

TA
BU

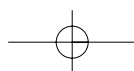
1 | 2008

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland



Pääkirjoitus	3	EU-juna kulkee <i>Hannes Wahlroos</i>
	4	ADHD:n lääkehoito ja haittavaikutukset <i>Arja Voutilainen</i>
Uutta lääkkeitä	9	Aliskireeni <i>Tiina Karonen</i>
Biologiset lääkkeet	11	Ensimmäinen biosimilaarivalmiste Suomen markkinoille <i>Niklas Ekman Anneli Törrönen Pekka Kurki</i>
Haittavaikutuksista	12	Apteekeista saadut haittavaikutusilmoitukset <i>Tiina Karonen Leena Sommarberg Marja Forsell</i>
Kasvirohdosvalmisteet	15	Kasvimonografiat – mistä on kyse? <i>Sari Koski</i>
Lääkekäyttö	17	Lääkekulutus vuonna 2007 <i>Tinna Voipio Pirkko Paakkari</i>
Ex tempore	19	WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien luettelo 58
Terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista	20	Elohoepa ja terveydenhuollon mittalaitteet
	20	Laitteiden ja tarvikkeiden vaaratilanjärjestelmä
Eläinlääkkeistä	22	Eläinlääkkeiden käyttäjäturvallisuus <i>Tita-Maria Muhonen</i>

Lue TABUa myös Lääkelaitoksen verkkosivuilta www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU tai etsi vapaa sana -haulla TABUista artikkeleita Terveysportista http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p_db=tab



Hannes Wahlroos
Ylijohtaja, professori
Lääkelaitos

Pääkirjoitus

EU-juna kulkee

Euroopan unionia syytetään usein salailevasta ja epädemokraattisesta valmistelusta, jossa lobbarit ohjaavat tulevaa kehitystä. EU:n lääkepolitiikan valmistelussa on kuitenkin nyt menossa avoin vaihe, ja aktiivisilla toimijoilla on jo ollut mahdollisuus vaikuttamiseen.

Euroopan komissiossa valmistellaan tiedonantoa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden yhteismarkkinoiden tulevaisuudesta. Komission johdantopaperi kysymyksineen oli kaikkien sidosryhmien kommentoitavissa viime syksynä. Kannanottoja esitettiin kaikkiaan 104. Ne ovat julkaistu komission verkkosivuilla¹. Lähiaikoina julkaistaan myös kannanottojen yhteenveto, minkä jälkeen voidaan odottaa parlamentille ja ministerineuvostolle osoitettua komission tiedonantoa vielä tänä vuonna. Parlamentin ja neuvoston reaktioiden jälkeen on perusteltua odottaa komission lainsäädäntöehdotuksia, joilla EU:n lääkepolitiikkaa linjattaisiin pitkälle ensi vuosikymmenelle. Poliitiikan valmistelu on vuosien prosessi.

EU:n tulevan lääkepolitiikan valmistelun lähtökohtina ovat tällä kerralla toimialan globalisaatio, sisämarkkinoiden kitkaton toiminta laajentuvassa Euroopassa sekä tieteen ja teknologian edistys. Avainkysymyksinä esitetään kuusi aihepiiriä, joista uusia teemoja ovat lääkeväärennösten estäminen ja lääkkeiden hinnoittelu- ja korvauskäytäntöjen avoimuus ja lähentäminen.

Annettuihin lausuntoihin kannattaa tutustua, jos haluaa tietää ja oppia jotain EU:n lääkepolitiikassa vallitsevista eturyhmien ja jäsenvaltioidenkin intressien painotuseroista. Vaikka Suomi ei käyttänyt syksyn vaikuttamismahdollisuutta hyväkseen (suurin osa jäsenmaista ei antanut kannanottoa), olisi tulevaan politiikkaprosessiin osallistuvien toimijoiden viisasta perehtyä jo nyt aktiivisimpien vaikuttajien lähtöasetelmiin.

Varauksettomimman tuen näyttää saavan taistelu lääkeväärennöksiä vastaan. Lääkekaupan ja -jakelun

liberalisointipyrkimykset tulevat tässä yhteydessä varmasti tarkkaan harkintaan.

Lääketeollisuuden eurooppalaisten järjestöjen lausunnot ovat perusteellisia, mutta hajoavat sisällön osalta epäyhtenäiseksi kunkin teollisuusryhmän etujen mukaisesti. Itsehoitolääkkeitä tuottava teollisuus korostaa kevyempää sääntelyä. Tutkiva lääketieteellisyys painottaa muun muassa innovaatioiden suojaa, hinnoittelu- ja korvauskäytäntöjen kansallista luonnetta ja haluaa estää lääkkeiden suhteellista tehokkuutta koskevat ylikansalliset arviot. Geneerinen lääketieteellisyys haluaisi EU:n lisäävän geneeristen lääkkeiden käyttöä Euroopassa. Lausunnoissa on runsaasti hyödyllistä tietoa Euroopan lääkemarkkinoista.

Kannanottonsa antoivat myös Euroopan lääkäri-, apteekkari- ja lääketukkauppajärjestöt ja kuluttajajärjestöt sekä maineikas Ison-Britannian lääkärijärjestö BMA. Näissä lausunnoissa lääkepolitiikan sisältö laajenee huomattavasti lääketieteellisuuden näkökulmista. Myös se kiinnittää huomiota, että terveydenhuollon ammattilaiset ja kuluttajat suhtautuvat hyvin kriittisesti lääketieteellisuuden rooliin lääketiedon välittäjänä kuluttajille.

Jäsenvaltiot, joissa lääketieteellisyys on merkittävä toimiala, eivät jättäneet vaikuttamistilaisuutta käyttämättä. Näissä lausunnoissa lääkkeiden hinnoittelu- ja korvauskäytäntöjen lähentämistä ja lääkkeiden suhteellisen tehokkuuden arviointia pidetään yleisesti tärkeänä tavoitteena. Asiakokonaisuuksien katsotaan kuitenkin kuuluvan jäsenvaltioiden toimivaltaan.

EU-vaikuttamisen vanha totuus kertoo, että paras vaikuttamistulos saadaan perusteellisella vaikuttamisella valmistelun alkuvaiheessa. Monet ovat tämän jo omaksuneet.

¹ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacommunication/pubconsult.htm>



Arja Voutilainen
LKT, lastentautien ja lastenneurologian
erikoislääkäri
HUS Lasten ja nuorten sairaala

ADHD:n lääkehoito ja haittavaikutukset

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) on yleinen toimintakykyä heikentävä häiriö, jonka ydinoireet ovat keskittymiskyvyttömyys, hyperaktiivisuus ja impulsiivisuus. Se on merkittävimpiä kehityshäiriöitä sekä yleisyytensä että ennusteensa vuoksi. ADHD:n esiintyvyys on 4–8 %, myös suomalaisissa tutkimuksissa. Etenkin yhdessä käytöshäiriöiden kanssa ja ilman asianmukaista hoitoa se saattaa lisätä huomattavasti psyykkisten sairauksien, päihteiden käytön ja rikollisuuden riskiä.

Tässä artikkelissa on käsitellään ADHD-lääkkeiden käyttöön viime vuosina kohdistuneita epäilyjä ja varoituksia.

Lasten ja nuorten ADHD:n hoidosta on annettu Käypä hoito -suositus viime syksynä (1). Suomalaisen lastenpsykiatri- ja lastenneurologiyhdistyksen sekä Lääkäriseura Duodecim asettaman asiantuntijatyöryhmän suositus on, että alle kouluikäisten ADHD:n ja kouluikäisten lieväoireisen ADHD:n hoidossa käytetään ensisijaisesti lääkkeettömiä hoitokeinoja. Vaikean oireiston hoitoon niihin liitetään lääkitys, jos riittävää hyötyä ei saada muilla keinoilla. Lääkekokeilu on aiheellinen, jos ADHD-oireista aiheutuu huomattavaa haittaa jollakin elämän osa-alueella, esimerkiksi perheessä, koulussa tai kavereussuhteissa. Vaikeissa ongelmissa hoito voidaan neuvonnan ja ohjauksen jälkeen aloittaa suoraan lääkehoidolla psykososiaalisiin hoitoihin liitettynä.

Lääkehoito

ADHD:n lääkehoito on selkeästi näyttöön perustuvaa hoitoa. Stimulanttien; metyyliifenidaatin ja dekstroamfetamiinin teho tarkkaamattomuus-, hyperaktiivisuus- ja impulsiivisuusoireisiin on osoitettu useissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, systemaattisissa katsauksissa ja meta-analyseis-

sä. Atomoksetiinin teho on samoin osoitettu kontrolloiduissa tutkimuksissa ADHD:n ydinoireisiin. ADHD:n hoidossa käytetään myös lääkkeitä, joilla ei ole hyväksytty tätä käyttöaihetta, mutta niitä ei esitellä tässä.

Keskittymisvaikeuksien stimulanttihoito on tunnettu jo 70 vuotta (2), joten sen hyödyistä ja haitoista on pitkä kokemus. Suomessa toteutettiin ensimmäiset stimulanttihoitot 1960-luvulla HYKS:n Lastenlinikalla vaikeiden MBD-tapausten hoidossa. Vakiintuneena hoitomenetelmänä ADHD-lääkityksellä on Suomessa lyhyempi historia kuin muissa Pohjoismaissa. Kauimmin sairautta on hoidettu Norjassa, jossa viime vuonna 10 000 lasta eli noin prosentti alle 16-vuotiaista oli lääkehoidon piirissä. Määrä oli kolminkertainen Suomeen verrattuna. Lääkkeen käytön kasvu Norjassa jatkuu edelleen kymmenen prosentin vuosivauhtia (3), samoin kuin Pohjois-Amerikassa, jossa jo viisi prosenttia alaikäisistä saa ADHD-lääkehoitoa.

Suomessakin lasten ADHD:n lääkehoito on lisääntynyt nopeasti. Vuoteen 1998 asti stimulanttihoitoon käyttö Suomessa oli erittäin vähäistä. Vuonna 1999

potilaiden määrä oli 274. Lääkelaitoksen ja Kansaneläkelaitoksen tilastojen mukaan vuoden 2005 aikana metyyliifenidaatti- tai amfetamiinihoitoa sai Suomessa 4 343 henkilöä, joista 2 748 oli alle 17-vuotiaita. Keskushermostoon vaikuttavia sympatomimeettiryhmän lääkkeitä sai vuonna 2005 Suomessa 4 703 henkilöä, joista 175 sai atomoksetiinia ja 185 modafiniilia. Tyypillisessä ADHD-ikäryhmässä eli 7–14-vuotiailla lääkehoitoa, useimmiten pitkävaikutteisista metyylifenidaattia sai keskimäärin hiukan alle 1 lapsi 200:sta vuonna 2005; siis vähemmän kuin yksi kymmenestä ADHD-lapsesta (4).

Stimulanteista on nykyisin käytävissä lyhyt-, keskipitkä- ja pitkävaikutteisia valmisteita. Tehossa ja haittavaikutuksissa ei ole selvää eroa lyhyt- ja pitkävaikutteisten valmisteiden välillä. Kerran päivässä otettavalla lääkkeellä hoitoon sitoutuminen on yleensä parempi ja riski stimulanttien joutumisesta väärinkäyttöön on pienempi kuin lyhytvaikutteisella valmisteella. Tavallisia tunnettuja haittavaikutuksia ovat ruokahaluttomuus, univaikeudet, päänsärky ja vatsakivut; myös pyörtyys ja väsymys ovat mahdollisia. Stimulanttihoito saattaa

joskus provosoida tic-oireita tai epilepsia-kohtauksia niillä, joilla on siihen taipumusta. Haittojen ilmetessä riittää yleensä lääkkeen vaihto vaikutusajan kannalta edullisempaan tai lääkemannoksen määrän tai sen antamisajankohdan säätäminen. Lisäksi voidaan tarvittaessa ottaa huomioon ruokailuajankohta tai nukahtamisen tukikeinot melatoniinilääkitys mukaan lukien. Lääkehoito joudutaan harvoin lopettamaan kokonaan ja silloinkin olisi suositeltavaa kokeilla ensin toista stimulanttia tai atomoksetiiniä, samoin kuin silloin, kun riittävää tehoa ei saada.

Atomoksetiini, spesifinen noradrenaliinin takaisinoton estäjä, on kehitetty ADHD:n hoitoon vasta vuosituhannen taitteessa. Niinpä lääketutkimuksissa havaitsemattomia atomoksetiinin haittavaikutuksia onkin ilmennyt viime vuosina lääkkeen käytön yleistyessä. Atomoksetiiniä käytetään jatkuvana lääkityksenä ja sen teho on ympärivuorokautinen. Tavallisia haittavaikutuksia ovat etenkin lääkehoidon alussa ruokahaluttomuus, ruoansulatuskanavan oireet ja väsymys, jotka häviävät yleensä kolmen ensimmäisen kuukauden kuluessa. Atomoksetiini ei pahenna nykimishäiriötä eikä sillä ole väärinkäytön riskiä. Epilepsiapotilaalla se voi laukaista kohtauksia. Erittäin harvinaisena haittavaikutuksena voi ilmetä maksatoksisuutta. Hoito tulee lopettaa, jos potilaalla ilmenee keltaisuutta tai laboratoriotutkimuksien perusteella todetaan maksan toiminnan häiriö, eikä hoitoa pidä aloittaa uudelleen. Atomoksetiini voi lisätä taipumusta aggressiivisuuteen tai suisidaalisuuteen. QT-ajan pitene- misestä on myös ilmoitettu.

Vaiikutukset kasvuun

Lääkityksiin liittyy usein alussa painon laskua, joka saattaa tasaantua myöhemmin. Lukuisista tutkimuksista huolimatta on edelleen epäselvää, miten stimulanttilääkitys vaikuttaa pituuskasvuun. Ilmeisesti ainakin nuorilla lapsilla ja pitkässä hoidossa isoilla annoksilla pituuskasvu hidastuu

jonkin verran. On kuitenkin kuvattu tapauksia, joissa kyseessä ovat olleet alun perin suurempikokoiset tai ylipainoiset lapset. Eräässä katsausartikkelissa löydettiin Medline-haulla syyskuuhun 2004 mennessä 21 tutkimusta lapsen kasvun kehityksestä metyyliifenidaatti- tai dekstroamfetamiinilääkityksen aikana tai sen jälkeen (5). Yhdeksässä tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä pituuskasvun hidastuma, kun taas kahdessatoista tutkimuksessa tätä ei havaittu. Kahdessa tutkimuksessa todettiin lisääntynyttä kasvua lääkityksen lopettamisen jälkeen. Tutkijat kuitenkin esittivät mahdollisia tutkimusmenetelmiin liittyviä syitä pituuskasvun hidastumalle ja arvioivat todennäköisen kasvun hidastuman stimulanttilääkityksen aikana voivan olla jopa yksi senttimetri vuodessa. Vaikka kas-



vun hidastumista stimulanttilääkityksen aikana pidetäänkin yleensä vähäisempänä ja merkityksettömänä lääkkeen hyötyihin nähden, on selvää, että sekä stimulantti- että atomoksetiinilääkityksen aikana on seurattava kasvunopeutta säännöllisesti ja tarvittaessa on pidettävä lääketaukoja tai pienennettävä annosta. Erityisen tärkeitä se on pikkulapsilla, pienikasvuilla ja käytettäessä suuria stimulanttiannoksia.

Pitkäaikainen käyttö

ADHD-lääkkeiden hyödyt nähdään käytön aikana, eivätkä lääkkeet näytä tutkimusten perusteella menettävän tehoaan hoidon pitkittyessä. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan noin kolmasosa niistä, joilla lääkitys aloi-

tetaan, käyttää sitä yli kaksi vuotta ja yli 15 prosenttia pitempään kuin viisi vuotta (6). Pisimmät kontrolloidut tutkimukset ovat kestäneet alle kaksi vuotta ja seurantatutkimukset kolmesta viiteen vuotta. Niinpä useiden vuosien mittaisen käytön hyödyistä ja riskeistä on vain vähän tutkimuksellista tietoa. Lääkkeen käytön aikaisen suoriutumisen paranemisen, kuten elämänlaadunkin on osoitettu paranevan lääkehoidolla, mutta pysyvää muutosta käyttäytymisen hallinnassa tai oppimisessa ei ole osoitettu.

Pitkäaikaiseurantojen puutteellisuus on jo aiemmin herättänyt huolta mahdollisista haitoista pitkäaikaisessa käytössä. ADHD:n lääkehoidon yleistymisen sekä lisääntynyt käyttö aikuisilla on aiheuttanut erityisesti Pohjois-Amerikassa epäilyn mahdollisista

vakavista kardiovaskulaarisista haitoista. Tiedot pitkävaikutteisen metyyliifenidaatin tutkimuksissa ilmenneiden psyykkisten reaktioiden yleisyydestä aiheuttivat huolestumisen ADHD-lääkitysten psykiatrisista haitoista. Näiden seurauksena on FDA:n *Drug Safety and Risk Management Advisory Committee*ssa helmikuussa 2006 äänestetty jopa vakavista kardiovaskulaarisista ja psykiatrisista riskeistä varoittavan *black box warning*-tyyppisen varoituksen lisäämisestä ADHD-lääkepakkauksiin. Huolellisen käsittelyn tuloksena se kuitenkin peruttiin, mutta lääkepakkauksiin kehoitettiin lisäämään varoitus lääkäreille ja perheille kardiovaskulaarisista ja psykiatrisista riskeistä.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset

Useimmat ADHD-lääkkeet ovat sympatomimeettejä, jotka stimuloivat myös kardiovaskulaarista järjestelmää. Stimulantti- ja atomoksetiinihoidon aikana lievät pulssin ja verenpaineen muutokset ovat tavallisia. Ambulatoristen mittausten perusteella tiedetään, että sekä kokovuorokausi- että valveajan systolinen ja diastolinen verenpaine (2–4 mmHg), samoin kuin pulssi (3–6/min) nousevat merkittävästi stimulanttihoidon aikana verrattuna lääkkeettömään tilanteeseen. Muutokset ovat kuitenkin lieviä, enimmäkseen ohimeneviä, annoksesta riippuvaisia, tarvittaessa helposti säädeltäviä ja kliinisesti vähämerkityksisiä verrattuna lääkehoidon hyötyihin. Pulsseja ja verenpainetta on kuitenkin seurattava hoidon aikana.

FDA on teettänyt selvityksen haittavaikutusrekisteriin ilmoitetuista ADHD-lääkityksen aikaisista äkkikuolemista ajalta 1.1.92–28.2.05 (7). Se kattaa lyhytvaikutteisen ja pitkävaikutteisen amfetamiinin, dekstroamfetamiinin, metyyliifenidaatin ja atomoksetiinin käytön aikana tapahtuneet haittavaikutusrekisteriin ilmoitetut äkkikuolemat. Analyysiin on otettu mukaan kaikki ne kuolemat, joiden syynä ei ollut lääkitykseen liittyvää yliannostusta, lääkkeen väärinkäyttöä, muuta selvää syytä tai lääkitystä. Lääkkeiden käytön määrä arvioitiin reseptien ja apteekista luovutettujen lääkkeiden perusteella erikseen alle 18-vuotiailla ja yli 18-vuotiailla.

Amfetamiinivalmisteiden käytön aikaisia (3 817 929 potilasvuotta) alle 18-vuotiaiden äkkikuolemia oli ilmoitettu yhteensä 14 (0,3/100 000 potilasvuotta), joista 13 liittyi pitkävaikutteiseen amfetamiini-dekstroamfetamiinilääkitykseen. Potilaiden ikä vaihteli seitsemästä 16 vuoteen, lääkkeen käyttöaika yhdestä päivästä kahdeksaan vuoteen. Kolmessa kuolemantapauksessa oli käytössä ollut monta lääkettä samanaikaisesti, muissa tapauksissa ei lisälääkkeitä ollut käytetty. Kuu-

nessa tapauksessa todettiin ruumiinavauksessa aiempi kardiovaskulaarinen rakennevikana. Kuolemantapaukset olivat aiheuttaneet amfetamiini-dekstroamfetamiinivalmisteen käytön kieltämisen Kanadassa helmikuussa 2005, kunnes se lisäselvitysten jälkeen palautettiin markkinoille saman vuoden elokuussa. Lääkeohjeistukseen lisättiin vakava varoitus väärinkäytöstä, joka voi aiheuttaa äkkikuoleman. Ohjeessa varoitetaan käytöstä sydänsairailta potilailla.

Metyyliifenidaatin käytön aikaisia (7 127 432 potilasvuotta) alle 18-vuotiaiden äkkikuolemia oli ilmoitettu yhteensä 11 (0,2/100 000 potilasvuotta). Seitsemän niistä tapahtui lyhytvaikutteisen ja neljä pitkävaikutteisen

na. Potilaiden ikä vaihteli 2,5 vuodesta 12 vuoteen, ja lääkkeen käyttö kuudesta viikosta neljään kuukauteen. Kenelläkään ei ollut todettavissa kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia. Nuorimmalla oli ilmoitettu olevan myös muu lääkitys, jonka pitoisuus todettiin ruumiinavauksessa toksiseksi.

Äkkikuoleman riski kaikilla 1–20-vuotiailla on tutkimusten mukaan 1,3–4,6 kuolemaa 100 000 elinvuotta kohti. ADHD-lääkkeiden käytön aikaisia äkkikuolemailmoituksia on ollut vähemmän kuin yleisen lasten ja nuorten äkkikuolemariskin perusteella olisi odotettavissa. Tiedossa ei ole sydänsairaiden lasten ja nuorten arvioitua yleistä kuolleisuutta, mikä todennäköisesti ylittää yleisen riskin. Toisaalta ei



metyyliifenidaatin käytön aikana, annosvaihtelu oli 18–60 mg/vrk. Potilaat olivat 9–15-vuotiaita ja he olivat käyttäneet lääkitystä kahdesta kuukaudesta kymmeneen vuoteen. Viidellä lapsella oli ollut ainakin yksi muu, yhdellä jopa viisi lääkitystä, muista tapauksista ei ollut tietoa. Kuudella lapsella oli ruumiinavauksessa todettavissa kardiovaskulaarinen poikkeavuus. Yksikään kuolemantapaus ei näyttänyt liittyneen yksin tai suoraan metyyliifenidaatin käyttöön.

Atomoksetiinin käytön aikaisia (601 246 potilasvuotta) alle 18-vuotiaiden äkkikuolemia oli ilmoitettu kolme (0,5/100 000 potilasvuotta) marraskuun 2002 ja helmikuun 2005 välisenä aika-

ole varmaa tietoa siitäkään, miten suuri osa vakavista haittapahtumista ilmoitetaan haittarekisteriin. On esitetty arvioita, että vain 1–10 prosenttia vakavista haitoista ilmoitetaan FDA:lle (8).

FDA on aloittanut laajan prospektiivisen tutkimuksen stimulanttilääkityksen kardiovaskulaarisista ja psykiatrisista haittavaikutuksista sekä lapsilla että aikuisilla. Aikuisilla sydän- ja verisuonisairastavuus on yleisempää ja siten myös ADHD-lääkehoidon haittavaikutusriski on suurempi. FDA:n *Pediatric Advisory Committee* on suositellut katsauksen perusteella, että kaikkiin pulssia ja verenpainetta nostaviin ADHD-lääkkeisiin laaditaan omisille tarkoitettu ohje

riskeistä, hyödyistä ja haittavaikutuksista.

Lapsilla, joilla on sydämen rakennevika, kardiomyopatia tai rytmihäiriöitä, voi olla kohonnut sydänhaittavaikutusten tai äkki-kuoleman vaara. Näiden lasten kardiovaskulaarista tilaa pitää seurata tarkoin mahdollisen ADHD-lääkehoidon aikana, eikä suomalainen Käypä hoito -ohjelma suosittele hoitoa; ainakaan sitä ei pidä antaa ilman yhteistyötä kardiologin kanssa. Terveille lapsille lääkkeiden ei katsota aiheuttavan erityistä kardiovaskulaarista riskiä.

Ennen lääkekokeilua on selvitettävä mahdolliset sydänoireet, kuten pyörtymis- ja tajuttomuuskohtaukset, palpitaatio, ja rintakipu. Myös sykettä nopeuttavat raskaat fyysiset harrastukset, muiden sympatomimeettien käyttö sekä suvun äkkikuolema-, sydänkuolema- ja rytmihäiriöanamneesi on selvitettävä. Sydäntutkimuksiin (EKG, kaikututkimus, kardiologinen konsultaatio) ei ole tarvetta, jos potilas on sydämel-tään terve ja oireeton ja kliininen tila on normaali (kasvutiedot, sydämen auskultaatio, syketaajuus ja verenpaine) eikä anamneesissa tule esille riskitekijöitä.

Kardiovaskulaaristen haittojen mahdollisuudesta on käyty keskustelua NEJM:ssä 6.4.2006 (8–10). *Pediatrics*-lehdessä on artikkeli siitä, miten lääkärin tulisi tässä asiassa toimia (11). Hiljattain on julkaistu retrospektiivinen tutkimus, jossa 55 384 ADHD-diagnoosin saaneen 3–20-vuotiaiden (124 932 elinvuotta) joukossa ei stimulantin käyttöaikana (42 612 vuotta) tapahtunut sydänkuolemia. Stimulantin käyttövuosina, aiemmin stimulanttia käyttäneiden (35 671 vuotta) ja ei-koskaan stimulanttia käyttäneiden (46 649 vuotta) joukossa oli sairaalakäyntiin johtaneita sydänoireita yhtä paljon. 1 091 henkilöä tarvitsi päivystyksellistä ensiapua jonkin sydänoireen, pyörtymisen, rytmihäiriön, takykardian, palpitaation tai verenpaineen nousun vuoksi. Stimulantin käyttöön liittyi 20 %:n lisääntynyt riski päivystyskäynteihin stimulanttia käyttämättömiin nähden (6).

Psykkiset haittavaikutukset

FDA:n *Pediatric Advisory Committee* suosittelee kesäkuussa 2005, että ADHD-lääkkeiden psykiatrisista haittavaikutuksista tehtäisiin arviointi lääkkeen ohjeistusten tarkistamiseksi. *Division of Drug Risk Evaluation* teki myös ADHD-lääkkeiden psykkisistä haittavaikutuksista kliinisiin kokeisiin ja haittavaikutusilmoituksiin perustuneen katsauksen. Valmistajilta pyydettiin tietoja lääkkeen kehitysprosessin aikaisissa kliinisissä tutkimuksissa ilmenneistä psykoosi- ja maniaoireista, itsemurha-ajatuksista ja -aikeista, aggressiivisen ja väkivaltaisen käyttäytymisen lisääntymisestä sekä muista psykkisistä oireista. Lisäksi selvitettiin tiedot myynnissä olevien lääkkeiden ilmoitetuista haittavaikutuksista valmistajilta ja FDA:n tiedostoista aikavälillä 1.1.2000–30.6.2005. Satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (RCT) oli yhteensä 425 lumevuotta 3 990 potilaalla. Tutkituilla oraalilla ADHD-lääkkeillä oli RCT-tutkimuksissa 770 (N = 4 846) ja avoimissa tutkimuksissa 8 001 (N = 13 712) potilasvuotta. Monet kliiniset tutkimukset olivat lyhykestoisia ja osaan otettiin potilaita, joiden tiedettiin hyötyvän lääkkeestä, mikä rajoittaa kliinisten tutkimusten merkitystä lääketurvallisuuden arvioinnissa. Otokset olivat pieniä, hoidon kestot lyhyitä, tapahtumia oli vähän eikä ilmoitusten luotettavuudesta (pysyminen samanlaisena, haittatapahtumien luokittelu) tutkimuksen aikana voitu varmistua.

Lumehoidon aikana psykoosi- tai maniaoireita ei ilmennyt. Aktiivisen ADHD-lääkehoidon aikana todettiin RCT-tutkimuksissa eri lääkkeillä 0–2,8 psykoosi- tai maniatapausta 100 potilasvuotta kohti. Avoimissa tutkimuksissa psykoosi- tai maniaoireita ilmeni pitkävaikutteisella metyylyfenidaatilla, atomoksetiinilla, modafiiniilla ja amfetamiini-dekstroamfetamiinilla yhtä paljon; 0,2–0,3 %:lla potilaista.

Kaikissa RCT-tutkimuksissa lumehoidon aikana ilmeni suisi-

daalisuutta 0,9 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Atomoksetiinihoidon aikana suisidaalisuutta ilmeni 100 potilasvuotta kohti RCT-tutkimuksissa 1,5 ja avoimissa tutkimuksissa 0,9 tapausta. Itsemurha-ajatusten ilmeneminen atomoksetiinin käyttöön liittyen oli myyntiluvan haltijan Eli Lillyn omien tutkimusten mukaan merkittävästi yleisempää (0,4 % potilaista, $p < 0,01$) lumeeseen verrattuna; itsemurhia ei tapahtunut.

Lumehoidon aikana ilmeni aggressiivisuutta 7,1 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Modafiinihoidon aikana aggressiot vähenivät. Eli Lillyn oman analyysin mukaan aggressiivisuutta ilmeni kliinisissä tutkimuksissa 1,6 %:lla atomoksetiini- (N = 1 308), 1,1 %:lla lume- (N = 806) ja 0,8 %:lla metyylyfenidaat-tihoidon (N = 472) aikana.

Markkinoinnin aloittamisen jälkeisiä haittailmoituksia psykoosi-, mania-, suisidaalisuus- ja aggressiotapauksista on paljon, useimmiten lieviä tai ohimeneviä, mutta myös vakavampia. Psykoosioireista on myös useita tapausselostuksia.

Haittailmoitusten analyysissä ei löytynyt ennakoivia riskitekijöitä psykiatrisille haittavaikutuksille. FDA:n *Pediatric Advisory Committee* päätöksessä ehdotettiin pakkauksiin uusia ohjeita potilaalle ja lääkärille. Aiemman psykoosin tai manian mahdollisesta pahenemisesta varoittavan tekstin lisäksi niiden riskistä muillakin tulisi varoittaa. Lääkitys voi aiheuttaa näkö-, tunto- ja kuulohallusinaatioita. Suisidaalisuudesta ei ehdotettu uusia varoituksia, koska atomoksetiinipakkaus jo sisältää tämän varoituk-sen. Lapsia pitää seurata lääkehoidon aikana psykiatristen haittavaikutusten varalta ja vanhempia neuvotaan ottamaan lääkäriin yhteyttä, jos lapsen käyttäytyminen muuttuu hoidon aikana odottamattomalla tavalla. Monet lääkkeistä johtuvat psykiatriset haittaoireet ovat itsestään ohimeneviä, kun lääkkeen käyttö lopetetaan, mikä pitäisi tehdä ainakin tilapäisesti. Stimulanttien aiheuttamat oireet häviävät yleensä jo parissa päivässä. Aggressio voi

olla osa ADHD:ta, ja lääke voi lievittää sitä. Jos ilmenee uutta aggressiota tai sen vaikeata pahe-
nemista, lääkitys pitää lopettaa. FDA:n sivustojen lisäksi (12, 13) ohjeistuksesta on artikkeli *Am J Psychiatry* -lehdessä (14).

Lasten ja nuorten ADHD:n lääkehoidon järjestäminen

Lääkehoidon voi aloittaa lastenlääkäri tai -neurologi, lasten- tai nuorisopsykiatri tai muu lapsen/nuoren psyykkiseen ja fyysiseen kehitykseen ja ADHD:n hoitoon hyvin perehtynyt lääkäri. Lääkehoitoa suunniteltaessa on aina otettava huomioon myös mahdolliset riskit, jotka tulee tuntea ja joiden merkitystä on verrattava lääkehoidon hyötyihin. On kuitenkin muistettava, että ADHD:n hoidotta jättäminen aiheuttaa merkittävän riskin lapsen tai nuoren kehitykselle. Perheen ja lapsen/nuoren tulee saada riittävästi tietoa lääkityksestä ja sen tavoitteista. Jatkohoidosta voi huolehtia myös perusterveydenhuollon lääkäri (1).

Lääkkeen valinnassa tulee ottaa huomioon oireiden ilmaantuminen eri tilanteissa ja eri vuorokauden aikoina sekä mahdolliset muut samanaikaiset ongelmat. Ennen lääkkeen määräämistä on tutustuttava voimassa oleviin lääkekohtaisiin ohjeisiin vasta-aiheista ja haittavaikutuksista. Lääkkeen valintaan vaikuttavat mahdolliset samanaikaissairaudet (muut psyykkiset oireet, tic-oire, Touretten oireyhtymä, epilepsia, unihäiriö), koetut haittavaikutukset, hoitoon sitoutuminen, väärinkäytön mahdollisuus ja lapsen/nuoren tai perheen toive sekä lääkehoidon hinta. Lääkehoitoa aloitettaessa sovitaan, mitä oireiden ja toimintojen muutoksia seurataan. Hoito aloitetaan aina pienellä annoksella, jota suurenetaan vastetta ja mahdollisia haittavaikutuksia seuraten. Annoksen säätövaiheen aikana pidetään yhteyttä hoitavaan tahoon viikoittain ja lääkityksen jatkamisesta päätetään vastaanottokäynnillä kahden–kolmen kuukauden kuluessa. Lääkityksessä pyritään riittävään tehoon ilman merkittä-

viä haittavaikutuksia.

ADHD:n lääkehoidon tulee olla johdonmukaista ja seurannan systemaattista kuten kaikessa muussakin lääkehoidossa. Hoitoon sitoutumista voi parantaa turvaamalla hoidon jatkuvuutta esimerkiksi 3–6 kuukauden välein tapahtuvalla seurannalla. Lääkehoidon aikana tulee seurata tehoa ja mahdollisia haittavaikutuksia sekä samanaikaissairauksien oireita, joita arvioidaan kyselykaavakkein sekä säännöllisin kliinisin arvioin ja haastatteluin. Seurantakäynneillä arvioidaan kokonaistilannetta ja lääkehoidon jatkoon tarvetta.

Osalla lääkehoidon tarve jatkuu aikuisuuteen saakka, osalla lääkehoito voidaan lopettaa oireiden lievittymisen ja uusien taitojen oppimisen myötä. Keskimäärin lääkehoito kestää tutkimusten mukaan kolmasosalla yli kaksi vuotta. Hoidon päättämistä harkittaessa tasapainoisessa tilanteessa voidaan esimerkiksi pitää lääketauko, tehdään arvio oireiden ja haitan määrästä kotona, koulussa ja muissa tilanteissa (lomakkeiden ja kliinisen arvion perusteella). Lääkehoito voidaan lopettaa, kun oireet eivät aiheuta merkittävää haittaa. Muita hoitomuotoja kannattaa yleensä jatkaa.

Lääkehoitoa suunniteltaessa on aina otettava huomioon myös mahdolliset riskit, jotka tulee tuntea ja joiden merkitystä on verrattava lääkehoidon hyötyihin. ADHD:n hoidossa on selvä näyttö hyödyistä, ajankohtaisten oireiden lisäksi muun muassa väärinkäytön ja onnettomuuksien riskin väheneminen. Käypä hoito-ohjeistus helpottaa klinikkoa kokonaisvaltaisten hoitojen suunnittelussa ja toteuttamisessa. Uusia lääkemuojojakin on tulossa. Esimerkiksi väärinkäytön mahdollisuus vähenee, kun käyttöön tulevat FDA:n jo hyväksymät metyyliifenidaattilaastari ja lisdeksamfetamiini, joka on dekstroamfetamiinin suolistossa hajoava esiaste.

Kirjallisuus

1. Lasten ja nuorten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoito Käypä hoito -suositus Duodecim 2007; 123(24):3042–58.
2. Bradley C. The behaviour of children receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937;94:577–85.
3. Wannag Ebba, 32nd Nordic Neuro-Pediatric Congress June 8th, 2007.
4. Lundström B, Voutilainen A, Sou-
rander A. Keskushermostostimulanttien käyttö Suomessa. *Suom Lääkäril.* 2006; 49–50:5184–5189.
5. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child* 2005;90:801–6.
6. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J ym. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2007;120: e1494–e1501.
7. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_17_01_safetyreview.pdf
8. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006;354: 1445–1448.
9. Anders and Sharfstein. (Kommentti). *N Engl J Med* 2006;354:1445–1448.
10. Rappley ym. (Kommentti) *N Engl J Med* 2006;354:1445–1448.
11. Wilens TE. Stimulants and sudden death: what is a physician to do? *Pediatrics* 2006;118:1215–1219.
12. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_10_01_Mosholder.pdf
13. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_11_01_AdverseEvents.pdf
14. Ross R. Psychotic and manic-like symptoms during treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1149–1152.

Aliskireeni

Rasilez 150 mg ja 300 mg tabletit, Novartis Europharm Ltd, Britannia

Aliskireeni on uusi verenpainelääke, joka vaikuttaa reniiniangiotensiinijärjestelmään estämällä suoraan reniinientsyymin toimintaa. Se on tarkoitettu essentiellin eli itsenäisen kohonneen verenpaineen hoitoon yksin tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Suositeltu annos on 150 mg kerran vuorokaudessa, ja annos voidaan tarvittaessa nostaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaita, eikä myöskään iäkkäillä potilailla.

Raskautta suunnittelevilla ja raskauden ensikolmanneksella lääkettä ei tulisi käyttää, ja raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella se on vasta-aiheinen. Myöskään imetyksen aikana käyttöä ei suositella. Potilailla, joilla on käytössä muita reniiniangiotensiinijärjestelmää estäviä lääkkeitä ja/tai heikentynyt munuaisten toiminta ja/tai sokeritauti, on suurentunut hyperkalemia-riski aliskireenihoidon aikana.

Farmakodynamiikka

Aliskireeni vaikuttaa reniiniangiotensiinijärjestelmään reniinientsyymiä estämällä, estäen siten angiotensinogeenin muuttumisen angiotensiini I:ksi ja pienentää angiotensiini I:n ja II:n pitoisuuksia (kuva). Aliskireeni vähentää verenpainetautiä sairastavilla potilailla ACE:n estäjien ja angiotensiini II reseptorisaalpaajien aiheuttamaa kompensoivaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä 50–80 %:lla.

Farmakokinetiikka

Suun kautta annetun aliskireenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua, ja sen

biologinen hyötyosuus on matala, noin 2–3 %. Jakautumistilavuus on suuri (n. 135 l) ja sitoutuminen plasman proteiineihin kohtalaista (n. 50 %). Keskimääräinen puoliintumisaika on noin 40 tuntia, ja laskimoon annetun lääkkeen jälkeen plasman keskimääräinen puhdistuma noin 9 l/h. Aliskireeni eliminoituu pääasiassa muuttumattomana ulosteiden mukana. Noin 1,4 % suun kautta otetusta aliskireenista metaboloituu CYP3A4:n kautta ja alle prosentti annoksesta voidaan havaita virtsasta.

Yhteisvaikutukset

Runsasrasvaiset ateriat pienentävät aliskireenin huippupitoisuutta 85 % ja AUC-arvoa 70 %, joten tabletti tulisi ottaa kevyen aterian yhteydessä mieluiten samaan aikaan joka päivä. Annettaessa aliskireeniä yhdessä furosemidin kanssa furosemidin AUC-arvo pieneni 28 % ja huippupitoisuus 49 %. Furosemidihoidon aloituksen ja annosmuutosten yhteydessä suositellaan seuraamaan hoidon vaikutusta mahdollisen

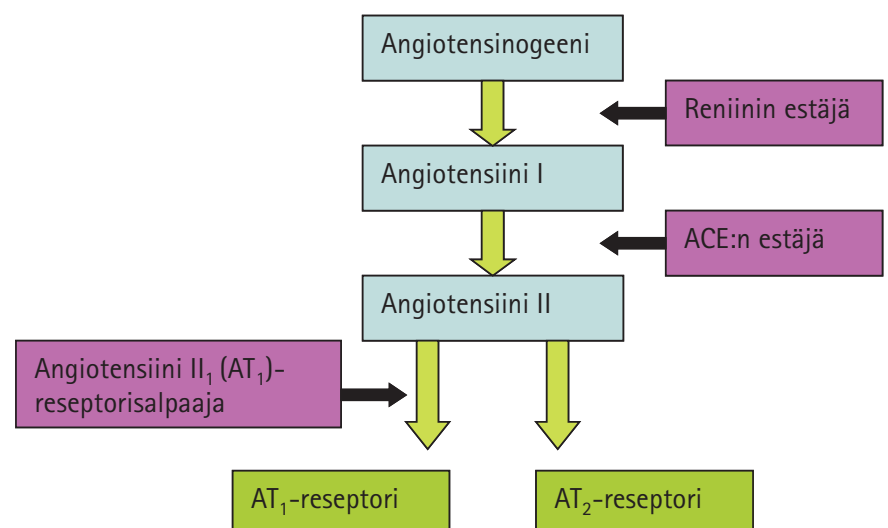
alilääkityksen välttämiseksi.

Aliskireenin samanaikainen käyttö kaliumia säästävän diureetin, kaliumlisän tai muun seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavan lääkeaineen kanssa voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen.

Aliskireeni ei estä CYP450-isoentsyymejä eikä indusoi CYP3A4-entsyymiä, ja metaboloituu vain vähäisessä määrin CYP3A4:n kautta. Yhteisvaikutuksia CYP450-entsyymeihin vaikuttavien tai niiden kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ei odoteta.

Teho

Aliskireenin tehoa on tutkittu useassa kontrolloidussa, satunnaistetussa kaksoissokossa tutkimuksessa joko ainoana verenpainelääkkeenä lumelääkkeeseen verrattuna, yksin verrattuna toiseen verenpainelääkkeeseen tai yhdistelmähoitona toisen verenpainelääkkeen kanssa verrattuna toiseen verenpainelääkkeeseen yksinään tai yhdistelmänä. Muut verenpainelääkkeet näissä tutki-



muksissa olivat angiotensiini-reseptorisalpaajat irbesartaani ja valsartaani, ACE:n estäjät lisinopriili ja ramipriili, kalsiumkanavan salpaaja amlodipiini, diureetti hydroklooritiatsidi ja beeta-salpaaja atenololi. Yhdistelmähoitoa on tutkittu hydroklooritiatsidin, ramipriilin, amlodipiinin, valsartaanin ja atenolin kanssa. Tutkimusten kesto oli keskimäärin 8–26 viikkoa. Päämuuttuja valtaosassa tutkimuksista oli keskidiastolisen verenpaineen aleneminen (mitattu istuen). Kaikkiaan näihin tutkimuksiin osallistui yli 10 000 verenpainepotilasta, joista yli 20 % oli yli 65-vuotiaita.

Aliskireenin annokset 150 mg ja 300 mg kerran vuorokaudessa alensivat annosriippuvaisesti systolista ja diastolista verenpainetta koko 24 tunnin mittaisen annosvälin ajan. 85–90 % suurimmasta verenpainetta alentavasta tehosta havaittiin kahden viikon kuluttua ja teho jatkui pitkäkestoisen hoidon ajan ollen iästä, sukupuolesta, painoindexistä ja etnisestä taustasta riippumaton. Lumevertailututkimuksissa aliskireeni alensi diastolista verenpainetta 150 mg annoksella enimmillään yli 5 elohopeamillimetriä (mmHg), ja systolista yli 9 mmHg, ja vastaavasti 300 mg annoksella diastolista painetta yli 7 mmHg ja systolista yli 11 mmHg. Monoterapiatutkimuksissa havaittiin muihin verenpainelääkkeisiin verrattavissa oleva verenpainetta alentava vaikutus. Esimerkiksi aliskireenin 300 mg:n annos alensi systolista/diastolista verenpainetta noin 17/12 mmHg verrattuna verenpaineen alenemiseen 14/11 mmHg 12 viikon mittaisen hydroklooritiatsidihoidon (25 mg) jälkeen. Yhdistelmähoitotutkimuksissa aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin, ramipriiliin tai valsartaaniin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen. Aliskireeni 150 mg:n annoksen lisääminen potilaille, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta amlodipiinin 5 mg:n annoksilla, alensi verenpainetta samankaltaisesti kuin amlodipiinannoksen suurentaminen 10 mg:aan, mutta turvotuk-

sia ilmaantui vähemmän (aliskireeni-amlodipiiniyhdistelmällä noin 2 % vs. amlodipiini 10 mg:n 11 %). Tutkittaessa ylipainoisia verenpainepotilaita, jotka eivät saaneet riittävää hoitovastetta 25 mg:n hydroklooritiatsidiansiannoksilla, aliskireenin 300 mg:n lisälääkitys sai aikaan verenpaineen alenemisen, joka oli verrattavissa 300 mg:n irbesartaani- tai 10 mg:n amlodipiinilisälääkitykseen. Verenpainetauti sairastaville diabeetikoille aliskireeni sai aikaan verenpaineen additiivisen alenemisen, kun se lisättiin ramipriilihoitoon. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoituilla potilailla ei ole ollut näyttöä ensimmäisen annoksen hypotensiosta, eikä syketaajuuteen kohdistuneesta vaikutuksesta.

Aliskireeni on uusi verenpainelääke, joka vaikuttaa reniini-angiotensiinijärjestelmään estämällä suoraan reniinientsyymiä toimintaa, ja on tarkoitettu kohonneen verenpaineen hoitoon yksin tai yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa. Monoterapiatutkimuksissa havaittiin muihin verenpainelääkkeisiin verrattavissa oleva verenpainetta alentava vaikutus. Yhdistelmähoitotutkimuksissa aliskireeni yhdistettynä hydroklooritiatsidiin, ramipriiliin tai valsartaaniin osoitti verenpainetta alentavan vaikutuksen olevan additiivinen.

Kliinisissä tutkimuksissa haittatapahtumia ilmeni aliskireeniä ja lumelääkettä saaneilla potilailla lähes yhtä paljon, ja ripuli oli yleisin haittavaikutus. Yskän ja angiooedeeman ilmaantuvuus oli samankaltainen lumelääkettä ja aliskireeniä saaneilla. Merkittäviä CYP450-järjestelmän kautta välittyviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu. Rasvainen ruoka vähentää aliskireenin huippupitoisuutta ja se tulisi ottaa kevyen aterian kanssa mieluiten samaan aikaan joka päivä.

Komplisoitumatonta verenpainetauti sairastavilla pelkkää aliskireenihoitoa saaneilla potilailla ilmeni liiallista hypotensiota harvoin (0,1 %), samoin yhdistelmähoidossa hypotensiota ilmeni alle prosentilla potilaista. Kun hoito keskeytettiin, verenpaine palasi vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden viikkojen aikana, mutta *rebound*-ilmiöstä verenpaineeseen tai plasman reniiniaktiivisuuteen ei ollut näyttöä. Aliskireenin mahdollisista vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen sydän- ja verisuonitauteihin ja kohde-elinvaurioihin ei tällä hetkellä ole tietoa.

Turvallisuus

Aliskireenin turvallisuutta on arvioitu yli 7 800 potilaalla, joista yli 2 300 sai hoitoa yli kuuden kuukauden ja yli 1 200 yli vuoden ajan. Haittatapahtumia ilmeni aliskireeniä ja lumelääkettä saaneilla potilailla lähes yhtä paljon (noin 38 % vs. 40 %). Ripulia, yskää, perifeeristä turvotusta ja väsymystä ilmeni useammin aliskireeniä kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Ripulia ilmeni aliskireeniryhmässä noin 2 kertaa enemmän (2,4 % vs. 1,2 %), ja se oli annosriippuvaista. Yskän ja angiooedeeman ilmaantuvuus oli samankaltainen lumelääkettä ja aliskireeniä saaneilla potilailla. Aliskireenin valmisteyhteenvedossa haittavaikutuksina mainitaan yleisenä ripuli ja melko harvinaisena ihottuma. Seerumin kaliumarvojen suureneminen oli vähäistä itsenäistä verenpainetauti sairastavilla pelkästään aliskireenihoitoa saavilla potilailla (< 1 %). Käytettäessä aliskireeniä yhdessä ACE:n estäjien kanssa diabetespotilailla, kaliumpitoisuuden suureneminen oli kuitenkin yleisempää (5,5 %). Sen vuoksi potilaiden, joilla on *diabetes mellitus*, munuaissairaus tai sydämen vajaatoiminta, elektrolyyttitasapainoa ja munuaisten toimintaa on seurattava rutiiniluonteisesti kuten muitakin reniiniangiotensiinijärjestelmään vaikuttavia lääkeaineita käytettäessä.

Ensimmäinen biosimilaarivalmiste Suomen markkinoille

Bioteknologisesti valmistettujen lääkkeiden käytön yleistymistä hidastaa niiden kalleus. Bioteknologisesti valmistetun lääkkeen tyypilliset suorat vuosikustannukset ovat 10 000–20 000 euroa, mutta ne voivat olla jopa kymmenkertaisia. Tällä hetkellä kehitteillä olevista lääkkeistä arvioidaan noin kolmanneksen olevan bioteknologisia valmisteita. Tämä merkitsee nykyisellä hintatasolla lääkekustannusten räjähdysmäistä kasvua tai näiden lääkkeiden käytön voimakasta rajoittamista. Tämä olisi erittäin valitettavaa, sillä biologiset lääkkeet ovat mullistaneet monen sairauden hoidon ja ehkäisyn. Tavannaisten lääkkeiden lääkekustannusten kasvua on voitu hillitä kopio- eli geneeristen lääkkeiden käytöllä. Biologisten lääkkeiden osalta on kuitenkin vaikea osoittaa, että uusi lääke on tarkka kopio alkuperäisestä.

Biologiset lääkkeet sisältävät yleensä proteiineja, jotka ovat monimutkaisia ja suuria molekyylejä. Valmistusprosessi tuottaa homogeenisen molekyylin sijasta useita variantteja. Valmistusprosessi ja lopullinen lääkemuoto (apuaineet ym.) vaikuttavat biologisen lääkkeen ominaisuuksiin. Biologisten lääkkeiden osalta täydellisen kopion valmistaminen ei siis ole mahdollista. EU:ssa biogeneeristen ongelma on ratkaistu kehittämällä biologisesti samankaltaisten eli biosimilaarilääkkeiden konsepti.

Biosimilaarivalmisteiden ei tarvitse olla täydellisiä kopiota alkuperäisvalmisteesta, mutta niiden tulee olla mahdollisimman samankaltaisia kuin alkuperäislääke. Toistaiseksi biosimilaari-

valmisteita on kehitetty ainoastaan sellaisille bioteknologisesti valmistetuille proteiineille, jotka voidaan karakterisoida riittäväällä tarkkuudella.

Laatiessaan myyntilupahakemusta biosimilaarivalmisteelle, hakijan on ensin osoitettava biosimilaari- ja alkuperäislääkkeen farmaseuttinen vertailukelpoisuus käyttäen mahdollisimman herkkiä, tarkoitukseen validoituja proteiinien testausmenetelmiä. Herkillä määritysmenetelmillä voidaan useimmiten havaita joi-takin molekyyylitason eroja biosimilaarivalmisteiden ja alkuperäisvalmisteiden välillä. Esimerkiksi glykosylaatio- tai epäpuhtausprofiili saattaa olla hieman erilainen. Hakijan on otettava huomioon nämä erot prekliinisten ja kliinisten tutkimusten suunnittelussa, jotta biosimilaarivalmisteiden teho ja turvallisuus voidaan osoittaa vertailukelpoisiksi alkuperäistuotteen kanssa.

Biosimilaarilääkkeeltä vaadittava ei-kliininen dokumentaatio on useimmiten suppea. Testivalmisteiden luonteesta riippuen käytetään soveltuvia vertailevia *in vitro/in vivo* -farmakologisia ja toksisuustutkimuksia. Kliiniset tutkimukset käsittävät bioekvivalenssin ja biologisen hyötyosuuden osoittamisen farmakokineettisillä ja -dynaamisilla tutkimuksilla. Tämä voi joskus, kuten esimerkiksi insuliinin kohdalla, olla riittävä samankaltaisen tehon osoittamiseksi, mutta useimmiten vaaditaan ainakin yksi vertaileva faasin III tutkimus.

EMEA:n ihmislääkekomitea on julkaissut useita ohjeistoja biosimilaarilääkkeiden kehittämiseen ([\[man/sop/3004SOP.pdf\]\(http://man/sop/3004SOP.pdf\)\). Biosimilaarivalmisteiden tehon ja turvallisuuden osoituksen kulmakivenä on valita sellainen tutkimusmalli \(käyttöaihe, tutkimuspopulaatio\), joka osoittaa herkimmin mahdolliset erot testivalmisteiden ja alkuperäisvalmisteiden välillä. Tällä mallilla saadut tulokset voidaan yleensä ekstrapoloida alkuperäisvalmisteiden eri käyttöaiheisiin, jos lääkkeen vaikutusmekanismi on niissä sama. Koska myyntilupaa edeltävät kliiniset tutkimukset ovat suppeita, myyntiluvan haki-joilta edellytetään riskinhallinta-ohjelmaa normaalien jälkivalvontavelvoitteiden lisäksi.](http://www.emea.europa.eu/pdfs/hu-</p></div><div data-bbox=)

Toistaiseksi biosimilaarivalmisteita on kehitetty vain bioteknologisesti valmistetuille terapeuttisille proteiineille, kasvuhormonille ja epoetiinille. Useita muita kasvuhormoni-, epoetiini-, granulosityttikasvutekijä ja interferonialfavalmisteita on kehitteillä biosimilaarivalmisteina. EU on tässä eturintamassa, sillä muilla merkittävillä lääkemarkkinoilla, kuten USAssa tai Japanissa, ei ole saatu aikaan tarvittavaa lainsäädäntöä. WHO on kiinnostunut eurooppalaisesta biosimilaarikonseptista, koska kehitysmaissa on markkinoilla useita biogeneerisiä valmisteita ilman samankaltaisen laadun, tehon ja turvallisuuden osoittamista. Ensimmäinen EU-standardien mukainen biosimilaarivalmiste on tullut Suomenkin markkinoille (www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/omnitrope/omnitrope.htm). Nähtäväksi jää, voidaanko biosimilaarivalmisteisiin soveltaa lääkevaihtomenettelyä ja alkaako vanhojen bioteknologisesti tuotettujen lääkkeiden hintataso laskea.

Apteekeista saadut haittavaikutusilmoitukset

Lääkelain uudistuksen myötä vuonna 2005 myös lääkkeen toimittajat eli farmaseutit ja proviisorit ohjeistettiin ilmoittamaan lääkkeiden haittavaikutuksista viranomaiselle. Tätä aiemmin ohjeistus koski vain lääkettä määrääviä ammattilaisia; lääkäreitä ja hammaslääkäreitä. Yksittäisiä ilmoituksia oli saatu kuitenkin farmaseuteilta ja proviisoreilta jo ennen lainsäädännön uudistamista. Tässä kirjoituksessa käsittelemme vuosien 2002–2007 aikana Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin apteekkilaisten lähettämiä haittavaikutusilmoituksia. Tarkasteltavana olevalla ajanjaksolla haittavaikutusilmoituksia on tullut farmaseuteilta ja proviisoreilta kaikkiaan 141 kappaletta (taulukko 1). Näistä 57 ilmoituksen haittavaikutus luokiteltiin vakavaksi. Kuolemaan johtaneista haittavaikutuksista ei saatu yhtään ilmoitusta. Rokotehaittailmoitukset ovat jätetty tämän katsauksen ulkopuolelle.

Eniten ilmoituksia saatiin mikrobilääkkeistä (12 kpl), tulehduskipulääkkeistä (10 kpl), astmalääkkeistä (10 kpl) ja epilepsialääkkeistä sekä statiineista, molemmista 6 kappaletta. Useimmiten ilmoitettiin erilaisista sekalaisista oireista, kuten päänsärystä, huimauksesta, pahoinvoinnista ja iho-oireista. Ilmoitetuin yksittäinen haittavaikutus oli ihottuma (taulukko 2). Yleisesti ottaen yli puolet haittavaikutuksista oli niin sanottuja tunnettuja haittoja, toi-

sin sanoen niistä on jo maininta kyseisen lääkkeen valmisteyhteyden haittavaikutusosiossa. Uusista, alle kaksi vuotta markkinoilla olleista lääkkeistä ei saatu yhtään ilmoitusta.

Lääkintälaitteet

Apteekeista ilmoitettiin 16 kertaa lääkintälaitteiden toimintoihin liittyneistä ongelmista ja niiden käytön yhteydessä ilmenneistä haittavaikutuksista haittavaikutusrekisteriin. Esimerkiksi adrenaliini-injektioruiskujen käytöstä on ilmoitettu 4 tapauksesta, jossa automaattiruisku ei ole toiminut normaalisti. Toimintahäiriön lisäksi näissä ilmoituksissa kerrottiin tehon puutteesta, terapeuttisen vasteen viivästyemisestä tai allergisista reaktioista.

Insuliinikynistä ja -pumpusta vastaavia ilmoituksia on tullut 4 ja astmainhalaattoreista 6 ilmoitusta. Insuliinikynien ja -pumpun käyttöhäiriöiden yhteydessä raportoitiin verensokeritason heittelehtimisestä, hyperglykemiasta, hypoglykemiasta, sekä yhdessä tapauksessa matalaan verensokeritasoon liittyneestä tajuttomuudesta. Vastaavasti inhalaattoreiden toimintahäiriöiden yhteydessä raportoitiin haittoina muun muassa astmaoireiden pahenemisesta, tehon puutteesta, hengenhahdistuksesta, mutta myös päänsärystä, tykyttelystä ja suun tai hengitysteiden ärsytyksistä. Useimmat ongelmat johtunevat

Taulukko 1. Apteekeista saadut haittavaikutusilmoitukset vuosittain.

<u>Vuosi</u>	<u>Lukumäärä</u>
2002	2
2003	0
2004	1
2005	9 *
2006	59
2007	70

* Uusi lääkelaki voimaan 7.11.2005.

Taulukko 2. Eniten ilmoitetut yksittäiset haitat. Yksittäisessä haittavaikutusilmoituksessa voi olla useita haittaoireita.

<u>Haittavaikutus</u>	<u>Lukumäärä</u>
Ihottuma	15
Lääkkeen tehottomuus	11
Laitevika	10
Päänsärky	9
Ihon punoitus	7
Huimaus	6
Kutina	6
Pahoinvointi	6
Hengenhahdistus	5
Jalkojen kramppassa	5
Jalkojen ja käsien turvotus	5
Tuotevirhevalitus	5

mekaanisen laitteen käyttövirheistä tai huonoista käyttöohjeista tai -perehdytyksestä. Taulukossa 3 on yksityiskohtaisia tapauskuvauksia näihin haittavaikutusilmoituksiin liittyen.

Taulukko 3. Esimerkkejä tapauksista, jotka liittyvät lääkintälaitteiden haittavaikutusilmoituksiin.

	<u>Potilas</u>	<u>Lääke</u>	<u>Haittavaikutuksen kuvaus</u>
1)	83-vuotias mies	Durogesic depotlaastari	Potilaalle laitettiin 2 kertaa vuorokauden välein uusi kipulaastari edellisen irtoamisen vuoksi. Kiputila paheni ja potilas joutui sen vuoksi sairaalaan. Noin viikon päästä tästä tapahtumasta sairaalassa potilas huomasi, että laastari oli jälleen irronnut ja se löytyi sängystä. Sairaanhoidtaja oli kiinnittänyt tämän viimeisen irronneen laastarin. Tuotevirhe-epäilyn vuoksi myyntiluvahaltija teki selvityksiä. Kyseisessä lääke-erässä ei kuitenkaan löydetty mitään poikkeavaa. Laastarin pysymiseen voivat vaikuttaa potilaan ihon ominaisuudet (esim. rasvaisuus).
2)	4-vuotias tyttö	Epipen Jr. auto-injector	Prick-testejä tehdessä potilas sai anafylaktisen reaktion. Epipen -automaattiruisku oli asetettu käyttövalmiiksi saataville, mutta vasta kolmannella yrityksellä voimaa käyttäen se saatiin toimimaan. Lapsi palasi tajuihinsa ja hänelle yritettiin annostella adrenaliini uudelleen siinä onnistumatta. Tyttö asetettiin makuulle ja suunnaton voimaa käyttäen onnistuttiin Epipen aktivoimaan. Lapsi siirrettiin sairaalahoitoon.
3)	36-vuotias mies	Epipen auto-injector	Potilas ei onnistunut aktivoimaan Epipen -automaattiruiskua allergisen reaktion yhteydessä. Tajunnan taso alkoi laskea ja tyttöystävä päätti kyyditä potilaan autolla sairaalaan. Matkalla potilaan tajunnan taso laski edelleen ja hänen oli vaikea havaíta esimerkiksi liikennemerkkejä. Sairaalassa potilas sai asianmukaisen hoidon allergisen reaktioonsa (mm. iv-nesteytys, kortisoni). Potilas oli yön yli sairaalassa ja hän toipui täysin.
4)	40-vuotias nainen	Epipen auto-injector	Potilas onnistui vasta neljännellä yrittämällä aktivoimaan Epipen automaattiruiskun allergisen reaktion yhteydessä. Aikaisemmin hän oli onnistunut vastaavassa tilanteessa aina ensimmäisellä yrittämällä. Potilas toipui hengitystieoireista heti, kun hän onnistui injektoidaan adrenaliinin itseensä.
5)	Nainen, ikä ei tiedossa	Imigran nenäsumute	Potilaan mukaan painettaessa sumutinta se meni liian helposti pohjaan eikä lääke tehonnut lainkaan. Potilas oli käyttänyt samaa lääkettä jo vuosia. Kyseinen lääkesumute lähetettiin myyntiluvanhaltijalle tutkittavaksi, mutta mitään selittävää syytä potilaan kertomuksen tueksi ei löytynyt. Kyseessä saattoi olla siis käyttövirhe.
6)	Nainen, ikä ei tiedossa	Novorapid injektioneste	Potilas osti apteekista insuliinipumppuun 4 x 10 ml Novorapid injektionestettä. Kahden ensimmäisen injektiopullon kohdalla ei ollut mitään ongelmia. Kolmantena päivänä hän huomasi, että insuliinin tehossa oli ongelmia. Potilas vaihtoi uuden säiliön, mutta hänen tilansa ei parantunut. Potilas otti jääkaapista kolmannen injektiopullon Novorapid injektionestettä eikä se vaikuttanut lainkaan. Hänet vietiin ensiapuun korkeiden verensokeriarvojen takia (potilaan itsensä mittaamana 33 mmol/l). Potilaalle annettiin ensiavussa insuliinia ja hänen tilansa palautui normaaliksi. Insuliinit lähetettiin tutkittavaksi myyntiluvanhaltijalle, mutta niistä ei löydetty mitään vikaa. Insuliinia ei oltu altistettu auringon valolle eikä se ollut jätynyt.
7)	64-vuotias nainen	Seretide diskus inhalaatiojauhe	Potilas huomasi, että astmainhalaattori ei toiminut hyvin ja hän koki, että lääke oli tehoton. Inhalaattori lähetettiin myyntiluvanhaltijalle, mutta mitään vikaa ei löydetty.
8)	Mies, ikä ei tiedossa	Seretide diskus inhalaatiojauhe	Tupakoimaton, astmaa vuosia sairastanut potilas valitti, että astmaoireet pahenevat, kun lääkettä on kymmenen annosta jäljellä. Sama oli toistunut jo kolmen edellisen inhalaattorin aikana (kaikissa näissä laitteissa oli sama eränumero). Kaikki neljä jauheinhalaattoria lähetettiin myyntiluvanhaltijalle, mutta mitään vikaa ei löydetty.

Taulukko 4. Apteekin kautta saadut haittavaikutusilmoitukset, joissa jälkiekhäisyvalmisteiden ohjeenmukaisesta käytöstä huolimatta lääkkeen käyttäjä on tullut raskaaksi.

Haittavaikutuksen kuvaus

- 1) **24-vuotias nainen** otti jälkiekhäisytabletin (750 mikrogrammaa) alle kahden vuorokauden kuluessa yhdynnästä sekä toisen tabletin noin kolmen vuorokauden kuluessa yhdynnästä. Kun kuukautiset eivät alkaneet ajallaan, potilas teki raskaustestin, joka oli positiivinen. Raskaus todettiin myös ultraäänitutkimuksella. Raskautta ei keskeytetty.
- 2) **27-vuotias nainen** otti jälkiekhäisytabletin (750 mikrogrammaa) 10 ja 22 tunnin kuluttua suojaamattomasta yhdynnästä. Kuukauden kuluttua lääkkeen käytöstä raskaustesti oli positiivinen. Ilmoitus tehtiin puolitoista kuukautta jälkiekhäisytabletin käytöstä ja siihen mennessä ei oltu suunniteltu raskauden keskeytystä.
- 3) **30-vuotias nainen** otti jälkiekhäisytabletin (1,5 milligrammaa) 32 tuntia suojaamattomasta yhdynnästä. Lääkkeen oton jälkeen potilaalla ei ollut ripulointia eikä oksentelua. Noin kuukauden kuluttua jälkiekhäisyvalmisteiden käytöstä potilas teki kaksi kertaa raskaustestin, jotka kummatkin olivat positiivisia. Raskauden jatkumisesta ei ole tietoa.
- 4) **38-vuotias nainen** otti jälkiekhäisytabletin (1,5 milligrammaa) noin vuorokauden kuluttua yhdynnästä. Tästä huolimatta hän tuli raskaaksi. Naiselle tehtiin raskaudenkeskeytys.

Jälkiekhäisyvalmisteet

Jälkiekhäisyvalmisteet vapautettiin Suomessa itsehoitoon vuonna 2002. Tämä näkyy myös lääkerekulutustilastossa, sillä jälkiekhäisyvalmisteiden käyttö tuplaantui aluksi ja on sittemmin vakiintunut vuoden 2003 tasolle.

Kaikkiaan Lääkelaitokselle on ilmoitettu jälkiekhäisyvalmisteiden käyttöön liittyen viisi ei-toivottua raskautta. Näistä neljä ilmoitusta on saatu apteekkilaisilta vuosina 2002–2007 (taulukko 4). Ilmoitusten kuvausten perusteella jälkiekhäisy oli toteutettu asianmukaisesti.

Lopuksi

Tarkastelukauden vuosien 2002–2007 aikana apteekkien lähettämien haittavaikutusilmoitusten lukumäärä on niin pieni, ettei ilmoituksista sellaisenaan voi vetää selkeitä johtopäätöksiä eikä varsinkaan tehdä vertailuja eri lääkeaineiden turvallisuudesta.

Esimerkiksi vuonna 2006 ilmoitettiin lääkkeiden haittavaikutuksista yhteensä 1 045 kertaa, joista siis 59 eli alle 6 % oli farmaseuttien tai proviisoreiden ilmoittamia. Farmaseuttien ja proviisoreiden ilmoituksista heijastuu kuitenkin apteekkihenkilökunnan rooli tärkeänä kontaktina ja tietolähteenä asiakkaalle erityisesti itsehoitolääkkeiden, kuten jälkiekhäisyvalmisteiden ja tulehduskipulääkkeiden kohdalla. Myös silloin kun lääkintälaitteissa ilmenee toimintahäiriö, lääkkeen käyttäjän luontevin kontakti on se apteekki, josta lääke laitteen on hankittu ja jonne tieto mahdollisesta toimintahäiriöstä tai haittavaikutuksesta useimmiten kerrotaan.

Lääkelaitos kiittää kaikkia lääkehaitan ilmoittaneita terveydenhuollon ammattilaisia. Haittavaikutuksista ilmoittaminen on tärkeää, koska erityisesti harvinaiset haitat ja yhteisvaikutukset voivat ilmetä vasta laajemman

käytön yhteydessä ja erilaisia potilasryhmiä hoidettaessa. Kiireinen farmaseutti tai proviisori voi tarvittaessa ohjata lääkkeen käyttäjän keskustelemaan haittavaikutuksesta lääkkeen määränneen lääkärin kanssa, joka voi myös tehdä haittavaikutusilmoituksen.

Epäily haittavaikutuksesta kannattaa raportoida erityisesti silloin kun kyseessä on vakava haittavaikutus, epäily haitallisesta yhteisvaikutuksesta, kyseessä on odottamaton haitta tai kyseessä on uusi, vähemmän kuin kaksi vuotta markkinoilla ollut lääke, tai haittavaikutuksen ilmaantumistiheys näyttää ilmoittajan mielestä lisääntyneen.

Kasvimonografiat – mistä on kyse?

Euroopan lääkevirastoon (EMA) perustettiin syyskuussa vuonna 2004 kasvirohdosvalmistekomitea (HMPC). Yksi tämän komitean tehtävistä on kasvirohdosvalmisteiden myyntilupien ja rekisteröintien yhteydessä viitteenä käytettävien yhteisön kasvimonografioiden laatiminen. Näiden monografioiden tarkoituksena on osaltaan yhdenmukaistaa hakemusten käsittelykäytäntöjä.

Kasvimonografia

Kasvimonografia on rohdoskasvia koskeva valmisteyhteenvedon kaltainen teksti. Tarkemman määritelmän mukaan kyse on dokumentista, jonka tarkoituksena on tarjota tieteellinen yhteenvedo lääkkeelliseen käyttöön tarkoitettuista kasviperäisen aineen tai kasvirohdostuotteen turvallisuutta ja tehoa koskevista tiedoista. Vaikuttavina aineina kasvirohdosvalmisteissa ja perinteisissä kasvirohdosvalmisteissa voivat olla kasviperäiset aineet, kasvirohdostuotteet tai näiden yhdistelmät. Kasvimateriaalista eristetyt ja pitkälle puhdistetut yhdisteet ovat rajattu ulkopuolelle.

HMPC laatii kasvimonografioita sekä vakiintuneen lääkinnällisen käytön mukaisille kasvirohdosvalmisteille että perinteisille kasvirohdosvalmisteille. Ensin mainitussa tapauksessa vaikuttavalla aineella tulee olla vakiintunut asema, tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso lääkinnällisessä käytössä. Jälkimmäisessä tapauksessa kasvimonografian laatiminen perustuu perinteisen lääkkeellisen käytön osoitukseen.

Kasvimonografia otetaan huo-

mioon kasvirohdosvalmisteiden myyntilupahakemuksen että perinteisten kasvirohdosvalmisteiden rekisteröintihakemuksen käsitteilyssä. Jos kasvimonografiaa ei jonkin rohdoksen osalta ole vielä laadittu, voi käyttää muita viitteitä. Kun uusia kasvimonografioita valmistuu, erityisesti rekisteröintien haltijoiden tulee arvioida näiden monografioiden mahdolliset vaikutukset ja toimittaa tarvittavat muutoshakemukset asianmukaisesti.

Perinteisissä kasvirohdosvalmisteissa käytettävistä kasviperäisistä aineista, kasvirohdostuotteista ja niiden yhdistelmistä laaditaan kasvimonografioista löytyvän tiedon pohjalta luettelo (*Community List*, <http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpclist.htm>), jonka Euroopan

komissio hyväksyy. Jos perinteisen kasvirohdosvalmisteiden rekisteröintihakemus koskee luettelossa olevaa kasviperäistä ainetta, kasvirohdostuotetta tai näiden yhdistelmää, rekisteröintihakemuksen yhteydessä toimitettava dokumentaatio on suppeampi kuin perinteisten kasvirohdosvalmisteiden rekisteröintihakemuksissa yleensä. Kun luettelosta poistetaan kasvirohdos, kasvirohdostuote tai niiden yhdistelmä, kyseistä ainetta koskevat edellä kuvatut kevennetyn rekisteröintidokumentaation mukaiset rekisteröinnit peruutetaan, jos dokumentaatiota ei täydennetä asianmukaisesti.

Edellä mainitulla luettelolla ja dokumentaatiovaatimusten vaihtelulla ei ole merkitystä perinteisten kasvirohdosvalmisteiden far-

Kasviperäisillä aineilla tarkoitetaan pääasiassa kokonaisina, paloina tai paloitetuina kaikkia kasveja, kasvosia, leviä, sieniä ja jäkälä, käsittelemättöminä eli yleensä kuivattuina, mutta toisinaan myös tuoreina. Tietyt kasvineiteitä, joita ei ole erityisesti käsitelty, pidetään myös kasviperäisinä aineina. Kasviperäiset aineet määritellään täsmällisesti käyttäen valmistukseen käytetyn kasvosien nimeä sekä kasvitaksonomian binomisen järjestelmän mukaista kasvitieteellistä nimeä (suku, laji, muunnos ja auktori).

Kasvirohdostuotteilla tarkoitetaan tuotteita, jotka on saatu käsittelemällä kasviperäisiä aineita esimerkiksi uuttamalla, tislamalla, puristamalla, fraktioimalla, puhdistamalla, konsentroidulla tai käymisen avulla. Kasvirohdostuotteisiin kuuluvat muun muassa hienoksi paloitetut tai jauhetut kasviperäiset aineet, tinktuurat, uutteen, haihtuvat öljyt, puristetut mehut ja käsitellyt kasvineiteet.

Kasvirohdosvalmiste: Lääkevalmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena vain yhtä tai useampaa kasviperäistä ainetta tai yhtä tai useampaa kasvirohdostuotetta taikka yhtä tai useampaa kasviperäistä ainetta yhdistettynä yhteen tai useampaan kasvirohdostuotteeseen.

Perinteinen kasvirohdosvalmiste: Kasvirohdosvalmiste, joka täyttää kaikki seuraavat vaatimukset: a) Käyttöaihe soveltuu yksinomaan perinteiselle kasvirohdosvalmisteelle, joka koostumuksensa ja käyttöaiheensa puolesta on tarkoitettu ja suunniteltu käytettäväksi ilman, että lääkäri tekee diagnoosin, antaa lääkemääräyksen tai valvoo hoitoa. b) On tarkoitettu annosteltavaksi vain tietyin olosuhteina tai tietyllä annostuksella. c) On tarkoitettu annosteltavaksi suun kautta, ulkoisesti ja/tai hengitettynä. d) Perinteisen käytön vaatimus 30 vuoden yhtäjaksoisesta käytöstä lääkkeenä, josta vähintään 15 vuotta EU-alueella täyttyy. e) Lääkevalmisteiden perinteisestä käytöstä on riittävät tiedot.

maseuttisen dokumentaation vaatimuksille. Farmaseuttinen dokumentaatio on aina toimitettava kokonaisuudessaan koskien juuri sitä kasvirohdosvalmistetta, jolle myyntilupaa tai rekisteröintiä haetaan.

Esimerkkinä rohtovirmajuuri (*Valeriana officinalis* L., radix)

Esimerkki kasvimonografiasta esitetään kuvassa. Otsikoinnillaan ja yleisluodoltaan kasvimonografia vastaa lääkevalmisteen valmisteyhteenvedoa. Kasvimonografian kansilehdeltä löytyy tieto siitä, mitä rohdoskasvia kyseisessä monografiassa käsitellään. Yksittäinen kasvimonografia rakentuu kahdesta vierekkäisestä sarakkeesta, joista vasemmanpuoleisessa käsitellään kyseisestä rohdoskasvista vakiintuneen lääkinnällisen käytön mukaiset vaikuttavat aineet ja niistä valmistettavat kasvirohdosvalmisteet. Vastaavasti oikeanpuoleisessa sarakkeessa käsitellään perinteisen käytön mukaiset vaikuttavat aineet ja niistä valmistettavat perinteiset kasvirohdosvalmisteet.

Lisäksi kasvimonografia sisältää HMPC:n arvioinnin perusteella hyväksytyt käyttöaiheet, annostukset, vasta-aiheet, mahdolliset käyttöä koskevat varoitukset sekä yhteisvaikutuksia ja haittavaikutuksia koskevat tiedot. Joissain tapauksissa kasvimonografian vasen tai oikea sarakke ei sisällä mitään tietoja. Tämä tarkoittaa sitä, että kyseessä olevalle rohdoskasville ei saatavilla olevan tiedon mukaan ole olemassa sellaista vaikuttavan aineen muotoa, jota sisältävällä kasvirohdosvalmisteella olisi olemassa vaatimusten mukainen näyttö vakiintuneesta lääkinnällisestä käytöstä tai perinteisestä käytöstä lääkkeenä.

Tutustuttavaksi

<http://www.emea.europa.eu/sitemap.htm> ja sieltä otsikon *Herbal Medicinal Products* alta erityisesti alaotsikot *Adopted Community Monographs* ja *Draft Community Monographs*.

COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON <i>VALERIANA OFFICINALIS</i> L., RADIX	
1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT	
To be specified for the individual finished product.	
2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION ^{1,2}	
<p><u>Well-established use</u></p> <p>With regard to the marketing authorisation application of Article 10a of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p><i>Valeriana officinalis</i> L., radix (valerian root)</p> <ul style="list-style-type: none"> Herbal substance <i>not covered</i> Herbal preparations <ul style="list-style-type: none"> extracts prepared with ethanol/water (ethanol 40 -70 % (V/V)) 	<p><u>Traditional use</u></p> <p>With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p><i>Valeriana officinalis</i> L., radix (valerian root)</p> <ul style="list-style-type: none"> Herbal substance <ul style="list-style-type: none"> dried valerian root Herbal preparations <ul style="list-style-type: none"> dry extracts prepared with water valerian tincture expressed juice from fresh root valerian root oil
3. PHARMACEUTICAL FORM	
<p><u>Well-established use</u></p> <p>Herbal preparation in solid or liquid dosage forms for oral use. The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.</p>	<p><u>Traditional use</u></p> <p>Herbal substance or herbal preparation in solid or liquid dosage forms for oral use. The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.</p>
4. CLINICAL PARTICULARS	
4.1. Therapeutic indications	
<p><u>Well-established use</u></p> <p>Herbal medicinal product for the relief of mild nervous tension and sleep disorders.</p>	<p><u>Traditional use</u></p> <p>Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep. The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based on long-standing use.</p>
4.2. Posology and method of administration	
<p><u>Well-established use</u></p> <p>Posology Oral use</p> <p><i>Adolescents over 12 years of age, adults, elderly</i></p> <p>Single dose: - extracts prepared with ethanol/water (ethanol max. 40 - 70 % V/V) equivalent to 2 to 3 g of the herbal substance</p> <p>For relief of mild nervous tension up to 3 times daily. For relief of sleep disorders, a single dose half to one hour before bedtime with an earlier dose during the evening if necessary.</p> <p>Maximum daily dose: 4 single doses.</p> <p>Method of administration No special advice.</p> <p>Duration of use Because of its gradual onset of efficacy valerian root is not suitable for acute interventional treatment of mild nervous tension or sleep disorders. To achieve an optimal treatment effect, continued use over 2 - 4 weeks is recommended.</p> <p>If symptoms persist or worsen after 2 weeks of continued use, a doctor should be consulted.</p>	<p><u>Traditional use</u></p> <p>Posology Oral use</p> <p><i>Adolescents over 12 years of age, adults, elderly</i></p> <p>Single dose: - 0.3 to 1 g dried valerian root (e.g. as powdered herbal substance) - 1 to 3 g dried valerian root for preparation of a tea - dry extracts prepared with water corresponding to 1 to 3 g of the herbal substance - valerian tincture corresponding to 0.3 to 1 g of the herbal substance - 15 ml of expressed juice - 15 mg of valerian root oil</p> <p>For relief of mild symptoms of mental stress up to 3 times daily. To aid sleep, a single dose half to one hour before bedtime with an earlier dose during the evening if necessary.</p> <p>Maximum daily dose: 4 single doses</p> <p>Method of administration No special advice.</p> <p>Duration of use If symptoms persist during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p>
4.3. Contraindications	
<p><u>Well-established use</u></p> <p>Patients with known hypersensitivity to the active substance should not use valerian root preparations.</p>	<p><u>Traditional use</u></p> <p>Patients with known hypersensitivity to the active substance should not use valerian root and its preparations.</p>

Lääkekulutus vuonna 2007

Vuonna 2007 lääkkeiden tukku-myyntin arvo oli 1,8 miljardia euroa, mikä on 6 prosenttia enemmän kuin edellisenä vuonna. Sairaaloiden lääkkeitä lisäntyivät 5 % ja avohoidossa käytettyjen lääkkeiden myynti 6 %.

Eniten käytetyt lääkkeet

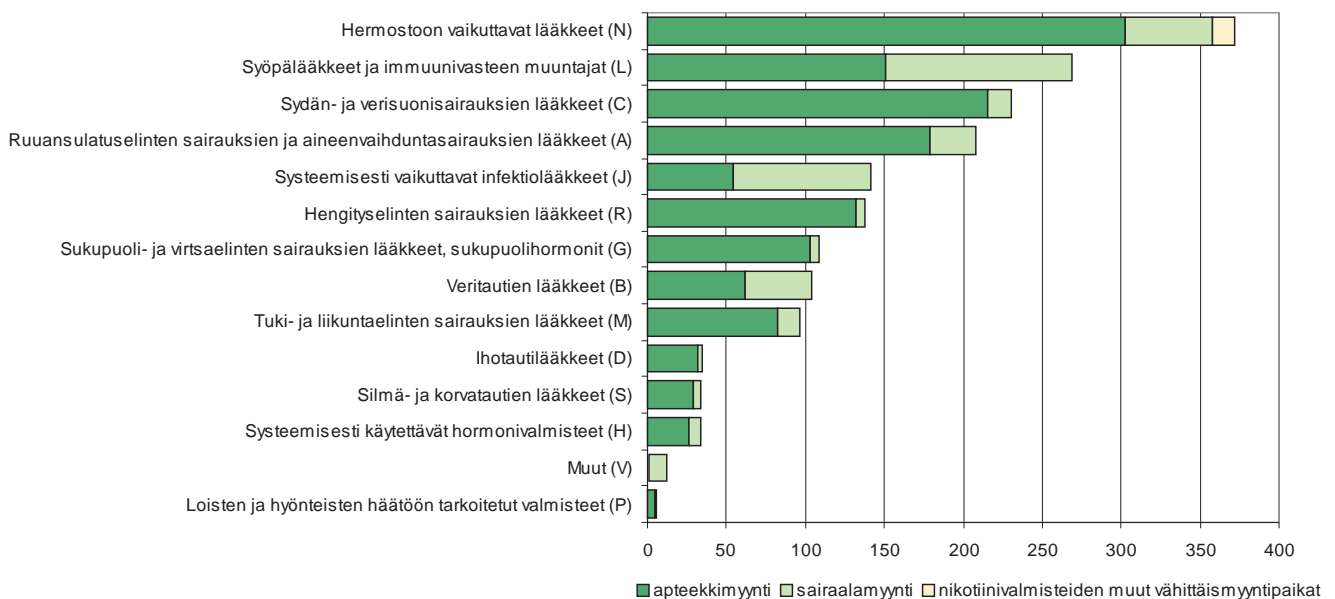
Kolme myynniltään suurinta lääkeryhmää pysyivät järjestykseltään samana kuin edellisenä vuonna: hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N), syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat (L) ja sydän- ja verisuonilääkkeet (C) (kuva 1). Ryhmien lääkkeisiin käytetyt tukkuhintaiset summat olivat vastaavasti 372 miljoonaa (N), 269 miljoonaa (L) ja 230 miljoonaa euroa (C). Suurin

myynnin kasvu (13 % ja 31,7 miljoonaa euroa) oli syöpälääkkeissä. Vuorokausiannoksin laskettuna eniten käytetty lääkeryhmä oli sydän- ja verisuonitautien lääkkeet.

Kymmenen käytetyimmän lääkkeen luettelossa kolmen lääkkeen kärki säilyi muuttumattomana: valtimotaipahumien estoon tarkoitettu asetyylisalisyylihapo, simvastatiini ja ramipriili (taulukko 1). Ibuprofeeni nousi viidenneltä sijalta neljänneksi. Atorvastatiini oli ainoa lääke, joka poistui kymmenen käytetyimmän lääkkeen luettelosta (sijalta 6 sijalle 13). Kymmenenneksi luetteloon nousi levotyrokksiini (edellisenä vuonna sijalla 15).

Tukkuhinnoin laskettuna kymmenen eniten myytyä lääkettä

ovat samat kuin vuonna 2006, vain niiden paikat ovat vaihtuneet (taulukko 2). Olantsapiini oli eniten myyty lääkeaine vuonna 2007 ja toisena oli salmeterolin ja flutikasonin yhdistelmä. Edellisenä vuonna eniten myyty atorvastatiini jäi seitsemänneksi (myynti väheni 38 %) ja kefuroksiimin siirtyi neljänneksi viidenneksi (-8 %). Eniten myydyistä lääkkeistä vuorokausiannoksin laskettuna vähiten käytettiin etanerseptia (0,3 DDD/1 000 as./vrk). Ibuprofeeni on ainoa lääkeaine, joka on kymmenen yleisimmän lääkkeen luettelossa sekä vuorokausiannoksin (39,7 DDD/1 000 as./vrk) että rahassa laskettuna.



Kuva 1. Lääkemyynnin jakautuminen (milj. euroa) ATC-päryhmittäin vuonna 2007.

ATC-koodi			milj. euroa	muutos-%	DDD/1 000 as/vrk	muutos-%
B01AC06	asetyyilisalisyylihapo	valtimotukosten ehkäisy	9,3	19,7 %	95,9	14,5 %
C10AA01	simvastatiini	kolesterolilääke	8,8	19,3 %	87,9	56,0 %
C09AA05	ramipriili	sydänlääke	2,9	-7,7 %	48,9	12,1 %
M01AE01	ibuprofeeni	tulehduskipulääke	20,9	28,9 %	39,7	20,6 %
C03CA01	furosemiidi	sydänlääke	5,0	8,8 %	35,6	2,1 %
C09AA02	enalapriili	sydänlääke	2,3	5,3 %	27,6	7,5 %
C08CA01	amlodipiini	sydänlääke	8,5	-8,0 %	27,5	12,7 %
N05CF01	tsopikloni	nukahtamislääke	4,0	-7,6 %	27,5	2,4 %
C07AB07	bisoprololi	sydänlääke	8,1	7,4 %	26,8	10,7 %
H03AA01	levotyroksiini	kilpirauhashormoni	2,3	8,3 %	23,0	7,1 %

Taulukko 1. Kymmenen eniten käytettyä (DDD/1 000 as./vrk) lääkeainetta vuonna 2007.

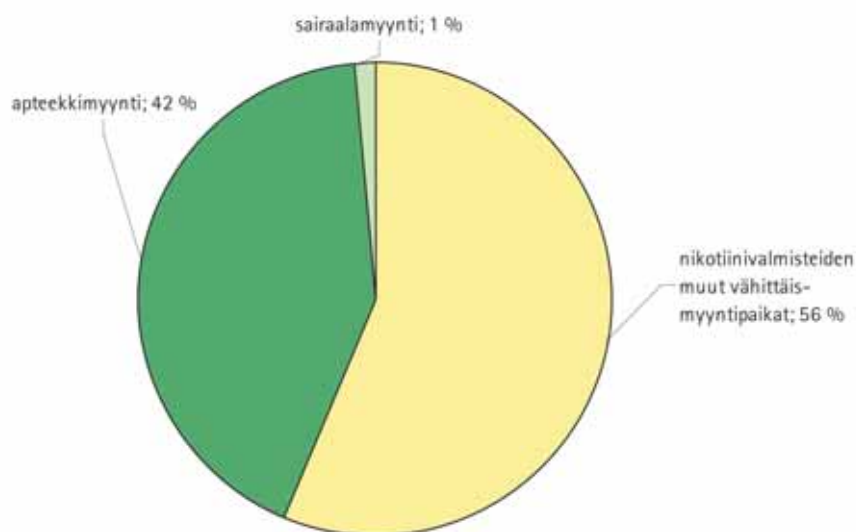
ATC-koodi			milj. euroa	muutos-%	DDD/1 000 as/vrk	muutos-%
N05AH03	olantsapiini	psykoosilääke	33,7	1,7 %	5,0	2,5 %
R03AK06	salmeteroli ja flutikasoni	astmalääke	25,6	0,9 %	8,3	0,2 %
N07BA01	nikotiini	tupakan vieroitus	24,9	15,4 %	7,1	11,7 %
N05AH04	ketiapiini	psykoosilääke	23,0	12,4 %	3,0	16,1 %
J01DC02	kefuroksiimi	mikrobilääke	22,4	-8,0 %	0,6	-6,9 %
M01AE01	ibuprofeeni	tulehduskipulääke	20,9	29,0 %	39,7	20,6 %
C10AA05	atorvastatiini	kolesterolilääke	20,6	38,3 %	20,2	-31,0 %
N05AX08	risperidoni	psykoosilääke	20,5	4,8 %	2,6	4,2 %
A02BC05	esomepratsoli	liikahappoisuuslääke	20,4	8,3 %	11,9	22,5 %
L04AB01	etanersepti	biologinen reumalääke	19,4	14,9 %	0,3	21,6 %

Taulukko 2. Kymmenen eniten myytyä lääkeainetta tukkuhinnoin vuonna 2007.

Itsehoitolääkkeet

Itsehoitolääkkeiden myynti näyttää heilahtelevalta: viime vuonna se kasvoi 10 %, kun taas vuonna 2006 myynti oli 18 % edellisvuotta pienempi. Sekä vuoden 2006 myynnin väheneminen että vastaavasti ainakin osa viime vuoden myynnin lisääntymisestä johtuivat siitä, että apteekit hankkivat varastoon suuria määriä itsehoitolääkkeitä ennen vuoden 2006 alkua.

Tupakasta vieroitukseen tarkoitettujen nikotiinivalmisteiden myynti lisääntyi kaikkiaan 15 %. Apteekkimyynnin osuus pieneni selvästi: vuonna 2006 nikotiinivalmisteista myyntiin noin 30 % ja vuonna 2007 yli puolet (56 %) muualta kuin apteekeista (kuva 2).



Kuva 2. Nikotiinivalmisteiden tukkumyynnin (yht. 24,9 milj. euroa) jakautuminen vuonna 2007.

WHO:n suosittelmien kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 58

<i>Latinankielinen nimi</i> <i>Latinskt namn</i>	<i>Englanninkielinen nimi</i> <i>Engliskt namn</i>	<i>Ruotsinkielinen nimi</i> <i>Svenskt namn</i>	<i>Suomenkielinen nimi</i> <i>Finskt namn</i>
<i>Alogliptinum</i>	<i>Alogliptin</i>	<i>Alogliptin</i>	<i>Alogliptiini</i>
<i>Alvespimycinum</i>	<i>Alvespimycin</i>	<i>Alvespimycin</i>	<i>Alvespimysiini</i>
<i>Amifampridinum</i>	<i>Amifampridine</i>	<i>Amifampridin</i>	<i>Amifampridiini</i>
<i>Balamapimodum</i>	<i>Balamapimod</i>	<i>Balamapimod</i>	<i>Balamapimodi</i>
<i>Bevirimum</i>	<i>Bevirimat</i>	<i>Bevirimat</i>	<i>Bevirimaatti</i>
<i>Carisbamatum</i>	<i>Carisbamate</i>	<i>Karisbamat</i>	<i>Karisbamaatti</i>
<i>Cevipabulinum</i>	<i>Cevipabulin</i>	<i>Cevipabulin</i>	<i>Sevipabuliini</i>
<i>Dalcetrapidum</i>	<i>Dalcetrapid</i>	<i>Dalcetrapid</i>	<i>Dalsetrapibi</i>
<i>Docetaxelum</i>	<i>Docetaxel</i>	<i>Docetaxel</i>	<i>Dosetakseli (ent. Dosetakseeli)</i>
<i>Firategrastum</i>	<i>Firategrast</i>	<i>Firategrast</i>	<i>Firategrasti</i>
<i>Giripladibum</i>	<i>Giripladib</i>	<i>Giripladib</i>	<i>Giripladibi</i>
<i>Imepitoinum</i>	<i>Imepitoin</i>	<i>Imepitoin</i>	<i>Imepitoini</i>
<i>Isavuconazolum</i>	<i>Isavuconazole</i>	<i>Isavukonazol</i>	<i>Isavukonatsoli</i>
<i>Isavuconazonii chloridum</i>	<i>Isavuconazonium chloride</i>	<i>Isavukonazoniumklorid</i>	<i>Isavukonatsoniumkloridi</i>
<i>Linaclotidum</i>	<i>Linaclotide</i>	<i>Linaklotid</i>	<i>Linaklotidi</i>
<i>Litenimodum</i>	<i>Litenimod</i>	<i>Litenimod</i>	<i>Litenimodi</i>
<i>Managlinatum dialanetilum</i>	<i>Managlinat dialanetil</i>	<i>Managlinatdialanetil</i>	<i>Managlinaattidialanetiili</i>
<i>Masitinibum</i>	<i>Masitinib</i>	<i>Masitinib</i>	<i>Masitinibi</i>
<i>Methylnaltrexonii bromidum</i>	<i>Methylnaltrexonium bromide</i>	<i>Metylnaltrexoniumbromid</i>	<i>Metyylinaltreksoniumbromidi</i>
<i>Naptumomabum estafenatoxum</i>	<i>Naptumomab estafenatox</i>	<i>Naptumomabestafenatox</i>	<i>Naptumomabestafenatoksi</i>
<i>Nemonoxacinum</i>	<i>Nemonoxacin</i>	<i>Nemonoxacin</i>	<i>Nemonoksasiini</i>
<i>Obinepitidum</i>	<i>Obinepitide</i>	<i>Obinepitid</i>	<i>Obinepitidi</i>
<i>Ozenoxacinum</i>	<i>Ozenoxacin</i>	<i>Ozenoxacin</i>	<i>Otsenoksasiini</i>
<i>Paclitaxelum</i>	<i>Paclitaxel</i>	<i>Paklitaxel</i>	<i>Paklitakseli (ent. Paklitakseeli)</i>
<i>Padeliporfinum</i>	<i>Padeliporfin</i>	<i>Padeliporfin</i>	<i>Padeliporfiini</i>
<i>Pamapimodum</i>	<i>Pamapimod</i>	<i>Pamapimod</i>	<i>Pamapimodi</i>
<i>Panobinostatum</i>	<i>Panobinostat</i>	<i>Panobinostat</i>	<i>Panobinostaatti</i>
<i>Pardoprunoxum</i>	<i>Pardoprunox</i>	<i>Pardoprunox</i>	<i>Pardoprunoksi</i>
<i>Resatorvidum</i>	<i>Resatorvid</i>	<i>Resatorvid</i>	<i>Resatorvidi</i>
<i>Rusalatidum</i>	<i>Rusalatid</i>	<i>Rusalatid</i>	<i>Rusalatidi</i>
<i>Senicapocum</i>	<i>Senicapoc</i>	<i>Senikapok</i>	<i>Senikapoki</i>
<i>Tanespimycinum</i>	<i>Tanespimycin</i>	<i>Tanespimycin</i>	<i>Tanespimysiini</i>
<i>Telatinibum</i>	<i>Telatinib</i>	<i>Telatinib</i>	<i>Telatinibi</i>
<i>Tesamorelinum</i>	<i>Tesamorelin</i>	<i>Tesamorelin</i>	<i>Tesamoreliini</i>
<i>Ulipristalum</i>	<i>Ulipristal</i>	<i>Ulipristal</i>	<i>Ulipristaali</i>
<i>Vernakalantum</i>	<i>Vernakalant</i>	<i>Vernakalant</i>	<i>Vernakalantti</i>
<i>Votucalisum</i>	<i>Votucalis</i>	<i>Votukalis</i>	<i>Votukaliisi</i>

Elohopea ja terveydenhuollon mittalaitteet

Euroopan parlamentin ja neuvoston antamalla direktiivillä (2007/51/EY) rajoitetaan uusien elohopeaa sisältävien mittalaitteiden markkinoille tuomista. Nämä rajoitukset kohdistuvat erilaisiin ei-sähköisiin mittalaitteisiin, jotka ovat pääasiassa tarkoitettu myytäväksi kuluttajille.

Terveydenhuollon mittalaitteissa rajoitus koskee kaikkia elohopeakuumemittareita ja kuluttajille myytäviä, elohopeaa sisältäviä verenpainemittareita.

Rajoitus tulee voimaan 3.4.2009 alkaen.

Muutoksella ei rajoiteta terveydenhuollon ammattihenkilöstön käyttöön tarkoitettujen, elohopeaa sisältävien uusien verenpainemittarien markkinoille saatamista. Rajoitus ei myöskään koske terveydenhuollossa ammattikäytössä nyt olevia tai käytettyinä myytäviä verenpainemittareita.

Tavoitteena on, että elohopeaa sisältävistä mittalaitteista

luovutaan asteittain myös ammattikäytössä ympäristöön pääsevän elohopean määrän vähentämiseksi. Euroopan unionin komissio selvittää elohopeaverenpainemittareita korvaavien uusien, teknisesti ja taloudellisesti käyttökelpoisten, luotettavien ja turvallisempien verenpainemittareiden tarkoitettujen laitteiden saatavuutta viimeistään vuonna 2009.

Hely Reinikka-Railo

Laitteiden ja tarvikkeiden vaaratilannejärjestelmä

Lääkelaitos valvoo ja edistää terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden käytön turvallisuutta. Keskeisenä työvälineenä on laitteista aiheutuvien vaaratilanteiden valvonta ja arviointi vaaratilanneilmoitusjärjestelmän avulla.

Sekä valmistajat että käyttäjät ovat velvollisia ilmoittamaan vaaratilanteista Lääkelaitokselle. Lisäksi ilmoituksia tekevät ulkomaiset valmistajat ja EU-viranomaiset. Vaaratilanneilmoitusjärjestelmän avulla Lääkelaitos seuraa eri tuoteryhmiin kohdistuvia vaaratilanteita sekä arvioi niiden riskejä.

Tarvikkeen tai laitteen valmistajan velvollisuus on huolehtia siitä, että laite on valmistettu asianmukaisesti ja että oikein käytettynä se ei vaaranna potilaan, käyttäjän tai muun henkilön terveyttä tai turvallisuutta. Ammattimaisen käyttäjän tulee vastata siitä, että terveydenhuollon laitetta tai tarviketta käytävällä henkilöllä on asianmukainen koulutus sekä kokemus. Lisäksi käytössä olevassa laitteessa

on oltava turvallisen käytön kannalta tarpeelliset merkinnät ja käyttöohjeet.

Lääkelaitos pyytää valmistajilta ja käyttäjiltä lisäselvityksiä sekä tutkimuksia, jotka tähtäävät turvallisuuden parantamiseen ja vaarojen ehkäisyyn. Yhteistyössä valmistajien, käyttäjien ja muiden viranomaisten kanssa toteutettavat toimet johtavat esimerkiksi viallisten osien vaihtamiseen, turvamekanismien parannuksiin, ohjelmakorjauksiin tai käytön parempaan opastukseen.

Vakavien turvallisuusriskien ilmetessä Lääkelaitos käyttää tarvittavia keinoja, kuten esimerkiksi turvallisuustiedotteita. Lisäksi Lääkelaitos voi antaa tuotteiden valmistukseen tai myyntiin kohdistuvia myyntirajoituksia ja -kieltoja. Valvova viranomainen voi myös asettaa rajoituksia terveydenhuollon laitteen tai tarvikkeen ammattimaiselle käytölle tai kieltää uhkasakoilla tehostettuna käytön.

Lääkelaitos edistää turvallista käyttöä julkaisemalla ammatti-

maisille käyttäjille suunnattua tietoa erilaisina tiedotteina ja julkaisuina (<http://www.laakelaitos.fi/julkaisut/laitteet/index.html>).

Lääkelaitoksen verkkosivuilla voi nyt tehdä sähköisen terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevan vaaratilanneilmoituksen (<http://hava.nam.fi/tltvaara/>). Ilmoittaja saa vastaanottokuitituksen. Kaksikielinen ilmoituslomake on suunnitteilla lähiaikoina. Viereisellä sivulla on esitetyt mallilomake.

Vakavasta vaaratilanteesta on aina tehtävä ilmoitus Lääkelaitokselle niin pian kuin mahdollista. Vaaratilanneilmoitusta koskeva ohje on voimassa 31.12.2009 saakka (http://www.laakelaitos.fi/uploads/ohjeet/Ohje_4_2005.pdf). Sähköisen ilmoituksen ohella käyttäjä voi edelleen lähettää ilmoituksen myös postitse tai faksilla.

Tomi Kauppinen ja Päivi Nihtinen

Lääkelaitos

Terveystieteiden laitteen ja tarvikkeet
PL 55, 00301 HELSINKI

Tähdellä (*) merkityt kentät ovat pakollisia.

A. ILMOITTAJAN TIEDOT

Laitoksen nimi (*)	TX-sanitario Oy Ab
Osoite (*)	Terveentie 218
Postinumero (*)	FI-99999
Postiosoite (*)	Terveyskylä
Puhelinnumero (*)	01999999
Faxnumero	01999998
Yhteyshenkilö (*)	Terveinen Tapio
Asema	Ylihoitaja
Ilmoituksen tekijän nimi (Mikäli eri kuin yhteyshenkilö)	
Sähköposti	tapio.terveinen@tx-sanitario.xxx
Puh	

B. LAITTEEN/TARVIKKEEN TIEDOT

Valmistaja (*)	TX-sanitario Oy Ab, Saksa
Toimittaja	TX-yksinmyynti Oyj, Suomi
Kaupan nimi (*)	TXTX-supersalama
Laitteen/tarvikkeen nimi (*)	Sakset
Malli/tuotenumero	XXXXY
Sarjanumero(t)/eränumero(t)	xxxxxxxxx
Lisälaitteet/tarvikkeet (tarvittaessa)	
Valmistusvuosi	1990
Hankintavuosi	1991
Ohjelmiston versio (tarvittaessa)	
Viimeinen käyttöpäivä (Ilmoitettu tuotteessa)	
Laitteen/tarvikkeen huoltotyöt tekee	<input type="radio"/> Ei huoltotöitä <input checked="" type="radio"/> Oma laitos <input type="radio"/> Toimittaja <input type="radio"/> Muu ulkopuolinen liike
Laitte/tarvike viimeksi huollettu/korjattu pvm	09.09.1999 (Muodossa pp.kk.vvvv)
Onko laite/pakkaus saatavilla tutkimusta varten? (ei saa hävittää)	<input type="checkbox"/> Kyllä

Onko laite/pakkaus varustettu CE-merkinnällä? Kyllä

C. TIEDOT TAPAHTUMISTA

Tapahtumapaikka (*)	TX-sanitario Oy Ab, poliklinikka
Tapahtumapvm (*)	03.01.2008 (Muodossa pp.kk.vvvv)
	<input checked="" type="radio"/> Ns. 'läheltä piti'-tapaus (ei henkilövahinkoa) <input type="radio"/> Henkilövahinko, vamman laatu: <input type="text"/> <input type="radio"/> Kuolema
Vahingoittunut	<input checked="" type="radio"/> Ei vahingoittunutta <input type="radio"/> Potilas <input type="radio"/> Laitoksen työntekijä <input type="radio"/> Muu henki
Tapahtuman kuvaus (*)	Sakset tylsyneet ja ruostuneet
Tapahtuman aiheuttamat toimenpiteet	Hankittu uudet sakset

Tyhjennä lomake

Lähetä tiedot

Eläinlääkkeiden käyttäjäturvallisuus

Eläinlääkkeiden käyttöön liittyy erityinen käyttäjäturvallisuuskulma, koska eläimet eivät lääkitse itseään. Ihmiselle lääkettä annettaessa altistuu lääkkeelle potilas ja joskus lääkkeen antaja. Eläimelle lääkettä annettaessa altistuvia on eläimen ohella mahdollisesti eläinlääkäri ja lisäksi muu henkilö, joka antaa eläinlääkkeen. Siksi eläinlääkkeen myyntilupaa edeltää käyttäjäturvallisuusarvio, jonka myyntiluvan hakija esittää viranomaiselle. Arviossa huomioidaan lääkkeen antajan altistuminen esimerkiksi tablettia käsitellessä sekä pienen lapsen vahinkoaltistuminen (ns. worst-case scenario). Arvion perusteella päädytään erilaisiin riskin hallintatoimiin, joita tavallisimmin ovat erilaiset pakkausratkaisut sekä varoitukset valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa. Eläimille käytetään myös ihmislääkkeitä, ja niiden pakkauksista puuttuvat eläinkäytön ohjeet ja varoitukset. Siksi eläinlääkäri on otettava huomioon myös käyttäjään kohdistuvat riskit määrätessään ihmislääkettä eläimelle.

Käyttäjäturvallisuusarviointiin vaikuttaa se, käsitteleekö lääkevalmistetta eläinlääkäri vai eläimen omistaja tai hoitaja. Eläinlääkäriä voidaan olettaa olevan tietoa ja taitoa käsitellä lääkettä siten, että oma altistus jää mahdollisimman pieneksi. Kuitenkin eläinlääkäri altistuu yleensä lääkevalmisteille selvästi useammin kuin yksittäisen eläimen omistaja. Yksittäistä eläintä lääkitään yleensä harvoin, jolloin myös omistaja altistuu harvoin, eikä tällöinkään aina samalle lääkkeelle.

Lääkemuoto vaikuttaa olennaisesti käyttäjän turvallisuuteen. Siihen liittyvän käyttäjäturvallisuusarvion osuus voidaan karkeasti jakaa kahteen osaan: oikein suoritettu lääkkeen antaminen sekä riskit liittyen vahinkoihin tai ohjeiden vastaiseen lääkkeen antamiseen. Ohjeiden mukaisessa lääkitsemistilanteessa käyttäjän altistuminen on hyvin vähäistä. Tablettimuotoiset lääkkeet ovat käyttäjälle turvallisia, ja suora altistuminen tapahtuu vain käsien ihon kautta. Kun tabletti on kalvopäällysteinen, altistuminen on käytännössä eliminoitu kokonaan. Oikein annettu paikallisvaleyliuoksaan ei johda ihoal-

tistumiseen. Myös injektiovalmisteet ja haihtuvat kaasut ovat oikein annettuina käyttäjälle turvallisia lääkevalmisteita.

Väärästä antotavasta, vahingosta tai tietämättömyydestä joutuessa eri lääkevalmisteisiin liittyy niille tyypillisiä altistumistilanteita. Tabletteja voidaan murskata tai pilkkua, jolloin voi syntyä lääkepölyä, joka joutuu keuhkoihin, tai pilkkomisesta syntyneet muruset jäävät leikkuualustalle. Paikallisvaleyliuokselle altistutaan tyypillisesti silitettäessä eläintä tai kun nukutaan eläimen vieressä.

Injektiovalmiste voi roiskahtaa iholle tai silmään, tai eläimen liikahtaessa äkillisesti voi injektio-neula esimerkiksi osua omaan käteen tai jalkaan. Tämän kaltaisten altistumistilanteiden todennäköisyyksien selvittäminen on osa käyttäjäturvallisuusarviota.

Altistumisen laadullisen kuvauksen lisäksi eläinlääkkeen myyntiluvan hakijan tulee esittää määrällinen arvio erilaisista altistumistilanteista. Worst-case-mallinnus esimerkiksi tablettivalmisteelle koostuu siitä arviosta, kuinka monta tablettia pieni lapsi voi



Kuva: Reijo Jokivuori

syödä vahinkotapauksessa, ja toksikologisesta tiedosta siitä, mitä tämä annos ihmisellä aiheuttaa. Määrällisen altistumisen arvio sisältää tietoa muun muassa valmisteen farmakokinetiikasta (kuten imeytymisominaisuuksista) sekä altistumistapahtumien kestosta ja taajuudesta. Näitä tietoja verrataan lääkeaineiden toksikologisiin kynnyspitoisuuksiin, joilla ei ole todettu vaikutuksia. Laskentamalleissa huomioidaan pakkauksen koko sekä pienen lapsen määritelty standardipaino. Toisaalta on olemassa riskejä, jotka eivät ole selkeästi mitattavissa, kuten esimerkiksi yliherkyyttä aiheuttavien lääkkeiden kohdalla. Tällöin ei tiedetä annosta, joka voi aiheuttaa reaktion.

Riskinhallintatoimenpiteitä

Käyttäjälle aiheutuvaa riskiä voidaan rajata määräämällä lääkevalmiste reseptipakon alaiseksi. Reseptivalmisteita ovat pääsääntöisesti injektiovalmisteet, rokotteet sekä nukutusaineet. Muita keinoja hallita riskejä ovat lääkemuodon muuttaminen, pienet pakkauuskoot ja lapsiturvalliset korkit pakkauksissa. Kaikkien lääkevalmisteiden pakkausmerkinnöissä on standardivaroitus pitää valmiste pois lapsen ulottuvilta ja näkyviltä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteissa on oma kohtansa käyttäjävaroituksille. Käyttäjäkunnasta voidaan rajata pois esimerkiksi raskaana olevat tai raskautta suunnittelevat naiset tai immuunipuutteiset henkilöt. Beetalaktaamivalmisteisiin lisätään aina varoitus penisiliiniallergisille henkilöille. Jotta vältettäisiin altistuminen suun kautta, käyttäjä ohjeistetaan käsiensa pesuun valmisteen antamisen jälkeen. Rokotesumutteen antaminen siipikarjalle edellyttää suojavarusteita, kuten suojalaseja ja hengityssuojaimia tms. Joissain tapauksissa annetaan ohjeita sen varalle, että altistuminen on vahingon vuoksi jo tapahtunut. Tällaisia ohjeita ovat esimerkiksi ohje silmien huuhelusta runsaalla vedellä ja ohje hakeutua oireiden jatkuessa lääkärin hoitoon. Tilan-

netta varten, jossa henkilö on vahingossa injektoinut lääkettä itseensä, voidaan antaa ohje hoitavalle lääkärille. Esimerkiksi mineraaliöljyä sisältävän kalarokotteen valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen lisätään lääkärille tieto siitä, että rokote voi aiheuttaa iskeemisen nekroosin injektioituna etenkin sormeen, sekä ohjeita injektioalueen hoidosta. Joskus ei valmisteesta aiheutuvaa käyttäjäriskiä voi hallita tai riski arvioidaan liian suureksi. Tällöin lääkevalmisteen myyntilupa voidaan evätä.

Ihmislääkevalmisteet

Eläimelle joudutaan usein käyttämään ihmislääkkeitä. Kun eläinlääkäri antaa ihmislääkkeen eläimelle, hän on itse vastuussa omasta altistumisestaan. Kun eläinlääkäri määrää ihmislääkkeen eläimelle, hänen tulee pohtia käyttäjäturvallisuutta. Eläinlääkärin vastuulle kuuluu antaa eläimen omistajalle tietoa lääkkeen käyttöön liittyvistä riskeistä ja antaa ohjeet niiden vähentämiseksi. Jos lääkeaineella on mahdollisia karsinogeenisia tai mutageenisia vaikutuksia, vastuu tiedon antamisesta ja käyttäjäturvallisuusarviosta on erityisen suuri. Tällaisia ovat useat syöpälääkkeet. Tietoa näiden farmakokinetiikasta hoidettavalla eläinlajilla ei useimmiten ole. Tällöin eläinlääkäri joutuu esimerkiksi pohtimaan, erittyykö lääkeaine tai sen metaboliitit eläimen sylkeen, ja kuolaako eläin tai nuoleeko se lapsia. Kyseisen altistumiskuvauksen riskin arviointi on puuttuvien tietojen vuoksi haasteellista.

Kaikki ihmiseen kohdistuneet eläinlääkkeen haittavaikutukset luokitellaan vakaviksi. On erittäin tärkeää, että eläinlääkärit ja haittavaikutuksen saaneita ihmisiä hoitavat lääkärit tekevät jokaisesta tapauksesta haittavaikutusilmoituksen Lääkelaitokselle (tai myyntiluvan haltijalle). Haittavaikutusilmoitusten perusteella voidaan lisätä ohjeita tai varoituksia valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen käyttäjäturvallisuuden parantamiseksi. Näin



Kuva: Karoliina Autio

toimittiin esimerkiksi koiran ja kissan loislääkevalmisteen sisältämän bentsyylialkoholin aiheuttama yliherkille henkilöille iho-oireita.

Eläinlääkkeiden aiheuttamista, ihmiseen kohdistuneista haitoista tehdään vuosittain Lääkelaitokselle vain muutamia ilmoituksia. Voidaan vain arvella, kerroiko tämä eläinlääkkeiden todella hyvästä käyttäjäturvallisuudesta, vai eikö tapahtuneista haitoista raportoida. Lääkelaitos haluaa-kin rohkaista eläinlääkäreitä ja lääkäreitä ilmoittamaan kaikista eläimen lääkityksen yhteydessä tapahtuneista ihmiseen kohdistuneista haitoista. Ilmoitus tehdään lomakkeella, joka on tarkoitettu eläinlääkkeistä johtuvien haittavaikutusten ilmoittamiseen. Lomake löytyy Lääkelaitoksen verkkosivuilta. Haittavaikutusilmoituksen voi tehdä myös sähköisesti.