

# Lääkeaineita poistuu jatkuvasti markkinoilta HAITTAVAIKUTUSTEN VUOKSI

Vuosittain poistetaan käytöstä keskimäärin 1–2 lääkeainetta vakavien haittavaikutusten vuoksi. Tavallisimmin syynä ovat olleet sydämeen tai verenkiertoelimestöön kohdistuvat haitat sekä maksatoksisuus. Useimmiten kyseessä on ollut suhteellisen uusi lääkeaine, mutta myös vanhoja lääkkeitä on poistettu markkinoilta turvallisuusongelmien vuoksi.

Suomessa on 2000-luvulla vedetty haittavaikutusten vuoksi 23 lääkeainetta pois markkinoilta (**taulukko 1**). Noin puolessa tapauksista lääke oli ehtinyt olla markkinoilla vain muutaman vuoden, mutta useissa tapauksissa lääke on vedetty pois käytöstä jopa yli 40 vuoden kuluttua myyntiluvan myöntämisestä.

Lääkkeen markkinoilta poistumiseen liittyvät ratkaisut tehdään nykyisin EU:n tasolla sen perusteella, mitä eri jäsenmaiden lääkevirastojen edustajat yhdessä päättävät. Tämän toimintatavan hyötynä on se, että turvallisuusongelmat arvioidaan suurella asiantuntijajoukolla. Euroopan lääkevirastossa (European Medicines Agency, EMA) on jatkuvasti meneillään käyttöön jo hyväksytyjen lääkkeiden turvallisuuden uudelleenarviointeja.

## Miksi myyntiluvallisia lääkkeitä joudutaan poistamaan käytöstä?

Uuden lääkkeen tullessa käyttöön tieto mahdollisista haittavaikutuksista on vielä suhteellisen rajallista. Myyntiluvan myöntämistä edeltävissä kliinisissä lääketutki-

muksissa on laajimmillaankin mukana vain tuhansia potilaita, joten harvinaisia haittoja ei välttämättä huomata. Kliinisissä tutkimuksissa mukana olevat potilaat ovat valikoituja, ja olosuhteet ovat paljon kontrolloidumpia kuin todellisessa arkielämän hoitotilanteessa.

Vasta kun lääkettä käytetään suurille potilasmäärille, saadaan tarkennettua kuvaa lääkkeen ominaisuuksista. Myös muihin samanaikaisiin sairauksiin ja lääkehoitoihin liittyvät ongelmat paljastuvat usein vasta myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Tämän vuoksi on tärkeää kerätä jatkuvasti tietoa lääkkeen haitta- ja yhteisvaikutuksista esimerkiksi haittavaikutusilmoitusten avulla sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtävillä turvallisuustutkimuksilla ja riskienhallintaohjelmilla.

## Tavallisimmin päivitetään lääkkeen tuotetietoja

Tavallisimmin uudet odottamattomat haittahavainnot johtavat muutoksiin lääkkeiden tuoteinformaatiossa (valmisteyhteenveto, pakkausseloste), joskus myös erilaisiin

**Taulukko 1.** Lääkeaineet, jotka ovat 2000-luvulla poistuneet Suomen markkinoilta haittavaikutusten vuoksi.

Poisveto	Myyntilupa myönnetty	Lääkeaine (valmistenimi)	Käyttöaihe (yksinkertaistettuna)	Syy poisvetoon
08/2001	08/1997	serivastatiini (Lipobay)	rasva-aineenvaihdunnan häiriöt	rabdomyolyyysi
03/2002	08/1997	nimesulidi (Nimed)	tulehduskipulääke	maksahaitat
04/2003	10/1997	nefatsodoni (Nefadar)	masennuslääke	maksahaitat
05/2004	11/1989	sisapridi (Prepulsid)	prokineetti	QT-ajan piteneminen, vakavat rytmihäiriöt
09/2004	10/1999	rofekoksibi (Vioxx)	tulehduskipulääke (koksibi)	kardiovaskulaarihaitat
04/2005	03/2003	valdekoksibi (Bextra)	tulehduskipulääke (koksibi)	vakavat ihohaitat, kardiovaskulaarihaitat
06/2005	02/1965	tioridatsiini (Melleril)	psykoosilääke	QT-ajan piteneminen, vakavat rytmihäiriöt
02/2006	06/2004	melagatraani (Melagatran), ksimelagatraani (Exanta)	antikoagulantti	maksahaitat
08/2007	12/1965	klobutinoli (Silomat/Mixtus)	yskänlääke	QT-ajan piteneminen
11/2007	06/1966	karisoprodoli (Somadril Comp)	sentraalinen lihasrelaksantti	väärinkäyttö, keskushermostohaitat
07/2008	01/2007	lumirakoksibi (Prexige)	tulehduskipulääke (koksibi)	maksahaitat
10/2008	06/2006	rimonabantti (Acomplia)	laihdutuslääke	psykkiset haittavaikutukset, erityisesti masennus
02/2009	09/2004	efalitsumabi (Raptiva)	psoriaasilääke	progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)
06/2009	07/1965	dekstropropoksifeeni (Abalgin)	kipulääke	yliannostukseen liittyvä kuolemanvaara
01/2010	04/2001	sibutramiini (Reductil)	laihdutuslääke	kardiovaskulaarihaitat
11/2010	07/2000	rosiglitasoni (Avandia, Avandamet)	diabeteslääke	kardiovaskulaarihaitat
12/2010	08/2006	sitaksentaani (Thelin)	kohonnut keuhkovaltimopaine	maksahaitat
01/2013	07/2008	nikotiinihappo + laropirantti (Tredaptive)	rasva-aineenvaihdunnan häiriöt	epäsuotuisa hyöty-haittasapaino
07/2013	07/1965	meprobamaatti (Anervan, Crampiton)	migreenikohtausten hoito, suonenvetokohtausten ehkäisy	riippuvuus, yliannostusvaara
12/2013	12/1984	ketokonatsoli p.o. (Nizoral)	sienilääke	maksahaitat
02/2014	08/1965	dihydroergotamiini (Orstanorm)	ortostaattinen hypotonia, migreenikohtausten esto	sidekudoksen muodostuminen, verisuonten spasmit
03/2014	02/1966	dihydroergotoksiini (Hydergin)	mm. migreenin hoito	sidekudoksen muodostuminen, verisuonten spasmit



## *Lääkkeen markkinoilta poistumiseen liittyvät ratkaisut tehdään nykyisin EU:n tasolla sen perusteella, mitä eri jäsenmaiden lääkevirastojen edustajat yhdessä päättävät.*

rajoituksiin lääkkeen käytössä. Ääritapauksissa lääke joudutaan potilasturvallisuuden varmistamiseksi vetämään pois markkinoilta.

Ennen poisvetoa lääkkeen käyttöä rajattiin ja haittavaikutuksista tiedotettiin muun muassa rimonabantin, sibutramiinin, nimesulidin, sisapridin ja rosiglitatsonin kohdalla. Näissä tapauksissa se ei kuitenkaan ollut erityisen tehokas tapa estää vakavien haittojen ilmaantumista.

### **Poisvedon syynä useimmiten sydämeen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvat haitat**

QT-ajan piteneminen ja siihen liittyvät vakavat rytmihäiriöt olivat syynä mahan tyhjenemistä nopeuttavan sisapridin, psykoosilääke tioridatsiinin ja ärsytysyöskän hoitoon tarkoitetun klobutinolin poisvetoon. Koksibien ryhmään kuuluvista tulehduskipulääkkeistä rofekoksibi ja valdekoksibi sekä laihdutuslääke sibutramiini vedettiin markkinoilta lisääntyneen sydän- ja aivoinfarktirisikin vuoksi.

Myös diabeteslääke rosiglitatsoni poistettiin markkinoilta iskeemisten sydänsairauksien lisääntyneen riskin vuoksi. Verisuonten spasmit (ergotismi) olivat osasyynä torajyväälkaloidien ryhmään kuuluvien dihydroergotamiinin ja dihydroergotoksiinin poistumiseen markkinoilta.

Maksatoksisuus on ollut syynä seitsemän lääkeaineen poisvetoon. Näitä ovat tulehduskipulääke nimesulidi, masennuslääke nefatsodoni, koksibihin kuuluva lumirakoksibi, veren hyytymistä estävä melagatraani ja

sen aihiolääke ksimelagatraani, kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon tarkoitettu sitaksentaani ja suun kautta käytettävä sienilääke ketokonatsoli.

Haitallinen yhteisvaikutus on ollut osallisena kahden lääkeaineen poistumiseen markkinoilta. Kolesteroliäike serivastatiini poistettiin käytöstä siihen liittyneiden rbdomyolyytitapausten vuoksi. Voimakkaasti CYP2C8-entsyymiä estävän gemfibrotsiilin yhdistäminen serivastatiinihoitoon suurensi rbdomyolyyysin vaaraa. Vakavien rytmihäiriöiden riski taas lisääntyi sisapridilla, kun sitä käytettiin samanaikaisesti CYP3A4-estäjien tai QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

### **Vanhakin lääke voi yllättää**

Lääkkeen poistumiseen saattaa vaikuttaa lääkevalikoiden täydentyminen. Esimerkiksi tioridatsiini ehti olla markkinoilla 40 vuotta ennen poisvetoa. Sinä aikana käyttöön tuli teholtaan tioridatsiiniin rinnastettavia lääkkeitä, joiden turvallisuusprofiili oli suotuisampi.

Tioridatsiinin lisäksi poisvedettyjen lääkkeiden joukossa on myös useita muita jo vuosikymmeniä markkinoilla olleita lääkkeitä, kuten klobutinoli, karisoprodooli, dekstropropoksifeeni, meprobamaatti, dihydroergotamiini ja dihydroergotoksiini. Tehokas turvallisuusseuranta onkin tärkeää koko lääkkeen elinkaaren ajan.

Kaikista lääkkeen aiheuttamiksi epäillyistä haitallisista vaikutuksista tai yhteisvaikutuksista kannattaa tehdä ilmoitus Fimealle, vaikka syy-yhteys epäiltyyn lääkkeeseen ei olisikaan varma. ■