tid (mån.) (4).

att ersätta problematiska anti-psykotika i behandlingen av beteendesyntom (6). Såväl AChE-hämmarna som memantin, eller kombinationer av dem, kan ha betydande effekter på bl.a. vanföreställningar, rastlöshet och aggressivitet. Administreringen underlättas av att läkemedlen kan ges i droppform, som lösliga tabletter eller läkemedelsplåster. I regel lönar det sig att inleda behandlingen av beteendesyntom med låga läkemedelsdoser. Verkan är i alla fall individuell och resultaten svåra att förutse. Vårdpersonalen ska vara väl insatt i läkemedlens önskade och eventuella oönskade effekter. Ibland tvingas man på grund av rastlöshet och aggressivitet åtminstone tillfälligt avsluta Alzheimer-läkemedlen och eventuella övriga aktiverande läkemedel såsom antidepressiva.

Effekt vid andra sjukdomar

Det finns många sjukdomar och tillstånd för vilka AChE-läkemedlens effekt har undersökts. Läkemedlen har använts framförallt för att förbättra vakenhetsgraden, koncentrationen och aktiviteten samt för att minska beteendesyntom. De studier som har genomförts har i allmänhet varit små, men resultaten har varit positiva. Sjukdomar som har undersökts är bland annat vaskulär hjärnsjukdom, Lewykroppsdemens, följd-tillstånd efter hjärnskador eller återupplivning, långvarigt delirium och med åldern försvagad kognition hos utvecklingsstörda. Jag anser att man gärna kan prova AChE-läkemedel i situationer som dessa, eftersom de kan ersätta skadligare läkemedel såsom antipsykotika. FPA ersätter inte läkemedlen i dessa fall.

Läkemedelsterapins framtid

EMEA kommer under de närmaste åren att ta emot ansökningar om försäljningstillstånd för nya läkemedel och vaccin som bromsar Alzheimers sjukdom. De torde göra det möjligt att ytterligare förlänga hemvårdstiden. Som en välunderbyggd gissning kunde jag framlägga att vi inom tio år kommer att ha tillgång till behandling som stoppar eller till och med förebygger sjukdomsprocessen vid Alzheimers sjukdom.

- *I regel är terapieresultatet bättre ju tidigare behandlingen kan påbörjas vid Alzheimers sjukdom.*
- *Läkemedelsdoserna är individuella, maximal dos behövs inte alltid, särskilt för äldre patienter som lätt drabbas av biverkningar.*
- *Då patienten inte längre har någon praktisk nytta av läkemedelsbehandlingen är det skäl att avsluta den.*



Litteratur

1. Seltzer B. Cholinesterase inhibitors in the clinical management of Alzheimer's disease: importance of early and persistent treatment. *J Int Med Res* 2006;34: 339–47.
2. Raschetti R et al. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007;4(11):e338.
3. Laitinen Marja-Liisa. Bildens information baserar sig på statistik från nordens läkemedelskonsumtion, som finns tillgängligt bl. a. från Läkemedelsverkets webbsidor: <http://www.laakelaitos.fi/lakemedel/lakemedelsstatistik>
4. Schmitt FA et al. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:255–62.
5. Atri A et al. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:209–22.
6. Schneider LS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525–38.

övrig litteratur

Alzheimerin taudin diagnostiikka ja lääkehoito: www.kaypahoito.fi/

Suhonen J et al. Hyvät hoitokäytännöt etenevien muistisairauksien kaikissa vaiheissa. *Suom lääkäril. Muistisairausliite* numeroon 10/2008;63:9–22.

Kristiina Pellas
Överprovisor
Läkemedelsverket

Erkki Palva
Professor
Läkemedelsverket

Om övervakningen av läkemedelsmarknadsföring och -information

År 2008 behandlade Läkemedelsverkets övervakning av läkemedelsmarknadsföringen knappt 50 anmälningar. Effektiviserad övervakning riktades mot den del av läkemedelsföretagens verksamhet där det kan förekomma marknadsföring av receptläkemedel till befolkningen. Hälsoinformationen om sjukdomar, deras symptom och behandlingsalternativen har år för år ökat i de olika medierna. Läkemedelsverket ansåg det nödvändigt att i början av 2009 granska informationsinnehållet på läkemedelsföretagens webbplatser, med avseende på läkemedelsinformationen och -marknadsföringen.

Bakgrundsinformation om Läkemedelsverkets övervakning av läkemedelsmarknadsföringen

Läkemedelsverket övervakar att läkemedelsmarknadsföringen i Finland är ändamålsenlig, främst med stöd av normerna i läkemedelslagen och läkemedelsförordningen. EU-direktiven (2001/83/EC och 2004/27/EC) har verkställts i läkemedelslagen och -förordningen. I läkemedelslagens paragraf 91–93 ingår bestämmelser om läkemedelsmarknadsföringen. I läkemedelsförordningens paragraf 25 samt 25 a–i finns ännu noggrannare bestämmelser om läkemedelsmarknadsföringen.

I praktiken inkluderar Läkemedelsverkets övervakning av

läkemedelsmarknadsföringen bl.a. uppföljning av marknadsföringen, utredning av eventuella missförhållanden och ingripande i dem samt rådgivning kring marknadsföringsfrågor. Den viktigaste verksamhetsformen för denna övervakning är att i efterhand reda ut misstankar om olaglig marknadsföring av läkemedel, som hälsovårdspersonalen, myndigheter, läkemedelsföretag och privatpersoner rapporterar till Läkemedelsverket. De flesta ärenden som övervakningen tog till behandling kunde klaras upp genom att verket begärde in utredningar och delade ut anmärkningar, endast ett fall gick år 2008 så långt som till ett marknadsföringsförbud. Av de utredningar som begärdes in gällde en tredjedel marknadsföring av receptbelagda preparat riktad till allmänheten, en tredjedel osaklig marknadsföring av receptbelagda läkemedel och en tredjedel osaklig marknadsföring av egenvårds-läkemedel.

I fråga om de receptbelagda läkemedlen gällde de utredningar som begärdes oftast osakliga bilder eller ordval, eller bristfällig information om säker och korrekt användning i reklam för preparat. Misstankarna om marknadsföring av receptbelagda läkemedel riktad till allmänheten gällde hälsokampanjer som innehöll direkta eller indirekta försäljningsfrämjande element för ett visst preparat.

I början av 2009 granskade Läkemedelsverket systematiskt den information som läkemedelsföretagens webbplatser ger om läkemedel och terapigrupper. Detta ämne kommer att vara aktuellt under de närmaste åren eftersom ett förslag till nytt direktiv om läkemedelsinformation till patienterna som bäst är uppe till behandling på EU-nivå.

Om informationsinnehållet på läkemedelsföretagens webbplatser

Verksamhet för att främja läkemedelsförsäljning, som bedrivs under en täckmantel av läkemedelsinformation, har de senaste åren väckt diskussion såväl bland myndigheter, företag och förbunden som bevakar konsumenternas intressen som i vissa patientföreningar och bland enskilda medborgare. Hälsoinformation riktad till allmänheten, där man inte ens indirekt försöker främja försäljningen av ett visst läkemedel, omfattas av yttrandefriheten och är tillåten. Enligt Läkemedelsverkets uppfattning finns det ingen orsak att suddas ut gränsen mellan information och marknadsföring. Faktum kvarstår att företagen sprider information om de terapigrupper och de sjukdomar för vilkas behandling de har läkemedel i sitt sortiment. Då patienternas kunskapsnivå förbättras ger det upphov både till bättre terapieresultat och till flera

onödiga läkemedelsbehandlingar, då det bland befolkningen uppstår föreställningar om att läkemedelsterapi är nödvändigt, exempelvis mot livsstilssjukdomar.

För tillfället omfattar informationsinnehållet på de undersökta webbplatserna i huvudsak sådan information som faller under yttrandefriheten. Enligt utredningen är variationen mycket stor i fråga om hur omfattande och vetenskapligt informationsinnehållet på läkemedelsföretagens webbplatser är.

Av de utvärderade webbplatserna (n=131) var 44 % (57) finskspråkiga. På 90 % av dessa publicerades antingen bipacksedlar och/eller produktresuméer på finska, eller länkar till detta material på Läkemedelsverkets webbplats eller i databasen www.laakeinfo.fi. Det är viktigt att patienterna enkelt på webben kan hitta all den information myndigheterna har godkänt om läkemedlen.



23 läkemedelsföretag (40 %) publicerade på sin webbplats finskspråkig läkemedelsinformation med anknytning till receptläkemedel eller sjukdoms- och symptomriktad information enligt terapigrupp. Dessa 23 läkemedelsföretags webbplatser granskades i ännu större detalj. Antalet sådana webbsidor eller -platser var totalt 140. På sidorna nämndes 163 terapigrupper. Flest sidor fanns det om frågor i anknytning till cancer- och blodsjukdomar, därefter psykiska sjukdomar och neurologiska sjukdomar.

Uppdelat enligt terapigrupp tar läkemedelsföretagens webbplatser upp grundläggande uppgifter om sjukdomarna och ibland tilläggsuppgifter om förändringar på cellnivå vid olika sjukdomar. Mycket ofta tar webbplatserna också upp sjukdomarnas symtom, hur vanliga de är och vilka riskfaktorerna är. På vissa webbplatser nämns också på vilka olika sätt sjukdomen kan konstateras, vilka tester som behövs och hur laboratorieresultaten ska tolkas. På de största webbplatserna ges information om hur vanliga sjukdomarna är och om olika vårdformer, samt anvisningar för ändrad livsstil. På de mest avancerade webbplatserna uppmuntras patienterna att fråga medicinska sakkunniga om sådant som berör företagets receptläkemedel.

Ett förslag till direktiv om patientinformation om receptbelagda läkemedel behandlas som bäst i Europeiska kommissionen och riksdagen. Läkemedelsverket har också i början av året gett ett utlåtande i ärendet. Läkemedelsverket understöder inte att läkemedelsföretagen ska ges nya informationsmöjligheter, utöver information om bipacksedlar och produktresuméer. Enligt Läkemedelsverkets uppfattning finns det ingen orsak att göra gränsen mellan information och marknadsföring diffusare. Läkemedelsverket understöder inte till alla delar det nya direktivet eftersom det bl.a. skulle medföra ett större övervakningsansvar för myndigheterna. Den ökade läkemedelsinformation som nämns i direktivet kunde öka antalet läkarbesök, läkemedelsanvändningen och läkemedelskostnaderna. Framtiden kommer att utvisa hurdan information läkemedelsföretagen kan sprida bland patienterna, om preparatens namn kan nämnas och hur man ska kunna garantera att försäljningen av ett givet preparat inte ens indirekt främjas genom informationen.

Paula Korhola
Specialforskare, FD

Ari Lehtola
Specialforskare, FM

Eila Nokelainen
Specialforskare, FM

Pia Pihlavisto
Specialforskare, FaD

Jaana Vesterinen
Specialforskare, FD, docent

Tom Wikberg
Laboratorieförstare, FaD, docent

Avdelning för övervakning, laboratoriet
Läkemedelsverket

Läkemedelsverkets laboratorium övervakar

Det officiella läkemedelslaboratoriet med ansvar för den oberoende kvalitetstillsynen av läkemedel i Finland är Läkemedelsverkets laboratorium. Laboratoriet hör till det europeiska nätverket för officiella läkemedelslaboratorier (OMCL = Official Medicines Control Laboratory). Inom nätverket samarbetar man inom många olika områden för testning och kvalitetssäkring av läkemedel.

Läkemedelspreparaten som tas in för kontroll väljs till exempel på grund av rapporterade kvalitetsproblem, utförda riskanalyser och så tas de som stickprov. Läkemedelsverkets strategiskt valda områden tas i beaktande vid planering av provtagning och testning. Läkemedelsproven beställs oftast från partihandlarna. Inspektorerna tar prover på såväl läkemedelssubstanser som färdiga produkter då de inspekterar läkemedelsindustrier och apotek. Prover från andra europeiska länder undersöks av det finländska läkemedelslaboratoriet inom ramarna för gemensamma EU/EES-kontrollprogram.

Läkemedelsverket deltar också i arbetet inom Europeiska farmakopékommisionen och dess expertgrupper. Expertgrupperna utarbetar och uppdaterar monografierna i den europeiska farmakopén. Det finländska OMCL-laboratoriet har varit representerat i farmakopékommisionen sedan 1975 och i expertgrupperna sedan 1978.

Kontroll av det breda läkemedelssortimentet

Att testa det breda sortimentet av läkemedel som finns på marknaden ställer höga krav på personal, utrymmen och mångsidig apparatur. Mångahanda metoder är nödvändiga, allt från kemiska metoder som masspektrometri och kapillärelektrofores till sterilitetstestning och bestämning av endotoxinhalter.

Modärna biologiska läkemedel blir allt vanligare och kompletterar de syntetisk-kemiska läkemedlen. Dessa biologiska läkemedelspreparat representerar allt från rekombinantproteiner till läkemedel för avancerad cellterapi. De alldeles nyligen byggda cellkulturfaciliteterna ger nya möjligheter för bestämning av biologisk verkan *in vitro* hos sådana läkemedel. Detta underlättar också prövning och utvärdering av metodologier redan under den utvärdering som görs för nya försäljningstillstånd.

Då det gäller parenterala läkemedelsformer är den mikrobiolo-

giska renheten av stor betydelse för patientsäkerheten. Alla europeiska läkemedelsmyndigheter har inte egna laboratorier för mikrobiologi. Ett exempel på samarbetet mellan europeiska läkemedelslaboratorier är att Läkemedelsverkets laboratorium gör mikrobiologiska analyser för bl.a. Lettland, Estland, Irland och Sverige. Utvecklingen som nu sker inom sektorn för avancerad terapi kommer att innebära nya utmaningar även för den mikrobiologiska renhetstestningen.

OMCL-nätverket

De europeiska officiella läkemedelslaboratorierna bildar ett samarbetsnätverk. Tillsammans har de den mångfald metoder som krävs för att grundligt kunna övervaka kvalitén av de tusentals mediciner som finns till salu i Europa. Inom nätverket utbyts både prover och kontrollresultat – samarbetet minimerar överlappande kontroller, medan det samtidigt maximerar antalet

testade prover. Stödet från nätverket är särskilt viktigt för små medlemsländer som Finland.

OMCL-nätverket koordineras av DBO (*Department of Biological Standardisation, OMCL Network and HealthCare*), som är en avdelningen vid EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*). Nätverket används till exempel av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA för att genomföra de årliga programmen för efterkontrollstudier av läkemedel som godkänts i den centrala proceduren (CAP).

För att vara en fullvärdig medlem i OMCL-nätverket måste ett läkemedelslaboratorium vara finansiellt och administrativt obe-



Biträdande forskare Pia Lahti arbetar i laboratoriet.

roende. Därtill måste det ha ett formellt godkänt kvalitetsstyrningssystem. Läkemedelsverkets laboratorium har sedan starten varit en fullvärdig medlem av OMCL-nätverket.

Kvalitetsstyrning

För att garantera en hög standard på verksamheten har Läkemedelsverkets laboratorium implementerat ett kvalitetsstyrningssystem i enlighet med standarden ISO/IEC 17025 (Allmänna kompetenskrav för provnings- och kalibreringslaboratorier). Standarden förutsätter att alla faktorer som påverkar pålitligheten hos analysresultaten är under kontroll: personalens utbildning och kompetens måste vara på en hög nivå, arbetet måste standardiseras och skall beskrivas i form av så kallade *Standard Operation Procedures*. Läkemedelsverkets laboratorium har regelbundet deltagit i externa kvalifikationsprövningar och där klarat sig utmärkt. Alla de för kvalitetskontroll viktigaste metoderna har ackrediterats av det nationella ackrediteringsorganet FINAS. På grund av den mångfacetterade verksamheten är ackrediteringen flexibel. Denna typ av ackreditering för kvalitetsstyrningssystem ställer höga krav på processerna och personalens kompetens. I Finland var laboratoriet vid Läkemedelsverket det första laboratoriet som har erhållit en dylik flexibel ackreditering.

Laboratoriet i beredskap

Läkemedlen som i Finland säljs genom de lagliga distributionskanalerna kan i allmänhet anses

vara trygga. Emellanåt händer det dock att mediciner med kvalitetsdefekter kommer ut på marknaden. Det är därför viktigt att läkemedelslaboratoriet kan reagera snabbt och genast undersöka möjliga kvalitetsproblem. Ett gott exempel på ett sådant fall hände år 2008: ett billigt men hälsofarligt ämne hade blandats med heparin vilket ledde till att många patienter dog ute i världen. För att säkra de finska patienternas läkemedelssäkerhet undersökte laboratoriet alla satser av heparin som vid tidpunkten fanns på den finska marknaden.

Ett tilltagande problem är mediciner som illegalt säljs över Internet. Det föreligger en stor risk för att dessa är förfälskningsmedel. Läkemedelsverkets laboratorium samarbetar med Tulllaboratoriet för att utvidga kontrollen till att gälla även denna slags olagliga produkter. Ett nytt och viktigt område för samarbete såväl nationellt som inom Europa är initiativet inom OMCL-nätverket att börja övervaka kvaliteten hos mediciner som lagrats för eventuella undantagstillstånd. Dessa relativt nya verksamhetsformer är exempel som poängterar betydelsen av arbetet som görs på de officiella läkemedelslaboratorierna. Laboratorierna säkerställer inte endast att patienterna får läkemedel av hög kvalitet genom de lagliga distributionskanalerna, utan arbetar också för att förstå hälsoriskerna som är förknippade med illegala produkter och för att säkerställa kvalitén på läkemedel som kan komma till användning bara under exceptionella förhållanden.

Översättning Tom Wikberg

Biverkningar av sedvanliga läkemedel för djur år 2008

År 2008 tog läkemedelsverket emot 244 biverkningsanmälningar om veterinärmedicinska preparat och läkemedelspreparat godkända för människa som givits till djur. Av dessa anmälningar gällde 158 (65 %) sedvanliga läkemedelspreparat för djur och av dem klassificerades 44 anmälningar som allvarliga (28 %). Antalet anmälningar och andelen fall som klassificerades som allvarliga låg på ungefär samma nivå som året innan.

Liksom förut gällde största delen av anmälningarna år 2008 smådjur (89 %). Om produktionsdjur (häst, nöt, svin) gjordes 12 anmälningar. Om biverkningar på människa tog Läkemedelsverket emot betydligt fler anmälningar än året innan, totalt sex stycken. Antalet anmälningar om bristande terapivar för ett läkemedelspreparat var 30. Största delen av dessa gällde liksom tidigare är utvärtes administrerade antiparasitära medel.

Antalet anmälningar enligt djurslag och läkemedelstyp kan utläsas i tabell 1. I vissa fall har patienten fått mer än ett preparat.

För antiinflammatoriska analgetika anmäldes fler biverkningar som klassificerades som allvarliga än året innan, 11 stycken. Anhopningen berodde på att vissa biverkningar som inträffat under en längre tidsrymd alla rapporterades på en gång. Största delen av anmälningarna gällde ett karprofenpreparat i tuggtablettform, av vilket en grupp hundar hade ätit tiotals tabletter efter att de kommit över tabletterna. Hundarna fick symtom i

matspjälkningskanalen samt störningar i njur- och leverfunktionerna, det vill säga typiska biverkningar av antiinflammatoriska analgetika. Djurägaren borde ges anvisningar om att läkemedel med smaktillsatser som ska underlätta administreringen ovillkorligen måste förvaras utom räckhåll för djuren.

Biverkningar på människa

Jämfört med tidigare år gjordes år 2008 exceptionellt många anmälningar om biverkningar på människa. Biverkningar på människa klassificeras alltid som allvarliga. Denna typ av biverkningar är sannolikt underrapporterade. Det beror på att då det är en människa som reagerar på ett veterinärmedicinskt preparat, och inte ett djur, inser man inte alltid att det vore bra att anmäla fallet till myndigheterna eller till innehavaren av försäljningstillståndet.

I det första fallet hade en ägare behandlat sin hund med ett topikalt administrerat permetrinpreparat. Några dagar senare krefsade ägaren hunden i pälsen, på det ställe där läkemedlet hade

administrerats. Efter ett ögonblick började ägaren svettas, kände andnöd och skakade. Personens tår och fingrar domnade och darrningarna spreds till hela kroppen. I ambulansen konstaterades exceptionellt högt blodtryck och förhöjd hjärtfrekvens. Extra syre lindrade symtomen. På sjukhuset behandlades personen med intravenös rehydrering och kortikosteroid. Patienten började må bättre och kunde lämna sjukhuset samma dag. Följande dag var patienten symptomfri. Fallet kunde inte klassificeras i fråga om orsakssambandet, eftersom man på basis av uppgifterna i anmälan inte kunde fastställa om symtomen kunde ha förorsakats av någonting annat.

I två fall fick djurägare symptom efter att deras husdjur hade försetts med halsband med deltametrin. I det första fallet fick mannen i en familj symptom fem timmar efter att hans hustru hade satt ett halsband på familjens hund: mannens näsborrar kändes täppta och ögonen irriterade. Hustrun hade också en underlig känsla i ögonen. Halsbandet avlägsnades och fördes ut ur

huset. Båda personernas symtom försvann på cirka fem timmar. Fallet klassificerades som möjligt. I det andra fallet hanterade djurägaren halsbandet upprepade gånger då han avlägsnade det från hundens hals och satte det tillbaka, eftersom hunden simmade ofta. Medan halsbandet var i användning började ägaren känna irritation i ögonen. Efter några veckors användning förvärrades irritationen i ägarens ögon, de kittlade och var röda. Ägaren misstänkte att läkemedelshalsbandet var orsaken eftersom symtomen var ovanligt kraftiga jämfört med ägarens vanliga allergisymtom. I produktresumén uppmanas ägaren tvätta händerna efter att ha hanterat halsbandet. I anmälan framgår inte om ägaren följde detta råd eller om han möjligen hade vidrört sina ögon med händerna efter att

ha hanterat halsbandet och innan han tvättade händerna. Biverkningen klassificerades som möjlig.

I det fjärde fallet behandlades en hund med en spray som innehöll hydrokortison. Ägaren sprayade preparatet på hundens hud ute på balkongen, för att garantera god ventilation. Ägaren hade ett år tidigare konstaterats lida av astma och medan han behandlade hunden fick han två gånger en astmaattack. Fallet klassificerades som möjligt eftersom den finfördelade sprayen kan ha irriterat ägarens luftvägar.

I det femte fallet injicerade en veterinär av misstag ett medetomidinpreparat i fingret då han skulle sedera en katt. Veterinären uppsökte sjukhus för observation. Cirka en timme efter injektionen drabbades veterinären av yrsel och konfusion. Symtomen var lindriga och veterinären hade

inga problem med att gå. Symtomen räckte cirka 1–1,5 timmar. På sjukhuset var blodtrycket, EKG och blodsockret normala. Veterinären vistades cirka 3,5 timmar under observation på sjukhuset och kunde sedan återvända hem symptomfri. Orsaks sambandet bedömdes vara sannolikt.

I det sjätte fallet fick en veterinär genom ett rent olycksfall stänk av en injektionsvätska med mebezoniumjodid, embutramid och tetrakainhydroklorid över ansiktet och händerna. Preparatet används för eutanasi i veterinärmedicinen. Då veterinären gick till bilen började benen kännas svaga. På sjukhus konstaterades att händernas greppstyrka hade försvagats och att benens och armarnas lyftkraft var försvagad fortfarande flera timmar efter olyckan. Personen kände också

Tabell 1. Biverkningsanmälningar om djur år 2008 grupperade enligt ATC-kod och djurslag (inom parentes antalet biverkningar som klassificerats som allvarliga).

ATC-kod	Hund	Katt	Nöt	Häst	Exotiska djur	Fisk	Svin	Människa
QA Matsmältningsorgan och ämnesomsättning	3 (1)							
QC Hjärta och kretslopp	1 (1)							
QD Hud								1 (1)
QG Urin- och könsorgan samt könshormoner	4		1					
QH Hormoner för systemiskt bruk					1			
QI Immunologiska medel	55 (4)	21 (5)		8 (2)		1	1 (1)	
QJ Systemiskt verkande medel mot infektioner	2 (2)	6 (3)	3 (1)	1	1			
QL Tumörer och rubbningar i immunsystemet	3							
QM Stöd- och rörelseapparaten	13 (11)	3 (1)		3 (1)				
QN Nervsystemet	2 (1)	8 (6)		1 (1)				2 (2)
QP Antiparasitära, insektdödande och repellerande medel	81 (5)	7		1 (1)				3 (3)
QS Ögon och öron	6 (1)							
Humanläkemedel	1 (1)	1 (1)						

domning i tungan och runt munnen. Temperaturkänslen var ställvis bristfällig ända till kvällen. Veterinären stannade kvar under observation i ett dygn och skrevs ut följande dag då det kliniska tillståndet var normalt igen. Fallet klassificerades som sannolikt förorsakat av läkemedelspreparatet.

Biverkningar på produktionsdjur

År 2008 tog Läkemedelsverket emot fyra anmälningar om biverkningar på nöt. I ett fall fick en ko ett folitropinpreparat med specialtillstånd. Preparatet administrerades som injektion. En timme senare uppvisade kon kraftig svullnad kring ögonen, vulvan och ändtarmsöppningen samt knutor i huden. Fallet klassificerades som en sannolik överkänslighetsreaktion. I ett annat fall fick en ko benzylpenicillin som injektion mot mastit. Några timmar senare observerades att kons päls stod på ända, att ögonen var svullna och att kroppstemperaturen var över 40 grader. Kon gavs samma kväll ett antiinflammatoriskt analgetikum och var vid normal hälsa följande morgon. Fallet klassificerades som en sannolik överkänslighetsreaktion. I två fall behandlades kor med injektionspreparat med penetamat. I det ena fallet föll djuret på sida omedelbart efter injektionen, fick kramper och hade opistotonus. Kon reste sig själv efter en tid. Uppgifterna om fallet är knapphändiga men på grund av tidssambandet klassificerades orsakssammanhanget som sannolikt. På basis av symtomen misstänktes en anafylaktisk reaktion eller att läkemedlet hade kommit in i en åder. I det andra fallet fick kon preparatet mot en livmoderinfektion. Efter att ägaren hade injicerat läkemedlet den tredje dagen föll kon omkull och började sprattla. Kon dog några minuter senare. Misstankarna riktades mot anafylaktisk reaktion eller att läkemedlet

hade kommit in i en åder. Fallet klassificerades som sannolikt. Enligt produktresumén är anafylaktiska reaktioner förorsakade av penetamatpreparat ovanliga.

Två av anmälningarna år 2008 gällde svin. I det första fallet hade grisar med diarré getts tylosin som injektion som behandling mot en *Lawsonia*-infektion. På den andra dagen av behandling började tre grisar skaka och svettas omedelbart efter injektionen. De låg ner utan att kunna resa sig, fortsatte skaka och dog inom ett dygn. En av grisarna hade varit i dålig kondition redan då behandlingen inleddes. Hos de andra behandlade grisarna observerades inga problem. Även för en annan tidigare avvärdad gris hade tylosinbehandling satts in på grund av diarré. Genast efter den första injektionen började grisen skaka och blev liggande darrande på marken. Ännu följande morgon låg grisen ned och steg inte upp, men åt en del av det foder som placerades framför den. Grisen var småväxt. I brist på obduktionsuppgifter om grisarna förblev orsakssambandet oklassificerat. Ett tidssamband kan ses mellan läkemedelsbehandlingen och grisarnas symtom, men det vore oväntat att fler än en gris samtidigt drabbas av överkänslighetsreaktioner på läkemedelspreparatet. Det är möjligt att grisarnas sjukdom i sig ledde till dödsfallet.

I ett annat fall behandlades dräktiga suggor på en svingård med ett valnemulinpreparat. Efter fem dagars behandling konstaterade veterinären att en del av suggorna hade rodnande hud. Flera suggor hade också kastat sina foster och läkemedelsbehandlingen sattes ut. Kastningarna fortsatte ännu de följande dagarna och en del av de suggor som kastat var sjuka, ovilliga att äta eller resa sig upp. Preparatet gavs till suggorna i högre dos än anvisningarna i produktresumén anger (*off label* -användning). Enligt produktresumén har pre-

paratet inte visats vara tryggt för dräktiga svin. Suggornas rodnande hud och ovilja att äta eller resa sig på fötter passar in på de väntade biverkningarna av valnemulin. Aborter är däremot oväntade biverkningar. Enligt produktresumén kan samtidig användning av valnemulin och jonoforer ge upphov till allvarliga biverkningar (symtom på jonoforförgiftning). Fodret svinen hade fått analyserades för jonoforkontamination och naracin upptäcktes i fodret. Pleuromutiliner påverkar funktionen hos cytokrom P450 varvid detta enzyms jonoforformetaboli hämmas. I litteraturen finns inga uppgifter om vid vilka doser samtidig användning av preparaten förorsakar biverkningar. Det finns inga litteraturreferenser om aborter förorsakade av pleuromutiliner eller jonoforer, ensamma eller tillsammans. En interaktion mellan naracin och valnemulin som orsak till aborterna kunde i detta sammanhang inte uteslutas. Det finns ett tidssamband mellan att läkemedlet gavs och symtomen uppträdde. Orsakssambandet i fallet klassificerades som möjligt.

Läkemedelsverket vill varmt tacka alla som har anmält biverkningar och hoppas att anmälningsaktiviteten ska fortsätta på minst samma nivå också i framtiden!

På Läkemedelsverkets webbplats kan man läsa den reviderade anvisningen 1/2009 "Anmälan om biverkningar av läkemedelspreparat givna till djur".