

# LÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUS-ILMOITUKSET vuonna 2012

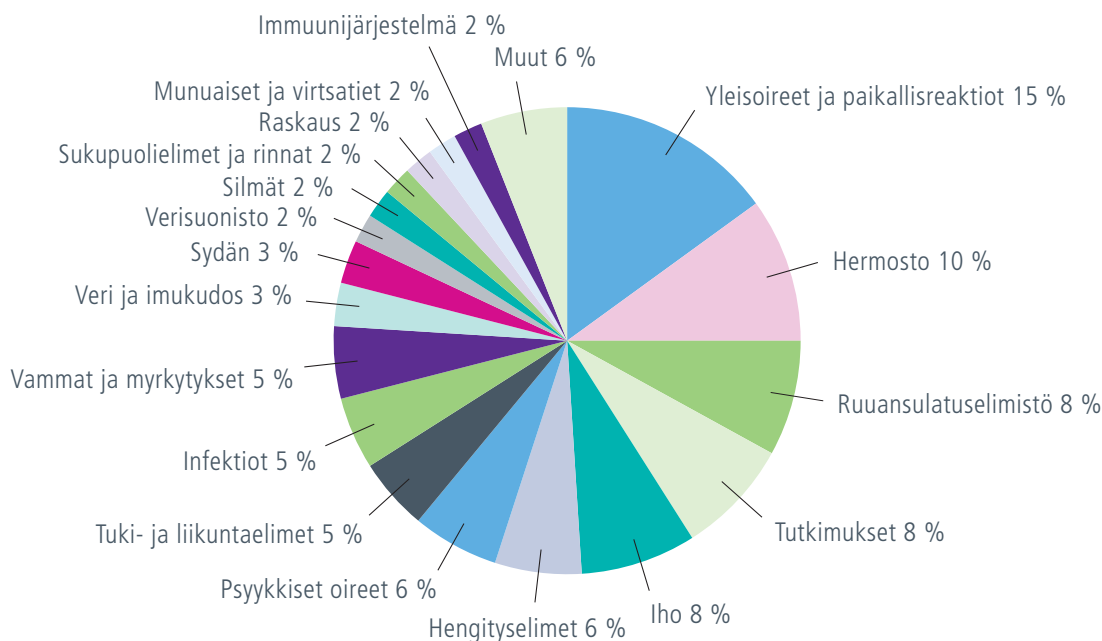
Muutoksena aiempaan nyt myös kuluttajien tekemät haittavaikutusilmoitukset käsitellään yhtäläisesti terveydenhuollon ammattilaisten ilmoitusten kanssa. Kokonaisuudessaan ilmoitettujen haittavaikutusten kirjo oli vuonna 2012 kuitenkin aiempien vuosien kaltainen.

Vuonna 2012 Fimea sai 1 629 ilmoitusta lääkkeiden haittavaikutuksista. Tähän lukuun eivät sisälly rokotehaitat. Epäiltyjä haittavaikutuksia oli yhteensä 4 710 eli keskimäärin kolme haittavaikutusta ilmoitusta kohti. Ilmoituksista 75 %:ssa kuvatut haittavaikutukset oli luokiteltu vakaviksi. Aiempien vuosien

tapaan eniten ilmoitettiin yleisoireista ja lääkkeen antopaikkaan kohdistuvista oireista sekä hermostoon kohdistuvista haitoista (**kuvio 1**).

Epäiltyjä lääkeaineita oli yhteensä 444, joista valtaosasta (71 %) saatiin enintään kolme ilmoitusta. Lääkeaineita, joista saatiin vähintään 15 ilmoitusta, oli 25

**Kuvio 1.** Vuonna 2012 ilmoitettujen lääkkeiden haittavaikutusten kohdistuminen eri elinjärjestelmiin MedDRA-luokituksen mukaan.



**(taulukko 1).** Eniten ilmoituksia kertyi levonorgestreeli-kierukasta (Mirena) ja teriparatidi-osteoporoosilääkkeestä (Forsteo), kummassakin teknisestä syystä (lisää jäljempänä).

Yleisesti haittavaikutusilmoitusten perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä lääkkeen hyöty-haittatasapainosta suhteuttamalla sitä muuhun tietoon lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta, eikä ilmoitusten perusteella voi vertailla lääkkeitä keskenään. Ilmoitusten määrä ei myöskään kerro haittavaikutuksen todellista esiintyvyyttä. Ilmoitusjärjestelmän tärkein tarkoitus onkin havaita aiemmin tunnistamattomia harvinaisia haittavaikutuksia.

Heinäkuussa 2012 astui voimaan niin sanottu lääketurvadirektiivi. Siinä tarkennetaan useita myyntiluvan jälkeiseen turvallisuusseurantaan liittyviä viranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden velvoitteita, esimerkiksi haittavaikutusilmoituksiin perustuvaa uusien haittavaikutusten signalointia. Lisäksi kuluttajien tekemiä haittavaikutusilmoituksia käsitellään nyt samalla tavoin kuin terveydenhuollon ammattilaisten ilmoituksia.

Kansalliseen lainsäädäntöön nämä muutokset ennättivät 1.6.2013 voimaan tulleeseen lakiin lääkelain muuttamisesta (Loikkanen, tässä numerossa). Vuonna 2012 kuluttajilta saatiin yhteensä 108 ilmoitusta. Niissä kuvattiin usein lääkkeen jo tunnettuja haittoja, eikä esiin nousut yhtään lääkeaine-haittavaikutusyhdistelmää, josta olisi ilmoitettu usein.

### Ehkäisyvalmisteet

Mirenan myyntiluvan haltija on vuodesta 2011 luokitellut kaikki vuodot, myös tiputteluvuodon, vakaviksi haittavaikutuksiksi, jotka siten ilmoitetaan Fimeaan (Kallio-koski 2012). Mirenan 53 ilmoituksesta lähes puolet (25) koski erilaista vuotoa yksin tai muiden haittavaikutusten kanssa, ja toisen valtaryhmän ilmoituksista muodostivat raskaudet (14 ilmoitusta, joista neljässä kohdunulkoinen raskaus).

Kiinteistä yhdistelmäehkäisyvalmisteista eniten ilmoituksia saatiin drospirenoni-etinyyliestradiolivalmisteista (Yaz, Yasmin, Yasminelle; 23 ilmoitusta). Näistä 13

**Taulukko 1.** Vuonna 2012 useimmin haittavaikutusilmoituksissa esiintyneet lääkeaineet. Vuoteen 2011 verrattuna ilmoitetuimpien joukossa uudet lääkeaineet on merkitty tähdellä (\*).

Lääkeaine (kauppanimiä)	Ilmoitusten lukumäärä
Levonorgestreeli (Mirena)	53
Teriparatidi (Forsteo)*	52
Klotsapiini (Froidir, Leponex)	49
Pregabaliini (Lyrica)	47
Rituksimabi (Mabthera)	41
Risperidoni (Risperdal, Risperdal Consta)	33
Adalimumabi (Humira)	30
Levodopa, karbidopa (Duodopa)	30
Infliksimabi (Remicade)	29
Denosumabi (Prolia, Xgeva)*	28
Drospirenoni, etinyyliestradioli (Yasmin, Yasminelle, Yaz)	23
Bevasitsumabi (Avastin)*	22
Kapesitabiini (Xeloda)	22
Olantsapiini (Zypadhera, Zyprexa)	22
Sunitinibi (Sutent)*	21
Tosilitsumabi (RoActemra)*	21
Dosetakseli (Docetaxel Actavis, Taxotere)	19
Atorvastatiini (Lipitor, Orbeos)	18
Dabigatraani (Pradaxa)	17
Etanersepti (Enbrel)	17
Ketiapiini (Ketipinor, Seroquel)	16
Strontiumranelaaatti (Protelos)*	16
Dienogesti, estradiolivaleraatti (Qlaira)*	15
Etorikoksibi (Arcoxia)	15
Venlafaksiini (Efexor depot)	15

ilmoitusta koski raskautta. Yhdeksässä ilmoituksessa kuvattiin syvä laskimotukos ja/tai keuhkoembolia, yhdessä aivoinfarkti. Drospirenoni-etinyliestradiolivalmisteet ovat käytetyin ehkäisyvalmisteryhmä Suomessa, ja ilmoitusten määrä heijastanee ensisijaisesti tätä sekä ilmoitettujen haittavaikutusten vakavuutta. Lisääntynyt laskimotukosten riski on jo pitkään tunnettu yhdistelmä-ehkäisyvalmisteisiin liitetty haittavaikutus, joka on jälleen arvioitavana Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskiarviointikomiteassa (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC).

Sekventiaalisista ehkäisyvalmisteista dienogesti-estradiolivalmiste Qlairasta saatiin 15 ilmoitusta. Näistä yhdeksässä kuvattiin raskaus ja kahdessa syvä laskimotukos ja/tai keuhkoembolia.

### Osteoporoosilääkkeet

Teriparatidin (Forsteo) 52 ilmoituksesta 49 oli peräisin niin sanotusta potilastukiohjelmasta. Osassa tapauksista jäi epäselväksi, epäiltiinkö haittatapahtumilla olevan syy-seuraussuhde teriparatidilääkitykseen. Ilmoituksissa kuvattiin sekalaisia, eri kohde-eliimiin kohdistuvia haittoja – yleisimmin erilaisia rytmihäiriöitä, joista muun muassa sydämentykytykset ja takykardia ovat teriparatidin odotettuja eli valmisteyhteenvedossa mainittuja haittavaikutuksia. Euroopan lääkeviraston koordinoimana pyritään tulevaisuudessa tarkentamaan ohjeistusta erilaisista potilastukiohjelmista kertyvän haittavaikutustiedon ilmoittamisesta viranomaisille.

Denosumabia (Prolia, Xgeva) käytetään osteoporoosin lisäksi muun muassa patologisten murtumien ehkäisemiseen potilailla, joilla on luustometastaaseja. Valmiste oli epäiltynä lääkkeenä 28 ilmoituksessa, joista seitsemässä kuvattiin hypokalsemia ja kuudessa leukaluun kuolio, molemmat tunnettuja denosumabin haittavaikutuksia.

Strontiumranelaatista (Protelos) saatiin 16 ilmoitusta, joista kuudessa kuvattiin ihohaittoja, yleisimmin ihotumaa. Yhdessä ilmoituksessa potilaalla epäiltiin toksista epidermaalista nekrolyysia ja lääkeainehottumaa, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Viidessä ilmoituksessa potilaalla havaittiin syvä laskimotukos ja/tai keuhkoembolia. Kaikki edellä mainitut ovat strontiumranelatiin odotettuja haittavaikutuksia.

### Psykoosi- ja masennuslääkkeet

Psykoosilääkkeistä klotsapiini (mm. Froidir, Leponex) oli epäiltynä lääkkeenä 49 ilmoituksessa. Näistä 21 ilmoituksessa potilaalle oli kehittynyt agranulosytoosi tai

leukopenia/neutropenia ja sen myötä osalle myös infektio, jopa sepsis. Merkillepantavaa on, että osassa ilmoituksista tämä haittavaikutus oli ilmennyt vasta vuosien käytön jälkeen. Toisen pääryhmän klotsapiinin haittavaikutuksista muodostivat erilaiset EKG-muutokset, useimmiten QT-ajan pitenemiset, joista myös mainitaan valmisteyhteenvedossa.

Risperidoni (mm. Risperdal) oli epäiltynä lääkkeenä 33 ilmoituksessa, joista 24 koski pitkävaikutteista injektio- muotoa (Risperdal Consta). Epäiltyjen haittavaikutusten kirjo oli sekalainen. Seitsemässä ilmoituksessa potilaalle oli kehittynyt erilaisia ekstrapyramidaalioireita eli liikehäiriöitä, kuten akatisiaa ja tardiivia dyskinesiaa. Seerumin prolaktiinitason nousua ja kuukautiskierron häiriöitä kuvattiin kolmessa ilmoituksessa.

Olantsapiinista (mm. Zyprexa) saatiin 22 ilmoitusta, joista seitsemän koski yksin pitkävaikutteista injektio- muotoa (Zypadhera). Ilmoituksissa kuvattiin pääasiassa erilaisia psyykkisiä tai hermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, sekavuutta tai levottomuutta, pääosin odotettuja olantsapiinin haittavaikutuksia.

Ketiapiinista (mm. Seroquel, Seroquel Prolong) saatiin 16 ilmoitusta, joista kuudessa oli useampi epäilty lääke, useimmiten jokin muu psykenlääke. Kolmessa ilmoituksessa potilaalla oli ilmennyt leukopenia/neutropenia, kahdessa takykardia ja kahdessa tardiivi dyskinesia.

Masennuslääke venlafaksiinista (mm. Efexor) saatiin 15 ilmoitusta. Sekalaisten haittavaikutusten joukosta useimmin ilmoitetuiksi nousivat erilaiset vieroitusoireet, joita neljässä ilmoituksessa kuvattiin ilmenneen annoksen asteittaisen pienentämisen aikana lääkitystä lopetettaessa.

### Pregabaliini

Pregabaliinin (Lyrica) käyttöaiheita ovat neuropaattisen kivun, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja epilepsian hoito, ja se oli epäiltynä lääkkeenä 47 ilmoituksessa. Ilmoituksista 26 koski lääkeainemyrkytystä, jonka seurauksena potilas oli menehtynyt. Nämä eivät kuitenkaan olleet erillisiä, alun perin yksittäin ilmoitettuja tapauksia vaan pohjautuivat kahteen kirjallisuus- ja luentolähteeseen. Näissä sekä myöhemmässä katsauksessa käsitellään pregabaliinin väärinkäytön lisääntymistä (Joukanen 2011) ja myrkytyskuolemia yleensä (Vuori 2012). Pregabaliini on liitetty 12 myrkytyskuolemaan vuonna 2009 ja 15 myrkytyskuolemaan vuonna 2010 (Vuori 2012).

### TNF-alfan ja interleukiinien estäjät

Rituximabi (Mabthera) oli epäiltynä lääkkeenä 41 ilmoituksessa, joista 24:ssä käyttöaiheena oli reuma ja kah-

deksassa syöpä. Yleisimmin ilmoitettiin valmisteyhteenvedossa kuvattuja haittoja: 13 ilmoituksessa potilaalle oli kehittynyt infektio, esimerkiksi keuhkokuume, usein muiden samanaikaisten haittavaikutusten ohella. Kaksi näistä ilmoituksista koski progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML); toisessa potilas oli menehtynyt. Ilmoituksista kahdeksan kuvasi erilaisia infuusioon liittyviä oireita tai allergisia tai yliherkkyysoireita. Viidessä ilmoituksessa haittavaikutuksena oli leukopenia/neutropenia ja/tai trombosytopenia.

Myös muut biologiset lääkkeet ovat aiempinakin vuosina olleet useimmin haittavaikutusilmoituksissa esiintyvien lääkkeiden joukossa. 15 ilmoitusta tai enemmän saatiin adalimumabista (Humira), infliksimabista (Remicade), tosilitsumabista (Roactemra) ja etanerseptistä (Enbrel). Adalimumabista, tosilitsumabista ja etanerseptistä ilmoitettiin useimmiten infektioiden vuoksi. Infliksimabin yleisimmin ilmoitetut haitat olivat yliherkkyys- ja infuusioreaktiot.

## Syöpälääkkeet

Verisuonten endoteelikasvutekijän (vascular endothelial growth factor, VEGF) vasta-aineesta bevasitumabista (Avastin) saatiin 22 ilmoitusta. Valmistetta käytetään myös silmänsisäisesti kostean silmänpohjan rappeuman hoitoon. Viidessä ilmoituksessa kuvattiin tässä yhteydessä silmänsisäinen tulehdus, endoftalmiitti. Syöpähoitoihin liittyen ilmoitettiin kolmessa tapauksessa maha-suolikanavan perforaatiosta ja neljässä perustaudin etenemisestä.

Kapesitabiinia (mm. Xeloda) käytetään muun muassa paksu- ja peräsuolisyövän sekä rintasyövän hoitoon. Se oli epäiltyä lääkkeenä 22 ilmoituksessa, ja yleisimmin ilmoitettu haitta oli ripuli, jota oli useimmiten esiintynyt yhdessä muiden haittavaikutusten kanssa. Sydäninfarkti tai koronaarispasmi kuvattiin kahdessa ilmoituksessa.

Sunitinibia (Sutent) käytetään muun muassa metastasoituneen munuaissyövän hoitoon. Epäiltyä lääkkeenä se oli 21 ilmoituksessa, joissa kuvattiin sekalaisia haittavaikutuksia. Neljässä tapauksessa potilaalle oli kehittynyt muiden haittavaikutusten ohella kilpirauhasen vajaatoiminta.

Vuonna 2011 tuli esiin Docetaxel Actavis -valmisteseen liittyviä infuusiopaikan viivästyneitä reaktioita, joita käsiteltiin myös Euroopan lääkeviraston lääketurvatyöryhmässä. Paikallisreaktioiden syy jäi epäselväksi. Vuoden 2012 aikana saatiin dosetakselistä 19 ilmoitusta, joista seitsemässä kuvattiin erilaisia yliherkkyysoireita, kuten hengenahdistusta ja punoitusta. Ilmoituksista kymmenen koski Docetaxel Actavis -valmisteseen

liitettyjä infuusiopaikan reaktioita. Ilmiön kartoittamiseksi lähetettiin loppuvuodesta 2012 kaikkiin dosetakselia käyttäviin hoitoyksiköihin kysely, ja asian käsittely jatkuu.

## Muut lääkkeineet

Duodopa on pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa käytettävä levodopa-karbidopavalmisteen, joka annostellaan suoraan ohutsuoleen ihon läpi asennettavan katettrin kautta. Siitä saatiin 30 ilmoitusta, jotka heijastelivat useimmiten lääkkeen antotapaan liittyviä ongelmia tai taudin etenemistä ja siihen liittyviä komplikaatioita, kuten pneumoniamia. Katetriin liittyvää ongelmaa, kuten tukkeutumista tai infektiota, kuvattiin 11 ilmoituksessa.

Lipidilääke atorvastatiinista (mm. Lipitor, Orbeos) saatiin 18 ilmoitusta, joista yhdeksän kuvasi lihas- tai raajakipuja, useimmiten yhdistettynä muihin kirjoltaan sekalaisiin haittavaikutuksiin. Lääkkeiden käyttäjiltä saatiin kolme ilmoitusta, joista kahdessa mainittiin lihashaittoja.

Antikoagulantti dabigatranista (Pradaxa) haittavaikutusilmoituksia saatiin 17, joista kymmenessä kuvattiin verenvuoto, yleisimmin maha-suolikanavan alueella.

Tulehduskipulääke etorikoksibista (Arcoxia) saatiin 15 ilmoitusta, joista enemmistö sisälsi erilaisia yliherkkyys- tai ihoreaktioita. Näihin kuuluivat esimerkiksi anafylaktinen sokki ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

## Lääkkeen hyötyjä ja haittoja arvioidaan jatkuvasti

Kaikki ilmoitukset arvioidaan ja tallennetaan Fimean haittavaikutustietokantaan. Vakaviksi luokitellut lähetetään Euroopan lääkeviraston haittavaikutustietokantaan, jota myös jatkuvasti seurataan mahdollisten uusien haittavaikutusten signaloimiseksi. Tämä onkin haittavaikutusilmoitusjärjestelmän tärkein tarkoitus. Yksittäinen ilmoitus ei siten välttämättä johda vielä toimenpiteisiin, vaan lääkkeen hyöty-haittasapainoa arvioidaan jatkuvasti kokonaisuutena eri lähteistä kertyvän tiedon valossa.

Syksyn 2013 aikana lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin ja pakkausselosteisiin ilmestyvä musta kolmio pyrkii edelleen kannustamaan haittavaikutusten ilmoittamiseen ja kohdentamaan sitä erityisesti uusiin valmisteesiin ja aiemmin tunnistamattomiin haittavaikutuksiin (Villikka, tässä numerossa). ■

## Kirjallisuutta

*Kalliokoski A. Haittavuosi 2011. Sic! 2012; 2(2): 50–4.*

*Joukanen S. Pregabaliinin väärinkäyttö on lisääntynyt. Suom Lääkäril 2011; 9: 756–9.*

*Vuori E, ym. Myrkytyskuolemien määrä on kääntynyt laskuun. Suom Lääkäril 2012; 22: 1735–41.*