

**Pääkirjoitus**

- Petri Pommelin ..... **3** Kudoksia ja soluja koskevat vaatimukset harmonisoidaan EU:ssa
- Pekka Autio ..... **4** Epäile allergiaa, kun kortisonilla hoidettu ihottuma pahenee
- Pirkko Paakkari ..... **6** Koksibien sydän- ja verisuonivaikutukset?
- Katja Lindgren-Äimänen ..... **8** NAM, jotakin hyvää?

**Uutta lääkkeitä**

- Markku Toivonen ..... **9** Vorikonatsoli
- Pirkko Paakkari ..... **10** Levosetiritsiini  
**11** Rofekoksibi

**Haittavaikutuksista**

- Riitta Tokola | Erkki Palva |  
 Leena Sommarberg ..... **12** Statiinit ja lihaksiin kohdistuneet haittavaikutukset
- Satu Saarinen ..... **15** Lääkemainokset lääkäreiden ammattilehdissä

**Rohdosvalmisteista**

- Anna-Liisa Enkovaara ..... **18** Väinönputki ja fenkoli – kaksi vanhaa rohdosta

**Ex tempore**

- 20** Lisäys TABUn nro 4.2002 sivulla 11 julkaistuun taulukkoon
- 20** Inhalaatiosumutteiden farmaseuttisia tietoja koskeva ohje voimaan
- 20** Määräyksiä ja ohjeita uudistetaan
- 21** WHO:n suosittelemien kansainvälisten yleisnimien luettelo 46



**Petri Pommelin**

YKSIKÖN PÄÄLLIKKÖ

Terveydenhuollon laitteet

ja tarvikkeet -yksikkö

Lääkelaitos

## Kudoksia ja soluja koskevat vaatimukset harmonisoidaan EU:ssa

Viimeisen vuosikymmenen aikana lääketieteen huomattavan kiinnostuksen kohteena on ollut ihmisperäisten kudosten ja solujen sekä niistä muokattujen tuotteiden käyttö eri sairauksien hoidossa. Perinteisten kudossiirrännäisten ja implanttien (allograftien) rinnalle ovat tulleet lääkinnälliset laitteet, joiden osana käytetään kudosta tai soluja. Bioteknisten menetelmien avulla kudoksista ja soluista voidaan valmistaa aivan uudenlaisia tuotteita. Tähän joukkoon kuuluvat myös potilaan omia soluja sisältävät valmisteet.

Vaikka markkinoilla olevien tuotteiden joukko on vielä varsin suppea, niin tutkimus ja tuotekehitys alalla on kiihkeää. Esimerkiksi demineralisoitu luu ortopedisiin sovelluksiin sekä ihmisen soluihin perustuva keinoiho haavojen hoitoon ovat tällä hetkellä yleisesti kliinisessä käytössä. Kudosuokkauksen (*tissue engineering*) avulla on saatu aikaan verisuonisiirteitä ja sydänläppiä. Yhdistämällä kudosuokkauksen ja soluterapian tekniikoita on saatu aikaan mm. toiminnallista haimakudosta. Nämä ovat esimerkkejä tuotteista, jotka seuraavaksi ovat tulossa tuotekehityspotusta markkinoille.

Ihmisestä peräisin olevien tuotteiden käytön lisääntyminen, huoli niiden laadusta ja turvallisuudesta sekä asiaan liittyvistä eettisistä näkökohdista ovat herättäneet Euroopan komission. Paine keskeisten asioiden harmonisoinniseksi EU:n jäsenvaltioiden välillä on kova. Tästä on tuloksena kesäkuussa 2002 annettu ehdotus direktiiviksi laatu- ja turvallisuusstandardien asettamisesta ihmisperäisten kudosten ja solujen luovuttamiselle, hankinnalle, tutkimiselle, käsittelylle, varastoinnille ja jakelulle (ns. ihmiskudisdirektiivi)<sup>1</sup>. Direktiivin soveltamisalan ulkopuolelle ehdotetaan jätettäväksi veri ja verituotteet (paitsi veren kantasolut) sekä ihmisen elimet. Verta ja verituotteita säännellään jo kahdella direktiivillä<sup>2,3</sup> sekä neuvoston suosituksella<sup>4</sup>. Valmisteilla on lisäksi veripalvelutoimintaa koskeva ns. veriturvallisuusdirektiivi<sup>5</sup>. Ehdotuksen soveltamisalan ulkopuolelle jätetään myös kudokset ja solut, jotka irrotetaan ja siirretään samaan potilaaseen. Soluterapiavalmisteita valvotaan tällä hetkellä lääkedirektiivin<sup>2</sup> pohjalta.

Samanaikaisesti komissio on käynnistänyt kudosuokkaukseen koskevan direktiivin valmistelun. Parhailaan on käynnissä avoin konsultaatiomenettely tarkoituksenmukaisesta säädösrakenteesta; pitäisikö noudattaa lääkkeiden myyntilupamenettelyä, lääkinnällisten laitteiden arviointimenettelyä vai poimia näistä tuotealuelle soveltuvat menettelyt. Alan teollisuus on jo kymmenen vuoden ajan yrittänyt saada aikaan harmonisoituja eurooppalaisia vaatimuksia. Nyt myös komissio ja jäsenvaltioiden viranomaiset ovat todenneet tarpeen yhdenmukaistaa säädökset potilasturvallisuuden varmistamiseksi.

Bioteknologisille tuotteille on ennustettu ruusuista tulevaisuutta. Odotukset uusille innovaatioille ovat korkealla. Kilpailu tutkimusryhmien kesken on kiivasta. Myös mahdollisuus menestyä tuotteita myymällä kiehtoo. TEKESin tuoreen teknologiakatsauksen "Lääkevalvonta bioteknisessä tuotekehityksessä" mukaan riskirahoitusta on saatavilla, mutta tieto viranomaisvaatimuksesta on heikkoa.

Lainsäätäjän tehtävänä on huolehtia siitä, että kansallinen lainsäädäntö turvaa aukottomasti potilaan turvallisuuden. On katsottava eteenpäin, tunnistettava kokonaisuudet ja huolehdittava tarvittavasta koordinoituna yhteisölainsäädännön valmistelussa. Suomessa sosiaali- ja terveysministeriö vastaa tämän alan lainsäädännön valmistelusta. Lääkelaitos avustaa ministeriötä asiantuntemuksensa pohjalta. Bioteknologisten tuotteiden vyöry asettaa myös Lääkelaitokselle uusia haasteita; osaamista on syvennettävä ja lisättävä.

1 COM/2002/0319 final\*

2 2001/83/EC

3 2000/70/EC

4 98/463/EC

5 COM/2000/0816 final

\* löytyvät osoitteesta <http://europa.eu.int/eur-lex/>



**Pekka Autio**  
DOSENTTI, YLILÄÄKÄRI  
Ihotautien yksikkö  
Keskussotilassairaala

## Epäile allergiaa, kun kortisonilla hoidettu ihottuma pahenee

Kortikosteroidit \*) ovat laajasti käytössä olevia anti-inflammatorisia ja immunosuppressiivisia lääkkeitä. Niillä on edelleen keskeinen rooli mm. monien ihosairauksien, astman ja autoimmuunitautien hoidossa, vaikka mm. uudet immuunivasteen muuntajat muokkaavatkin jo hoitokäytäntöjä. Ongelmia kortikosteroidien käytöstä on odotettavissa yleensä silloin, kun hoidot pitkittyvät tai kun pitkiä hoitoja pyritään lopettamaan.

Jo 50-luvulla raportoitiin ensimmäisiä kertoja hydrokortisonin aiheuttamasta allergiasta (1). Vielä 70-luvulla kuitenkin arvioitiin, että kosketusallergiaa kortikoideille esiintyy, mutta satunnaisesti (2). Viimeiset kaksi vuosikymmentä ovat osoittaneet, että kortikosteroidien aiheuttama kosketusallergia on selvästi luultua yleisempää. Pitkäaikaista ihottumaa sairastavista arviolta 1–2 % potilaista on herkistynyt yhdelle tai useammalle kortikosteroidille (3). Nykyiset arviot sen ilmaantuvuudesta vaihtelevat 0,5–5 % (4).

### Allergisen reaktion kliininen kuva

Kun selkeä ekseema ei paranekaan kortisonivoiteella, vaan pahimmassa tapauksessa oireet yltyvät, alkaa hoitavan lääkärin usko diagnoosiin tai voiteen tehoon, samoin kuin potilaan luottamus lääkärinsä taitoihin horjua. Sairastaminen voi pitkittyä,

*\*tässä kortikosteroideilla, steroideilla ja kortikoideilla tarkoitetaan glukokortikoideja)*

sillä useimmiten steroidiallergisoitunut potilas sairastaa jotakin sinänsä jo pitkäaikaista ihottumaa, kuten esimerkiksi säärien taaseksemaa, eikä paranemisen hitaus yllätä. Kortikosteroidi-kosketusallergian oireet harvoin ovat dramaattisia mm. siitä syystä, että steroidien anti-inflammatorinen ominaisuus voi naamioida allergisen reaktion, jolloin taudinkuva ei ole sille tyypillinen. Kortikoidi voidaan näin ollen vaihtaa miedosta vahvempaan paremman hoitotuloksen toivossa – vaihtelevalla menestyksellä.

Jos kosketusallergiaa aiheuttanutta kortikoidia annetaan potilaalle systeemisesti (tabletit ja injektiot), voi tämä aiheuttaa vanhojen ihottuma-alueiden lehahtelua tai jopa ekseemaa ja purpuraa (5–6). Kosketusallergiaa kortikosteroideille on raportoitu myös potilailla, jotka ovat käyttäneet hengitettäviä kortikosteroideja tai nenästeroideja, käytön laajuuteen suhteutettuna kuitenkin vähän (7).

Tyypillisimmät oireilevat ihoalueet ovat jalat, kädet ja kasvot. Riskiryhmäläisiksi voi nimetä mm. atooppista-, allergista- tai muuta pitkäaikaista ekseemaa ja säarihaavoja sairastavat potilaat. Työperäinen allergisoituminen on harvinaisen, mutta mahdollinen.

### Diagnoosin teossa paljon sudenkuoppia

Jotta pääsisi puusta pitkään huonosti hoidolle reagoivan ekseemapotilaan kanssa, täytyy muistaa epäillä kortikosteroidin aiheuttamaa kosketusallergiaa. Allergian poissulku tai

varmistaminen ei sitten välttämättä olekaan ihan ongelmatonta.

Kosketusallergioita tutkitaan epikutaani- eli lapputestein Suomen kontaktidermatiittityöryhmän suositusten mukaisesti (8). Allergioiden tutkiminen hakee kuitenkin jatkuvasti muotoaan. Keskustelua saa aikaan mm. se, minkälainen kortikoidipitoisuus tulisi olla ja minkälaisessa voidepohjassa se tulisi testata (9). Päänvaivaa aiheuttavat myös väärät positiiviset ja negatiiviset reaktiot. Edellisiä voi aiheuttaa ainakin voidepohjan tekemät reaktiot, jälkimmäisiä steroidien jo mainittu anti-inflammatorinen vaikutus, testiatteen fysiokemialliset ominaisuudet ja huono sekoittuvuus voidepohjaan ja riittämätön penetraatio testattavaan ihoon sekä liian pieni pitoisuus, kortikoidin hajoaminen testiatteen säilytyksen aikana, sen vasokonstriktio-ominaisuus (etenkin ensimmäisessä testiluvussa) jne. (10). Steroidien aiheuttamat testi-reaktiot eivät muutenkaan kaikilta osin muistuta tyypillisiä epikutaani-reaktioita. Kortikosteroidivoiteen imeytyminen terveeseen selän testi-ihoon on myös huonompaa kuin hoidettavaan ihottuma-alueen ihoon, joten käytössä havaittua reaktioita ei testitilanteessa välttämättä tule esiin.

### Mitä ja missä testataan?

Steroidiallergioiden ylitettyä 1 %:n esiintyvyyden kosketusallergioiden joukossa, ovat tikso Kortolipivalaatti ja budesonidi päässeet epikutaanitestien perussarjaan Suomessa yliopistollisten sairaaloiden ja Työter-

veyslaitoksen ihotautipoliklinikoilla (8). Tikso-kortolipivalaatti (ei myyntilupa Suomessa) on valittu edustamaan hydrokortisonireaktioita, koska se toimii paremmin testitulanteissa ja risti-reagoi hydrokortisonin kanssa. Tikso-kortolipivalaatti testataan 1,0 %:na ja budesonidi 0,1 %:na, vaseliinivoide-pohjassa.

Hydrokortisoni, tikso-kortolipivalaatti sekä budesonidi löytävät suurimman osan kortikosteroidiallergioista (11) ja niitä suositellaan Euroopan laajuisesti standardoituin epikutaanite-sisarjoihin (12). Myöhäinen luku (6.–8. vrk) on tärkeä: ilman sitä jopa noin 1/3 kortikoidien aiheuttamista kosketusallergioista jää toteamatta (13).

Testien alue- ja tapauskohtaista rää-tälöintiä kortikosteroidien määräämis-käytännön ja potilaan käyttötottumus-ten mukaisesti suositellaan hankalasti selvitettävissä tapauksissa (14). Jos po-tilaalla todetaan epikutaanitesten pe-russarjassa allerginen reaktio tiksokor-tolille tai budesonidille, suositellaan jo-ka tapauksessa kortikosteroidite-sisar-jan tekemistä, koska iso osa potilaista allergisoituu useammalle kortikoidille hoitaessaan pitkäaikaista ihottumaansa erilaisilla lääkevalmisteilla. Koska ste-roidin penetraatio epikutaanite-sauk-sessa voi olla riittämätön ja testitul-os uhkaa jäädä vääräksi negatiiviseksi, tehdään usein myös intrakutaanite-si, jossa steroidia injektoidaan kyynärvar-ren ihon alle sopivasti laimennettuna ja luetaan 48 tunnin kuluttua (15).

Kortikosteroidiallergian testaami-nen on hienoviritteistä, korkeaa am-mattitaitoa ja pitkää kokemusta vaa-tivaa toimintaa, joten se tulee antaa asiaan vihkiytyneen allergiatestilabora-torion tai erikoispoliklinikan tehtäväk-si.

Käyttötesti eli ROAT (*repeated open application test*) on helppo käy-tännön testimenetelmä, joka kuvastaa paremmin kliinistä kortikoidin käyttö-vastetta kuin epikutaanite-staus. Kyynärvarren sisäsvulle voidellaan testat-tavaa voidetta kunnes tulee reaktio tai enintään viikon ajan. Iso osa epikutaa-nitesteissä reagoivista potilaista reagoi myös käyttöttestissä ja sitä voi käyttää täydentävänä menetelmänä (16).

## Ristireaktiot

Kortikosteroidit voivat aiheuttaa ris-tiallergiaa, eli herkistyminen yhdelle

kortikoidille voi aiheuttaa saman toi-selle ilman altistusta. Tähän saatiin varmistus, kun havaittiin allergisia tes-tireaktioita potilailla sellaisille steroideille, joille he eivät olleet koskaan al-tistuneet. Kliiniset ja molekyyli-raken-teisiin perustuvat tutkimukset ovat joh-taneet niiden luokitukseen neljään eri ryhmään niiden allergeeniominaisuuksien perusteella (17). Ristireaktiot ovat paljon yleisempiä rakenteellisesti toisi-aan lähellä olevien, samaan ryhmään kuuluvien kortikoidien välillä, kuin ra-kenteellisesti eri ryhmiin kuuluvien vä-lillä. Budesonidin rakenne on erikois-laatuinen muihin kortikoideihin verrat-tuna, ja sille reagointi epikutaanite-si-sä voi merkitä allergisoitumista kah-denkin eri ryhmän kortikoideille. On esitetty, että halogenoidut steroidit ai-heuttaisivat vähemmän kosketusaller-gioita kuin ei halogenoidut, todennä-köisesti siitä syystä, että potentia halo-genoitua steroidia tarvitaan vähem-män, jolloin myös antigeenimäärä on pienempi ja allergisoitumisriski vähäi-tempi (18).

## Entä kun testit on tehty?

Parhaassa tapauksessa potilaan huo-noon paranemistaipumukseen tai ihot-tuman pahenemiseen saadaan selvyys riittävän laajoilla allergeestauksilla. Niillä joko kosketusallergia suurella todennäköisyydellä varmistuu tai saa-daan suljetuksi pois. Usein ongelman aiheuttajaksi paljastuu voiteen säily-tysaine tai antimikrobiosa tms., ja kor-tikoidi osoittautuukin viattomaksi. Tutkimusten jälkeen tulisi valita poti-laalle soveltuva hoito, jotta alkuperäi-nen iho-ongelmakin saataisiin hallin-taan. Keskeistä on perusteellinen potilasohjaus, jonka tulisi sisältää myös kirjallinen informaatio hänelle sopimattomista (ja niille ristireagoivis-ta) ja/tai sopivista kortikosteroideista. Luettelo, jossa on kaupanimet kaikis-ta markkinoilla olevista rinnakkais-valmisteista helpottaa huomattavasti potilaan itsehoitoa jatkossa.

*Kiitän dosentti Antti Lauermaa kommentista.*

## Kirjallisuus

1. Burckhardt W. Kontaktekzem durch Hydrocortison. Hautarzt 1959; 10:42-3.
2. Tegner E. Contact allergy to corticoste-roids. Int J Dermatol 1976; 15(7):520-3.

3. Lauerma A. Contact hypersensitivity to glucocorticoids. Väitöskirja, Helsingin Yliopisto 1991.
4. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. Review. Allergy 2000; 55:698-704.
5. Lauerma AI ym. Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects. J Am Acad Dermatol 1991; 24(2Pt1):182-5.
6. Bircher AJ ym. Contact allergy to topical corticosteroids and systemic contact dermatitis from prednisolone with tolerance of triamcinolone. Acta Derm Venereol 1995; 75(6): 490-3.
7. Bennet ML ym. Contact allergy to cortico-steroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroids for allergic rhinitis or ashma. Am J Contact Dermat 2001; 12(4): 193-6.
8. Suomen kontaktidermatiittiryhmä. Epi-kutaani- eli lapputesti kosketusallergian osoi-tamisessa. Suomen Lääkärilehti 1996; 33:3487-3495.
9. Wilkinson SM, Beck MH. Corticosteroid contact hypersensitivity: what vehicle and concentration? Contact Dermatitis 1996; 34(5):305-8.
10. Dooms-Goossens A ym. Contact allergy to hydrocortisone and thixocortol pivalate: problems in the detection of corticosteroid sensitivity. Contact Dermatitis 1986; 14:94-102.
11. Boffa MJ ym. Screening for corticosteroid contact Hypersensitivity. Contact Dermatitis 1995; 33(3):149-51.
12. Isaksson M ym. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. ESCD and EECDRG. European Society of Contact Der-matitis. Contact Dermatitis 2000; 43(1):41-2.
13. Isaksson ym. Patch testing with corticoste-roid mixes in Europe. A multi-centre study of the EECDRG. Contact Dermatitis 2000; 42(1):27-35.
14. Corazza M ym. Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. Eur J Dermatol 2000; 10(7):533-5.
15. Seukeran DC ym. Patch testing to detect corticosteroid allergy: is it adequate? Contact Dermatitis 1997; 36(3):127-30.
16. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). Contact Der-matitis 1986; 14(4):221-7.
17. Coopman S ym. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. Br J Dermatol 1989; 121:27-34.
18. Thomson KF ym. The prevalence of cor-ticosteroid allergy in two U.K.centers: prescri-bing implications. Br J Dermatol 1999; 141(5):863-6.

## Koksibien sydän- ja verisuonivaikutukset?

Kaikki tulehduskipulääkkeet vähentävät prostaglandiinisynteesiä estämällä syklo-oksigenaasia, joka esiintyy ainakin kahtena isoformina (COX-1 ja COX-2). Tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat maha-suolikanavan verenvuodot johtuvat pääosin COX-1-entsyymin eston aiheuttamasta, mahan limakalvoa suojaavien prostaglandiinien tuotannon vähenemisestä. Selektiivisen COX-2:n eston on arvioitu vähentävän vakavien maha-suolikanavan verenvuotojen vaaran noin puoleen verrattuna epäselektiivisiin tulehduskipulääkkeisiin. Viime aikoina on epäilty selektiivisen COX-2:n salpauksen saattavan aiheuttaa haitallisia verisuonistoon ja verenkiertoon kohdistuvia vaikutuksia. Varjellaan-ko mahaa sydämen kustannuksella?

### Teoreettinen tausta

Kaksi prostanoidia, tromboksaani (TXA<sub>2</sub>) ja prostasykliini (PGI<sub>2</sub>) säätelevät verisuoniston tasapainotilaa. Verihiutaleissa COX-1-entsyymin tuotteena syntyvän tromboksaanin määrä lisääntyy verihiutaleiden aktivoituessa esimerkiksi verisuonivaurion yhteydessä (1). Tromboksaani lisää hiutaleiden aggregaatiota ja supistaa verisuonia. Verisuonen endoteelisolujen COX-2-entsyymin tuottama prostasykliini näyttää olevan tasapainottava tekijä, joka pyrkii vastustamaan verihiutaleiden aktivaation seuraamuksia elimistössä. Se estää verihiutaleiden aggregaatiota, laajentaa verisuonia ja vähentää leukosyyttien takertumista (kuva).

Selektiivinen COX-2:n estäjä ei estä COX-1-välitteistä verihiutaleiden aggregaatiota, mutta vähentää prostasykliinin tuotantoa elimistössä (2). On arveltu, että tämä saattaa häiritä verisuonisäätelyn tasapainoa ja johtaa tukosriskin suurenemiseen.

COX-2:n salpaus ei vaikuta kaikkiin endoteelin suojautekijöihin, sillä

se ei vähennä endoteelin typpioksidivälitteistä vasodilataatiota (3).

### COX-2:n eston vaikutuksia eläintutkimuksissa

Eläintutkimuksissa prostasykliinin puute ei ole aiheuttanut spontaanien tromboosien lisääntymistä, mutta vaste tromboottiseen stimulaatioon lisääntyi COX-2:n vaikutuksen puuttuessa (4). Verisuonivaurioon liittyvä hiutaleiden aktivaatio ja verisuonen proliferaatio voimistuu hiirillä, joilta puuttuu prostasykliinireseptori. Samanlainen verisuonen tukoksen riskin suurentuminen havaitaan hiirillä, joilla tromboksaanireseptori yli-ilmentyy. Jos hiireltä puuttuvat sekä prostasykliini- että tromboksaanireseptori, vaste verisuonivaurioon on sama kuin normaalihirellä (5).

Kokeellisessa infarktimalissa kaniineille aiheutettu lievä sydänlihaskemia vähentää 12–72 tuntia myöhemmin aiheutetun uuden iskemian seurauksia. Lievä hapen puutos aiheuttaa nopean COX-2:n lisääntymisen iskeemisellä alueella sydänlihaksessa. Selektiiviset COX-2:n estäjät estivät tämän COX-2:n lisääntymisen ja samalla poistui iskemian sydäntä suojaava vaikutus (6).

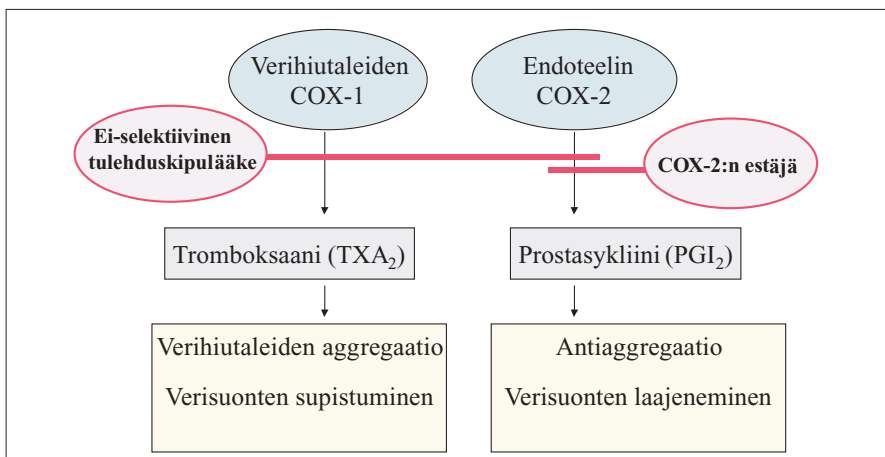
Koirilla seurattiin sepelvaltimon kokeellisen endoteelivaurion aiheuttaman tukoksen kehittymistä. Koronaaritukoksen muodostuminen hi-

dastui merkitsevästi koirilla, joille oli annettu asetyylilisisylihappoa (ASA) 17 tuntia ennen vaurion aiheuttamista. Hyöty johtui osin prostasykliinin muodostumisesta, sillä selekoksibi poisti ASA:lla aikaansaadun suojavaikutuksen (7). Verisuonen endoteelissa ASA:n vaikutus oli ohi 17 tunnin kuluttua, joten vaurion sattuessa endoteeli pystyi taas tuottamaan suojaavaa COX-2-välitteistä prostasykliiniä; vain verihiutaleiden COX-1 salpautuu palautumattomasti ASA:lla.

Mikään COX-salpaukseen liittyvä asia ei kuitenkaan ole yksiselitteistä, ja COX-2:n estolla voi olla myös hyödyllisiä kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Tulehduksen osuutta ateroskleroosin synnystä on korostettu viime aikoina (8). COX-2:n ilmentyminen lisääntyy valtimonkovettumissa, ja entsyymin esto vähensi hiirillä verisuonen tulehdusreaktiota sekä ateroskleroosin kehittymistä (9). Myös kokeellisen infarktin jälkeen COX-2:n estäjällä lääkityksen rottien hemodynamiikka säilyi parempana kuin pelkkää vehikkeliä saaneilla eläimillä (10).

### Mitä on nähty kliinisissä tutkimuksissa?

Kysymys koksibien sydänvaikutuksista heräsi rofekoksibin ja naprokseenin tehoa ja turvallisuutta verranneen VIGOR (*Vioxx Gastroin-*





*testinal Outcomes Research*) -tutkimuksen tuloksista. Tutkimukseen osallistui noin 8 000 reumapotilasta, joilla ei sallittu samanaikaista ASA-tai antikoagulaatiohoitoa. Valtimo-tukoksia esiintyi 1,7 %:lla rofekoksibilla ja 0,7%:lla naprokseenilla hoidetuista. Sydäninfarkteja saaneiden potilaiden määrät olivat vastaavasti 0,5 % ja 0,1 %. Myöhemmissä analyyseissä kävi ilmi, että 4 % potilaista kuului ryhmään, joka olisi tarvinnut ASA-lääkitystä tukosten ehkäisyyn, ja 38 % infarkteista tapahtui tämän ryhmän potilaille (11). Selekoksin vastaavassa CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*; 12)-tutkimuksessa vertailulääkkeinä olivat ibuprofeeni ja diklofenaakki. Kardiovaskulaaritapahutumien määrässä ei havaittu eroja lääkitysten välillä. ASA:n käyttö oli sallittu, ja 21 % potilaista käytti sitä enintään 325 mg/vrk-annoksina.

Eron VIGOR- ja CLASS -tutkimusten kardiovaskulaarivaikutusten välillä on epäily johtuvan mm. satumasta (infarktien kokonaislukumäärä oli pieni), erilaisista potilasryhmistä (reumaan saattaa lisääntyä suurentunut tromboosien riski; VIGOR-tutkimuksessa oli pääasiassa reuma- ja CLASS-tutkimuksessa artroosipotilaita), CLASS-tutkimuksessa sallitusta ASA-lääkityksestä tai naprokseenin infarktilta suojaavasta vaikutuksesta. Naprokseenin verihiutaleita estävän vaikutuksen kestosta samoin kuin sen infarktiriskiä vähentävästä vaikutuksesta on ristiriitaisia tuloksia. Kolmessa tapausverokki-tutkimuksessa naprokseenin käyttöön liittyi kohtuullisesti alentunut infarktiriski (13–15), mutta muissa epidemiologisissa selvityksissä riskiä on vähentänyt vain ASA (16, 17), ainoa tromboksaanin synteesiä palautumattomasti estävä tulehduskipulääke.

Juuri ilmestyneessä retrospektiivisessä noin 400 000 henkilön kohorttitutkimuksessa 50 mg rofekoksibia lähes kaksinkertaisti vakavan koronaaritaudin riskin 50–84-vuotiailla (1,70, 95 % CI 0,98–2,95, P=0,058; uudet käyttäjät 1,93, 95 % CI 1,09–3,42, P=0,024). Rofekoksibi 25 mg tai muut tulehduskipulääkkeet (selekoksibi, naprokseeni, ibuprofeeni) eivät suurentaneet riskiä (18).

## Entä sitten?

Toistaiseksi vähäisten tutkimusten perusteella näyttää siltä, että jos tukosriski on ennestään suuri, COX-2:n estäminen saattaa edelleen suurentaa infarktin vaaraa. Sydäntauteja sairastamattomilla henkilöillä COX-2:n estäjien käytön aikana havaittujen infarktien määrä on ollut kaikkiaan pieni. Myöskään eläintutkimuksista saatu tieto ei viittaa siihen, että normaalitilanteessa COX-2:n estäminen lisää spontaanien tukosten vaaraa.

On ehdotettu, että selektiivisen COX-2:n estäjän käyttäjille lisätäisiin hoitoon pieni annos asetyylisalisyylihappoa mahdollisesti lisääntyneen tukosriskin estämiseksi. CLASS-tutkimuksessa sallittu ASA:n käyttö vähensi selektiivisyydestä saatua hyötyä. Selekoksin käyttäjillä vuotojen ilmaantuvuus oli 50 % pienempi ja selekoksibi+ASA-ryhmässä 19 % pienempi kuin vertailulääkkeiden käyttäjillä (19).

Potilaille, joilla on suurentunut riski saada sekä maha-suolikanavan vuoto että sydäninfarkti, kannattane kipu-lääkityksen vaihtoehtoina muistaa parasetamoli tai opioidit, joilta tosin puuttuu anti-inflammatorinen vaikutus. Jatkuvan tulehduskipulääkityksen yhteydessä protonipumpun salpaajien ja prostaglandiini-analogi misoprostolin on osoitettu vähentävän ulkukusen vaaraa.

Ensimmäisten koksibien käyttövuosien jälkeen jäljellä on paljon avoimia kysymyksiä. Vain laajat, prospektiiviset kliiniset tutkimukset voivat selkeyttää käsitystä selektiivisen COX-2:n eston maha-suolikanavan vaikutuksista sekä vastata myös siihen, mikä on COX-2:n salpauksen vaikutus sydän- ja verisuonitautien kannalta.

## Kirjallisuus

1. Patrignani P ym. COX-2 is not involved in thromboxane biosynthesis by activated human platelets. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:661-667
2. McAdam BF ym. Systemic biosynthesis of prostacyclin by COX-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:272-277
3. Verna S ym. Cyclooxygenase 2 blockade does not impair endothelial vasodilator function in healthy volunteers: randomized evaluation of rofecoxib versus naproxen on endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104;2879-2882

4. Murata T ym. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997;388:678-682
5. Cheng Y ym. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science* 2002;296:539-541
6. Shinmura K ym. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effect of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10197-10202
7. Hennen JK ym. Effects of selective cyclooxygenase inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001;104:820-825
8. Koenig W. Inflammation and coronary heart disease: an overview. *Cardiol Rev* 2001;9:31-35
9. Burleigh ME ym. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL-receptor deficient mice. *Circulation* 2002;105:1816-1823
10. Saito T ym. Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function in myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:772-775
11. Bombardier C ym. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000;343:1520-1528
12. Silverstein FE ym. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis; the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255
13. Solomon DH ym. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-1104
14. Watson DJ ym. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-1110
15. Rahme E ym. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-1115
16. Garcia-Rodriguez LA ym. Differential effect of aspirin and non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of myocardial infarction in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:382-387
17. Ray WA ym. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-123
18. Ray WA. ym. COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-1073.
19. Deeks JJ ym. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-623



## NAM, jotakin hyvää?

Lääkelaitoksen kotisivun nimi [www.nam.fi](http://www.nam.fi) tulee englanninkielisestä nimestä National Agency for Medicines (myös [www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi) vie sivuille). Uudistetut verkkosivut on edelleen valtaosin kohdistettu terveydenhuollon ammattilaisille, mutta myös mm. lääkkeen käyttäjälle tarkoitettuja lääketietoja löytyvät sivuilta.

### Kuinka haet tietoa?

Verkkosivut jakaantuvat viiteen osaan: lääkeinformaatio, lääkevalvonta, lainsäädäntö ja normisto, laitevalvonta sekä julkaisut ja lomakkeet. Uutisille, tiedotteille, avoimille viroille, lausunnoille ja tapahtumille on omat kohtansa.

Tietoa voi etsiä sivukartan tai haun avulla. Haku kohdistuu sivujen koko sisältöön, lukuun ottamatta lääkevalmistetieto-palvelua, jolla on omat hakutoimintonsa. Haku pdf-muodossa tallennetuista tiedoista ei ole mahdollista.

### Lääkeinformaatio – tietoa lääkärille ja lääkkeen käyttäjälle

Lääkeinformaatio-otsikon alta löytyy uusi lääkevalmistetieto-osa. Siellä on lääkkeiden valmisteyhteenvedojen (käytännössä sama kuin Pharmaca Fennica -teksti; *Summary of Product Characteristics, SPC*) lisäksi lääkkeiden pakkausselosteet (*Product Information Leaflets, PIL*), joita lääkäri harvoin näkee. Pakkausselosteissa on lääkkeen käyttäjän kannalta olennaiset tiedot lääkkeen vaikutusmekanismista, haitoista ja mahdollisista muista käyttöön liittyvistä tärkeistä asioista. Jos lääkärillä riittää aikaa, niin voi olla hyödyllistä katsoa yhdessä

potilaan kanssa, mitä tietoa hän saa lääkepakkauksen mukana – usein tekstin selventäminen tai tulkitseminen on vielä tarpeen.

Tietoa lääkkeistä löytyy myös Julkaisut ja lomakkeet -otsikon alta, missä mm. TABU-lehdet vuodesta 2000 lähtien ovat pdf-muodossa. Kaikki TABU-lehdissä olleet kirjoitukset löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä sivupalkista (esim. lääkkeiden haittavaikutuksista; uutta lääkkeitä; rohdosvalmisteista). Myös terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -yksikön julkaisut löytyvät täältä.

Eläinlääkkeitä koskevia tietoja on oma osansa Lääkeinformaatio-kohdassa.

### Mitä muuta uutta?

Esimerkkejä sivuilta löytyvistä muista tiedoista ovat

- **Lääkkeet ATC-luokittain**  
Edelleen Lääkeinformaatio-otsikon alla on ihmislääkkeet luokiteltu anatomis-terapeuttis-kemiallisen (ATC) järjestelmän mukaisesti. Luokitus jakaa lääkkeet ryhmiin sen mukaan, mihin elimeen tai elinjärjestelmään ne vaikuttavat sekä niiden kemiallisten ja/tai farmakologisten ominaisuuksien mukaan. Täältä voi nopeasti katsoa vaikkapa millä kaikilla kalsiuminestäjillä (C08) on Suomessa myyntilupa. Luokitukselta pääsee suoraan myös valmisteyhteenvedoihin ja pakkausselosteisiin. <http://www.nam.fi/laakeinformaatio/atc-ddd-luokitus/index.html>

- **Lääkekulutustilasto**  
Lääkeinformaatioon kuuluvat myös Suomen Lääketilasto -kirjassa julkaistut tiedot lääkkeiden kulutuksesta. Kulutuslukujen lisäksi sivuilta löytyy kuvia aiheista, joista usein kysytään tietoja, esimerkiksi yleisimpien mikrobilääkkeiden kulutus 1990–2001 tai alueellinen hormoni-korvauslääkkeiden kulutus 2001.

<http://www.nam.fi/laakeinformaatio/laakekulutustilasto/index.html>

- **Myyntilupatiedotteet**

Tiedot myönnettyistä ja peruuntuneista myyntiluvista sekä mm. myyntilupaehdon muutoksista julkaistaan kuukausittain kohdissa Ajankohtaista/myyntilupatiedotteet ja Lääkevalvonta/myyntiluvat. <http://www.nam.fi/ajankohtaista/myyntilupatiedotteet/>

- **Erytyslupatiedote**

Lääkärit löytävät tietoa erityislupa-valmisteista ja niiden hakemisesta. Erytyslupalomake sekä tiedote määräaikaista erityislupallisista lääkevalmisteista löytyvät osoitteesta <http://www.nam.fi/laakevalvonta/erytysluvat/index.html>

- **Rohdosvalmisteet**

Lääkeinformaation yksi osa sisältää tiedot mm. Lääkelaitoksen myyntiluvan saaneista rohdosvalmisteista ja niiden käyttöaiheista. <http://www.nam.fi/laakeinformaatio/rohdosvalmisteet/index.html>

- **Farmakopea**

Lääkeaineiden, apuaineiden ja lääkevalmisteiden laatuvaatimuksista saa tietoja Euroopan farmakopeasta. <http://www.nam.fi/lainsaadanto/farmakopea/index.html>

### Palautetta toivotaan

Sivujen kehittäminen jatkuu. Palautetta voi lähettää palautelomakkeella, joka ohjaa lääkkeitä, laitteita ja myyntilupa-asioita koskevat palautteet suoraan näitä toimintoja hoitaville henkilöille. Webmasterille kannattaa ilmoittaa sivujen käyttöön ja käytettävyyteen liittyvistä kysymyksistä.

# Vorikonatsoli

Vfend 50 mg ja 200 mg tabletit, 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten, Pfizer Limited, Britannia

Vorikonatsoli on laajakirjainen triatsoleihin kuuluva sienilääke, jonka käyttöaiheet ovat invasiivinen aspergilloosi, flukonatsoliresistenttien vakavien invasiivisten kandidainfektioiden hoito (esim. *C. krusei*) sekä *Scedosporium*- ja *Fusarium*-lajien aiheuttamien vakavien infektioiden hoito. Vorikonatsolin käyttö tulee kyseeseen pääasiassa potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt ja joilla on eteneviä, mahdollisesti henkeä uhkaavia infektiota. Hoito aloitetaan kyllästysannoksella. Ylläpitoannos riippuu potilaan painosta ja hoitovasteesta. Turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu.

## Farmakologia

Vorikonatsoli on laajakirjainen, fungisidinen sienilääke, joka vaikuttaa estämällä sienten P450-sytokromista riippuvaa, ergosterolisynteesille välttämätöntä 14-alfa-sterolidemetylaatiota. Vorikonatsolin herkkyysraja-arvoja ei ole vielä riittävästi selvitetty, mutta kliinisiä isolaatteja, joiden vorikonatsoliherkkyys on alentunut, on todettu.

Vorikonatsoli imeytyy hyvin, mutta farmakokinetiikka ei ole annoksen suhteen lineaarinen. Suositulla annostuksella saavutetaan vakaa tila plasmassa n. 24 tunnissa. Huippupitoisuus kehittyy n. 1–2 tunnissa. Lääkeaine metaboloituu lähes täydellisesti maksassa CYP2C19-, CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymien välityksellä. Näiden entsyymien inhi-

biittorit ja induktorit voivat vaikuttaa merkittävästi vorikonatsolin pitoisuuteen plasmassa. Lisäksi vorikonatsoli estää mainittujen isoentsyymien aktiivisuutta vaikuttaen muiden lääkkeiden eliminaatioon. Terfenadiniin, astemitsoliin, sisapridiin, pimotsidiin, kinidiiniin ja sirolimuusin käyttö on vasta-aiheista. Siklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksia on seurattava tarkoin ja annostarkistus on suositeltavaa. Interaktiot on kuvattu tarkemmin valmisteyhteenvedossa. CYP2C19-polymorfismi vaikuttaa kinetiikkaan merkittävästi. Maksan tai munuaisten vajaatoiminta on huomioitava. Infuusiokuiva-aineen sisältämän syklodekstriinin vuoksi kohtalaisessa tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa suositellaan käytettäväksi tabletteja.

## Teho

Vorikonatsolin tehoa on verrattu amfoterisiini-B:hen avoimessa tutkimuksessa, johon otettiin 277 huononusteista potilasta, joilla oli akuutti invasiivinen aspergilloosi. Hoitoaika oli 12 viikkoa. Täydellinen tai osittainen vaste todettiin 53 %:lla potilaista vorikonatsoliryhmässä ja 31 %:lla vertailuryhmässä. Kolmen kuukauden kohdalla eloonjäämistodennäköisyys oli merkitsevästi parempi vorikonatsoliryhmässä. Hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi myöhemmin kuin vertailuryhmässä. Suurempi vasteluku voi osaksi liittyä tähän. Osoitus tehosta vakavissa, hoitoon reagoimattomissa sys-

teemisissä kandidainfektioissa perustuu kontrolloimattomaan tutkimukseen 55 potilaan aineistossa. Hoito erityisesti flukonatsolilla oli osoittautunut tehottomaksi. Onnistunut hoitotulos saavutettiin 24 potilaalla (täydellinen vaste 15 potilaalla).

Lapsipotilaita tutkimuksissa oli yhteensä 61 (ikä 9 kk–15 v). Suurimmalla osalla aiemmat hoidot olivat olleet tuloksettomia. Yleisimmin hoidettu infektio oli aspergilloosi.

## Turvallisuus

Haittavaikutusten arviointia ovat vaikeuttaneet potilaiden vaihtelevat ja vaikeat perussairaudet. Yleisimpiä haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa olivat näköhäiriöt, kuume, ihottuma, oksentelu, pahoinvointi, ripuli, päänsärky, turvotus ja maha-kipu. Haittavaikutukset on kuvattu yksityiskohtaisesti valmisteyhteenvedossa. Tiedot perustuvat n. 1 500 potilaan aineistoon.

Hoitoon liittyy yleisesti ohimeneviä näköhäiriöitä ja ihoreaktioita, jotka ovat yleensä lieviä tai kohtalaisen vaikeita (harvinaisena Stevens-Johnsonin ja Lyell'in oireyhtymä) sekä kohonneita aminotransferaasiarvoja (harvinaisena vakava maksareaktio). Näköhäiriöt ja maksareaktiot voivat liittyä tavallista suurempiin pitoisuuksiin plasmassa.

Kliinisissä tutkimuksissa on kuvattu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa sekä harvinaisena haittana tubulusnekroosia.

Vorikonatsoli on tärkeä lisä henkeä uhkaavien invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon. Merkittävä etu on lääkkeen hyvän imeytyminen suun kautta otettuna sekä suhteellisen hyvän siedettävyyden verrattuna perinteiseen amfoterisiini-B:hen. Vaikka haittavaikutukset ovat yleisiä, vakavat iho-, munuais- ja maksareaktiot ovat toistaiseksi käytettävissä olevien tietojen perusteella harvinaisia.



# Levosetiritsiini

## Xyzal 5 mg tabletti, UCB Pharma Oy Finland

Viime vuosina vanhoista lääkeaineista on kehitetty uusia versioita, joissa lopputuotteesta on poistettu epäaktiivinen stereoisomeeri, esimerkiksi ibuprofeenista deksibuprofeeni. Turhan isomeerin puuttuessa voidaan päästä puolta pienempään annokseen, joskin vaikuttavan aineen määrä on itse asiassa sama kuin aiemminkin.

Myös setiritsiini on kahden stereoisomeerin (eli enantiomeerin tai peilikuvaisomeerin) seos. Levosetiritsiini on perifeerisiä histamiini- $H_1$ -reseptoreita salpaavan setiritsiinin aktiivinen (R)-isomeeri. Setiritsiini itse on vielä vanhemman antihistamiinin, hydroksitsiinin, aktiivinen metaboliitti.

Levosetiritsiinin käyttöaihe on oireiden hoito allergisissa tiloissa. Annostus on 5 mg eli yksi tabletti vuorokaudessa. Keskivaikeassa tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa annostusta harvennetaan.

### Farmakologia

Reseptorisitoutumistutkimuksissa levosetiritsiinin affiniteetti (hakuisuus)  $H_1$ -reseptoreihin on kaksinkertainen setiritsiinin affiniteettiin verrattuna, mikä on ymmärrettävää, koska ei-sitoutuva isomeeri on poistettu liuoksesta. Myös farmakodynaamisissa tutkimuksissa on osoitettu, että 5 mg levosetiritsiiniä estää histamiinin aiheuttamia paukamia

ja punoitusta samalla tavoin kuin 10 mg setiritsiiniä.

Levosetiritsiinin farmakokineetiikka on sama kuin setiritsiinin. Huippupitoisuus saavutetaan vajaan tunnin ja vakaa tila kahdessa päivässä. Alle 14 % levosetiritsiinistä metaboloituu, joten CYP-isoentsyymien kautta välittyvien yhteisvaikutusten esiintyminen on epätodennäköistä.

### Teho

#### Kausittainen allerginen nuha

Kahden viikon tutkimuksissa (n=470) levosetiritsiini 2,5 mg, 5 mg tai 10 mg päivässä vähensi lumetta tehokkaammin muita allergiseen nuhaan liittyviä oireita (aivastelu, nenän vuotaminen, nenän ja silmien kutina) kuin nenän tukkoisuutta. Teho lisääntyi annoksen myötä, mutta suurin annos oli väsyttävä 10 %:lla potilaista (pienemmällä annoksella 1–3 %:lla). Setiritsiiniin vertaavassa tutkimuksessa noin 700 potilaalla osoitettiin, että 5 mg levosetiritsiiniä vastaa teholtaan 10 mg setiritsiiniä. Molemmat valmisteet olivat hyvin siedettyjä. Väsymystä raportoitiin enemmän setiritsiinillä (6 %) ja levosetiritsiinillä (9 %) kuin lumeella (3 %) hoidetuilla.

#### Ympärivuotinen allerginen nuha

Viitaten siihen, että kyseessä on seti-

ritsiinin aktiivi isomeeri, levosetiritsiinin tehoa tässä käyttöaiheessa on arvioitu ensisijaisesti setiritsiinitutkimusten pohjalta. Useissa aikaisemmissa tutkimuksissa on osoitettu 10 mg setiritsiinin olevan lumetta tehokkaampi ja vähemmän väsyttävä kuin difenhydramiini ympärivuotisen allergisen nuhan hoidossa.

Levosetiritsiinillä on tehty neljän viikon annos-vastetutkimus noin 500 potilaalla ympärivuotisen nuhan hoidossa. Levosetiritsiinin 10 mg:n annoksella saavutettiin paras teho, mutta 2,5 mg oli yllättäen tehokkaampi kuin 5 mg.

Kroonisen idiopaattisen urtikarian hoidossa viitataan myös setiritsiinitutkimuksiin. Setiritsiinin tehoa on verrattu yhdessä tutkimuksessa plaseboon (n=150) ja toisessa hydroksitsiiniin ja plaseboon (n=215). Setiritsiini 10–20 mg oli 2–3 hoitopäivän jälkeen lumetta tehokkaampi (setiritsiiniannosten välillä ei merkittävää eroa). Tutkijat arvioivat tehon hyväksi – erinomaiseksi 69 %:lla ja 61 %:lla setiritsiinillä hoidetuista ja 33 %:lla lumelääkityistä. Toisessa tutkimuksessa arvioitiin selvää paranemista tapahtuneen 72 %:lla setiritsiinillä, 75 %:lla hydroksitsiinillä ja 42 %:lla plasebolla hoidetuista. Näiden tulosten perusteella arvioidaan levosetiritsiinin 5 mg:n annos riittäväksi tässä käyttöaiheessa.

Levosetiritsiini on kauan käytetyn ja hyvin tunnetun setiritsiinin aktiivinen isomeeri. Se metaboloituu vähäisessä määrin, joten interaktio-ongelmat eivät ole todennäköisiä. Levosetiritsiinin 5 mg:n annos vastaa setiritsiinin 10 mg:n annosta. Molemmat ovat vähemmän väsyttäviä kuin paremmin keskushermostoon pääsevät vanhemmat antihistamiinit, esimerkiksi difenhydramiini tai setiritsiinin kanta-aine hydroksitsiini. QTc-ajan pitenemistä ei ole todettu setiritsiinin eikä levosetiritsiinin käytön yhteydessä.

Levosetiritsiinin 28 tabletin hinta (sis. ALV) on 14,20 euroa; halvin 30 tabletin setiritsiini-pakkaus maksaa 7,60 euroa (15.9.).

# Rofekoksibi

## Vioxxakut 25 mg ja 50 mg tabletit, MSD, Alankomaat

Ensimmäisenä maana Euroopassa Britannia hyväksyi rofekoksibin akuutin kivun hoitoon. Tunnustamismenettelyn kautta lääke sai uudella nimellä ja vahvuudella myyntiluvan myös Suomessa. Pienempi vahvuus 25 mg on sama kuin aikaisemmin rekisteröity Vioxx 25 mg tabletti.

### Farmakologia

Rofekoksibi on selektiivinen COX-2:n estäjä. Selektiivisten COX-2:n estäjien jatkuvan käytön yhteydessä on esiintynyt noin puolta vähemmän vakavia ruoansulatuskanavan verenvuotoja kuin epäselektiivisiä COX-estäjiä käytettäessä.

### Teho akuutin kivun hoidossa

*Nivelrikon oireiden* hoidossa rofekoksibin suositeltu aloitusannostus on 12,5 mg ja suurin suositeltu vrk-annos 25 mg. Akuutin kivun tutkimuksissa annos oli useimmiten 50 mg. Vertailuaineina olivat selekoksibi 200 mg (jonka suurin suositeltu vrk-annos on 400 mg), naprokseeni 550 mg (suurin suositeltu vuorokausiannos 1250 mg) ja ibuprofeeni 400 mg (hammaskirurgisen toimenpiteen jälkeen annostusohje on 400–800

mg x 3–4, enintään 2400 mg vrk:ssa).

*Primaarisessa dysmenorreassa* rofekoksibin tehoa on tutkittu kolmessa tutkimuksessa, joista yhdessä (n=82) todettiin 25 mg tehottomaksi ja 50 mg tehon ja vaikutusajan suhteen samanveroiseksi kuin 400 mg ibuprofeenia. Yhdessä tutkimuksessa (n= 63) rofekoksibin aloitusannos oli 50 mg, toisessa 25–50 mg (n = 127), vertailuaineena 550 mg naprokseeni. Rofekoksibin teho ja vaikutuksen kesto eivät näissä tutkimuksissa eronneet tilastollisesti merkittävästi naprokseenista.

*Hammaskirurgisen toimenpiteen* jälkeen rofekoksibi 50 mg ja ibuprofeeni 400 mg olivat analgeettiselta teholtaan samanveroiset, mutta rofekoksibin vaikutus kesti pidempään. Puolet potilaista otti lisälääkitystä 5–6 tuntia ibuprofeenin ja 7,5–9,5 tuntia rofekoksibin jälkeen. Yhdessä tutkimuksessa 50 mg rofekoksibia oli tehokkaampi kuin 200 mg selekoksibia, jonka käyttöaiheisiin ei kuulu akuutti kipu. (Potilasmäärät: rofekoksibi n. 250, ibuprofeeni 200, selekoksibi 90.)

Näiden myyntilupahakemuksessa esitettyjen tutkimusten lisäksi löytyy kaksi julkaisua rofekoksibin tehosta hammaskirurgisen toimenpiteen jäl-

keen (Chang ym. Clin Ther 2001: 23; 1146-55 ja 2002:24;490-503). Kokonaiskivunlievitys oli parempi 50 mg rofekoksibia (n=182 ja 121) käyttäneillä kuin parasetamoli 600 mg+kodeiini 60 mg -valmistetta (n=180) tai diklofenaakkia 50 mg 8 tunnin välein (n=121) käyttäneillä. Parasetamoli-kodeiini aiheutti enemmän pahoinvointia kuin rofekoksibi.

Yhdessä tutkimuksessa käytettiin rofekoksibia *ortopedisen leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa*. Aloitusannos oli 50 mg (n=110), jolla saatiin sama teho kuin 550 mg naprokseenilla (n=55). Seuraavina päivinä verrattiin rofekoksibia plaseboon (n=53). Jos hoitoa jatkettiin rofekoksibin 25 mg:n vuorokausiannoksilla, teho ei eronnut plasebosta; rofekoksibi 50 mg/vrk oli lumetta tehokkaampi.

### Turvallisuus

Korkeintaan muutaman päivän mittaisissa tutkimuksissa rofekoksibin siedettävyyttä oli vertailuvalmisteiden kaltainen. Vioxx 12,5 ja 25 mg tablettien valmisteyhteenvedossa on varoitus 'Yli 25 mg:n vuorokausiannokset lisäävät maha-suolikanavaoireiden, turvotusten ja hypertension vaaraa'.

Hammaskirurgisen kivun hoidossa rofekoksibin aikaisempaan käyttöön verrattuna kaksinkertainen annos eli 50 mg tuotti samanveroisien, kestoaltaan hieman pidemmän kivun lievityksen kuin ibuprofeeni 400 mg. Dysmenorreaan ja postoperatiivisen kivun hoidossa 50 mg rofekoksibia oli teholtaan ja kestoaltaan samanveroinen kuin naprokseeni 550 mg. Pienemmän annoksen tehoa akuutin kivun hoidossa ei ole selvästi osoitettu. Rofekoksibin 25 mg:n annos oli riittämätön postoperatiivisen kivun hoidossa, dysmenorreassa se oli yhdessä tutkimuksessa plasebon ja toisessa 550 mg naprokseenin veroinen.

Selektiivisen COX-2-salpaajan käyttö voi olla perusteltua potilaalla, jolla tulehduskipulääkkeen jatkuvan käytön lisäksi on muita ruoansulatuskanavan verenvuodon riskitekijöitä (mm. aikaisempi ulkus, kortisonilääkitys, korkea ikä, tulehduskipulääkkeen suuri annos). Nuorilla terveillä henkilöillä (mm. dysmenorreaan hoito) ulkusriski on hyvin vähäinen.

Vioxxakut 25 mg:n ja 50 mg:n 10 tabletin pakkaukset maksavat 18,63 euroa (sis. ALV) Tällä hetkellä halvin samankoinen pakkaus 400 mg ibuprofeenia maksaa 2,15 euroa ja 500 mg naprokseenia 5,68 euroa (15.9).

## Statiinit ja lihaksiin kohdistuneet haittavaikutukset

Statiinit ovat HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, jotka estävät maksasolujen kolesterolisynteesiä ja kiihdyttävät LDL-reseptorien synteesiä, jolloin plasman LDL-kolesterolin pitoisuus alenee. Statiineja käytetään korkean kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin pitoisuuden alentamiseen erityisesti primaarissa, mutta myös sekamuotoisessa hyperkolesterolemiassa, jos ruokavaliolla ja muilla lääkkeettömällä keinoilla ei ole saatu riittävää vaikutusta.

Statiinien tultua laajempaan käyttöön havaittiin, että potilailla esiintyy hoidon aikana joskus lihasoireita. Ne voivat olla vähäisiä lihaskipuja tai lihasten arkuutta, johon ei välttämättä liity seerumin kreatiinikinaasin (S-CK) suurenmista. Oireena voi olla myös lihasheikkoutta tai myosiitti jossa lihakset ovat arat ja heikentyneet ja CK-arvo usein nousee. Rabdomyolyyysisä lihasoireet ovat voimakkaat, CK-arvo ylittää yli 10-kertaisesti viitearvon ylärajan ja munuaisvaurion merkinä seerumin kreatiniini nousee.

Statiineilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa esiintyy CK:n nousua enintään parilla prosentilla koehenkilöistä. Kun serivastatiini vedettiin markkinoilta vakavan, joskus kuolemaanjohtavan rabdomyolyyysin takia ensin USA:sta ja myöhemmin EU:maista elokuussa 2001, huomio kiinnittyi myös muiden statiinien turvallisuuteen.

Suomessa lovastatiini tuli markkinoille vuonna 1988, simvastatiini ja pravastatiini 1992, fluvastatiini

1996, atorvastatiini 1997 ja serivastatiini 1999.

Kelan lääkekorvaustilastojen mukaan statiineista sai korvauksia viime vuonna 260 000 henkilöä. Statiinien käyttöä kuvaa myös tukumyynnin perusteella laskettu kulutus (kuva 1). Vuoden 2001 loppuun mennessä kumulatiivinen potilasaltistus potilasvuosina on arvioitu seuraavaksi: lovastatiini noin 182 000, simvastatiini 282 000, fluvastatiini 73 000 ja atorvastatiini 168 000. Serivastatiinia käytettiin vain noin 3 000 potilasvuotta.

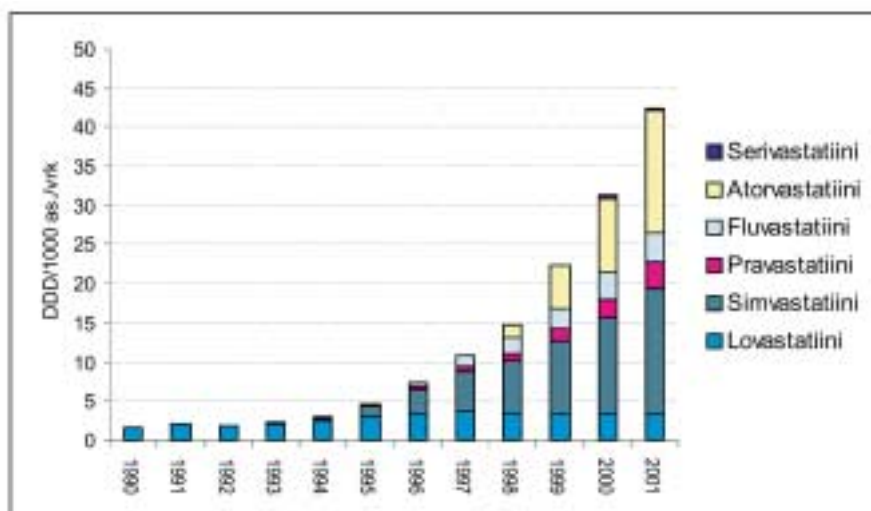
### Statiineja koskevat ilmoitukset

Vuodesta 1988 lähtien syyskuun alkuun 2002 mennessä Lääkelaitoksen kansalliseen haittavaikutusrekis-

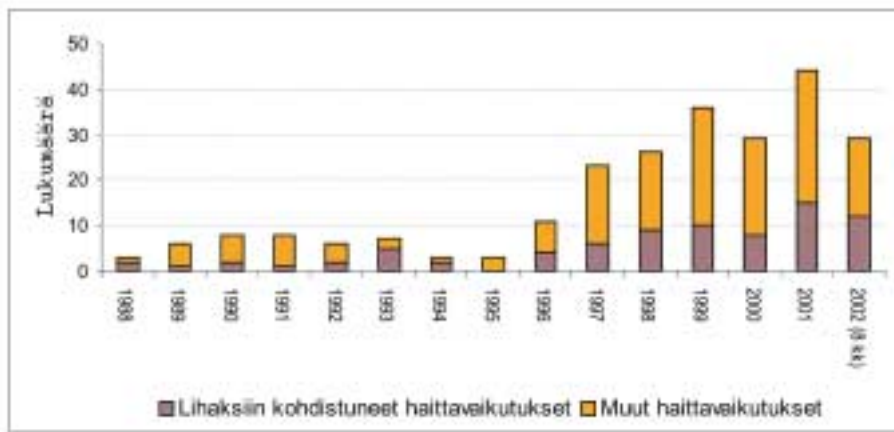
teriin on lähetetty 242 spontaania ilmoitusta statiinien haittavaikutuksista (kuvat 2 ja 3). Statiinien aiheuttamien kaikkien haittavaikutusten ilmoitusfrekvenssi on vuodesta 1994 vuoteen 2001 ollut keskimäärin 1: 8 000 statiinien käyttäjistä ja lihaksiin kohdistuneiden haittavaikutusten vastaavasti 1:19 000 (laskelmissa on käytetty Kelan statiineista korvauksia saaneiden henkilöiden lukumääriä). Hieman yli puolet kaikista statiinien haittavaikutusilmoituksista koskee naispotilaita.

Lihaksiin kohdistuneita haittavaikutuksia ilmoitettiin 79 potilaasta. Miesten keski-ikä oli 55 vuotta ja naisten 61 vuotta. Yksittäisiä lihasreaktioita raportoitiin kaikkiaan 106 (taulukko 1). Yhdellä potilaalla saattoi olla useampia oireita. Myal-

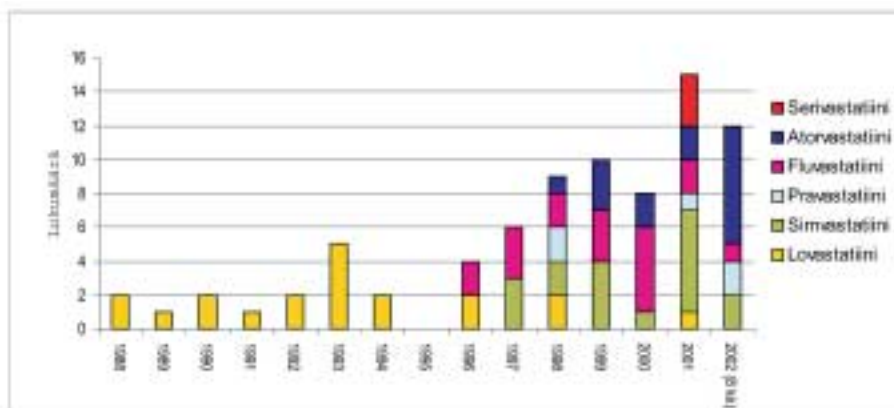
**Kuva 1. Statiinien kulutus määriteltynä vuorokausiannoksina tuhatta asukasta kohti vuorokaudessa (DDD/1 000 as/vrk) 1990–2001.**



Kuva 2. Statiineista ilmoitetut haittavaikutukset Suomessa 1988–2002 (8 kk)



Kuva 3. Lihaksiin kohdistuneet haittavaikutukset lääkeaineittain 1988–2002 (8 kk)



Taulukko 1. Statiineista ilmoitetut lihaksiin kohdistuneet haittavaikutusreaktiot 1988–31.8.2002 (potilaita 79)

Oire/häiriö	Lukumäärä	Vakavia
Lihaskivut	44	-
S-CK:n nousu	45	4
Rabdomyolyyysi	8	8
Lihaskrampit tai -nykäykset	4	-
Lihasadrofia	3	2
Polymyosiitti	1	1
Lihashyökkös sellaisenaan	1	-
<b>Yhteensä</b>	<b>106</b>	<b>15</b>

Taulukko 2. Statiinien aiheuttamaksi epäillyt rabdomyolyyisitapaukset 1988–31.8.2002

Vuosi	Statiini ja vrk-annos	Interaktoiva lääke	Ikä ja sukupuoli
2001	Simvastatiini 40 mg	Ei	68-v. nainen
2002	Simvastatiini 80 mg*	Makrolidiantibiootti	50-v. mies
2001	Simvastatiini 80 mg*	Gemfibrotsiili	55-v. nainen
2000	Simvastatiini 80 mg*	Siklosporiini	52-v. mies
2001	Simvastatiini 80 mg	Fluvoksamiini	51-v. nainen
1996	Lovastatiini 80 mg	Itrakonatsoli	54-v. nainen
1998	Pravastatiini 20 mg	Betsafibraatti	66-v. nainen
2001	Serivastatiini 300 mikrog	Ei	54-v. mies

\* Annos oli kaksinkertaistettu

giaan liittyi samanaikaista S-CK:n nousua vain puolessa tapauksista. Noin 20 %:lla potilaista, joille oli tullut lihashaittoja, oli myös seerumin aminotransferaasipitoisuus suurentunut. Yhdellä lihaskipupotilaalla todettiin samanaikainen kolestaattinen hepatiitti.

## Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyysistä ilmoitettiin keskussairaaloista 8 tapausta (taulukko 2). Puolet potilaista tarvitsi tehohoitoa. Kaikki potilaat toipuivat. Näillä potilailla oli muita hoitoa vaativia sairauksia, kuten hypertonia, artroosi, sepelvaltimotauti, membraanosi glomerulonefriitti, diabetes, keuhkoinfektio, masennus, prostata-vaiva, kynsisieni ja yhdellä lisäksi krooninen alkoholin liikakäyttö. Useimmilla potilailla oli lisäksi käytössä seerumin statiinipitoisuutta mahdollisesti suurentava lääke ja lisäksi kolmen potilaan statiiniannos oli kaksinkertaistettu jonkin aikaa ennen rabdomyolyyysin ilmaantumista. Esimerkiksi gemfibrotsiili oli ollut käytössä toista vuotta ennen simvastatiiniannoksen suurentamista, mutta vajaan kahden kuukauden kuluttua siitä rabdomyolyyysin oireet alkoivat. Siklosporiinihoidossa ollut potilasta oli aiemmin samanaikaisesti lääkitty 40 mg:n simvastatiiniannoksella ongelmitta. Potilaalle, jolla oli ennestään fluvoksamiinihoito 50 mg päivässä, tulivat rabdomyolyyysin oireet poikkeuksellisen lyhyen statiinihoidon, jo yhden kuukauden, jälkeen. Itrakonatsolin aloittamisesta kului vain 2 viikkoa rabdomyolyyysioiden alkuun potilaalla, joka oli sitä ennen käyttänyt 7 vuotta statiinia.

## Muita haittavaikutuksia

Haittavaikutusrekisteriin on ilmoitettu vastaavana ajankohtana 32 statiinien käyttöön liittyntä neurologista haittavaikutustapausta. Niihin kuuluu kaksi elektroneuromyografiautkimuksella varmistettua sensorimotorista polyneuropatiaa atorvastatiinin käyttäjillä. Toisessa oireet ja löydökset olivat alaraajapainotteiset, lieväasteiset ja palautuvat ja toisessa yläraajapainotteiset, voimakkaat lihasatrofiaa aiheuttavat ja pysyvästi käsien käyttöä vaikeuttavat.



Lisäksi on ilmoitettu palautuvasta alaraajojen symmetrisestä parestesiasta yhdellä simvastatiinin ja yhdellä atorvastatiinin käyttäjällä ilman lihasoireita. Viimeksi mainitussa tapauksessa mahdollisena myötävaikuttavana tekijänä mainittiin alkoholi.

### Lihashaittojen riskitekijöitä

Tunnettuja riskitekijöitä ovat suuret statiiniannokset, korkea ikä, munuaisvika, muu lihassairaus, monilääkitys ja leikkauksen jälkitila. Selitys statiinien välisiin eroihin lihastoksisuudessa voi löytyä joissakin tapauksissa maksan lääkeaineita metaboloivista sytokromi-P450-entsyymeistä, joiden tiedetään vaihtelevan yksilöllisesti ja joiden aktiivisuus on altis muille lääkevaikutuksille. Sekä ohutsuolessa että maksassa vaikuttava isoentsyymi CYP3A4 huolehtii pääosin simvastatiinin, atorvastatiinin ja lovastatiinin metaboliasta, joten erityisesti niiden kohdalla mahdollinen interaktiovaara on punnittava suunniteltaessa muuta lääkitystä. Lääkkeitä, jotka estävät CYP3A4-välitteistä metaboliaa ja nostavat näiden statiinien pitoisuutta seerumissa, ovat mm. siklosporiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, diltiatseemi, verapamiili, nifedipiini, erytromysiini, klaritromysiini, tamoksifeeni, nefatsodoni ja monet HIV-lääkkeet. Fluvoksamiini ei kuulu voimakkaimpiin CYP3A4:n estäjiin, mutta ilmeisesti tämän aineiston potilaalla se johti interaktioon. Myös greippimehun tai alkoholin runsas käyttö voi johtaa samantapaiseen haitalliseen interaktioon. Alkoholi voi lisätä muullakin mekanismilla lihashaittariskiä. CYP2C9 metaboloii fluvastatiinia. Pravastatiini ei metaboloitu CYP-välitteisesti.

Monet CYP3A4:n estäjistä ovat myös P-glykoproteiinin substraatteja tai estäjiä, mikä voi myötävaikuttaa

interaktioon.

Myopatian vaaraa lisää myös fibraattien ja nikotiinihapon samanaikainen käyttö statiinien kanssa.

Statiinien lipofiilisyyden merkityksestä keskustellaan, koska siinä on eroja. Pravastatiini on kaikista käytössä olevista statiineista hydrofiilisin, mutta siitäkin on julkaistu yksittäisiä rabdomyolyysitapauksia.

### Johtopäätöksiä

Lihaksiin kohdistuvat haittavaikutukset ovat aliraportointikin huomiota ottaen kaikilla statiineilla harvinaisia.

Hengenvaarallinen rabdomyolyysi on luultavimmin kaikkien statiinien erittäin harvinainen annoksesta riippuva luokkavaikutus, minkä synnyssä erityisesti interaktioilla saattaa olla suuri merkitys, kuten edellä kuvatuissa tapauksissa. Haittavaikutusten estämiseksi on statiinien annostukseen ja interaktioriskeihin kiinnitettävä jatkuvaa huomiota.

Näitä tietoja arvioitaessa on muistettava, että tämän aineiston tiedot perustuvat spontaaneihin ja vapaaehtoisin haittavaikutusilmoituksiin hyvin erilaisista potilastapauksista.

***EU:n lääkevalmistekomitean lääketurvatyöryhmä (PhVWP) suosittelee seerumin kreatiiniкинаasin (S-CK) mittaamista ennen statiinihoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa, joissa potilaan alttius rabdomyolyysille on lisääntynyt***

- Munuaisvika
- Kilpirauhasen vajaatoiminta
- Itsellä tai suvussa esiintyvä perinnöllinen lihassairaus
- Aikaisemmassa anamneesissa statiiniin tai fibraattiin liittynyt lihastoksisuus
- Alkoholin liikakäyttö
- Ikääntyneiden henkilöiden (> 70 v) kyseessä ollen S-CK:n mittaamista tulee harkita, jos on epäiltävissä rabdomyolyysille altistavia tekijöitä.

*Tällaisissa tapauksissa pitäisi hoidon riskit punnita erityisen tarkkaan suhteessa hoidosta saatavaan hyötyyn ja potilaan kliinistä tilaa tulee tarkkaan seurata.*

*Jos S-CK:n lähtötaso ylittää kontrolloidusti yli viisinkertaisesti viitearvon ylärajan, ei statiinihoitoa suositella lainkaan aloitettavaksi.*

### **Statiinihoidon aikana**

*Jos hoidon aikana esiintyy lihaskipua, -heikkoutta tai -krampeja, S-CK-arvo pitäisi määrittää.*

*Statiinihoito pitäisi lopettaa, jos S-CK nousee yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajan nähden. Jos kliiniset lihasoireet ovat voimakkaita, vaikka S-CK-arvo olisi matalampi, statiinihoidon lopettamista tulisi harkita.*

*Jos lihasoireet häviävät ja S-CK on normalisoitunut, voi harkita statiinihoidon uudelleen aloittamista mahdollisimman pienellä annoksella ja potilasta huolellisesti seuraten.*

## Lääkemainokset lääkäreiden ammattilehdissä

*Lääkärit saavat tietoa reseptilääkkeistä lääke-esittelyjen yhteydessä ja kotiin postitettuna, mutta eniten näitä mainoksia julkaistaan lääkäreiden ammattilehdissä. Lääkärimateriaalin ensimmäinen tietolähde uudesta lääkkeestä onkin yleensä lääkemainos (1).*

Lääkkeiden markkinointia valvoo Lääkelaitos (2). Lisäksi Lääketeollisuus ry:llä on omat lääkemerkinnointiohjeensa (3), joita alan jäsenyritykset ovat sitoutuneet noudattamaan. Lääkemerkinnoinnin valvontakunnat seuraavat ohjeiden toteutumista.

Lääkelaitoksen määräyksen mukaan "terveydenhuoltohenkilöstöön kohdistetun markkinointiaineiston on aina sisällettävä mm. valmisteyhteenvedon (SPC) mukaiset olennaiset tiedot, jotka liittyvät valmisteen käyttötarkoituksiin ja -suosituksiin sekä tehoon ja turvallisuuteen." Aineistossa on oltava myös päivämäärä, jolloin tiedote on laadittu tai uusittu (2). Lääkemerkinnoinnin ohjeiden mukaan terveydenhuoltohenkilöstölle annettavan lääkkeiden markkinoinnin on oltava ajan tasalla ja valmisteyhteenvedon mukaista ja sen tulee sisältää lääkkeen määräämisen kannalta oleelliset tiedot. Lääkkeestä annettujen tietojen on myös oltava selkeitä ja helposti ymmärrettäviä (3).

Ottaen huomioon oheiset määräykset ja ohjeet, ja sen, että noin joka kymmenes perusterveydenhuollon lääkäreistä käyttää ammattilehdissä olevia mainoksia tietolähteenä (4), voisi ajatella, että lääkemainokset ovat selkeitä ja asiasisällöltään kattavia informaatiopaketteja. Tässä selvityksessä katsottiin, onko asia näin: mitä tietoja mainoksista löytyy ja miten hyvin tiedot vastaavat valmisteyhteenvedon tietoja?

### Aineisto

Aineistona käytettiin Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecimin ja Suomen Lääkärilehden vuoden 2002 huhti- ja toukokuun lehdissä olleita lääkemainoksia. Lehtiä oli yhteensä 12 kpl, joista Suomen Lääkärilehtiä oli 8 kpl. Mainosten kokonaismäärä oli 94. Näistä suurin osa (87 kpl) oli vain lääkemääräyksellä saatavien lääkkeiden mainoksia. Osassa (7 kpl) mainostettiin lääkettä, jonka pienin pakkauskooko on saatavilla ilman lääkemääräystä ja suuremmat pakkauskoost ainoastaan lääkemääräyksellä.

Seitsemän mainosta oli kaksiosaisia niin, että osa (valmisteyhteenvedon vastaava teksti) oli toisaalla lehdessä. Näistä neljässä mainoksessa oli maininta, että valmisteyhteenvedotiedot löytyvät muualta lehdestä, yhdessä mainittiin myös sivunumero. Kolmessa tapauksessa mainoksen jatkuvuutta toisaalla ei ilmoitettu, joten ne tulkittiin erillisiksi mainoksiksi.

Useissa mainoksissa oli saman lääkkeen eri lääkemuotoja tai vahvuuksia. Ne on tässä selvityksessä käsitelty yhtenä mainoksena. Selvityksestä jätettiin pois itsehoitolääkkeiden mainokset sekä muistutusmainokset. Säädösten mukaan muistutusmarkkinoinnissa saadaan maininta vain lääkkeen nimi tai nimi ja myyntiluvan haltija (2).

Mainosten tekstejä verrattiin valmisteyhteenvedoteksteihin. Vertailtiin seuraavia asioita: lääkeaine(et),

käyttöaiheet, vasta-aiheet, yhteisvaikutukset, haittavaikutukset, varoitukset sekä käyttö raskauden ja imetyksen aikana. Näiden osalta katsottiin, oliko aiheet tuotu esille mainoksissa, ja jos oli, missä laajuudessa. Lisäksi katsottiin, oliko mainoksessa mainittu päivämäärä (kuukausi ja vuosi), jolloin materiaali on laadittu tai jolloin se on viimeksi uusittu. Mainoksia, joiden kohdalla haettiin puutteita yllämainituissa tiedoissa, tarkasteltiin lähemmin. Pakkaus-, hinta- ja lähdetietoja ei tässä selvityksessä katsottu.

### Tulokset

Mainostavia yrityksiä oli 28. Yhdesäkään mainoksessa ei väitetty, että lääke on turvallinen tai että valmisteella ei ole haittavaikutuksia tai että sen käyttöön ei liity vaaraa riippuvuudesta. Kolmesta mainoksesta puuttui lääkeaineen nimi (taulukko 1). Näistä yhdessä mainoksessa ilmoitettiin lääkeaineryhmä, mutta ei kerrottu lääkeaineen nimeä tarkemmin. Kahdessa muussa mainoksessa lääkeaineen nimi ilmeni epäsuorasti valmisteen nimestä, mutta sitä ei mainittu erikseen. Lisäksi yhdessä mainoksessa lääkeaineen nimi näkyi ainoastaan kuvatussa lääkepakkauksesta.

### Käyttöaiheet

Selvityksen mainoksista suurimmasa osassa käyttöaiheet oli mainittu samoilla sanoilla tai asiasisällöltään

**Taulukko 1. Valmisteyhteenvedoissa (SPC) ja mainoksissa (m) mainittujen asioiden määrät (mainittu kaikki tai yleisimmät) ja osuudet**

Mainitut asiat	n	SPC/SPC (%)	n	m/SPC (%)	joista kerrottu kaikki asiat (%)	joista kerrottu yleisimmät asiat (%)
Lääkeaine	94	100	91	97		
Käyttöaiheet	94	100	94	100	93	7
Vasta-aiheet	94	100	90	96	86	14
Yhteisvaikutukset	86	91	49	57	41	59
Haittavaikutukset	93	99	76	82	12	88
Varoitukset	93	99	57	61		
Raskaus ja imetys	87	93	43	49		
Päivämäärä			5	5		

vastaavasti kuin valmisteyhteenvedossa. Seitsemässä mainoksessa oli selviä puutteita tai virheitä käyttöaiheiden maininnassa (taulukko 2). Näissä mainoksista kahdessa oli kyse siitä, että käyttöaiheet olivat erilaiset lapsille kuin aikuisille, mutta tätä ei ollut tuotu esiin. Kolmessa mainoksessa käyttöaiheet oli mainittu liian yleisesti: tarkemmat tiedot (esim. kenelle ja missä tilanteessa lääke on tarkoitettu) puuttuivat. Kahdesta mainoksesta puuttui lääkkeen määräämisen kannalta oleellista informaatiota. Toisessa mainoksessa (mikrobilääke) käyttöaiheiksi oli ilmoitettu laajasti tietyt infektiot, mutta ei ollut mainittu käytön rajoituksia. Toisessa selvästi tietosisällöltään puutteellisessa mainoksessa käyttöaiheita ei ollut mainittu selvästi: sen sijaan mainos toi esille, miten paljon lääkkeellä on tehoa tiettyjen sairauksien ehkäisyssä.

#### Vasta-aiheet

Kaikissa valmisteyhteenvedoissa oli mainittu jotain vasta-aiheita. Mainoksista noin 86 %:ssa oli mainittu kaikki vasta-aiheet. Ainoastaan yleisimmät oli mainittu noin 14 %:ssa mainoksista (taulukko 1). Vasta-aiheet puuttuivat kokonaan noin 4 % mainoksista (taulukko 2). Tosin näistä kolmen valmisteyhteenvedossa oli mainittu vasta-aiheeksi ainoastaan yliherkkyys, joten vain yhdestä mainoksesta puuttui varsinaisia vasta-aiheita.

#### Yhteisvaikutukset

Valmisteyhteenvedojen teksteissä seitsemän lääkkeen kohdalla ei ollut mainittu yhtään yhteisvaikutusta. Mainoksissa yleisimmät yhteisvaiku-

tukset oli mainittu noin viidenneksessä ja kaikki noin kolmanneksessa mainoksista (taulukko 1).

Noin puolesta (45 kpl) mainoksista yhteisvaikutukset puuttuivat kokonaan. Lähes kaikkien (40 kpl) näiden lääkkeiden valmisteyhteenvedojen mukaan yhteisvaikutukset olivat kliinisesti mahdollisia, joten niistä tavallisimmat tai merkittävimmät olisi pitänyt mainita mainoksissa.

#### Haittavaikutukset

Yhdeksässä mainoksessa oli mainittu kaikki ne haittavaikutukset, jotka ovat valmisteyhteenvedossakin. Reilussa puolessa mainoksista oli mainittu yleisimmät haittavaikutukset (taulukko 1), näistä kolmanneksessa (21 kpl) oli lisäksi mainittu myös joitakin harvinaisempia haittavaikutuksia.

Haittavaikutuksia ei ollut mainittu ollenkaan noin 19 %:ssa mainoksista, vaikka kaikkien näiden lääkkeiden valmisteyhteenvedossa oli kuvattu jotain haittavaikutuksia (taulukko 2). Lisäksi yhdessä mainoksessa ei tuotu esiin yhtään haittavaikutusta, mutta koska kyseessä oli insuliinivalmisteen mainos, on haittavaikutusten ja varoitusten raja hyvin vaikea määrittää. Niistä mainoksista, joista haittavaikutustiedot puuttuivat, viidessä mainoksessa haittavaikutukset oli kuitattu yleisellä kommentilla, esimerkiksi "haittavaikutukset ovat plaseboon verrattavia" tai "haittavaikutukset ovat yleensä lieviä". Yhdessä mainoksessa viitattiin yleisiin haittavaikutuksiin, joita vastaavilla lääkkeillä on: "raportoidut haittavaikutukset liittyvät tavallisesti beetasalpaajien farmakologisiin vaikutuksiin".

Kaikkien näiden lääkkeiden valmisteyhteenvedossa oli kuvattu haittavaikutuksia, jotka ohjeiden mukaan olisi pitänyt tuoda mainoksessa esille.

Tyypiltään mainokset, joista puuttui haittavaikutustietoa, olivat huomiota herättäviä ja muutenkin vähän tietoa sisältäviä. Esimerkiksi eräässä mainoksessa kerrottiin, miten hyvin lääkkeellä pystyttiin estämään erilaisten sairauksien riskejä, mutta valmisteyhteenvedon mukaisia tietoja ei ollut.

#### Varoitukset

Varoitukset oli mainittu reilussa puolessa mainoksista (taulukko 1). Yhden lääkkeen mainoksessa kerrottiin, että varoitukset voi katsoa Pharmaca Fennicasta. Käytön kannalta oleellisia varoituksia puuttui 36 mainoksesta, vaikka valmisteyhteenvedossa niistä oli kerrottu (taulukko 2). Noin puolessa (21 kpl) niistä oli ohjeita tai kehotuksia potilaan tilan tai laboratorioarvojen seurantaan.

#### Raskauden ja imetyksen aikainen käyttö

Noin puolessa mainoksista raskauden ja imetyksen aikainen käyttö oli mainittu (taulukko 1). Kaikissa näissä tapauksissa lääke on valmisteyhteenvedon mukaan vasta-aiheinen raskauden tai imetyksen aikana tai lääkettä tulisi käyttää vain jos se on ehdottomasti välttämätöntä tai lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu, joten se ei ole suositeltavaa. Niistä mainoksista, joista maininta puuttui, kuuden valmisteyhteenvedon mukaan lääkkeen käytölle ei ollut esteitä raskauden tai imetyksen ai-



kana tai aihe ei ollut relevantti (esimerkiksi eturauhaslääkkeiden kohdalla).

### Päivämäärä

Vain viidessä prosentissa mainoksista oli mainittu selkeästi päivämäärä, jolloin mainos on laadittu tai sen tiedot tarkistettu (taulukko 1). Noin 40 %:ssa (35 kpl) päivämäärä oli mainoksen sivussa joko sellaisenaan tai osana koodia. Päivämäärä puuttui kokonaan 57 % (54 kpl) mainoksista.

### Johtopäätökset

Yleisesti ottaen mainoksissa oli ilmoitettu hyvin lähes kaikki oleellinen tieto ajatellen lääkkeen oikeaa ja turvallista käyttöä. Lääkeinformaatiota sisältävä teksti tosin oli lähes kaikissa mainoksissa pienellä, ja sitä oli hyvin hankala lukea. Vaikutinkin siltä, että tekstit on tarkoitettu vain nuorten ihmisten ja erinomaisessa valossa luettavaksi. Monesti kuva vei suurimman osan mainostilasta, ja herääkin kysymys, mikä on tarkoituksenmukaista: mainonnan herättämä mielikuva vai sen tietosisältö.

Mainokset, joissa valmisteyhteen vetoteksti oli toisaalla lehdessä, olivat harhaanjohtavia, etenkin jos mainosten välillä ei ollut mitään yhteyttä. Näissä tapauksissa lukija helposti huomaa vain isomman ja huomiota herättävämmän mainoksen, jolloin tietosisältö jää vaillinaiseksi tai kokonaan puuttumaan.

Lähes puolessa mainoksista ei ollut tuotu esiin mitään varoituksia ja noin joka viidennestä puuttuivat haittavaikutukset kokonaan (taulukko 2). On hyvin vaikea arvioida, mitkä varoitukset tai haittavaikutukset ovat oleellisia ja siten tulisi tuoda esiin mainoksessa. Tulisiko esimerkiksi harvinaiset haittavaikutukset mainita, ja jos, niin pitäisikö kaikki mainita? Jos poimittaisiin vain osa, niin millä perusteella ne tulisi valita?

Tilanne on onneksi parantunut huomasti vuodesta 1998. Silloin tehdyn selvityksen mukaan haittavaikutukset puuttuivat jopa 89 %, vasta-aiheet 73 % ja varoitukset 86 % mainoksista (5). Vuonna 2000 tehdyn selvityksen mukaan esimerkiksi haittavaikutukset puuttuivat enää

**Taulukko 2. Käytön ja turvallisuuden kannalta tärkeiden asioiden puuttuminen kokonaan tai osittain**

	Puuttuivat	%
Käyttöaiheet	Osittain	7
Vasta-aiheet	Kokonaan	4
Haittavaikutukset	Kokonaan	19
Varoitukset	Kokonaan	39

puolesta mainoksista (1). Viimeisen kahden vuoden aikana ei muutosta ole kuitenkaan tapahtunut: samoja tärkeitä asioita puuttuu edelleenkin. Kuten Paul totesi selvityksessään (5), todennäköistä on, että kovin suuria haittoja turvallisuustietojen puuttuminen ei kuitenkaan aiheuta, koska tuskin lääkärit perustavat lääkkeen määräämistä potilaalleen ainoastaan lääkemainoksiin.

Lääkkeiden markkinointia koskevassa määräyksessä vaatimuksena on, että mainoksen lukija saa tuotteesta niin täydelliset tiedot, että hän voi muodostaa käsityksensä sen terapeuttisesta merkityksestä (2). Tämän selvityksen perusteella ei voi todeta, että tämä edellytys toteutuisi

kovin hyvin. Vaikka suurin osa lehtien lukijoista ohittaakin mainokset nopeasti, ei mainosten merkitystä tiedon lähteenä pidä vähätellä. Oikein käytettynä lääkemainokset ovat erinomainen väylä asiallisen lääkeinformaation tarjoamiseen reseptiä kirjoittavalle lääkärille.

### Kirjallisuus

1. Klaukka T, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Idänpää-Heikkilä JE: Iskulause, suuri kuva ja paljon tekstiä peitiitillä – mitä lääkäri saa lääkemainoksista? Suomen Lääkärilehti 27-29: 2778-2782, 2000
2. Lääkkeiden markkinointi. Määräys nro 3/97. Lääkelaitos 1997
3. Lääkemarkkinoinnin ohjeet. Lääketeollisuus ry. 2001
4. Helin-Salmivaara A, Sairanen S, Klaukka T: Millaista tietoa lääkäri tarvitsee ja mistä hän sen löytää? Suomen Lääkärilehti 47: 4850-4853, 2000
5. Paul R: Lääkemarkkinointi Suomessa: status praesens. TABU 4: 10-11, 1998

**Astma-Savuketabletteja  
Astma-Tippoja**

**Sisällyseloitus: Savuketabletteja N:o 8:**  
Fol. stramon. 120 gr., Kali nitras 22,5 gr. Benzoe 0,75 gr., Natrii nitras 7,5 gr. Menthol. 0,75 gr. Aetherol. anisi 0,75 gr. M. f. tabl. N:o 15.

**Tippoja N:o 9:** Tinct. eucalypti 4,1 gr. Tinct. thymi 4,1 gr. Tinct. grindel. robust. 4,1 gr. Tinct. pimpinell. 4,1 gr. Tinct. valerian. 4,1 gr. Tinct. quebracho 4,1 gr. Extr. ephedr. fluid. 4,1 gr. Natrii bromid. 3,5 gr. Kali jodid. 1,8 gr. Anaesthesin. 0,7 gr. Ephedrin. hydrochlor. 0,36 gr. Acid. benzoic. 0,36 gr. Balsam. tolutan. 0,09 gr. Aetherol. anisi 0,36 gr. M. f. tinct.

**Käyttöohje: Tabletit:** ½ savuketablettia murennetaan jauhoksi ja asetetaan lautaselle sekä sytytetään palamaan. Silmät suljetaan ja savu vedetään hengittäen syväälle keuhkoihin. **Tipat:** Kohtauksen alkaessa otetaan 20 tippaa joko veden kera tai sokeripalasetella. Jos tarve vaatii sopii edelleen neljäntuntuisin väliajoilla ottaa lisää 10 tippaa kerrallaan.

**Annoksen hinta: No. 8, Astma-Savuketabletteja: Smk. 42: —.**



## Väinönputki ja fenkoli – kaksi vanhaa rohdosta

### Arkkienkelin ruttolääke

Väinönputki (*Angelica archangelica*) on perinteinen eurooppalainen rohdoskasvi, jota on yli tuhat vuotta käytetty useiden erilaisten vaivojen hoitoon mm. vatsa- ja hengitystiesairauksissa. Keskiajalla rohdoksen uskottiin suojaavan jopa rutolta ja noituudelta. Sitä on käytetty myös liköörin ja katkeron mausteena. Nimensä enkeliryhti sai keskiajalla, kun rutto riehui Euroopassa. Tällöin eräs munkki näki unessaan enkelin, joka neuvoi käyttämään väinönputkea epidemian torjuntaan (1).

Nykyään väinönputken juurta suositetaan kasvilääkinnässä käytettäväksi suun kautta parantamaan ruoansulatusta ja yskää. Rohdoksen väitetään rentouttavan sileää lihaksistoa. Kliinisiä tutkimuksia väinönputken lääkkeellisistä vaikutuksista ei ole tehty (2).

Ohjeen mukaisina annoksina käytettäessä väinönputki on yleensä turvallinen. Rohdoksen merkittävin haitta on valoherkkyysihottuma, joka tarkoittaa kasvin ja ultravioletti-säteilyn yhdessä aiheuttamaa ihottumaa (3). Yleensä ihottumaa ilmaantuu, kun rohdos koskettaa paikallisesti ihoa, esimerkiksi kasvia käsitellessä tai osana kosmeettisissa tuotteissa. Ihottumaa saattaa myös esiintyä, jos rohdosta käytetään suurina määriä suun kautta. Kyseessä ei ole allerginen vaan toksinen reaktio, eikä se tule kaikille altistuneille. Valoherkkyysihottuma ilmenee punoituksena ja rakkuloina, jotka tulevat auringolle alttiille ihoalueille pari päivää valoaltistuksen jälkeen. Ihottuman jäljet häviävät hitaasti, joskus vasta kuukausien kuluessa. Ihottuma johtuu väinönputken sisältämästä

psoraleeni-nimisestä furanokumariinista. Psoraleeni kulkeutuu ihosoluihin, jossa se sitoo auringon ultravioletti-säteilyä aiheuttaen kemiallisen reaktion (3).

Väinönputkea ei tule käyttää samanaikaisesti veren hyytymistä estävien lääkkeiden eli antikoagulanttien kanssa, sillä joidenkin samansukuisien kasvien, mm. kiinankarhunputken (*Angelica sinensis*, Dong Quai) on epäilty voimistavan lääkkeiden hyytymistä estävää vaikutusta, mikä seurauksena verenvuototaipumus saattaa lisääntyä (4). Muita yhteisvaikutuksia lääkkeiden kanssa ei ole kuvattu.

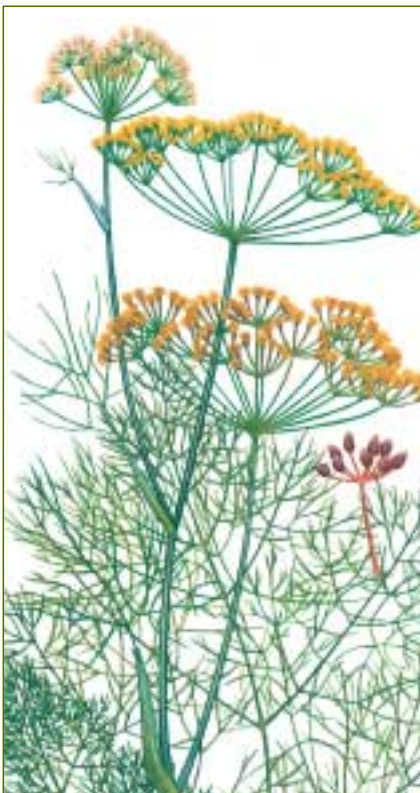


### Puritaanien kokoussiemen

Fenkolin eli saksankuminan (*Foeniculum vulgare*) kuivattuja siemeniä on väinönputken juuren tavoin perinteisesti käytetty ruoansulatushäiriöiden ja vilustumisoireiden hoidossa. Lisäksi fenkolia on keskiajalta lähtien käytetty ruokahalun sammuttajana, pikkulasten koliikkilääkkeenä ja imettävien äitien maidon erityksen parantajana (1). Nimi kokoussiemen viittaa siementen pureskeluun pitkissä kirkolliskokouksissa, joissa osallistujat yrittivät peittää siemenillä viinan hajua. Mitään laadukkaita tutkimuksia fenkolin lääkevaikutuksista ihmisillä ei ole julkaistu.

Fenkoliöljy (*Foeniculi aetheroleum*) on fenkolin siemenistä saatava haihtuvien öljyjen seos, josta 50–90 % on trans-anetolia. Öljyä käytetään voimakkaasti laimennettuna lähinnä aromaterapiassa. Fenkoliöljyn sisäistä käyttöä ei suositeta, sillä jo teelusikallinen (= 5 ml) laimentamaton öljy voi aiheuttaa oksentelua, kouristuksia tai hengitysvaikeuksia. Fenkoliöljyn sisältämällä estragolella on todettu laboratorio-olosuhteissa vähäistä mutageenista ja karsinogeenista vaikutusta (5).

Fenkolivesi (*Foeniculi aqua*) sisältää 0,5 mg fenkoliöljyä yhdessä millilitrassa vettä. Sitä on käytetty lähinnä imeväisien koliikin hoitoon. Fenkoliveden käyttöä pikkulapsilla ei ole enää suositettu sen jälkeen, kun 1990-luvulla fenkoliöljyn epäiltiin sisältävän syöpää aiheuttavia aineita (6).



## Väinönputken ja fenkolin käyttö raskauden aikana

Väinönputkea ja fenkolia on perinteisesti suositettu myös myöhästyneiden kuukautisten käynnistämiseen eli ns. kuukautisia edistävinä rohdoksina (englanniksi *emmenagogue*). Ruoansulatushäiriöitä lievittävän vaikutuksen on väitetty johtuvan rohdosten sileää lihasta relaksoivasta vaikutuksesta. Täten voisi ajatella, että rohdokset relaksoisivat kohdun limakalvon verisuonten seinämien sileitä lihaksia aiheuttaen vasodilataatiota ja verentungosta, jotka edesauttaisivat kuukautisvuotoa. Tämän kanssa ristiriitaisesti joissakin

kasvilääkintäkirjoissa esitetään kuitenkin, että rohdokset voisivatkin supistaa kohtulihasta aiheuttaen mahdollisesti hedelmöittyneen munasolun varhaisen abortoitumisen. Kummankaan rohdoksen vasodilatoivasta tai kohtua supistavasta vaikutuksista ei ole tieteellistä näyttöä.

Tämän perinteisen kuukautisia edistävän käytön perusteella useissa kasvilääkintään myönteisestikin suhtautuvissa kirjoissa mainitaan, että väinönputkea ja fenkolia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana. Hyvä näin, vaikka väinönputken ja fenkolin mahdollisista haitoista raskauden aikana on yhtä vähän tutkimukseen perustuvaa tietoa kuin kyseisten rohdosten mahdollisista positiivisista vaikutuksista. Kun kansanlääkinnässä käytettyjä perinnerohdoksia on tutkittu, niin vain harvoin tutkitulla rohdoksella on todettu parantavia vaikutuksia siinä sairauksessa tai vaivassa, johon sitä vuosisatoja on käytetty. Näin ollen väinönputken ja fenkolin mahdollinen kuukautisia edistävä tai raskauden keskeyttävä vaikutuskin saattaa olla vain entisaikojen naisten toiveajattelua ei-toivottua raskautta pelätessä.

Ajoittain lääkevalvontaviranomaiselta kysytään mm. rautaa sekä väinönputken juuri- ja fenkolin siemenuutteita sisältävien yrtimehuvalmisteiden käytöstä raskauden aikana. Valmisteita markkinoidaan rautapitoisina ravintoainevalmisteina ja raudan lisäksi ne sisältävät yleensä myös vitamiineja ja pieniä määriä useita eri yrtimeutteita. On erittäin epätodennäköistä, että yrtimehuvalmisteiden sisältämällä pienellä määrällä väinönputken juuren ja fenkolin siemenen vesiutteita olisi

haitallisia vaikutuksia sikiöön tai raskauden kulkuun.

Turvallisinta on kuitenkin välttää väinönputken juuren tai fenkolin siemenen uutetta sisältäviä luontais tuotteita raskauden aikana, koska niiden vaikutuksista sikiöön tai raskauden kulkuun ei ole tutkittu. Tullee myös muistaa raskauden aikaisen lääkehoidon pääperiaate, jonka mukaan käytetään vain lääkkeitä, jotka ovat välttämättömiä äidin tai sikiön hyvinvoinnille. Rohdoksia sisältävien luontais tuotteiden ja rohdosvalmisteiden käyttö ei ole koskaan välttämätöntä.

### Kirjallisuus

1. Castleman M. Terveyskasvit. Kustannusosakeyhtiö Otava, 2000.
2. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 2nd ed. London: The Pharmaceutical Press, 2002.
3. Haahtela T, Sorsa P. Kasviallergiat ja allergiakasvit. 2. uudistettu painos. Kirjayhtymä Oy 1999.
4. Page RL, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. Pharmacotherapy 1999; 19: 870 - 876.
5. Keller K. Foeniculum vulgare. Kirjassa: De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF. (toim.) Adverse effects of herbal drugs. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
6. Blumenthal M, Goldberg A, Brinkmann J. (toim.) Herbal Medicine. Expanded Commission E monographs. Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2000.

## Lisäys TABUn nro 4.2002 sivulla 11 julkaistuun taulukkoon

Rhinocort Turbuhaler ja Rhinocort Aqua -nimiset lääkevalmisteet puuttuivat artikkelin *Kortikosteroidien käyttö nenän tukkoisuuden lievityksessä lisääntynyt yhteydessä julkaistusta taulukosta.*

**Nenän tukkoisuuden lievittämiseen (ATC -luokka R01A) tarkoitetut valmisteet, jotka ovat olleet markkinoilla vuoden 2001 alussa.**

Lääkeaineryhmä	Lääkeaine	Kauppanimi
Kortikosteroidit	Beklometasoni	Beclonasal aqua* Beclonasal forte aqua Beconase aqua*
	Budesonidi	Rhinocort Turbuhaler Rhinocort Aqua Budesonid
	Flutikasoni	Flixonase
	Mometasoni	Nasonex
	Triamsinoloni	Nasacort .....
		* itsehoitovalmiste

## Määräyksiä ja ohjeita uudistetaan

Läkelain ja apteekkimaksulain muutosten (700/2002 ja 701/2002) voimaantulon johdosta Läkelaitoksen määräyksiä ja ohjeita uusitaan 1.1.2003 mennessä.

Ensisijaisesti uudistetaan seuraavat määräykset, joista valtioneuvoston asetuksella säädettäviä ovat:

- 6/2001 (M) Henkilökohtaisten lääkevalmisteiden tuonti Suomeen
- 6/1999 (M) Eläinlääkärin toimien harjoittajan oikeus tuoda maahan lääkevalmisteita
- 3/1997 (M) Lääkkeiden markkinointi

Osittain valtioneuvoston asetuksella/sosiaali- ja terveysministeriön asetuksella ja Läkelaitoksen määräyksillä/ohjeilla säädetään seuraavista:

- 5/2001 (M) Apteekkien lääkevalmistus
- 1/2001 (M) Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset (kevään 2003 aikana)
- 2/2000 (M) Kliiniset eläinlääketutkimukset
- 4/1999 (M) Lääkkeiden toimittaminen
- 3/1998 (M) Lääkevalmisteen myyntipäällysmarkkinat ja pakkausseloste
- 1929/1987 Sairaaloiden ja terveyskeskusten lääkehuolto [Lääkintöhallituksen yleiskirje](#)
- 1924/1987 Lääkekaapit [Lääkintöhallituksen yleiskirje](#)

Läkelaitoksen määräyksiä/ohjeina annetaan seuraavat:

- 4/1998 (M) Lääkkeiden hyvät tuotantotavat
- 2/1998 (M) Lääkevalmisteen myyntiluvan hakeminen ja ylläpitäminen
- 5/2001 (O) Lääkkeiden luovuttaminen sairaala-apteekista ja lääkekeskuksesta terveydenhuoltoyksikön potilaalle tai muulle asiakkaalle eräissä tapauksissa
- 2/2000 (O) Ilmoitus apteekin tuloista ja menoista
- 3/1999 (O) Lääketukkukaupan hyvät toimintatavat
- 2/1999 (O) Apteekkien sopimusvalmistus
- 7/1987 (O) Lääkkeellisen kaasun toimittaminen lääketehtaasta ja tukkukaupasta

Lisätietoja norminvalmistelusta saa tarvittaessa lakimies Merja Haaraselta, merja.haaranen@nam.fi

## Inhalaatiosumutteiden farmaseuttisia tietoja koskeva ohje voimaan

Inhalaatiovalmisteiden myyntilupaohjeistusta on täydennetty inhalaatiosumutteiden farmaseuttista dokumentaatiota koskevalla ohjeella (*Note for Guidance on the Requirements for Pharmaceutical Documentation for Pressurised Metered Dose Inhalation Products, CPMP/QWP/2845/00*), joka on tullut voimaan 1.10.2002 lukien. Ohje koskee vain farmaseuttisen laadun dokumentointia, mutta siinä korostetaan farmaseuttisten ja kliinisten tietojen toisiinsa nivoutumisen merkitystä inhalaatiosumutteissa. Siinä myöskin viitataan samanaikaisesti valmistettuun kliinistä dokumentaatiota koskevaan kannanottoon (*Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Metered Dose Inhalers, CPMP/EWP/4151/00*).

Ohje edellyttää, että uutta vaikuttavaa ainetta tai ensimmäisen kerran inhalaationa käytettävää ainetta sisältävien valmisteiden annokseksi merkitään ns. potilaan saama annos (*“delivered dose”*), jota määritettäessä suukappale on kiinnitettynä laitteeseen. Aikaisemmin inhalaatiosumutteissa käytettyjä vaikuttavia aineita sisältävät inhalaatiosumutteet voidaan jatkossakin merkitä kunkin jäsenmaan nykyisen käytännön mukaisesti ilmoittamalla joko ns. potilaan saama annos tai laitteen annostelijasta ilman suukappaletta mitattu annos (*“metered dose”*).

Muuten ohjeessa ei ole mitään erityistä periaatteellisesti uutta. Siinä pääosin kirjataan inhalaatiosumutteiden farmaseuttisen dokumentaation laatimisen nykyinen eurooppalainen käytäntö.

Liisa Turakka

# WHO:n suosittelujen kansainvälisten yleisnimien (rINN) luettelo 46

<i>Latinankielinen nimi Latinskt namn</i>	<i>Englanninkielinen nimi Engelskt namn</i>	<i>Ruotsinkielinen nimi Svenskt namn</i>	<i>Suomenkielinen nimi Finskt namn</i>
<i>Abrineurinum</i>	<i>Abrineurin</i>	<i>Abrineurin</i>	<i>Abrineuriini</i>
<i>Acidum carglumicum</i>	<i>Carglumic acid</i>	<i>Kargluminsyra</i>	<i>Karglumiinihappo</i>
<i>Acidum lidadronicum</i>	<i>Lidadronic acid</i>	<i>Lidadronsyra</i>	<i>Lidadroniinihappo</i>
<i>Agalsidasum alfa</i>	<i>Agalsidase alfa</i>	<i>Agalsidas-alfa</i>	<i>Agalsidaasialfa</i>
<i>Agalsidasum beta</i>	<i>Agalsidase beta</i>	<i>Agalsidas-beta</i>	<i>Agalsidaasibeeta</i>
<i>Alefaceptum</i>	<i>Alefacept</i>	<i>Alefacept</i>	<i>Alefasepti</i>
<i>Alfatradiolum</i>	<i>Alfatradiol</i>	<i>Alfatradiol</i>	<i>Alfatradioli</i>
<i>Aprepitantum</i>	<i>Aprepitant</i>	<i>Aprepitant</i>	<i>Aprepitantti</i>
<i>Atrasentanum</i>	<i>Atrasentan</i>	<i>Atrasentan</i>	<i>Atrasentaani</i>
<i>Aviscuminum</i>	<i>Aviscumine</i>	<i>Aviskumin</i>	<i>Aviskumiini</i>
<i>Balaglitazonum</i>	<i>Balaglitazone</i>	<i>Balaglitazon</i>	<i>Balaglitatsoni</i>
<i>Bimosiamosum</i>	<i>Bimosiamose</i>	<i>Bimosiamos</i>	<i>Bimosiamoosi</i>
<i>Brostallicinum</i>	<i>Brostallicin</i>	<i>Brostallicin</i>	<i>Brostallisiini</i>
<i>Dabigatranum</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Dabigatraani</i>
<i>Diflomotecanum</i>	<i>Diflomotecan</i>	<i>Diflomotekan</i>	<i>Diflomotekaani</i>
<i>Edotreotidum</i>	<i>Edotreotide</i>	<i>Edotreotid</i>	<i>Edotreotidi</i>
<i>Edronocainum</i>	<i>Edronocaine</i>	<i>Edronokain</i>	<i>Edronokaiini</i>
<i>Eflucimibum</i>	<i>Eflucimibe</i>	<i>Eflucimib</i>	<i>Eflusimibi</i>
<i>Eganoprostum</i>	<i>Eganoprost</i>	<i>Eganoprost</i>	<i>Eganoprosti</i>
<i>Emodepsidum</i>	<i>Emodepside</i>	<i>Emodepsid</i>	<i>Emodepsidi</i>
<i>Erlizumabum</i>	<i>Erlizumab</i>	<i>Erlizumab</i>	<i>Erlitsumabi</i>
<i>Ertapenemum</i>	<i>Ertapenem</i>	<i>Ertapenem</i>	<i>Ertapeneemi</i>
<i>Etoricoxibum</i>	<i>Etoricoxib</i>	<i>Etorikoxib</i>	<i>Etorikoksibi</i>
<i>Eufuserasum</i>	<i>Eufuserase</i>	<i>Eufuseras</i>	<i>Eufuseraasi</i>
<i>Farglitazarum</i>	<i>Farglitazar</i>	<i>Farglitazar</i>	<i>Farglitatsaari</i>
<i>Fesoterodinum</i>	<i>Fesoterodine</i>	<i>Fesoterodin</i>	<i>Fesoterodiini</i>
<i>Gavilimomabum</i>	<i>Gavilimomab</i>	<i>Gavilimomab</i>	<i>Gavilimomabi</i>
<i>Gemopatrilatum</i>	<i>Gemopatrilat</i>	<i>Gemopatrilat</i>	<i>Gemopatрилаatti</i>
<i>Imatinibum</i>	<i>Imatinib</i>	<i>Imatinib</i>	<i>Imatinibi</i>
<i>Insulinum arginum</i>	<i>Insulin argine</i>	<i>Insulin argin</i>	<i>Argininsuliini</i>
<i>Insulinum glarginum</i>	<i>Insulin glargine</i>	<i>Insulin glargin</i>	<i>Glarginsuliini</i>
<i>Insulinum glulisinum</i>	<i>Insulin glulisine</i>	<i>Insulin glulisin</i>	<i>Glulisinsuliini</i>
<i>Lemalesomabum</i>	<i>Lemalesomab</i>	<i>Lemalesomab</i>	<i>Lemalesomabi</i>
<i>Litomeglovirum</i>	<i>Litomeglovir</i>	<i>Litomeglovir</i>	<i>Litomegloviiri</i>
<i>Micafunginum</i>	<i>Micafungin</i>	<i>Mikafungin</i>	<i>Mikafungiini</i>
<i>Mozenavirum</i>	<i>Mozenavir</i>	<i>Mozenavir</i>	<i>Motsenaviiri</i>
<i>Navuridinum</i>	<i>Navuridine</i>	<i>Navuridin</i>	<i>Navuridiini</i>
<i>Neramexanum</i>	<i>Neramexane</i>	<i>Neramexan</i>	<i>Nerameksaani</i>
<i>Nolomirolum</i>	<i>Nolomirole</i>	<i>Nolomirol</i>	<i>Nolomirol</i>
<i>Omaciclovirum</i>	<i>Omaciclovir</i>	<i>Omaciclovir</i>	<i>Omasikloviiri</i>
<i>Omalizumabum</i>	<i>Omalizumab</i>	<i>Omalizumab</i>	<i>Omalitsumabi</i>
<i>Peginterferonum alfa-2a</i>	<i>Peginterferon alfa-2a</i>	<i>Peginterferon-alfa-2a</i>	<i>Peginterferoniaalfa-2a</i>
<i>Peginterferonum alfa-2b</i>	<i>Peginterferon alfa-2b</i>	<i>Peginterferon-alfa-2b</i>	<i>Peginterferoniaalfa-2b</i>
<i>Pipendoxifenum</i>	<i>Pipendoxifene</i>	<i>Pipendoxifen</i>	<i>Pipendoksifeeni</i>
<i>Pitrakinraam</i>	<i>Pitrakinra</i>	<i>Pitrakinra</i>	<i>Pitrakinra</i>
<i>Pradofloxacinum</i>	<i>Pradofloxacin</i>	<i>Pradofloxacin</i>	<i>Pradofloksasiini</i>
<i>Reglitazarum</i>	<i>Reglitazar</i>	<i>Reglitazar</i>	<i>Reglitatsaari</i>
<i>Rivoglitazonum</i>	<i>Rivoglitazone</i>	<i>Rivoglitazon</i>	<i>Rivoglitatsoni</i>
<i>Sabiporidum</i>	<i>Sabiporide</i>	<i>Sabiporid</i>	<i>Sabiporidi</i>
<i>Safinamidum</i>	<i>Safinamide</i>	<i>Safinamid</i>	<i>Safinamidi</i>
<i>Sibenedetum</i>	<i>Sibenedet</i>	<i>Sibenedet</i>	<i>Sibenedeetti</i>
<i>Soblidotinum</i>	<i>Soblidotin</i>	<i>Soblidotin</i>	<i>Soblidotiini</i>
<i>Soneclosanum</i>	<i>Soneclosan</i>	<i>Soneklosan</i>	<i>Soneklosaani</i>
<i>Sumaniroolum</i>	<i>Sumanirole</i>	<i>Sumanirool</i>	<i>Sumaniroli</i>
<i>Taplitumomabum paptoxum</i>	<i>Taplitumomab paptox</i>	<i>Taplitumomabpaptox</i>	<i>Taplitumomabipaptoksi</i>
<i>Tezacitabinum</i>	<i>Tezacitabine</i>	<i>Tezacitabin</i>	<i>Tetsasitabiini</i>
<i>Tidembersatum</i>	<i>Tidembersat</i>	<i>Tidembersat</i>	<i>Tidembersaatti</i>
<i>Tilmacoxibum</i>	<i>Tilmacoxib</i>	<i>Tilmacoxib</i>	<i>Tilmakoksibi</i>
<i>Tipifarnibum</i>	<i>Tipifarnib</i>	<i>Tipifarnib</i>	<i>Tipifarnibi</i>
<i>Tomeglovirum</i>	<i>Tomeglovir</i>	<i>Tomeglovir</i>	<i>Tomegloviiri</i>
<i>Traxoprodilum</i>	<i>Traxoprodil</i>	<i>Traxoprodil</i>	<i>Traksoprodili</i>
<i>Tridolgosirum</i>	<i>Tridolgosir</i>	<i>Tridolgosir</i>	<i>Tridolgoosiiri</i>
<i>Valomaciclovirum</i>	<i>Valomaciclovir</i>	<i>Valomaciclovir</i>	<i>Valomasikloviiri</i>
<i>Vatalanibum</i>	<i>Vatalanib</i>	<i>Vatalanib</i>	<i>Vatalanibi</i>
<i>Visilizumabum</i>	<i>Visilizumab</i>	<i>Visilizumab</i>	<i>Visilitsumabi</i>
<i>Ximelagatranum</i>	<i>Ximelagatran</i>	<i>Ximelagatran</i>	<i>Ksimelagatraani</i>
<i>Zelandopamum</i>	<i>Zelandopam</i>	<i>Zelandopam</i>	<i>Tselandopaami</i>
<i>Ziralimumabum</i>	<i>Ziralimumab</i>	<i>Ziralimumab</i>	<i>Tsiralimumabi</i>