

1.2001

TABU

LÄÄKEINFORMAATIOA LÄÄKELAITOKSELTA  
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND

*Lääkepolitiikka OECD-maissa ja Euroopan lääketeollisuuden kilpailukyky 5 Glaukooman uudistuva lääkehoito 6 Oraalisen antikoagulanttihoidon uudet hoitosuositukset 9 COX:ien tarina jatkuu – teoriaa, tietoa ja avoimia kysymyksiä 11 Lääkekehitystyö ja prekliiniset toksisuustutkimukset 14 Triamsinoloni 16 Esomepratsoli 17 Lääkkeiden aiheuttamat neutropeniat 18 Fenyylipropanoliamiini ja aivo-verenvuodot 19 Euroopan farmakopea ja Suomen lääkestandardi 2001 20 Punahattuako flunssan hoitoon? 22 Ohje kliniseen laboriodiagnostiikkaan tarkoitettujen tuotteiden rekisteröinnistä 26 Tippa-projektin toinen vaihe käynnistynyt 27 Lääkkeiden määräämistä koskevat ehdot 27 Korjaus rosiglitatsonin esittelytekstiin 27 Electronic Support Systems for Rational Prescribing of Medicines – NLN konferenssi 28 WHO:n suosittelmien kansainvälisten yleisnimien luettelo 28 Läkemedelspolitiken i OECD-länderna och konkurrenskraften inom den europeiska läkemedelsindustrin 30 Nya läkemedelsbehandling av glaukom 31 Arbete för läkemedelsutveckling och prekliniska toxicitetsundersökningar 34 Neutropenier orsakade av läkemedel 36 Fenylpropanolamin och hjärnblödningar 37 Anvisning för registrering av produkter avsedda för klinisk laboratorie-*

## **S a m m a n d r a g**

### **Ledare**

- Hannes Wahlroos ..... **30** Läkemedelspolitiken i OECD-länderna och konkurrenskraften inom den europeiska läkemedelsindustrin
- Hannu Uusitalo ..... **31** Nya läkemedelsbehandling av glaukom
- Markku Pasanen ..... **34** Arbete för läkemedelsutveckling och prekliniska toxicitetsundersökningar

### **Om biverkningar**

- Anu Sikiö | Marjatta Sinisalo ..... **36** Neutropenier orsakade av läkemedel
- Erkki Palva ..... **37** Fenylpropanolamin och hjärnblödningar

### **Om medicintekniska produkter**

- Jarkko Ihalainen ..... **38** Anvisning för registrering av produkter avsedda för klinisk laboratoriediagnostik

## **S u m m a r y**

### **Editorial**

- Hannes Wahlroos ..... **39** Pharmaceutical policy in OECD countries and the competitiveness of the European pharmaceutical industry
- Hannu Uusitalo ..... **40** Medical treatment of glaucoma
- Markku Pasanen ..... **42** Drug development and preclinical toxicity studies

### **ADR News**

- Anu Sikiö | Marjatta Sinisalo ..... **44** Neutropenias caused by drugs

**45** Lääkelaitoksen päätöksiä

*Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltynä Lääkelaitoksen kotisivulta [www.nam.fi](http://www.nam.fi) kohdassa Julkaisut – TABU Hakemistossa ovat mukana artikkelit ensimmäisestä numerosta (1.93) lähtien. Vuoden 2000 numerot löytyvät kotisivuilta pdf-muodossa.*

## Läkemedelspolitiken i OECD-länderna och konkurrenskraften inom den europeiska läkemedelsindustrin

Senaste år publicerades två intressanta internationella utredningar om läkemedelspolitiken och läkemedelsindustrins konkurrenskraft. I den rapport<sup>1</sup> som OECD utgav i april 2000 beskrivs de senaste trenderna inom läkemedelskostnaderna och läkemedelsmarknaden samt de former som läkemedelspolitiken tar i OECD-länderna. I november 2000 publicerade Europeiska kommissionen en utredning<sup>2</sup> som den låtit utföra om läkemedelsindustrins konkurrenskraft och -förhållanden, särskilt granskade ur en europeisk synvinkel.

Bedömningar eller diskussion utgående från nämnda rapporter har inte förekommit i Finland. För att stimulera till diskussion och väcka intresse är det på sin plats att skrapa lite på rapporternas yta. Samtidigt måste man komma ihåg de osäkerhetsfaktorer som alltid är förknippade med tolkning av massivt statistiskt material som samlats vid olika tidpunkter och ur olika kunskapskällor.

Med sin breda synvinkel och sitt accepterande av realiteterna är OECD-rapporten tydligt mer "samhällsriktad". I sammandraget medges att syftet med en reglering av läkemedelssektorn är att foga samman offentliga och privata mål. Då är det fråga om hälso- och industripolitik. Rapporten avslöjar många tidigare kända iakttagelser: läkemedelskostnadernas BNP-andel har stigit jämnt under de senaste årtiondena men deras andel av de totala kostnaderna för hälsovården har förblivit nägorlunda på samma nivå (emellertid inte i Finland), i rikare länder är läkemedelskostnaderna en mindre faktor än i fattigare länder, konsumenterna är priskänsliga men det är inte läkarna när de ordinerar läkemedel, i Finland är nivån på läkemedelsersättningarna i nedre ändan bland OECD-länderna o.s.v..

OECD-länderna kan delas in i två huvudgrupper utgående från pris- och industripolitiken. I länderna i den första gruppen finns en kraftigt forskande läkemedelsindustri och höga pris godkänns för läkemedelsupptäckter. Länderna i den andra gruppen har inte en kraftigt forskande läkemedelsindustri och man önskar hålla prisen på alla läkemedel så låga som möjligt.

Som en kuriositet i OECD-rapporten kan man näm-

na en tabell enligt vilken man i Finland uttryckligen följer en politik som gynnar ordinerings av generiska läkemedel. Här finns tydligen orsak till källkritik.

Den studie som Europeiska kommissionen låtit utföra har en rent industripolitisk utgångspunkt. Den europeiska läkemedelsindustrin har alltså den största betydelsen för handelsbalansen i områden av hög teknologi och forskningsintensitet. Den europeiska läkemedelsindustrin har emellertid på 1990-talet blivit efter läkemedelsindustriutvecklingen i USA. Arbetskraftsintensiteten, den långsamma takt med vilken nya innovationer slår igenom på marknaden, brister i ibruktagningen av ny teknologi och den låga specialiseringsnivån är enligt studien problem för den europeiska läkemedelsindustrin. Som ett accentuerat problem lyfter man fram inaktiviteten på vissa europeiska länders nationella marknad efter det att patent förfallit. Prisen sjunker härvid inte, vilket sker omedelbart på en fungerande marknad.

I enligt med de linjer som ofta framlagts av läkemedelsindustrin föreslår också denna studie en utveckling av konkurrensförhållandena för distributionssystemen för läkemedel. Denna gång erbjuds postorderförsäljningsapotek en lösning.

Rapporterna innehåller också något gemensamt. Det är uppfattningen om de generiska läkemedlens betydelse för sänkta priser och främjad konkurrens. Problemet är bara det att främjande av en förnuftig användning av dessa läkemedel kräver ingrepp i ordination och expediering av läkemedel och i förfarandet för läkemedelsersättning.

---

<sup>1</sup> Jacobzone, S. : Pharmaceutical policies in OECD countries: Reconciling social and industrial goals. Labour market and social policy – Occasional papers No. 40. DEELSA/ELSA/WD (2000)1.

<sup>2</sup> Gambardella, A., Orsenigo, L., Pammolli, F. : Global competitiveness in pharmaceuticals – A European perspective, November 2000. (<http://pharmacos.eudra.org/>)

# Sammandrag

Hannu Uusitalo

DOCENT I OFTALMOLOGI, MKD

Tammerfors universitet

## Ny läkemedelsbehandling av glaukom

*Glaukom, populärt kallat grönstarr, är en av de vanligaste ögonsjukdomarna. I Finland lider drygt 60 000 personer av glaukom. Det är emellertid inte fråga om en enskild sjukdom, utan en grupp sjukdomar, som består av totalt ca 50 olika glaukomtyper.*

Glaukomets sjukdomsbild varierar därför mycket. I det mest typiska fallet är glaukom emellertid en med åldern allt oftare förekommande, vanligen symtomfri och långsamt progredierande ögonsjukdom som utmärks av att synnervspapillen förstörs samtidigt som synfältsdefekter uppstår först längs kanterna. Det är i allmänhet svårt att själv iakttä sjukdomens uppkomst och progrediering, och i en majoritet av fallen upptäcks glaukom vid en kontroll utförd av en ögonläkare.

### Inte bara ögontryck

Förhöjt ögontryck är en betydande riskfaktor för sjukdomen, men glaukom förekommer också hos personer med normalt ögontryck (< 22 mmHg). Härvid är orsaken till sjukdomen sannolikt en onormal tryckkänslighet i ögat som följd av dålig blodcirkulation i synnerven och/eller dålig ämnesomsättning i nervcellerna. Enbart en tryckmätning räcker alltså inte till för att reda ut om patienten lider av glaukom. Inte heller räcker det vid uppföljningen. Det viktigaste vid diagnostik och behandling av glaukom är att utreda och följa upp ändringar i synnervens struktur och verksamhet.

### Behandling av glaukom

Vid behandlingen av glaukom används läkemedel, laser och kirurgi.

Målet vid alla behandlingsformer är det samma, d.v.s. att sänka ögontrycket. Även om det har framförts att olika läkemedel har andra verkningar, t.ex. på ögats blodcirkulation eller gangliocellernas livsförmåga (s.k. neuroprotektion), har kontrollerade kliniska studierna inte framlagts som stöd för dessa teoretiskt intressanta verkningar. Då man i detta skede jämför t.ex. glaukomläkemedlens effekter, måste man vid bedömningen begränsa sig till deras ögontrycksreducerande verkan.

### Läkemedelsbehandling, laser eller operation?

Då läkemedelsbehandling inleds är det skäl att beakta de faktorer som påverkar hur behandlingen lyckas; d.v.s. följsamhet för vård, behov att sänka ögontrycket och patientens övriga sjukdomar och medicinering. Om följsamheten är dålig och/eller behovet av tryckreduktion är stort (hög nivå på utgångstrycket, lågt trycknivåmål på långt framskridet glaukom) måste invasiva behandlingar anses vara primära vårdalternativ vid sidan av läkemedelsbehandling. Likaså är det bra för var och en att för sig själv och patienten definiera begreppet maximal läkemedelsbehandling. Med detta avses den effektivaste läkemedelsbehandling som i praktiken kan genomföras med flera läkemedelspreparat.

### Följsamhet för vård

Följsamheten vid läkemedelsbehandling av glaukom är i allmänhet dålig. Undersökningar visar att ca 50 % av patienterna inte följer givna behandlingsanvisningar (tabell 1).

### Dålig respons

Vid läkemedelsbehandling av glaukom förekommer det ofta patienter som reagerar mycket dåligt på det läkemedel som används. I allmänhet anses effekten av medicineringen vara dålig om det första läkemedlet sänker ögontrycket med mindre än 15 % från utgångstrycket. För en dylik patient är det mer motiverat att byta ut det först prövade läkemedlet än att utöka medicineringen med ett nytt preparat. Man bör beakta att då medicineringen utökas med ett andra eller tredje läkemedel blir den väntade tryckreduktionen lätt mindre.

#### Tabell 1. Orsaker till dålig följsamhet vid glaukom

*Kronisk, symtomfri, långsamt progredierande sjukdom  
Åldrande patienter  
Patienter med många sjukdomar  
Ett flertal andra läkemedel används samtidigt  
Flera flaskor  
Flera doseringsgångar  
Inga resultat som genast kan iakttas  
Biverkningar  
Informationsbrist*

## Maximal läkemedelsbehandling

Då läkemedelsbehandlingen ökas är det skäl att beakta effekten av antalet flaskor och doseringsgångar på följsamheten. Också om den maximala läkemedelsbehandlingen är mycket beroende av den enskilda patienten, kan man anse det motiverat att åtminstone överväga andra behandlingsalternativ om det ser ut att behövas en tredje medicinflaska.

## β-blockerare

β-blockerare har använts som ögon-droppar vid behandlingen av glaukom sedan slutet av 1970-talet. Populariteten steg snabbt på grund av deras goda effekt vid reduktionen av ögontryck och deras klart färre biverkningar i jämförelse med tidigare läkemedel. Tills för bara några år sedan har de också bibehållit sin ställning som det mest använda glaukumläkemedlet. Inte förrän prostaglandinerna dök upp på marknaden i slutet av 1990-talet fick de en beaktansvärd konkurrent.

β-blockerarnas ögontryckssänkande effekt baserar sig på en minskning av kammarvattnet i ciliarkroppen, huvudsakligen genom β<sub>2</sub>-receptorblockering. Utöver deras effektiva verkan kan en annan fördel med β-blockerarna anses vara att de tolereras bra lokalt. När de används som ögon-droppar kan preparat emellertid ge upphov till systemiska biverkningar. Dessa riktar sig bl.a. mot hjärtverksamheten (konduktion, pulsnivå, prestation) och blodcirkulationen samt andningsvägarna (provokation av astmasymtom). Av denna anledning har man försökt förbättra timololets nyttoandel i ögon-dropparna genom att utveckla sammansättningen. På så sätt kan β-blockerarnas systemiska verkan väsentligt minskas, medan doseringstätheten samtidigt fås ner till en gång i dygnet. Traditionellt droppas timolol, liksom alla β-blockerare, två gånger i dygnet. Icke-specifika β-blockerare som används i Finland är timolol och dessutom karteolol.

Betaxolol är en β<sub>1</sub>-sektiv blockerare som används vid behandling av glaukom. Dess ögontryckssänkande verkan är svagare än timololets. En fördel med β<sub>1</sub>-selektiviteten är en lägre risk för biverkningar i

luftvägarna. Betaxolol hör till de läkemedelssubstanser som hos försöksdjur har visat sig ha s.k. neuroprotektiva verkningar.

## Prostaglandiner

Bland prostaglandinerna används PGF<sub>α2</sub>-isopropylesterderivatet latanoprost vid behandling av glaukom. Dess verkan i ögonen baserar sig på ändringar som sker i intercellularrummet i ciliarmuskeln och en förbättring av det uveosklerala avflödet på grund av dem. Det ögon-dropspreparat som finns på marknaden är en s.k. prodrug, från vilket aktivt latanoprost frigörs med hjälp av hornhinnans enzymverksamhet (esteras). I ögat är latanoprostets verkan långvarig, medan ämnet inaktiveras mycket snabbt då det hamnar i blodcirkulationen. Detta leder till en långvarig verkan i ögat och få systemiska biverkningar. Latanoprost kan därför droppas en gång

mörkare. Fastän man inte har kunnat påvisa att latanoprost har ett samband med irit och utveckling av cystisk makulopati, är det skäl att i mån av möjlighet undvika ämnet hos patienter som har rikligt med riskfaktorer för dessa sjukdomar.

## Dokosanoider

Dokosanoiderna är i likhet med prostaglandinerna lipidtransmittorer. Unoproston som hör till klassen dokosanoider har i Japan använts vid behandlingen av glaukom ända sedan mitten av 1990-talet. Dess verkningsmekanism är fortfarande oklar, men i ljuset av den sista tidens studier verkar den höra samman med en ökning av det trabekulära avflödet. Unoproston doseras två gånger i dygnet och dess effekt är i samma klass som betaxolon.

## Kolsyreanhydrasinhibitorer

Den traditionella representanten för denna substansgrupp har varit acetazolamid, som ursprungligen utvecklades som diuretikum. Den ögontrycksreducerande effekten i denna läkemedelsgrupp baserar sig på inhibition av kolsyreanhydrasenzymet i epitelcellerna i ciliarkroppen som pumpar kammarvatten. De typiska och ofta framträdande systemiska biverkningarna (stickningar i lemmarna, tarmsymtom, trötthet, njursten), liksom också konkurrensen från de nya ögon-droppar som kommit ut på marknaden (dorzolamid, brinzolamid), har på senare tid minskat användningen. Acetazolamid är det enda glaukumläkemedel som skall doseras peroralt. Den ögontrycksreducerande effekten är av samma klass som timololets.

Lokala inhibitorer av kolsyreanhydras har utvecklats enkom för att undvika de besvärliga systemiska biverkningarna. Dorzolamid har sedan mitten av 1990-talet funnits på marknaden också i Finland. Preparatet används särskilt tillsammans med timolol i en kombination, som doseras två gånger i dygnet. Om det användes ensamt skulle droppar tre gånger i dygnet vara att rekommendera för att uppnå ett jämnt terapi-svar. Systemiska biverkningar är sällsynta, om också möjliga. Av de lokala biverkningarna kan man

### Glaukumläkemedel

#### β-blockerare

*Icke-selektiva*

*Timolol*

*Karteolol*

*β<sub>1</sub>-selektiva*

*Betaxolol*

#### Prostaglandiner

*Latanoprost*

#### Dokosanoider

*Unoproston*

#### Lokala kolsyreanhydrasinhibitorer

*Dorzolamid*

*Brinzolamid*

#### Orala kolsyreanhydrasinhibitorer

*Acetazolamid*

#### α<sub>2</sub>-adrenerga agonister

*Apraklonidin*

*Brimonidin*

#### Adrenalinderivat

*Dipivefrin*

#### Kolinerga agonister

*Pilokarpin*

*Karbakol*

om dagen. Till sin ögontrycksreducerande effekt är latanoprost i detta nu det effektivaste av de använda glaukumläkemedlen.

Vid sidan av de lindriga lokala irritationssymtomen som i allmänhet orsakas av ögon-droppar kan latanoprost lokalt leda till att ögonfransarna blir längre och tjockare och iris

nämna övergående sveda och otrevlig smak i munnen, men de hindrar sällan att läkemedlet används. Ätminstone som primärläkemedel lämpar sig preparatet inte för en patient vars hornhinneendotel fungerar dåligt. Nyligen har på marknaden utkommit ett ögondroppssuspension som innehåller brinzolamid. Till effekten skiljer sig inte preparatet väsentligt från dorzolamid. Verkan av de lokalt doserade kolsyreanhydras-inhibitorerna är i klass med betaxollets.

### $\alpha_2$ -adrenerga agonister

Klonidin var den första  $\alpha_2$ -adrenerga agonisten som användes vid behandlingen av glaukom. På grund av en rätt svag effekt och rikliga biverkningar har användningen av klonidin emellertid aldrig nått stor popularitet. För nyare  $\alpha_2$ -adrenerga agonisters del, apraklonidin och brimonidin, har man lyckats minska de systemiska biverkningarna kraftigt, då substanser inte så enkelt tränger genom blod-hjärnbarriären. Apraklonidin lämpar sig närmast dämpa de ögontrycksreaktioner som förekommer i samband med laserin-grepp och kirurgiska åtgärder (1 % endospipett) och som kortvarig tilläggsbehandling för patienter med kroniskt glaukom (0,5 % droppflaska). Långvarig användning av preparatet förhindras av snabbt utvecklad takyfyaxi och av att en allergi-reaktion är vanlig. Apraklonidinet ögontrycksreducerande verkan baserar sig på inhibition av bildandet av kammarvatten och, vid större doser, sannolikt också en sammandragning av blodkärlen i korioidean. Verkan är snabb, effektiv och kortvarig.

Brimonidin är den mest selektiva av  $\alpha_2$ -adrenergisterna. Dess verkan grundar sig delvis på en minskning av bildningen av kammarvatten i ciliarkroppen och delvis på en ökning av det uveosklerala avflödet vid långtidsbruk. Också brimonidinet verkan är snabb och relativt kortvarig. Maximieffekten är bättre än t.o.m. timolollets, men försvagas relativt snabbt så att den 12 timmar efter doseringen är tydligt svagare än timolollets. Jämfört med apraklonidin orsakar brimonidin läkemedelsallergi betydligt mer sällan. En biverkning som förekommer relativt

ofta i kliniskt arbete är torrhet i munnen. Brimonidin (liksom också apraklonidin) är kontraindicerat hos patienter som behandlas med monoaminooxidasinhibitorer eller läkemedel som påverkar den noradrenalin-överförda nervimpulstransmissionen (t.ex. tricykliska antidepressiva och mianserin).

### Adrenerga agonister

Dipivefrin, en adrenalinprodrug, är den enda representanten för denna grupp på Finlands läkemedelsmarknad. Dess popularitet har tydligt sjunkit under de senaste fem åren då de nya glaukomläkemedlen kommit ut på marknaden. En orsak till den sjunkande populariteten har också varit läkemedlets rätt dåliga effekt (särskilt i kombinationsbehandling), dess benägenhet att ge upphov till allergier och dess ogynnsamma verkan på eventuell senare utförd tryckkirurgi. Den ögontrycksreducerande effekten baserar sig på en ökning av det trabekulära avflödet.

### Kolinerga agonister

Pilokarpin har i redan mer än hundra år använts för behandling av ögontryckssjukdom. Dess verkan, liksom karbakolets, baserar sig på en ändring i kammarvinkelns struktur genom en sammandragning av ciliarmuskeln och därav orsakat ökat avflöde. Pilokarpinet är ett snabbt och kortverkande läkemedel. Dess trycksänkande effekt börjar redan ca 20 minuter efter doseringen och räcker ca 4–6 timmar. Pilokarpinet användning som primärläkemedel för ögontryckssjukdom rasade snabbt efter det att timolol kommit ut på marknaden. Användningen av pilokarpin begränsas av att det måste droppas ofta (3–4 ggr om dagen) och av de typiska och relativt vanliga lokala biverkningarna (myos som försvagar synförmågan, huvudvärk och, i synnerhet hos unga patienter, sammandragningar av ciliarmuskeln som orsakar växande närsynthet). Pilokarpin har de senaste åren närmast använts i kombinationspreparat, liksom också vid behandling av vissa former av glaukom (t.ex. trångvinkelglaukom).

### Kombinationspreparat

För att underlätta medicineringen har vissa läkemedelsfabriker på marknaden fört ut s.k. kombinationspreparat, där man i samma förpackning (flaska eller dospipett) har packat två olika läkemedel. I Finland används kombinationspreparat som innehåller timolol och pilokarpin samt timolol och dorzolamid. Dessutom kommer åtminstone ett kombinationspreparat som innehåller latanoprost och timolol att komma ut. Fördelarna med kombinationspreparat tar sig närmast uttryck i förbättrad följsamhet. Färre doseringsgångar minskar dessutom utsattheten för hjälpsubstanser i ögondropparna och risken för sammandragning av flaskorna. Priset för behandlingen är även förmånligare med kombinationspreparat. Kombinationspreparaten har tack vare dessa fördelar fått en stadig ställning vid behandling av glaukom.

### Individuell läkemedelsbehandling

De senaste åren har utvecklingen fört med sig länge saknade nya alternativ och möjligheter för behandlingen av glaukom. Nuförtiden är det lättare att skraddarsy en läkemedelsbehandling så att den blir så lämplig som möjligt för varje enskild patient. På grund av de många möjligheterna kan en läkemedelsbehandling också göras mycket invecklad och svår för patienten att följa. Också nu när nya alternativ står till buds är det skäl att följa sunt bondförnuft: Tänk på antalet flaskor och de gånger om dagen som du själv skulle vara färdig att droppa medicin i dina ögon är ut och är in! I stället för läkemedelsbehandling borde man tillräckligt tidigt vara redo att också överväga kirurgiska behandlingsalternativ.

# Sammandrag

Markku Pasanen

ÖVERLÄKÄRE

Farmakologiska avdelningen

Läkemedelsverket

## Arbete för läkemedelsutveckling och prekliniska toxicitetsundersökningar

### Varför undersöks läkemedel på djur?

Prekliniska toxicitetsundersökningar är nödvändiga för riskbedömning med tanke på patientsäkerheten. De skall alltid utföras före de kliniska undersökningarna av läkemedelssubstansen och i anslutning till ansökan om försäljningstillstånd för läkemedelspreparat. Utgående från undersökningar av den prekliniska farmako- och toxikodynamiken och -kinetiken kan man förutsäga hur den aktiva substansen beter sig hos människor. Alla nya läkemedelssubstanter och hjälpmedel skall utföras i djurförsöksmodeller som är relevanta för den aktuella frågeställningen. Längden av den prekliniska undersökningen beror på längden av behandlingsskedet vid den kliniska undersökningen och på den gällande användningsorsaken. Som regel skall det toxicitetsprov som föregår kliniska läkemedelsundersökningar vara längre än de kliniska undersökningar som utförs på människor. De viktigaste prekliniska anvisningarna finns på EMEA:s webbsajt, <http://dg3.eudra.org/eudralex/vol-3/home.htm#3b>.

### Det prekliniska materialet

Det prekliniska material som skall bifogas till ansökan om försäljningstillstånd innehåller förutom den traditionella provdjurstoxikologin alla undersökningsmodeller för farmako- och toxikodynamik och -kinetik vilkas korrekta användning alltid skall bedömas på nytt in casu. Jag anser

att resultatansvarstänkandet gällande tids- och penningåtgång inte, för dem som utvecklar läkemedel, gör "kreativ lättja" till en möjlighet för maximalt utnyttjande av prekliniska uppgifter för säkerhetsuppföljningen av den kliniska forskningen. En orsak till detta är den att kliniska undersökningar ofta inleds praktiskt taget samtidigt som vissa djurförsök. Av denna anledning kan informationsutbytet mellan de prekliniska och kliniska forskningsenheterna, som kan ligga t.o.m. på olika sidor av jordklotet, bli bristfälliga.

Riktigt utförda betjänar prekliniska undersökningar de kliniska undersökningarna vid kartläggningen av toxicitetsprofilen för den aktiva substansen, också efter det att försäljningstillstånd har beviljats. Man kan jämföra förekomsten av biverkningar som konstateras eller följs upp under den kliniska användningen med de prekliniska resultaten. Om däremot något toxicitetsområde har undersökts bristfälligt hos djur kan man inte i de kliniska undersökningarna skydda sig mot en biverkning som förblivit oupptäckt.

### "Fast track – high throughput"

Trots den snabba produktutvecklingen skall försäljningstillstånd för läkemedelsprodukter grunda sig på en medicinsk helhetsbedömning av relationen risk/nytta. Såväl läkemedelsutvecklarna som övervakningsmyndigheterna har hemfallit åt tänkesättet "fast track" i hopp om snabba ekonomiska förtjänster eller

vetenskaplig feedback, särskilt vad gäller biotekniska produkter och genterapi. I USA ledde en genöverförare, en adenovirusvektor, till en patients död i ett genterapiförsök. Vid utredningarna konstaterades ett flertal försummelser vid genomförandet av forskningsplanen och i den etiska och vetenskapliga bedömningen både på FDA- och forskarnivå. Dessutom hade den prekliniska dokumentationen redan visat att faran var uppenbar. Vill man inte tolka signalerna från den toxikologiska forskningen riktigt?

På den ovan framförda frågan har jag ofta stött i mitt utvärderingsarbete. En förutsättning för att inleda läkemedelsforskning i den kliniska fasen I (forskning med engångsdoser hos få friska frivilliga) och i fasen III (långvarig forskning med tusentals patienter) är en successivt växande toxikologisk kunskap. I en resultatinkriktad miljö får "skadliga" signaler i anslutning till patientsäkerheten tydligt mindre uppmärksamhet än fynd av "high throughput"-karaktär som understöder och påskyndar produktframställningen. Det faktum att anvisningarna inte efterföljs orsakar å sin sida luckor i den toxikologiska utredningen. Så kan t.ex. försöksdjurs syn förbli oundersökt med hänvisning till dokumentering av annat jämförbart material, ofta på felaktiga grunder. Försummelsen kan leda till att patienten förlorar synen.

Den kliniska forskarens ansvar är stort. På forskarens axlar vilar det etiska och vetenskapliga genom-

förändret av hela forskningsprogrammet – också frågan om med vilken toxikologisk faktamängd han eller hon är färdig att starta forskningen (har det prekliniska materialet levererats för bedömning och godkännande av en forskare) och vad som berättas för patienten om ämnets risker eller biverkningar.

## Bioteknologi

I säkerhetsmaterialet för bioteknologiskt producerade människoproteiner (t.ex. humaninsulin) och -peptider krävs inte karcinogenitetsförsök på djur om inte produkten verkar direkt på cellfördelningen. För dessa produkters del bestäms det prekliniska materialets omfattning och nivå i första hand av kvaliteten på produkten och de metoder som använts vid produktionen. Särskilt vad gäller bioteknologiska produkter hänvisas det ofta till att det inte existerar lämpliga försöksdjursmodeller, vilket beklagligtvis ofta är sant. Så används t.ex. vid undersökning av sällsynta sjukdomar ofta knock-out organismer eller transgena djurmodeller som utvecklats för ifrågasvarande projekt. Härvid har man redan ingripit i djurets naturliga homeostasis och resultatet kan alltså inte längre helt återföras på ifrågasvarande djurart eller människor. Att avlägsna en viss gen från djuret garanterar inte att den sjukdom som studeras skulle uppkomma och framskrida i djurmodellen på samma sätt som hos människor.

Så har t.ex. ett omfattande internationellt projekt, som utreder användningen av genmanipulerade djur för att göra den toxikologiska evalueringen av karcinogena ämnen snabbare, förlängts och blivit mer komplicerat från år till år. Målet var att förkorta den undersökningstid som används för att konstatera ämnen som medför risk för cancer från en två år lång karcinogenitetsundersökning på försöksdjur till ett snabbtest på sex månader. I praktiken har man i projektet redan kommit fram till märkbart längre forskningstider. Trots det är den s.k. positiv- och negativlistan för kända märkörer fortfarande oklar. Den totala nyttan minskas också av det höga anskaffningspriset på genmanipulerade försöksdjur. Faktorer som ger

upphov till bekymmer i samband med genterapi är bl.a. det överförda genomets farmakokinetik och varaktighet i målvävnaden.

## GLP

Den prekliniska forskningen i anslutning till patientsäkerheten skall utföras på GLP-nivå (Good Laboratory Practice). Däremot garanterar inte GLP-anvisningarna att forskningen ligger på hög vetenskaplig nivå, utan GLP-status är enbart en bekräftelse på det sätt på vilket undersökningen har utförts. I den akademiska världen har man under de senaste åren stött på förfälskning av forskningsresultat och uppdiktade rapporter. Beklagligtvis finns det också inom läkemedelsutvecklingen exempel på motsvarande fenomen. I detta avseende är GLP-status och hela evalueringen av den prekliniska forskningen en utmaning både för projekten för utveckling av läkemedel och för övervakningsmyndigheterna.

## Förutsägbarhet och praktisk betydelse av toxikologisk forskning

Under de senaste åren har läkemedelspreparat dragits från marknaden strax efter det att försäljningstillstånd har beviljats på grund av överraskande biverkningar. Detta kan vara en följd av ett alltför snabbt utvecklingsprogram och en underskattning av riskidentifieringen under utvecklingsarbetet. I vissa fall har det prekliniska materialet evaluerats på nytt. Härvid har det framgått att biverkningar som uppträder på idiosynkratisk nivå (allvarlig biverkning, t.ex. leverskada eller anafylaktisk reaktion, som förekommer utan preliminära symtom hos ytterst få människor) inte kunde förutses vid användningen av traditionella gnagarmodeller. Däremot skulle man i vissa fall inte ha varit tvungen att helt avlägsna produkten från marknaden om all information hade utnyttjats riktigt, om produktresuméerna hade begränsats också i enlighet med de prekliniska undersökningarna och om marknadsföringen hade riktats på rätt sätt. I dessa fall är det omotiverat att på marknadskrafternas villkor hålla inne med preklinisk information inom läkeme-

delsutvecklingen. En tillräckligt snävt begränsad produktresumé är alltid en fördel då det gäller en produkt med en ny verkningsmekanism. Härvid kan en noggrant styrd användning på ett kontrollerat sätt öka informationen om molekylerna och ge ämnet "en ny möjlighet".

## Prekliniska fakta i läkemedelsinformationen

I produktresuméerna för läkemedelspreparaten har informationen om den prekliniska forskningen samlats i självständiga stycken enbart på två ställen; 4.6 *Graviditet och amning* och 5.3 *Preklinisk information om säkerheten*. I dessa stycken berättas kort om de biverkningar som konstaterats kvalitativt prekliniskt. I detta sammanhang kan den läkare som ordinerar läkemedlet inte se den information som eventuellt har styrts det kliniska forskningsprogrammet och påverkat bedömningen av den totala risken. Denna del av den prekliniska forskningen kommer ibland fram under rubrikerna 4.4 *Varningar* och 4.5 *Interaktion med andra läkemedel* och i styckena 5.1 *Farmakodynamik* och 5.2 *Farmakokinetik*. Med beaktande av dessa är den verkliga betydelsen av den prekliniska forskningen då läkemedels säkerheten definieras märkbart större än vad den traditionella uppdelningen på preklinisk och klinisk forskning låter indikerar.

## Litteratur

<http://dg3.eudra.ord/eudralex/vol-3/home.htm#3b>.



Anu Sikiö

LÄKARE SOM SPECIALISERAR SIG I INVÄRTES MEDICIN

Marjatta Sinisalo

KLINISK HEMATOLOG, AVDELNINGSLÄKARE

Tammerfors universitetssjukhus

Om biverkningar

## Neutropenier orsakade av läkemedel

*Neutropeni är en av de vanligaste biverkningarna orsakade av läkemedel. Väldigt många läkemedel kan orsaka neutropeni. Oftast är den ett lindrigt, slumpmässigt fynd utan symtom. Allvarliga och letala blodbiverkningar är till all lycka sällsynta.*

På grund av sin verkningsmekanism orsakar en del läkemedel neutropeni för alla som använder dem. Neutropeni är beroende av dos. Till denna grupp hör cytostatika samt bl.a. alfa- och betainterferoner. På grund av läkemedlet sjunker produktionen av neutrofiler i benmärgen. Ofta åtföljs fenomenet av lindrig anemi och trombocytopeni. Neutropeni uppträder oftast 8–14 dygn efter dosering med läkemedlet och tillståndet korrigeras i allmänhet på en knapp vecka. Vid en ny exponering för läkemedlet uppstår neutropeni i stora drag efter samma tid som vid den första exponeringen.

Det finns en mycket stor mängd läkemedel som orsakar neutropeni sporadiskt och idiosynkratiskt. Neutropeni uppstår bara hos en liten del av de patienter som använder läkemedlet och i allmänhet är den inte dosberoende. Den uppstår i allmänhet plötsligt och är snabbare och häftigare vid ny exponering för läkemedlet. Neutropeni korrigeras i allmänhet inom 7–14 dygn efter att läkemedlet har satts ut; vid humoral reaktion kan situationen korrigeras redan inom några dygn, medan tillståndet vid svåra benmargsskador kan räcka t.o.m. flera veckor. Verkningsmekanismerna för de olika läkemedlen är dåligt kända, men sannolikt är den vanligaste mekanismen en av läkemedlet eller dess metabolit

orsakad immunologisk reaktion som riktar sig antingen mot cirkulerande neutrofiler eller benmärgens stamceller. Kvinnor och äldre är mer utsatta för neutropeni på grund av läkemedel. Uppenbarligen är också genetiska faktorer av betydelse för vem som får neutropeni orsakad av läkemedel.

### Läkemedel som sporadiskt orsakar neutropeni

Psykofarmaka, särskilt klozapin, mianserin och fentiazinerna kan orsaka neutropeni. Neutropeni har anmälts till Läkemedelsverkets biverkningsregister också för mirtazapin, fluoxetin och olanzapin. Risken för neutropeni i samband med klozapin är mycket väl känd och uppföljningen av blodbilden genomförs mycket täckande. Därför har inga dödsfall i samband med klozapin förekommit på snart tio år.

Många antiinflammatoriska analgetika och reumaläkemedel orsakar neutropeni. Aminofenazon och fenybutazon gav i tiden mycket ofta upphov till neutropeni, men de används inte längre. Neutropeni kan emellertid också förknippas med prostaglandininhistorer. Bland reumaläkemedlen förknippas neutropeni närmast med användning av penicillamin, sulfasalazin och guld.

I gruppen mikrobläkemedel har

neutropeni förknippats åtminstone med sulfonamid, sulfatrimetoprim, kloramfenikol, betalaktamantibioter, nitrofurantoin och metronidazol. Enstaka anmälningar har lämnats in också om kinolonerna men kopplingen med läkemedlet har förblivit osäker. I synnerhet då det gäller kefalosporinerna är läkemedelsdosen och behandlingstiden av betydelse för uppkomsten av neutropeni. Ofta förknippas neutropeni uttryckligen med stora doser och långvarig behandling.

Av epilepsiläkemedlen förknippas särskilt fenytoin och karbamazepin med neutropeni. Enstaka fall av neutropeni har anmälts också i samband med användning av nyare epilepsiläkemedel (oxkarbazepin, lamotrigin), men sambandet med läkemedlet är osäkert.

Neutropenirisk föreligger vid användningen av alla tyreostater. Vid användning av orala diabetesläkemedel förknippas risken särskilt med användning av sulfonylureider.

Dessutom måste man komma ihåg möjligheten för neutropeni i samband med användningen av antihistaminer och H<sub>2</sub>-blockerare. Av de läkemedel som förorsakar enstaka fall av neutropeni måste dessutom allopurinol, tiaziddiuretika och tiklopidin nämnas.

## Anmälda fall i Finland under åren 1996–2000

Under åren 1996–2000 har det inkommit 289 anmälningar till biverkningsregister i Finland om leukocytbiverkningar på grund av olika läkemedel. I registret avses med agranulocytos en granulocytosmängd som underskrider  $0,5 \times 10^9/l$ , med granulocytopeni en granulocytmängd på  $0,5\text{--}1,5 \times 10^9/l$  och med leukopeni en leukocytmängd på  $3,0\text{--}3,5 \times 10^9/l$ .

Klart mest anmälningar har lämnats in om klozapin, 115 st. Av dessa har inte en enda varit fatal. Näst mest anmälningar har gjorts om mianserin, 23 st., sulfasalazin, 16 st., karbimazol, 13 st., sulfatrimetoprim, 13 st., och en kombination av metamizol-pitofenon (Litalgin), 9 st. De fall som lett till döden eller medverkat till den var 11 st. De anslöt sig till följande läkemedel: tre fall till metotrexat, två fall till metamizol och allopurinol och ett fall var till mianserin, karbimazol, docetaxel och infliximab. Under hela 1990-talet har det förekommit något under 30 fall av läkemedelsorsakade blodbiverkningar som lett till döden eller medverkat till den.

Sannolikt är anmälda fall bara toppen på isberget; lindriga fall av neutropeni förblir säkert oftast oanmälda. Klinikernas vaksamhet är emellertid av stor betydelse i synnerhet i det skede då ett nytt läkemedel kommer ut på marknaden.

## Fenylpropanolamin och hjärnblödningar

Förenta Staternas läkemedelsövervakningsmyndighet FDA meddelade i början av november år 2000 att den ämnar vidta åtgärder för att från USA:s marknad dra bort alla läkemedelspreparat som innehåller fenylpropanolamin. Dessa läkemedel har i Förenta Staterna använts utan recept mot snuva och hosta och för bantning.

FDA:s beslut grundar sig på fakta som framkommit vid den s.k. Yale-studien (Kernan et al., 2000). I denna fallstudie med kontrollgrupper iakttoes en i betydande grad förhöjd risk för hjärnblödning (standard riskförhållande 16,58; 95 % konfidensintervall 1,51–182,21) hos kvinnor som hade använt fenylpropanolamin för bantning. Resultatet baserar sig på sex fall bland 702 hjärnblödningspatienter (i kontrollgruppen ingick 1 376 personer som inte hade haft hjärnblödning). I undersökningen iakttoes inte en förhöjd risk för hjärnblödning då fenylpropanolamin användes som läkemedel vid snuva och hosta (standard riskförhållande 1,23; 95 % konfidensintervall 0,68–2,24).

Det finns flera olika förklaringar till fyndet. Fenylpropanolamin är ett sympatomimetikum som beroende på dosen höjer blodtrycket (Graf et al., 1999) och sålunda gör patienten mottaglig för hjärnblödning. Man vet däremot också att övervikt relativt ofta förknippas med förhöjt blodtryck och andra riskfaktorer som kan förklara fynden. Man bör också beakta att fenylpropanolamin inte i samma undersökning förknippades med ökad risk för hjärnblödning då den användes som host- och snuvmedel.

Det är fråga om den första epidemiologiska studien vid vilken fenylpropanolamin har förknippats med förhöjd risk för hjärnblödning. Tidigare har en epidemiologisk undersökning publicerats (Jick et al., 1984) där man inte kunde påvisa motsvarande koppling. Dessutom har det publicerats fallserier (t.ex. Lake et al., 1990) om hjärnblödningar som drabbat användare av fenylpropanolamin, men då det är fråga om mycket allmänt använda läkemedel är det problematiskt att visa kausalitet med dylika fall.

I Finland har fenylpropanolamin varit i bruk som receptmedicin ända sedan 1960-talet och i detta nu finns det fem receptmediciner som innehåller ämnet. Fyra är kombinationspreparat med antingen antihistaminer (*Lumerin*, *Rinomar*, *Tinaroc-Combi*) eller med hostmedicin (*Dimetane Expect*). Snuvmedicinen *Rinexin* innehåller enbart fenylpropanolamin. Bantningsmedel som innehåller fenylpropanolamin säljs inte i Finland.

Till Läkemedelsverket har inte inkommit en enda anmälan om hjärnblödning i anslutning till preparat som innehåller fenylpropanolamin.

Användningen av receptmediciner med fenylpropanolamin mot snuva och hosta kan enligt den godkända produktinformationen fortfarande anses riskfri. Försiktighet skall emellertid iakttas vid ordination av läkemedel som innehåller fenylpropanolamin till patienter med förhöjt blodtryck. Produktresuméerna och bipacksedlarna för läkemedel som innehåller fenylpropanolamin kommer i framtiden att preciseras till dessa delar.

### Litteratur

Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-1832

Graf P, Toll K, Palm J, Hallen H: Effects of sustained-release oral phenylpropanolamine on the nasal mucosa of healthy subjects. *Acta Otolaryngol* 1999;119:837-842

Jick H, Aselton P, Hunter JR: Phenylpropanolamine and cerebral hemorrhage. *Lancet* 1984;1:1017

Lake CR, Gallant S, Masson E, Miller P: Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine: a review of 142 case reports. *Am J Med* 1990;89:195-208

Erkki Palva

JARKKO IHALAINEN

ÖVERLÄKARE

Enheten för medicintekniska produkter  
Läkemedelsverket

Om medicintekniska produkter

## Anvisning för registrering av produkter avsedda för klinisk laboratoriediagnostik

Författningarna gällande medicintekniska produkter ändrades i Finland år 2000 när EU:s direktiv om *in vitro* diagnostik trädde i kraft. Den största delen av uppdateringarna i författningarna gäller tillverkare och marknadsföring av produkter, men man preciserade också hälsovårdsenheternas ansvar vid behandlingen av risksituationer, underhållet av produkter och bruksanvisningar.

Med *in vitro* diagnostik avses undersökning av kliniska kemiprover, mikrobiologiska, genetiska, patologiska och farmakologiska prov från människa i diagnostiskt eller behandlingssyfte. Produkter definieras i detta sammanhang förutom som mätinstrument också som reagenser, "kitter" och kalibreringsmaterial som är väsentliga med tanke på testernas prestanda. Fysiologiska mätinstrument av livsfunktionerna och radiologisk bildgivande utrustning m.m. faller inte under definitionen *in vitro* diagnostik.

Laboratorieutrustningar, -reagens och apparater för vilka producenten inte anmäler diagnostisk användning hör i allmänhet inte under författningarna för medicintekniska produkter. På dem tillämpas kraven i direktiven om maskiner, elsäkerhet m.fl. En ändamålsenlig användning av en dylik apparat i diagnostiskt syfte vilar på den yrkesmässiga användarens ansvar. Om en professionella användares förpliktelser stadgas t.ex. i lagen om produkter och utrustning för hälso- och sjukvård 1505/94, ändrad 345/2000, paragraf 11–13.

### Nya blanketter för CE-produktregistrering

En av de tydligaste förändringarna vid övergången till de nya författningarna gäller produktregisterpraxis. För det nya registreringsförfarandet krävs mera information om produkten än tidigare. Det nya förfarandet gäller produkter, avsedda för klinisk laboratoriediagnostik, som CE-märkta släpps ut på den europeiska gemensamma marknaden. Också den provning i en klinisk miljö (s.k. bedömning av prestanda) som ansluter sig till slutskedet i utvecklingen av dessa produkter kräver att produktregisteranmälan lämnas in. Registrering av en IVD-produkt på Läkemedelsverket görs som anmälan utan bedömning av formella produkt dokument och en registreringsavgift.

Registreringsplikt för CE-märkta diagnostiska produkter har tillverkare eller en auktoriserad representant som utsetts av producenten speciellt för EES-området. Minutförsäljning av den produkten i Finland som är CE-märkt enligt direktivet gällande denna fråga, behövs inte produktregisteranmälan. Hälsovårdsenheternas tillverkning av diagnostiska metoder och material för eget bruk faller inte under anmälningsplikten. Gällande utrustning avsedd för lek-mäns hembruk ingår vissa utvidgningar i anmälningsförfarandet, bl.a. skall bruksanvisningarna sändas till Läkemedelsverket.

För registrering av produkter enligt gemenskapsstadganden har en inhemsk registreringsblankett gjorts upp (blankett anvisning 1/2000) utgående från en sameuropeisk mo-

dell. Blanketten bifogas inte som en tryckt bilaga till anvisningen, emedan utvecklingsarbetet på den gemensamma europeiska produktregistreringsdatabasen är på hälft och det kan komma ändringar i blanketten. Anvisningen är i kraft 1.1.2001–31.12.2005.

### Övergångstidens praxis

Övergångstiden innan de nya författningarna träder i kraft är mycket lång: för tillverkning och marknadsföring till år 2003. Övergångstiden för minuthandeln och ibruktagning räcker till år 2005. Under övergångstiden kan det på marknaden tillfälligt komma in *in vitro* diagnostiska produkter också enligt den tidigare nationella lagstiftningen. Registreringen av dessa produkter och på marknaden förefintliga produkter utan CE-märkning sker på de blanketter som avses i det tidigare produktregistreringsanvisning 1/1995 från Läkemedelsverket. Den noggrannhet med vilken produktuppgifterna anmäls är lägre än i förfarandet enligt gemenskapsstadgandena. Anmälningsplikten enligt det nationella förfarandet gäller förutom tillverkaren också import till Finland. Den nya anvisningen 1/2000 förutsätter inte förnyelse av tidigare utförda och uppdaterade nationella produktregisteranmälningar.

*Enheten för medicintekniska produkter svarar på frågor och sänder anvisningar då det gäller registrering av medicintekniska produkter på skriftligt begäran, per telefon (09) 47 33 4242 eller per e-post laiterekisteri@nam.fi.*

Översättning Mona Martin