



Läkelaitos aloitti lääkevalmistetietojen julkaisemisen 3 Haitalliset lääkkeet raskauden ja imetyksen aikana 4 Norlevo-jälkiehkäisyvalmiste itsehoitoon 6 Imatinibi 9 Havaintoja haittavaikutusrekisteristä vuodelta 2001 11 Tulehduskipulääke nimesulidille myyntikielto 13 Laihdutuslääke sibutramiinin myyntilupa peruutettiin toistaiseksi Italiassa 13 Myrkytysten epidemiologiaa ja hoito lääkehiilellä, mahahuuhtelulla sekä suolihuuhtelulla 14 Läkelautakunnan ja eläinlääkelautakunnan uusi rooli 16 Tietoa tuotevirheistä 17 Valmisteyhteenvedot ja pakkausselosteet kotisivuilla 19 Rohdosvalmisteet ja antikoagulanttihoito 21 Ilmoitetut vaaratilanteet vuonna 2001 22 Lääkkeiden valmistuksessa käytettäviä vesilaatuja koskeva ohje 26 Varoittavia esimerkkejä rohdostuotteista 26 Läkemedelsverket började publicera godkänd produktinformation 27 Skadliga läkemedel under graviditet och amning 28 Norlevo postcoitalt antikonceptionspreparat receptfritt 30 Iakttagelser från biverkningsregistret år 2001 32 National Agency for Medicines launches product information on pharmaceuticals 34 Categorically risky drugs to be avoided during

2.2002

10. vuosikerta
10 årgången
10th Annual volume

Sammandrag

Ledare

- Hannes Wahlroos 27 Läkemedelsverket började publicera godkänd produktinformation
- Heli Malm 28 Skadliga läkemedel under graviditet och amning
- Kimmo Malminiemi 30 Norlevo postcoitalt antikonceptionspreparat receptfritt

Om biverkningar

- Marja-Leena Nurminen | Leena Sommarberg .. 32 Iakttagelser från biverkningsregistret år 2001

Summary

Editorial

- Hannes Wahlroos 34 National Agency for Medicines launches product information on pharmaceuticals
- Heli Malm 35 Categorically risky drugs to be avoided during pregnancy and lactation

ADR News

- Marja-Leena Nurminen | Leena Sommarberg .. 37 Reports received by the ADR register in 2001
- Ari Kiskonen | Eeva Leinonen 39 Information on product defects

41 Läkkelaitoksen päätöksiä

Hannes Wahlroos
GENERALDIREKTÖR
Läkemedelsverket

Läkemedelsverket började publicera godkänd produktinformation om läkemedel

Läkemedelsinformationens objektivitet, aktualitet, tillgänglighet och öppenhet är kriterier med vilka man mäter nivån på läkemedelsinformation. Att styra informationen om läkemedel har blivit en viktig förutsättning för att läkemedelsbehandlingen skall lyckas. Hälsovårdspersonalens och konsumenternas behov av tillgänglig vederhäftig läkemedelsinformation har blivit allt viktigare för läkemedelspolitiken inom Europeiska unionen och dess medlemsstater. Läkemedelsverket vill i Finland svara på denna efterfrågan med en ny service som också internationellt sett ligger på hög nivå.

På Läkemedelsverkets www-sidor (www.nam.fi), som har öppnats i omarbetad form, står de godkända produktresuméerna och bipacksedlarna för läkemedelspreparat som fått försäljningstillstånd i Finland till förfogande för alla de personer som är intresserade av läkemedelsinformation. Motsvarande uppgifter om läkemedelspreparat som har godkänts genom EU:s centraliserade förfarande för försäljningstillstånd kan läsas via länkar på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) www-sida (www.emea.eu.int/).

Läkemedelsverkets service täcker i första skedet ungefär hälften av alla godkända läkemedelsprodukter, d.v.s. ca 2 000. Den service som erbjuds har föregåtts av ett utmanande projekt, där man överfört produktresuméerna och bipacksedlarna från pappersform till elektronisk form innan de publicerades. Läkemedelsverkets service innehåller också nyttiga sökmöjligheter. Arbetet med överföringen har föregåtts av ett intimt samarbete mellan läkemedelsindustrin och Läkemedelsverket. Det är klart att projektet också har fungerat som banbrytande träning som främjar ett mer omfattande elektroniskt utbyte mellan myndigheten och industrin.

Produktresumén för en läkemedelsprodukt (*Summary of Product Characteristics, SPC*) är det viktigaste offentliga dokumentet med tanke på slutresultatet av läkemedelsövervakningen. I resumén har komprimerats den relevanta informationen om kvalitet, effekt och säkerhet som har samlats vid den vetenskapliga bedömningen. Innehållet i resumén binder läkemedelsindustrin i all information om och marknadsföring av läkemedelsprodukten. Hälsovårdspersonalen, främst läkarna, skall lätt och tillförlitligt kunna studera de senast godkända, aktuella produktresuméerna. Ändringar krävs och godkänns i texten nästan dagligen, så det har funnits en stor

efterfrågan på aktuell information. SPC innehåller bl.a. de väsentliga kliniska uppgifterna om godkända indikationer för läkemedelsprodukten, om dosering, varningar, biverkningar och interaktioner.

Bipacksedeln för ett läkemedelspreparat (*Patient Information Leaflet, PIL*) är en skriftlig anvisning avsedd för läkemedelsanvändaren. Den ingår i läkemedelsförpackningen. I den har man samlat de viktigaste uppgifterna om en riktig och trygg användning av läkemedlet. Som vi vet tappas bipacksedeln lätt bort och det är i ett senare skede svårt att finna den information som behövs. Nu står en service med riktig information till buds för var och en som behöver den eller som är intresserad av den. Det är också lätt för läkarna att granska vilken information läkemedelsanvändaren får om det läkemedel som han eller hon har ordinerats.

Både produktresuméerna och bipacksedlarna publiceras vad innehållet gäller i den form som fastställts i beslutet om försäljningstillstånd eller i en ändring av beslutet. Produktresuméerna har sparats i form av en databas som möjliggör mångsidiga söktåtgärder i nätservicen. Bipacksedlarna publiceras som sådana, i "autentisk form" som pdf-filer, varför det kan förekomma skillnader i kvalitet och läsbarhet.

Målet för Läkemedelsverket är att få informationen om läkemedelsprodukter att så snabbt som möjligt täcka alla läkemedelspreparat och att uppdateringen av den information som nu ingår i databasen sker smidigt och utan dröjsmål. För att detta skall lyckas är det naturligtvis viktigt att läkemedelsindustrin stöder projektet, d.v.s. övergår till att för detta ändamål använda elektroniska dokument som har uppgjorts enligt anvisningar. Jag tror att läkemedelsindustrin har stort intresse för detta. Det är ju frågan om produkter som läkemedelsföretagen marknadsför. Att publicera felfria uppgifter om dessa produkter på Läkemedelsverkets sidor tillsammans med konkurrenternas produktuppgifter torde vara viktigt för varje företag.

Den nya utmanande servicen har i sig varit en inlärningsprocess både med tanke på datatekniken och på innehållet. Läkemedelsverket hoppas på konstruktiv respons från alla som har studerat servicen och nya idéer för att utveckla arbetet med att informera om läkemedel.

Sammandrag

Heli Malm

SPECIALIST I KVINNOSJUKDOMAR

Teratologiska informationstjänsten

Väestöliitto

Telefontjänsten (09 64 17 16) vardagar kl. 9-11

Skadliga läkemedel under graviditet och amning

Användning av läkemedel under graviditet innebär en speciell situation: moderns sjukdom måste behandlas men fostret får inte ta skada av läkemedelsbehandlingen. En bra grundregel är att försöka välja ett läkemedel om vars användning under graviditet man redan har erfarenhet samt försöka undvika samverkan av flera läkemedel. Man skall försöka hålla läkemedelsdosen så låg som behandlingen av moderns sjukdom tillåter. I mån av möjlighet skall man försöka dela upp dosen på flera dygnsdoser för att undvika toxiska topphalter.

Graviditet

Efter fosterskadorna orsakade av talidomid har man forskat mycket i effekten av läkemedel på graviditet och fostret. Ett flertal problem förknippas emellertid fortfarande med användningen av läkemedel under en graviditet. Informationen om biverkningar på människan är för flera läkemedels del fortfarande alltför liten för en tillförlitlig bedömning av riskerna för fostret. Dessutom tas fortgående nya läkemedel i bruk, där säkerhetsklassificeringarna för användning under graviditet baserar sig enbart på djurexperimentella undersökningar.

Vid en normal graviditet utan några särskilda riskfaktorer är risken ca 3 % att något avvikande konstateras hos barnet. Av alla utvecklingsstörningar bedömer man emellertid att bara någon procent anknyter till läkemedelsanvändning. Nästan alla läkemedel tränger genom placentan och överförs till fostret. Läkemedelsbiverkningarna kan förutom missbildningar ta sig uttryck i t.ex. missfall, långsam tillväxt, fosterdöd eller problem som framträder senare (t.ex. inlärningssvårigheter, ökad cancerrisk). I Tabell 1 räknas de läkemedel upp som man vet att kan orsaka fosterskador hos människan.

Amning

Nästan alla läkemedel passerar över i bröstmjölken. I allmänhet förblir emellertid halten i mjölken mycket låg, och den läkemedelsdos som barnet får via bröstmjölken är kliniskt sett obetydlig. Det finns emellertid undantag. I Tabell 2 presenteras läkemedel som man vet eller misstänker att förorsakar problem under amningstiden. Kunskap baserad på forskning om hur läkemedlen transporteras till mjölken föreligger inte på långt när för alla läkemedel. Vid planeringen av amningen skall man

följa samma allmänna principer som under graviditeten. Läkemedel som i små mängder binder sig vid plasma-proteinerna transporteras också till mjölken. Läkemedel med lång halveringstid (eller aktiva metaboliter) kan vid regelbunden exponering samlas i barnet. En speciell grupp bildas av prematurer, hos vilka läkemedelsmetabolismen ännu inte har utvecklats och elimineringen av läkemedel är långsammare. I många situationer kan det vara motiverat att ordna med uppföljning av barnet.

Ytterligare information om skadliga biverkningar av läkemedel under graviditet och amning får man från den teratologiska informationstjänsten som Väestöliitto erbjuder.

Litteratur

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

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

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

Tabell 2. Exempel på läkemedel som utgör problem under amning.

Bör inte användas

Radioaktiva ämnen
Cellhämmare och cytostatika
Dopaminagonister (hinder för mjölkproduktionen)
Narkotika

Rekommenderas inte

Litium
Immunosuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, azatioprin)
Barbiturater
Långverkande bensodiazepiner
Syntetiska A-vitaminderivat
Amiodaron (jod)
Guld

Försiktighet skall följas

Läkemedel som påverkar centrala nervsystemet
Nya epilepsiläkemedel och etosuximid
Tyreostater
Fluorokinolonantibiotika
Tetracykliner
Kloramfenikol (systemisk medicinering)
Nya läkemedel

Tabell 1. Läkemedelssubstanser som är skadliga för ett foster.

LÄKEMEDEL	FOSTERSKADA	ATT BEAKTA
Läkemedel som påverkar reninangiotensinsystemet (ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister)	Störning i utvecklingen av njurkanalerna, minskat fostervatten, bestående njurskador och fosterdöd har beskrivits. Störning i utvecklingen av skallbenen.	Risken anknyter sig till användning under 2 och 3 trimestern. Läkemedelsbehandlingen måste bytas ut senast när graviditeten konstateras.
Derivat av vitamin A (akne- och psoriasisläkemedel, isotretinoin och acitretin)	Svåra missbildningar av flera organ (hjärta, centrala nervsystemet m.m.) hos hela 25 % efter exponering i början av graviditeten. Försenad utveckling.	Begränsning av användningen, övervakning av användningen. Patienten informeras noggrant. Tillförlitlig prevention ombesörjs. Läkemedlen bevaras länge i kroppen (acitretin t.o.m. flera år)
Aminoglykosider	Potentiell ototoxicitet.	Risken gäller parenteral användning.
Androgener	Maskulinisering av ett flickfoster.	Risk föreligger om användningen fortsätter från 8 graviditetsveckan framåt.
Dietylstilbestrol	Ökad cancerrisk hos avkomman (cancer i stratum lucidum i vagina).	Inte längre i bruk.
Epilepsiläkemedel (valproat, fenytoin, karbamazepin)	Ökade teratogena risker; missbildningar i många organ, (valproat, karbamazepin: risk för tillslutning av neuralröret 1–2 %). Försenad utveckling.	Planering av graviditet. Att inte behandla epilepsi är en större risk för fostret än medicinerig. Eventuell ärftlig benägenhet för risk för fosterskada. Folsyre tillägg rekommenderas (0,4 mg) redan vid planering av graviditet, genom hela första trimestern. Morfologisk ultraljudsundersökning, bestämning av AFP.
Etanol	Skada på centrala nervsystemet, långsam tillväxt, missbildningar, missfall.	Skadligt under hela graviditeten.
Flukonazol (?)	Missbildningar i många organ (störningar i utvecklingen av benstommen, läppspalt, hjärtfel)?	En eventuell risk vid stora doser som används vid behandlingen av systemisk mykos.
Narkotika	Barnet föds som prematur, blödningar, infektioner, missbildningar, avvänjningssymtom hos den nyfödda.	Skadliga genom hela graviditeten.
Litium	Risk för hjärtmissbildningar 1–2 % (risk för svår Ebsteins anomali, risken < 0,1 %)	Morfologisk ultraljudsundersökning av fostrets hjärta vecka 18–20 efter exponering under början av graviditeten.
Misoprostol (magsårsläkemedel, används dessutom vid medicinskt avbrytande av havandeskap)	Orsakar missfall, kan öka risken för missbildningar (utvecklingen av extremiteterna, skador på kranialnervskärnan).	På marknaden finns antiinflammatoriskt analgetikum, där misoprostol ingår för att förebygga magsymtom. Skadligt under hela graviditeten.
Cellhämmare och cytostatika	Missbildningar i många organ, missfall, långsam tillväxt.	Efter det att läkemedelsbehandlingen satts ut skall karens iakttas (också behandling av fadern) tills graviditeten påbörjas.
Talidomid	Missbildningar i många organ, delvis eller fullständig avsaknad av extremiteter, ögon- och öronanomalier, anomalier i njurar och urinvägar. Risk för missfall efter utsatthet i början av graviditeten 40 %, för allvarliga missbildningar 25 %.	Nya indikationer (spetälska, autoimmuna sjukdomar, metastatisk cancer, sekundära symtom till AIDS). Huvudsakligen på provningsstadiet, används t.ex. i USA på speciella indikationer. Noggrann övervakning nödvändig vid användning av läkemedlet.
Tetracyclin	Störningar i utvecklingen av tandemalj, samlas i benstommen.	Risk från 16 graviditetsveckan framåt.
Antiinflammatoriska analgetika	Skadlig effekt på fostrets njurverksamhet och blodomlopp (bestående njurskador beskrivna för användning av nimesulid och indometacin i slutet av graviditeten, för tidig tillslutning av shuntkanalen).	Skadliga under sista trimestern; paracetamol kan användas under graviditetens alla skeden.
Varfarin	Störningar i utvecklingen av ben och brosk, blödningar hos fostret.	Läkemedelsbehandlingen skall bytas ut så fort som graviditeten konstateras.

NorLevo postcoitalt antikonnptionspreparat receptfritt

NorLevo innehåller 750 µg levonorgestrel. Preparatet likadant som det ursprungliga preparatet Postinor. Det tredje postcoitala antikonnptionspreparatet på marknaden, Neo-Primovlar, innehåller 50 µg etinylestradiol och 250 µg levonorgestrel, i förpackning av fyra tabletter. Den indikationen för alla tre preparat är brådskande postcoital antikonnption (72 timmar efter coitus).

NorLevo fick i maj 2000 försäljningstillstånd som receptmedicin i Finland. I juni 2001 sökte innehavaren av försäljningstillståndet rätt att överföra läkemedlet till receptfri försäljning i Finland. NorLevo säljs som egenvårdspreparat i England, Frankrike, Sverige, Norge och Danmark. Läkemedelsverket beviljade NorLevo receptfrihet 1/2002. Produkten torde komma i handeln i egenvårdsförpackning i maj 2002.

Effekt

Sannolikheten för att en frisk köns mogen kvinna blir gravid under regelbundet könsumgänge är 6–9 % i månaden. Då NorLevo används är graviditetsincidensen 2–3 %. Produktresumé uppger 85 % som genomsnittlig preventiv effekt. Detta torde vara en överskattning eftersom man i de flesta kliniska prövningar inte har beaktat de s.k. "säkra dagarna". Enligt en klinisk expertrapport är den preventiva effekten hos NorLevo i genomsnitt 74 % (55–94 %). Enligt kliniska prövningar är den preventiva effekten 95 % om hela den postcoitala antikonnptionen utförs inom 24 timmar efter samlaget, 85 % vid 24–48 timmar och 58 % vid 48–72 timmar efter samlaget (Piaggio 1999). Postcoital antikonnption kräver intag av två tabletter med 12 timmars mellanrum. För att nå en effekt av 95 % skall den första tabletten således tas inom 12 timmar efter samlaget. Vid riktig användning av kombinerade preventivmedel är sannolikheten att bli gravid under en månads tid ca 1/10 000. Att använda

postcoitala antikonnptionsprodukter är således i genomsnitt minst 100 gånger osäkrare än ett regelbundet taget preventivpiller.

Omfattande kontrollerade kliniska prövningar har inte utförts med NorLevo. Den ursprungliga ansökan var en s.k. förkortad ansökan och baserade sig på att påvisa bioekvivalens med Postinor, som man har utfört omfattande kliniska prövningar med (WHO:s prövningar i postcoital antikonnption). Postinor har funnits på marknaden ett tiotal år, bl.a. i Kina och Ungern. Dess effekt har i prövningar visat sig vara likadant eller bättre än Neo-Primovlar som används för postcoital antikonnption, men toleransen har varit klart bättre (Ho 1993).

NorLevos effekt har uppskattats i en opublicerad, öppen prövning utförd av HRA Pharma. Man redde i första hand ut toleransen för läkemedlet. I prövningen deltog 400 kvinnor, varav 286 fyllde i sin uppföljningsdagbok på avsett sätt. Oskyddat samlag inföll på dag 15,7 i menstruationscykeln (3–52) och tiden (medianen) från samlaget till intaget av NorLevo var 37 h (2,5–72 h). Tre procent av kvinnorna blev gravida. Då man antog att ovulationen hos alla kvinnor inföll på dag 14, väntade man sig 31 graviditeter (i enlighet med Wilcoxtabell). 12 graviditeter uppstod och 19 graviditeter förhindrades, med andra ord var den kalkylmässiga effekten 61,3 %.

Säkerhet

Levonorgestrel har varit i klinisk användning sedan 1970-talet. Det mest problematiska vid användningen av NorLevo torde vara dosen. När man använder NorLevo är dygnsexponeringen 30–50 gånger större än den mängd man får vid användning av minipiller eller implantat. Effekterna på människa av långvarig behandling med progestin i stora doser (>10 år) är inte klargjord (McCann 1994).

Man känner inte till effekten på den senare fertiliteten av regelbundet återkommande användning i 15–20-årsåldern. Man anser emellertid att avsaknaden av information inte är till skada om produkten används sporadiskt. Man har till bipacksedeln lagt en rekommendation om att kvinnor skall undvika att använda preparatet fler än tre gånger om året, eftersom 99 % av de kvinnor som deltog i prövningarna använde det högst tre gånger om året (Glasier 1998).

Biverkningar

Man kan inte anse toleransen för preparatet vara god: ca var fjärde drabbas av illamående. Symtomen försvinner emellertid inom 2 dygn och är lindrigare än t.ex. vid en abort inducerad med prostaglandin. Dessutom har levonorgestrel i stora doser tolererats bättre än kombinerat postcoital antikonnptionsläkemedel. Vid sporadisk användning har NorLevo ytterst sällan orsakat allvarliga biverkningar. På basis av erfarenheter av kliniska användning är levonorgestrel inte (åtminstone i små doser) teratogent och påverkar inte graviditetens förlopp. I Finland har inga allvarliga biverkningar inrapporterats på grund av användning av NorLevo under tiden 5/2000–1/2002.

I Frankrike har ca 700 000 förpackningar av preparatet sålts. I stora doser torde verka levonorgestrel även efter ovulationen förhindrande på implantation. I början trodde man att preparatet ökade risken för utomkvedshavandeskap, men enligt en mer omfattande säkerhetsuppföljning är risken för utomkvedshavandeskap inte större än hos kvinnor som inte använder preventivmedel.

Den kardiovaskulära risken vid preventivmedel står huvudsakligen i samband med estrogen. Progestin kan emellertid vid stora doser öka risken för tromboemboli i vener och artärer (McCann 1994, Dollery

1999). Man kan anse NorLevo vara ett progestin i stora doser, särskilt om det används oftare än en gång i månaden. För Neo-Primovlar uppskattas ökningen av risken för tromb till 6 fall på 4 miljoner användargångar (Glasier 1997). För levonorgestrel är risken tydligt mindre ($<1/10^6$). Även om en ökning av risken vid enskild exponering för NorLevo är obetydlig har en varning om detta fogats till bipacksedel, för vanemässiga användare.

Nedre åldersgräns

De kliniska prövningarna har huvudsakligen utförts på 18–45-åringar (Ho 1993, WHO Task Force Studies). Säkerhetsuppgifter finns i någon mån om åldersgruppen 16–18 år (Glasier 1998, NorLevo UK/98/001 Study). En åldersgräns för receptfriheten är: "Endast enligt läkarordination för personer under 15 år". I Finland sänktes gränsen på grund av vårt lands abortstatistik, som visar att aborter har gjorts på 15-åringar.

Säkerhetsuppföljning

Det finns inga medel för att på befolknings- eller individnivå följa upp säkerheten i användningen av egenvårdspreparat. Sporadiska spontana anmälningar om biverkningar ger en begränsad bild av ett läkemedels biverkningar i praktisk användning. Vad gäller receptbelagda preparat är situationen en annan. Även om man inte heller för receptbelagda läkemedel helt kan beräkna relationen nytta/risk och användningssäkerheten, får hälsovården mera information om följderna av läkemedelsanvändningen: t.ex. när ett recept förnyas kan man fråga patienten om toleransen.

Information om användningen

Bipacksedeln är det viktigaste sättet att informera en användare av egenvårdspreparat. Dess betydelse fram-

hävs i situationer där det inte är fråga om att behandla sjukdom och där läkaren inte berättar om användningen av ett läkemedel. NorLevo är det första hormonpreparatet inom egenvården i Finland. Hälsoproblem och/eller sociala problem kan stå i samband med behovet av postcoital antikonception, i synnerhet hos minderåriga (Glasier 1998). Läkemedlet expedieras på apoteken bara åt personer som delgetts informationen.

Nyttan som egenvårdspreparat

Med fri tillgång till postcoital antikonception beräknas man kunna sänka antalet oplanerade graviditeter och därmed antalet aborter utförda av sociala orsaker (Glasier 1999) emellertid under den förutsättningen att postcoital antikonception inte ersätter mera effektiva former av prevention.

Preparatets effektivitet har obestriddligen påvisats hänga samman med snabbheten i preventionen. Om läkemedlet tas inom tre dygn och som egenvårdspreparat tas 12 timmar tidigare än som receptbelagt preparat, beräknas risken för en oplanerad graviditet minska med 40–50 %.

Genom att överföra läkemedlet till egenvårdspreparaten tror man sig minska belastningen på hälsovården. Däremot förlorar man möjligheten att ge preventionshandledning åt personer som i ett nödläge behöver prevention.

Eventuella nackdelar

En minskning av användningen av kondom kan leda till att könssjukdomarna blir allmänna. Att ersätta preventivmedlen med mindre effektiv postcoital antikonception kan öka risken för icke önskade graviditeter. Postcoital antikonception skapar oreda i menstruationscykeln och orsakar oregelbundna blödningar hos många. Därmed blir det osäkrare att använda s.k. säkra dagar i preventivt

syfte.

Den kliniska forskningsdata om säkerheten i tätt upprepad behandling är mycket knappa. Dessutom kan fara föreligga hos personer som har en förhöjd risk för utomkvedshavandeskap. Den postcoitala antikonceptionen sänks av tarmsjukdomar och av läkemedel som påskyndar eliminationen. Det är onödigt att använda NorLevo i situationer där risk för graviditet inte föreligger, eller där graviditeten redan har inletts. Postcoital antikonception betyder inte abort.

Då det gäller dessa och andra oklara situationer skall apotekspersonalen uppmana kunden att ta kontakt med läkare.

Litteratur

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

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

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

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

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

Piaggio G, von Hertzen H, Grimes D, Van Look PFA. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Lancet 1999;353:721-722.

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

Task Force on Postovulatory Methods for Fertility Regulation. Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception. Contraception 2000; 61: 303-308.

Van Look PFA, von Hertzen H. Emergency contraception. Bri Med Bull 1993;49:158-170.

Det finns flera orsaker till att NorLevo är receptfritt. Den viktigaste är optimering av användningen av läkemedlet genom snabbare tillgänglighet. Genom effektiviserad postcoital antikonception försöker man minska antalet aborter. Andra orsaker är en lindring av belastningen på resurserna inom hälsovården och ett förenhetligande inom EU av tillgången till preparatet. Öppna förblir frågor som inte direkt ansluter sig till preparatets medicinska egenskaper: minskar den fria tillgången till postcoital antikonception användningen av kondom som hindrar att könssjukdomar sprider sig och förändrar tillgången till NorLevo som egenvårdspreparat ungdomens sexuella beteende i en oförmånlig riktning.

Iakttagelser från biverkningsregistret år 2001

År 2001 inlämnades till Läkemedelsverkets register över biverkningar sammanlagt 748 anmälningar över misstänkta läkemedelsbiverkningar, varav de allvarliga biverkningarna utgjorde cirka hälften. Anmälningarna fördelar sig rätt jämnt på olika läkemedel; endast tretton läkemedel fick fler än tio anmälningar. Den bifogade tabellen kan inte användas för en inbördes bedömning av säkerheten mellan olika läkemedel eftersom mängden patienter som använder läkemedlen varierar i hög grad: det kan komma fler anmälningar om ett läkemedel som används mycket än om ett som används litet, också om förekomsten av biverkningar av de två läkemedlen i verkligheten förekommer med i stort sett samma täthet. Den tid under vilken läkemedlen har funnits på marknaden påverkar också anmälningarna. Läkemedelsverket önskar att alla biverkningar särskilt av nya läkemedel skall anmälas, varför det kommer fler anmälningar om dem än om många andra läkemedel som är kända sedan gammalt.

Flest anmälningar gjordes i fjol i samband med användningen av nimesulid som hör till gruppen antiinflammatoriska analgetika (50 st.). Nära 70 procent av anmälningarna (34 st.) gällde leverreaktioner.

Fram år 1998 till mitten av mars år 2002 hade Läkemedelsverket fått in sammanlagt 109 anmälningar om misstänkta biverkningar i samband med användningen av nimesulid. Majoriteten av 66 anmälda leverreaktionerna gällde en symtomfri stegring av leverenzymerna, antingen ensam eller i kombination med hyperbilirubinemi. I 25 fall anmäldes en grav leverreaktion. Två av dessa har lett till levertransplantation och i ett fall avled patienten. På grund av de allvarliga leverreaktionerna har nimesulidtablettorna och -granulatet försatts i försäljningsförbud. Läkemedelsverket klarlägger som bäst sa-

ken tillsammans med innehavaren av försäljningstillstånd för nimesulid (Aventis Pharma).

I samband med användningen av de nya COX-2-selektiva antiinflammatoriska medel, selekoxib och rofekoxib, inrapporterades i fjol totalt 36 misstänkta biverkningar (20 för selekoxib och 16 för rofekoxib). Mer än hälften av de anmälningar som lämnades in under behandling med selekoxib var olika allergiska reaktioner och eksem (10 st.). Selekokoxib är ett sulfonamidderivat och det skall inte förskrivas för patienter som är överkänsliga för sulfonamider. Hos en patient som behandlades med selekokoxib rapporterades en stegring av leverenzymerna. De biverkningar som inrapporterades i samband med användningen av rofekoxib fördelades rätt jämnt mellan olika organsystem, t. ex. en perforerad duodenalulcus som ledde till döden för en äldre patient (en 79-årig kvinna). Patienten använde samtidigt flera olika läkemedel, bl.a. acetylsalicylsyra i små doser (100 mg/dygn). Eksem eller klåda rapporterades hos bara två patienter som fått rofekoxibbehandling. Rofekoxib kom ut på marknaden i Finland i slutet av år 1999 och selekokoxib i maj 2000.

Leflunomid är en läkemedelssubstans avsedd för behandling av aktiv reumatoid artrit hos vuxna. Den togs i bruk i Finland i slutet av år 1999. I fjol inrapporterades 18 fall av biverkningar i samband med användning av leflunomid, varav det i sju fall var fråga om stegrade leverenzym. Leflunomid kan också orsaka allvarliga leverreaktioner, varför S-ALAT måste undersökas innan leflunomidbehandlingen sätts in och minst en gång i månaden under de sex följande behandlingsmånaderna och därefter var 8 vecka. När levervärdena stiger skall dosen minskas eller behandlingen avbrytas (se produktresumén). Samtidig behandling

De läkemedelssubstanser som gett upphov till flest anmälningar till Läkemedelsverkets biverkningsregister år 2001

läkemedel	antal anmälningar
<i>nimesulid (Nimed)</i>	50
<i>klozapin (Leponex, Froidir)</i>	26
<i>atorvastatin (Lipitor)</i>	20
<i>selekoxib (Celebra)</i>	20
<i>leflunomid (Arava)</i>	18
<i>mirtazapin (Remeron)</i>	17
<i>levofloxacin (Tavanic)</i>	16
<i>infiximab (Remicade)</i>	16
<i>rofekoxib (Vioxx)</i>	16
<i>jopromid (Ultravist)</i>	14
<i>terbinafin (Lamisil)</i>	13
<i>karbamazepin (flera preparat, bl.a. Tegretol, Neurotol)</i>	12
<i>esomeprazol (Nexium)</i>	11

med metotrexat och/eller andra levotoxiciska läkemedelssubstanser rekommenderas inte eftersom det ökar risken för leverreaktioner. Läkarna informerades bl.a. på Läkemedelsverkets webbplats (www.nam.fi) i mars 2001 om allvarliga biverkningar på grund av leflunomid.

Infiximab är en monoklonal antikropp som inhiberar den biologiska aktiviteten hos tumornekrosfaktor-alfa (TNF- α). Det används för behandling av allvarlig, aktiv reumatoid artrit eller Crohns sjukdom i de fall då man inte fått tillräckligt terapivärde med andra läkemedel. Läkemedlet kom ut på marknaden i Finland i september 1999. År 2001 anmäldes 16 fall av biverkningar i samband med användningen av infiximab; fem av dem gällde allergiska reaktioner. Hos tre patienter rapporterades tuberkulos och hos en cytomegalovirusinfektion. Man vet att infiximab ökar mottagligheten för infektioner, varför substansen är kontraindicerad hos patienter med tuberkulos eller någon annan allvarlig infektion. Dessutom måste patienterna undersökas noggrant för tuberkulos eller andra infektioner före

en infliximabbehandling, under behandlingen och sex månader efter behandlingen. Läkemedelsverkets webbplats och i TABU nr 6.2001 och 1.2002 har flera gånger informerat om säkerhetsproblemen i samband med användningen av infliximab.

Av de psykiatriska läkemedel inlämnades flest anmälningar om klozapin, ett psykosläkemedel av andra generation. Såsom tidigare år gälde en majoritet av fallen (73 %) granulocytopeni eller agranulocytos, varav en var letal. En förändring i blodbildningen uppträder hos ca en procent av de patienter som behandlas med klozapin, varför leukocyterna skall kontrolleras innan behandlingen sätts in och regelbundet under medicineringen. Hos en av de patienter som fick klozapinbehandling rapporterades kardiomyopati. Myokardit, perikardit och kardiomyopati har rapporterats som mycket sällsynta biverkningar i samband med klozapin. Möjligheten till dessa biverkningar skall beaktas hos patienter hos vilka det utvecklas oavbruten takykardi som fortsätter i vila och förekommer i samband med rytmstörningar, andfäddhet och symtom på hjärtinsufficiens.

Näst flesta anmälningar om biverkningar av psykiatriska läkemedel gjordes i samband med användningen mirtazapin. Hos sex patienter anmäldes symtom i centrala nervsystemet, som t.ex. hyperkinesi, ångest, hallucinationer, svindel och huvudvärk. Dessutom anmäldes kramper hos en patient. Hudsymtom var orsak till anmälan hos fyra patienter och granulocytopeni/agranulocytos hos två. Mirtazapin har använts i Finland ända sedan år 1996. Under tidigare år har en minskning av leukocyterna i blodet rapporterats hos sammanlagt sju patienter. På grund av en eventuell benmärgssuppression upptar produktresumén en varning om att behandlingen skall avslutas och en fullständig blodbild tas på patienten om han eller hon uppvisar feber, halsont eller andra symtom som tyder på infektion. Mirtazapin är ett mianserinderivat. Också vid användning av mianserin är granulocytopeni och agranulocytos kända biverkningar. Vid användning av båda läkemedlen förekommer dessa reaktio-

ner vanligtvis efter 4–6 veckors behandling och de försvinner i allmänhet då behandlingen sätts ut.

Bland de statiner som inhiberar kolesterolsyntesen inlämnades förra året flest anmälningar om atorvastatin (20 st.). Näst mest anmälningar gjordes om simvastatin (9 st.). Den mest typiska biverkningen av atorvastatin var leverreaktion; hos sju patienter anmäldes en stegring av leverenzymerna och hos en patient hepatit. Hos två patienter anmäldes muskelsmärter. I samband med användningen av simvastatin anmäldes rbdomyolys hos fyra patienter. Två av dessa medicinerades samtidigt med antingen gemfibrozil eller ciklosporin. Man vet att dessa ökar risken för muskelskador om de används tillsammans med statiner. Dessutom rapporterades muskelsmärter och/eller en stegring av kreatininfosfokinase hos två patienter som behandlades med simvastatin. Konsumtionen av statiner har ökat betydligt i Finland under de senaste åren. Både atorvastatin och simvastatin är i detta nu bland de tre mest använda statinerna, vilket också torde återspeglas i mängden anmälningar.

Av mikrobläkemedlen inlämnades flest biverkningsanmälningar om levofloxacin (16 st.) som hör till gruppen fluorokinoloner. Det har varit i bruk i Finland från mitten av år 1998. Största delen av anmälningarna (9) gällde biverkningar på akillessenan (tendinit eller senruptur). Nästan alla patienter var äldre (> 65-åringar) och mer än hälften medicinerades samtidigt med en systemisk kortikosteroid. En senskada kan uppstå inom två dygn efter det att läkemedlet satts in och den kan vara dubbelsidig. Dessa sällsynta senbiverkningar kan anses vara en klasseffekt av fluorokinoloner. Levofloxacin, som även de andra fluorokinolonerna, är kontraindicerad hos patienter som har haft senbiverkningar vid användning av fluorokinoloner. Särskilt äldre patienter hör till riskgruppen. Samtidig medicinering med kortikosteroider ökar risken för senruptur. Om man misstänker tendinit hos patienten skall användningen av fluorokinoloner omedelbart avslutas.

Bland antimykotika anmäldes flest biverkningar gällande använd-

ning av terbinafintabletter (13 st.). Sex anmälningarna gällde olika hudreaktioner; i en av dessa beskrevs en toxisk epidermal nekrolys, d.v.s. eksem med blåsor som stämmer överens med Lyells syndrom. Denna allvarliga hudreaktion nämns i produktresumén som en mycket sällsynt biverkning av terbinafinbehandling. Också leverreaktioner inrapporterades under terbinafinbehandling (2 stegringar av leverenzym, 1 hepatit).

Jopromid är ett lågsmolalt kontrastmedel som innehåller jod. Det används vid angiografier och urografier samt datortomografier med kontrastmedel. År 2001 inlämnas sammanlagt 14 anmälningar om biverkningar till Läkemedelsverket. Majoriteten gällde allergiska reaktioner (urtikaria, anafylax). Vid användning av preparatet skall man var särskilt försiktig då det gäller patienter som är överkänsliga mot jod. Också patienter med fallenhet för allergi får lättare än andra personer överkänslighetsreaktioner. Man kan försöka förhindra reaktionerna genom att t.ex. ge patienten antihistaminer och/eller kortikosteroider före undersökningen.

Av epilepsiläkemedlen inlämnades de flesta anmälningarna om karbamazepin (12 st.). Biverkningarna var typiska för behandling med karbamazepin, närmast stegringar av leverenzymerna (4) och förändringar i blodbildningen (4). En av patienterna, en 47-årig kvinna som sedan födseln varit bäddpatient, huvudsakligen på handikappanstalt, avled i leverskada, som man misstänkte att i främsta hand berodde på fenytoin och i andra hand på karbamazepin. Patienten fick dessutom ett flertal andra läkemedel.

Av de läkemedel som är avsedda för sjukdomar i GI-kanalen rapporterades året innan de flesta biverkningarna i samband med användningen av den nya protonpumphämmaren,esomeprazol (11 st.). Av dessa anmälningar gällde sex olika hudreaktioner eller allergiska reaktioner. Hos en patient (en 72-årig man) rapporterades en letal hjärtinfarkt, men en kausalrelation till läkemedlet beräknas vara osannolik. Esomeprazol är en S-isomer till omeprazol. Det kom ut på marknaden i januari 2001.

Översättning Mona Martin