



TABU 3.2005

13. vuosikerta
13 årgången
13th Annual volume

På svenska

- | | | |
|------------------------------|----|---|
| Ledare | 24 | Skärpt linjedragning inom övervakningen av läkemedelsmarknadsföring
Erkki Palva |
| | 25 | Rabdomyolys och statinernas interaktioner – två patientfall
Juhani Kahri |
| | 28 | Klorokintabletter receptbelagda igen
Tapio Kuitunen |
| Om biverkningar | 29 | Min egen fall av läkemedelsbiverkning
Agranulocytos av salvan Iruxol
Jouko Autio |
| Läkemedelsanvändning | 30 | Ökningen i sömnmedelskonsumtionen håller på att jämnas ut
Pirkko Paakkari Tinna Voipio |
| Om läkemedel för djur | 32 | Ragdoll-katter och vaccination
Tita-Maria Saukko |
| | 33 | Kvarbliven efterbörd hos ko och behandling med antimikrobika
Jouko Koppinen |
| | 34 | Doramektininjektionsvätska – karenstid för slakt av får förlängs |

In English

- | | | |
|------------------------|----|--|
| Editorial | 35 | An increased focus on the aims and responsibilities of drug marketing
Erkki Palva |
| ADR News | 36 | Own observation of an ADR
Agranulocytos caused by Iruxol ointment
Jouko Autio |
| Drug use | 37 | The growing consumption of hypnotics and sedatives evens out
Pirkko Paakkari Tinna Voipio |
| | 39 | New functional guidance for generic applications
Jussi Holmalahti |
| Medical devices | 40 | Safety of products containing materials of human origin
Petri Pommelin |

42 Lääkelaitoksen päätöksiä

Erkki Palva

Professor, avdelningschef

Avdelningen för läkemedelssäkerhet

Läkemedelsverket

Ledare

Skärpt linjedragning inom övervakningen av läkemedelsmarknadsföring

Marknadsföring av läkemedel riktad till läkare – och på senare tid också till apotekare – har tidvis varit föremål för en kritisk offentlig debatt. Specifikt för marknadsföringen till dessa båda målgrupper är att läkare och, då det gäller generisk substitution, även apoteksanställda kan påverka valet av läkemedel och därigenom de kostnader som åsamkas patienten och samhället. Marknadsföringen av läkemedel regleras av de allmänna författningarna om marknadsföring, men därutöver av detaljerade begränsningar som anges i läkemedelslagen och -förordningen och som är enhetliga inom hela EU-området. Bestämmelserna anger innehållet i den information som ska ges i samband med marknadsföringen och begränsar också de sätt på vilka marknadsföringen till olika målgrupper får genomföras.

En stor del av marknadsföringen riktad till hälsovårdspersonal är annat än reklam. Viktiga sätt att marknadsföra läkemedel är bland annat att stöda olika former av utbildning, kurser och vetenskapliga evenemang, att ordna läkemedelsdemonstrationer och andra marknadsföringstillställningar.

I Läkemedelslagen 92 § fastställs ramar för kontakterna mellan läkemedelsföretag och hälsovårdspersonal i fråga om marknadsföring av läkemedel enligt följande: *Säljfrämjande verksamhet som riktas till personer som arbetar inom hälso- och sjukvården eller till veterinärer, till exempel förmåner och gåvor, skall vara av ringa ekonomiskt värde och ha anknytning till deras yrkesverksamhet. Representationsförmånerna vid säljfrämjande sammankomster skall vara skäliga och vara underordnade sammankomstens huvudsakliga syfte och får inte erbjudas andra än personal inom hälso- och sjukvården. Säljfrämjande verksamhet får inte vara osaklig eller av sådan art att den kan anses äventyra allmänhetens tillit till att förskrivning, användning och utlämnande av läkemedel sker utan något beroendeförhållande. Vid sammankomster som arrangeras i rent yrkesmässigt eller vetenskapligt syfte skall representationsförmånerna alltid vara skäliga och kvarstå underordnade sammankomstens vetenskapliga huvudsakliga syfte och får inte erbjudas andra än yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården.*

Personer som har rätt att förskriva eller expediera läkemedel får inte försöka utverka eller ta emot köpfrämjande förmåner eller gåvor som är förbjudna enligt 1 mom. eller som i övrigt strider mot bestämmelserna ovan.

Det främsta målet med bestämmelserna är att garantera integriteten: en patient ska kunna lita på att förskrivningen och expedieringen av läkemedel baserar sig på professionella grunder och är oberoende av marknadsföring. När det gäller förmåner, gåvor och representationsförmåner betonas deras ringa ekonomiska värde och skälighet. Lagtextens formulering ger de principiella linjerna men inte särskilt klara gränser som kan tillämpas i den dagliga verksamheten. Vad som är "av ringa ekonomiskt värde" eller "skäligt", beror på vilka uppfattningar som råder just då i samhället. Läkemedelslagen och -förordningen ger heller inte Läkemedelsverket fullmakt att komma med noggrannare anvisningar. I praktiken utformas alltså gränserna enligt de övervakningsåtgärder som vidtas.

Det andra momentet i den ovan citerade paragrafen i läkemedelslagen, enligt vilken det är förbjudet att ta emot eller utverka en lagstridig förmån, betonar målpersonernas ansvar för marknadsföringen. Detta har ofta fått rätt liten uppmärksamhet. I och med uppdateringen av läkemedelslagen 2004 bestämdes att länsstyrelsen och Hälsovårdens rättskyddscentral ansvarar för övervakningen härvidlag.

När det gäller marknadsföring av läkemedel övervakas den inte bara av myndigheter utan också på ett effektivt sätt internt inom branschen. De anvisningar om läkemedelsmarknadsföring som branschen följer förnyades i slutet av i fjol och i de nya anvisningarna ges fler konkreta gränsdragningar specifikt för tillställningar, resor, representationsförmåner och andra förmåner som industrin erbjuder. De specificerade gränserna motsvarar väl myndigheternas uppfattning om gränserna för skälighet i marknadsföringen och därigenom kan man tänka sig att de kommer att minska behovet av inblandning från myndigheternas sida.

Juhani Kahri

Med. Dr, klinisk lärare, biträdande överläkare

Invärtesmedicinska kliniken

HNS

Rabdomyolys och statinernas interaktioner

– två patientfall

Hydroximetylglutarylkoenzym A:s (HMG-CoA) reduktashämmare, det vill säga statiner, är allmänt använda läkemedel som sänker blodets kolesterolhalt och därigenom sänker inciden- sen och mortaliteten för hjärt- och kärlsjukdomar vid såväl primär som sekundär prevention (1-4).

Statinerna är i allmänhet väl tolererade läkemedel och allvarliga biverkningar är ovanliga. Förhöjda leverenzym- er observeras hos 1 % av dem som använder statiner, och anses vara dos- beroende (5). En ovanligare och också dosberoende biverkning är förhöjda muskelenzymer som uppträder hos 0,1–0,5 % av statin användarna. En ett steg allvarligare myopati definieras som muskelsmärta eller muskelsvaghet för- bunden med en mer än tio gånger över normalvärdet förhöjd kreatinkinas (CK) i serum (5-6). Feber och illamående kan uppträda samtidigt. Om myopatin inte identifieras i tid och statinbehandlingen fortsätter är följden nekros av muskelcellerna: rabdomyolys. Denna ovanliga biverkning leder till myoglobinuri och ansamling av myoglobin i njurarna, vilket kan orsaka akut njurinsufficiens. I *Heart Protection*-studien (HPS) fick mer än 10 000 patienter simvastatin i fem års tid och bara 0,05 % utvecklade rabdomyolys (4).

Cytokrom P-450 (CYP) är en enzymfamilj som deltar i metabolismen av flera olika läkemedel, främst i levercellerna (7). CYP3A4 är cyto- kromfamiljens predomanta form och deltar i metabolismen av lovastatin, simvastatin och atorvastatin. Statiner- nas myotoxicitet kan växa tiofalt om de ges tillsammans med läkemedel som hämmar CYP3A4. Användning av fibrater eller niacin ökar också risken för myopati trots att dessa läkemedel inte metaboliseras genom CYP3A4.

Serivastatin som drogs från mark-

naden år 2001 ökade risken för rabdo- myolys tiofalt jämfört med statiner av första generationen (lovastatin, simva- statin och pravastatin) (8). 52 fall ledde till döden och till exempel i För- enta Staterna berodde 12 av dessa fata- la fall på samtidig användning av stati- ner och gemfibrozil (8).

Samtidig användning av statiner som metaboliseras genom CYP3A4 med makrolidantibiotika, systemiska antimykotika och ciklosporin ökar statinernas muskeltoxicitet (9). Av de sys- temiska antimykotika är ketokonazol *in vitro* den starkaste CYP3A4-häm- maren (9). Itrakonazol och mikonazol är också potenta inhibitorer medan flukonazol är svagast vid ekvimolära halter (9-10). Flukonazol binds emel- lertid endast i ringa utsträckning vid proteinerna i plasma varför dess halt i plasma stiger tiofalt högre än halten itrakonazol, givet i lika stor dos (11). Därför kan de verkliga skillnaderna mellan dessa läkemedel i fråga om interaktion vara mindre än man *in vitro* kunde anta (9).

Fyra fall av rabdomyolys som byg- ger på interaktion mellan simvastatin och klaritromycin har beskrivits (12-15), av vilka ett (12) utgör ett exem- pelfall i denna artikel. Det andra exem- pelfallet handlar om rabdomyolys som bygger på interaktion mellan flukona- zol och atorvastatin (16).

Fall 1

Patienten är en 49-årig man som på grund av familjär kombinerad hyperlipidemi besökte Mejlans sjukhus preventionssjukhus för kranskärlssjuk- domar. Hans kolesterolhalt i serum varierade i intervallet 7,1–18,0 mmol/l, triglyceridhalten 4,8–46,4 mmol/l och HDL-kolesterolet 0,87–1,52 mmol/l. Han hade lindrig typ 2 diabetes, som inte behandlades

med läkemedel. Han använde tidvis mycket rikligt med alkohol men hade också långa alkoholfria perioder. På preventionssjukhuset varierade hans värde på γ -glutamyltransferas (S-GGT) i serum från 49 till 510 U/l (10–60 U/l) och korrelerade med triglycerid- värdena i serum ($r = 0,79$, $n = 11$) och med de totala kolesterolvärdena i serum ($r = 0,88$, $n = 11$). Ett år innan han insjuknade hade han haft en lindrig non-Q hjärtinfarkt, varefter ordinerades patienten acetylsalicylsyra 100 mg/dygn, bisoprolol 5 mg/dygn samt bezafibrat 400 mg/dygn, utöver hans regelbundna behandling med 20 mg simvastatin/dygn. Bezafibratet sattes ut på grund av patientens höga GGT-nivå (394 U/l). Patientens simvastatindos höjdes småningom till 80 mg på grund av den höga kolesterolnivån (10,2 mmol/l) och den höga triglyceridnivån (6,02 mmol/l). Då dosen höjdes var patientens GGT-nivå 296 U/l. CK-nivån var normal (under 270 U/l) då simvastatinbehandlingen inleddes och också 10 månader senare.

En och en halv månad efter det sista besöket på preventionssjukhuset togs patienten in på Mejlans sjukhus första hjälp på grund av muskel- smärtor och muskelsvaghet. Fyra dagar innan han kom till Mejlans hade han avslutat en supperiod på två veckor. För en luftröskattare som började vid samma tid ordinerade en hälsocentrals- läkare en kur klaritromycin 500 mg x 2/dygn. Tre dagar senare besökte pati- enten samma läkare på grund av ökande muskelsmärta. Han ordinerades nu nimesulid 100 mg vid behov och tizanidin 2 mg två gånger per dygn. Patientens muskelsmärta pro- gredierade och han fick till och med svårt att hållas stående och gå. Han sökte sig till Malms sjukhus där CK-nivån konstaterades vara 18 752 U/l, aspartataminotransferas 1 183 U/l

(15–35 U/l), alaninaminotransferas 391 U/l (10–50 U/l). Blodsockernivån var 11,5 mmol/l (3,3–5,5 mmol/l). Natrium- och kaliumhalterna var normala. Patienten rehydrerades med 0,9 % NaCl-lösning och därefter med 0,3 % NaCl-lösning till vilken man hade tillsatt 30 mmol/l kalium. Infusionshastigheten var 400 ml i timmen. Patienten överfördes till Mejlans och klaritromycin- och simvastatinbehandling avbröts.

Då patienten anlände till Mejlans sjukhus var han vid medvetande och saklig. Auskultation av hjärtat och lungorna gav normala fynd, blodtrycket var 157/110 och 152/105 mmHg, inga perifera ödem. De övre extremiteterna hade normala reflexer men de nedre saknade reflexer. Muskulerna var inte ömma vid palpation men muskelstyrkan var sänkt. Patienten hade tydliga svårigheter att gå och hade svårt att hålla huvudet uppe.

Patientens ryggmärgsvätska visade normala fynd med undantag för ett lindrigt proteinöverskott 641 mg/l (150–450 mg/l) och glukosöverskott 5,7 mmol/l (2,3–4,3 mmol/l). Natrium-, kalium-, kalcium- och kreatininhaltarna i serum var normala. Rehydreringen av patienten fortsatte och till en början var CK-nivån 3 513 U/l och myoglobinnivån 8 243 mikrog/l (< 70 mikrog/l). Trots rehydreringen var patientens CK-nivå följande dag 43 200 U/l och myoglobinhalt 20 577 mikrog/l. Under de tre följande dagarna utfördes hemodiafiltration tre gånger på patienten, tills myoglobinhalt var 4 760 mikrog/l. Vid sidan av hemodiafiltrationen fortsatte alkaliseringen av patientens urin med målet att få urinens pH över 7,5. På den femte behandlingsdagen överfördes patienten från jouravdelningen till en normal vårdavdelning. En datortomografi av patientens mage visade tecken på kronisk pankreatit. På den sjunde behandlingsdagen utfördes en MRI-undersökning av de nedre extremiteterna som uppvisade ospecifika ödematösa förändringar. CK och myoglobinnivåerna i serum normaliserades på den tionde behandlingsdagen och patienten skrevs ut på den fjortonde dagen. Vid ett kontrollbesök två veckor efter hemkomsten förekom inte längre någon muskelsvaghet och patienten mätte bra. CK-värdet var 96 U/l. Ett halvt år senare mätte patienten fortfarande bra men kolesterolhal-

ten i serum var 7,2 mmol/l, triglyceridhalten 6,27 mmol/l, HDL-kolesterolhalten 0,77 mmol/l och GGT i serum 296 U/l.

Fall 2

Patienten var en 76-årig man med kroniskt förmaksflimmer och måttlig aortastenosis. Han hade slutat röka två år tidigare då han opererades för akut ruptur av aortaaneurysm. Som komplikation efter operationen utvecklade patienten pneumoni, heparininducerad trombocytopeni och övergående rabdomyolys under vilken myoglobinet i plasma som högst var 2 351 mikrog/l, samt en lindrig njurinsufficiens som inte krävde hemodialys. Han återhämtade sig fullständigt men hade fortsättningsvis feber och led av illamående. På basis av förhöjda inflammationsprover och en misstänkt massa konstaterad vid CT-fotografering diagnostiserades patienten med infektion i transplantatet. Permanent behandling med antimikrobika börjades. Under 1,5 år var patientens läkemedelsbehandling bisoprolol 5 mg x 1, digoxin 0,125 mg x 1, varfarin 2,5–5 mg x 1 (enligt INR-värdena), doxycyklin 150 mg x 1, fusidinsyra 1 000 mg x 3, prednisolon 7,5 mg x 1, esomeprazol 40 mg x 1, pravastatin 40 mg x 1 och flukonazol 150 mg x 1. Kreatinivärdena i serum hölls normala under uppföljningen. Två månader innan patienten togs in på kretssjukhuset fördubblades hans pravastatinindos till 80 mg eftersom LDL-kolesterolet var 3,47 mmol/l. Då patienten hade använt pravastatin med denna dos i 40 dygn var LDL 2,72 mmol/l och kreatinkinase (CK) 58 (normalvärdet under 270 U/l). Pravastatinet byttes ut mot atorvastatin 40 mg x 1 för att nå en kraftigare sänkning av kolesterolet.

En vecka efter bytet av statin började patienten känna sig trött. 20 dagar senare togs han in på kretssjukhuset på grund av andnöd. Vid en hjärtauskultation hördes ett systoliskt biljud. Auskultation av lungorna gav normala fynd. Blodtrycket var 100/71 mmHg. Palpation av magen gav normala fynd. Inga ödem förekom på de nedre extremiteterna och ingen ömhet eller smärta förekom i fötterna. Syrets deltryck i artärblodet var 7,1 kPa (11–13,3 kPa), koldioxidens deltryck 5,6 kPa och pH 7,41. Hemoglobinet var 1,26 g/l, leukocyterna 8,6 x 10⁹/l,

det C-reaktiva proteinet 63 mg/l (10 mg/l), kreatinin i serum 121 U/l (60–100 U/l), CK i serum 910 U/l, CK-MB-värdet 25 mikrog/l (0–7 mikrog/l), troponin T (TnT) 0,08 mikrog/l (0,1 mikrog/l) och alaninaminotransferas (ALT) 31 U/l (10–50 U/l). INR i plasma var 6,8 (2,0–3,0 vid behandling av förmaksflimmer och aortatransplantat). Röntgen av lungorna och hjärtat visade kardiomegali och tecken på lungkongestion.

Patienten hade hypotoni och oliguri. Furosemid och dopamin sattes in intravenöst. Lunghyperemin förvärrades och patienten flyttades den andra dagen till HUUCS. Patientens atorvastatin-, flukonazol-, fusidinsyra- och doxycyklinbehandling avbröts.

Den andra dagen var myoglobinet i serum 16 120 mikrog/l. Patientens tillstånd försämrades och han intuberades och placerades i respirator samt flyttades över till intensivvården. Det centrala ventrycket var 17 mmHg, PWC-trycket 25 mmHg, kardiologiskt index var 1,91 l/min/m². På grund av den kontinuerliga hypotonin sattes dopaminet ut och noradrenalin- och dobutamininfusioner inleddes. En dopplerbild av magområdet visade sänkt blodflöde till båda njurarna. Patienten hemodiafiltrerades sju gånger under de följande dagarna för att förhindra att myoglobin ansamlades i njurarna. Eftersom patienten tidigare hade haft heparininducerad trombocytopeni gavs lepirudininfusion i stället för lågmolekylärt heparin. Trots hemodiafiltrationen fortsatte patientens anuri och på den åttonde dagen på sjukhus steg myoglobinvärdena i serum till sin maximala nivå på 261 070 mikrog/l. Det C-reaktiva proteinet steg till 222 mg/l. *Enterococcus faecalis* växte i urinodling. Som antimikrobbbehandling gavs ceftriaxon och levofloxacin intravenöst. Patientens tillstånd förbättrades inte på intensivvården. Han behövde kontinuerlig inotrop medicinerings. På grund av den allvarliga hypotonin kunde patienten inte dehydreras under de fyra första hemodiafiltrationerna. Efter åtta dagars intensivvård dog han då flera organ upphörde att fungera. Enligt patientens önskemål utfördes ingen obduktion.

Diskussion

Rabdomyolys förekommer sällan i samband med bara statinbehandling

(4). Risken kan emellertid vara tiofalt högre om man samtidigt med användning av simvastatin, lovastatin eller atorvastatin också använder CYP3A4-hämmare eller fibrater (6). Den första patienten tolererade en hög simvastatindos men började lida av muskelsmärter och -svaghet då klaritromycin sattes in i behandlingen. Patienten i det andra exemplet tolererade en hög dos pravastatin men började också lida av muskelsmärter då pravastatin 80 mg x 1 byttes mot atorvastatin 40 mg x 1.

Rabdomyolys som uppstår genom interaktion mellan simvastatin och klaritromycin har utom i exempelfallet beskrivits i tre andra fall (13-15). I det första exempelfallet förorsakades rabdomyolysen sannolikt av en ökad tillgång på simvastatin i plasma, vilket stöder Kantolas et al. observationer (17). Vid administrering av en annan makrolidantibiot, erytromycin, tillsammans med simvastatin steg simvastatinets maximala koncentration till det 3,4-faldiga och AUC₂₄ till det 6,2-faldiga (17). I en annan studie har klaritromycin höjt AUC₂₄ med 82 % (18).

Rabdomyolys i samband med samtidig användning av atorvastatin och flukonazol har inte tidigare beskrivits, trots att båda läkemedlen är i allmän användning i världen. Trots detta kan interaktion mellan atorvastatin och flukonazol klassificeras som en möjlig orsak till rabdomyolys (19). Den andra patientens rabdomyolys berodde troligen på att halten atorvastatin i plasma steg på grund av den samtidiga behandlingen med flukonazol. Detta överensstämmer med Kantolas et al. fynd i undersökningen där samtidigt administrerad itraconazol höjde atorvastatinets AUC-värde och halveringstiden för eliminationen ungefär tredubbelt (20).

Frekvensen för allvarliga biverkningar som rabdomyolys kan variera mellan olika statiner. I FDA:s biverkningsanmälningar förekom fluvastatin i tio (1,7 %) av de rapporterade 601 fallen av rabdomyolys, medan atorvastatin förekom i 26,9 % av fallen (21). En möjlig förklaring är att fluvastatin huvudsakligen metaboliseras genom CYP2C9 och inte CYP3A4. Man bör emellertid observera att FDA:s biverkningsdatabas endast visar antalet rapporter, inte hur frekvent en biverkning förekommer. I studien ASCOT-LLA förekom bara en fatal rabdomyolys bland 5 168 personer som använt ator-

vastatin (22). Det fanns ingen skillnad i prevalensen för allvarliga biverkningar mellan gruppen som fått atorvastatin och placebogruppen (22). Antalet anmälda fall av rabdomyolys vid samtidig användning av fenofibrat och statiner var 0,58 per en miljon utskrivna recept och för gemfibrozil var 8,6 per en miljon utskrivna recept (23).

Den höga simvastatindosen i det första fallet, kombinerad med klaritromycin, var troligtvis orsaken till rabdomyolysen. Hos den andra exempelpatienten förorsakade bytet av lipidläkemedel till atorvastatin troligen ett händelseförlopp som ledde till rabdomyolys och patientens död. Det är dock möjligt att denna patients tidigare historia, aortaoperationen och den därpå följande rabdomyolysen och njurinsufficiensen gjorde honom mottaglig för myoglobinetts effekter, trots normala kreatininhalter i serum.

Även om frekvensen för rabdomyolys i samband med HMG-CoA reduktashämmare är mycket låg kan många fall förebyggas genom tillräckligt försiktig behandling. Interaktionerna mellan statiner och andra läkemedel borde noteras och identifieras bättre. Då man använder statiner tillsammans med fibrat borde patientens levervärdet och CK-värde fastställas innan behandlingen inleds och följas upp regelbundet under behandlingens gång. Patienterna borde också varnas för möjliga interaktioner mellan läkemedlen och uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de känner svaghet eller smärta i musklerna.

Litteratur

- Downs Jr, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of coronary events after myocardial infarction in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101:207-213.

- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 1096-1107.
- Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002;360:1155-62.
- Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 2001; 358:1383-1385.
- Albengres E, Le Louët H, Tillement J-P. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 1998; 18: 83-97.
- Back DJ, Tjia JF. Comparative effects of antimycotic drugs ketoconazole, fluconazole, itraconazole, and terbinafine on the metabolism of cyclosporin by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:624-626.
- Grant SM, Clissold SP. Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs* 1990; 39:877-916.
- Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MK, Pentikäinen PJ. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2004;38: 719.
- Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 26-31. Review.
- Valero R, Rodrigo E, Zubimendi JA, Arias M. Rhabdomyolysis secondary to the interaction of statins with macrolides in a renal transplant patient. *Nefrologia* 2004; 24: 382-3.
- Trieu J, Emmet L, Perera C, Thanakrihan K, Van Der Wall H. Rhabdomyolysis resulting from interaction of simvastatin and clarithromycin demonstrated by Tc-99m MDP scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2004; 29:803-4.
- Kahri J, Valkonen M, Backlund T, Vuoristo M, Kivistö KT. Rhabdomyolysis in a patient receiving atorvastatin and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 905-7.
- Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verpamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177-182.
- Amsden GW, Kuye O, Wei GCG. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 444-449.
- Naranjo Ca, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janeczek E et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-245.
- Kantola T, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 58-65.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 288-295.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate+statin versus gemfibrozil+any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120-122.

Tapio Kuitunen
Med. Dr. Sektionchef
Läkemedelsverket

Klorokintabletter receptbelagda igen

På Läkemedelsverkets begäran har Orion Oyj från och med början av maj överfört Heliopar 250 mg tabletter i förpackningsstorleken 20 tabletter till de receptbelagda preparaten. Heliopar vars verksamma ämne är klorokininfosfat har funnits på den finska marknaden i fyrtio år. Förpackningsstorleken på 20 tabletter har sedan 1979 sålts som egenvårdsläkemedel för förebyggande av malaria.

Heliopars användningsändamål kan inte längre anses lämpa sig för egenvård eftersom klorokin inte är ändamålsenligt medel för malariaprofylax, på grund av den klorokinresistenta malarians utbredning och läkemedlets biverkningar. Klorokinresistent malaria har nått en sådan global spridning att klorokin är effektivt mot *falciparum* malaria endast i Mellanamerika, Karibien och en del av Mellanöstern. Varje år konstateras i Finland några fall där patienten har fått malaria trots profylaktisk läkemedelsbehandling mot sjukdomen. En del av de insjuknade har på eget initiativ köpt Heliopar-förpackningar på apoteket och inlett behandlingen utan att konsultera läkare och utan att känna till resistenssituationen i destinationsområdet.

Malaria är en av de globalt sett mest betydelsefulla infektionssjukdomarna och sprider sig fortfarande till nya områden. I Europa konstateras årligen nästan 10 000 malariefall, av vilka 30–60 fall i Finland. Resenärer och gravida kvinnor löper den största risken att insjukna i malaria med komplikationer.

Produktresumén och bipacksedeln har uppdaterats i samband med ändringen och till produktresumén har fogats en hänvisning till Folkhälsoinstitutets webbplats (<http://www.ktl.fi>) där läkaren kan kontrollera destinationsområdets resistenssituation. Vidare har man preciserat uppgifterna angående graviditet och amning, biverkningarna och interaktionerna.

Jouko Autio

Specialistläkare i allmänmedicin

Tervola hälsocentral

Min egen fall av läkemedelsbiverkning Agranulocytos av salvan Iruxol

Agranulocytos förorsakad av kloramfenikol är allmänt känd som biverkning eller symptom och därför har kloramfenikoltabletter inte funnits på marknaden på årtionden. Kloramfenikol används däremot fortfarande i ögondroppar och bland annat i salvan Iruxol som används för behandling av nekrotiska sår. 1 gram salva innehåller klostridiopeptidas A 0,6 U och 10 mg kloramfenikol. I stycket om biverkningar i finska produktresumén för Iruxol sägs att *Agranulocytos och aplastisk anemi är möjliga vid behandling av omfattande brännskador.*

Nedan beskriver jag agranulocytos förorsakad av salvan hos en patient med hälsår.

Min patient är en 90-årig kvinna. Hon lider av kranskärlsjukdom, artrosbesvär och sänkt hörsel. I övrigt har hon varit i god kondition, självständig och har bott ensam utan behov av hemservice eller hemsjukvård. Den 22.11.2004 bröt hon vänster höft. Frakturen på lårbenshalsen fixerades med en gammaspik. Den postoperativa vården förlöpte väl och patienten mobiliserades. Som komplikation utvecklade patienten emellertid ett liggsår på vänster häl vilket förlängde sjukhusvården. Såret behandlades med under perioden 28.12.2004–10.2.2005 Iruxol-salva. Efter detta behandlades såret med Normgel, ett fuktande gelpreparat. Den 24.2.2005 fick patienten plötsligt hög feber, några särskilda fokalsymtom fanns inte. S-CRP var 294 mg/l och blodbilden visade agranulocytos, B-Leuk-värdet var 0,6 x 10⁹/l. I sepsistillstånd flyttades patienten till sjukhus för vård. Under överflyttningsskedet var läkemedelsbehandlingen: Oftagel 2,5 mg/g 1 droppe x 4 i ögonen, Nitrosid 5 mg x 3, Furesis 40 mg x 2, Seloken 50 mg x 2, Primaspan 100 mg x 1, Panadol Forte 1 g x 3, Vis-

cotears 2 mg/g 1 droppe x 3 i ögonen, Agiolax 5 ml x 1, Insomin 5 mg x 1.

Då patienten anlände till centralsjukhuset var leukocyterna som lägst 0,7 x 10⁹/l och patienten i agranulocytos. En differentialräkning visade inga granulocyter. B-CRP var vid ankomsten till centralsjukhuset 417 mg/l. Patienten hade lätt feber och mätte allmänt dåligt. Som behandling sattes tobramycin och ceftriaxonbehandling in intravenöst. Till en början fick patienten också i två dagar filgrastim, en granulocyt koloni stimulerande faktor. Läkemedelsbehandlingen var effektiv och B-CRP började sjunka. Leucosytvärdena började också stiga. I en blododling syntes ingen tillväxt, i urinen växte *E. coli*-bakterier över 10⁵. Liggsåret på hälen var till en början mycket inflammerat och ömt. Genom lokalbehandling och revisioner kunde situationen förbättras. Patienten mätte allmänt taget klart bättre och kunde gå med hjälp av en gästol. ASA-behandlingen avbröts på centralsjukhuset men i övrigt fortsatte läkemedelsbehandlingen som förr under överflyttningsskedet till hälsocentralen. Vårdperioden på centralsjukhusets invärtesmedicinska avdelning räckte 11 dagar varefter patienten åter överflyttades till hälsocentralen för fortsatt vård.

Tillfrisknandet fortskred väl på hälsocentralen. Patienten har mobiliserats till samma självständiga nivå som tidigare och kan röra sig med hjälp av rullator. Det stora liggsåret på hälen har småningom epiteliserats och enligt planerna ska patienten få återvända hem under de närmaste veckorna, då såret har slutits.

Diskussion

Agranulocytos förorsakad av kloramfenikol inkluderar immunologiska meka-

nismer. Toxiciteten är idiosynkratisk, med vilket man avser att patienten reagerar ovanligt starkt och ofta på ett avvikande sätt på en rätt liten läkemedelsdos, utan att det är fråga om läkemedelsöverkänslighet.

Iruxol har en från det normala avvikande namnpraxis. Det är möjligt att en läkare som förskriver läkemedlet inte alltid tänker på att salvan Iruxol utöver klostridiopeptidas A även innehåller kloramfenikol, medan salvan Iruxol Mono innehåller bara enzymet.

Till Läkemedelsverkets biverkningsdatabas har utöver detta fall rapporterats 7 andra misstänkta biverkningar i anslutning till användningen av Iruxol. Alla rapporter gäller hudreaktioner. I en del av fallen har eksemet spridit sig utanför det behandlade området och en patient har vidare haft konjunktivit, som förvärrades av användningen av en ögonsalva med kloramfenikol. I två fall rapporterades positivt epikutantest för kloramfenikol, i ett fall för Iruxol.

Min patient tillfrisknade från agranulocytosen. Lika väl kunde den ha haft dödlig utgång. En enskild läkare råkar ytterst sällan ut för dylika fall. Trots det torde erfarenheten i fortsättningen styra användningen av antibiotika under läkarens hela karriär. Ögonsalva med kloramfenikol är en klassisk behandlingsform till exempel efter avlägsning av en främmande kropp i hornhinnan. Någon ersättande antibiotikasalva med brett spektrum finns inte. Som ögondroppar finns ett flertal antibiotika och de torde kunna användas. De har inte kloramfenikolets breda antibakteriella spektrum.

Vid användning av Iruxol bör man minnas salvans allergiframkallande effekt och, särskilt vid långvarig användning och behandling av stora områden, även möjligheten för förändringar i blodbilden.

Pirkko Paakkari
Överläkare

Läkemedelsanvändning

Tinna Voipio
Forskare

Avdelningen för läkemedelssäkerhet
Läkemedelsverket

Ökningen i sömnmedelskonsumtionen håller på att jämnas ut

Av de traditionella bensodiazepinerna klassificeras temazepam och nitrazepam samt de snabb- och korttidsverkande midazolam och triazolam som sömnmedel (ATC-grupp N05CD). Nyare sömnmedel är zopiklon och zolpidem som till sin struktur avviker från bensodiazepinerna men till sina egenskaper påminner om dem (ATC-grupp N05CF).

I de nordiska länderna används det endast i Island mer sömnmedel än i Finland. I alla nordiska länder har konsumtionen av sömnmedel av samma typ som bensodiazepinerna, särskilt av zopiklon, vuxit snabbt. I de övriga nordiska länderna har den ökade användningen av dessa sömnmedel också medfört en minskad konsumtion av vanliga bensodiazepiner (bild 1). I Finland har konsumtionen

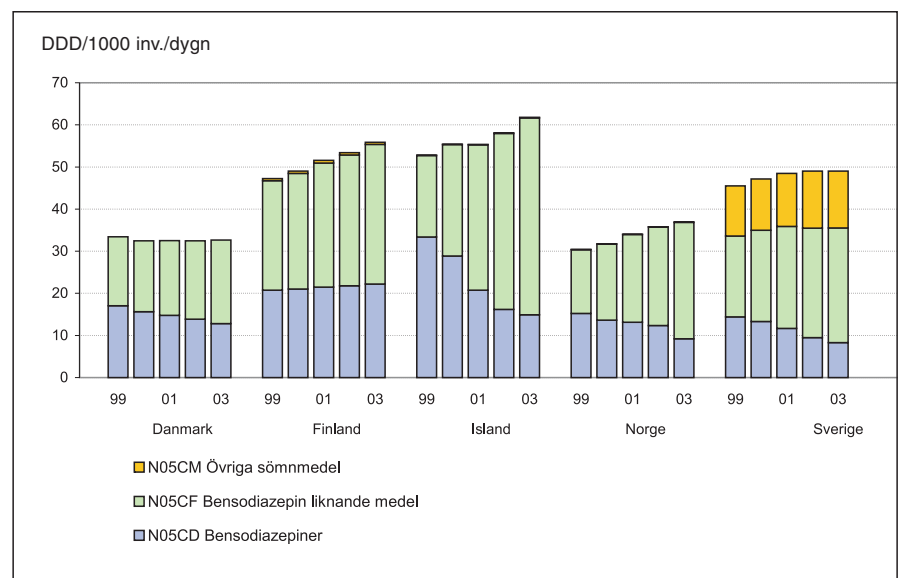


Bild 1. Konsumtionen av sömnmedel i nordiska länderna 1999–2003

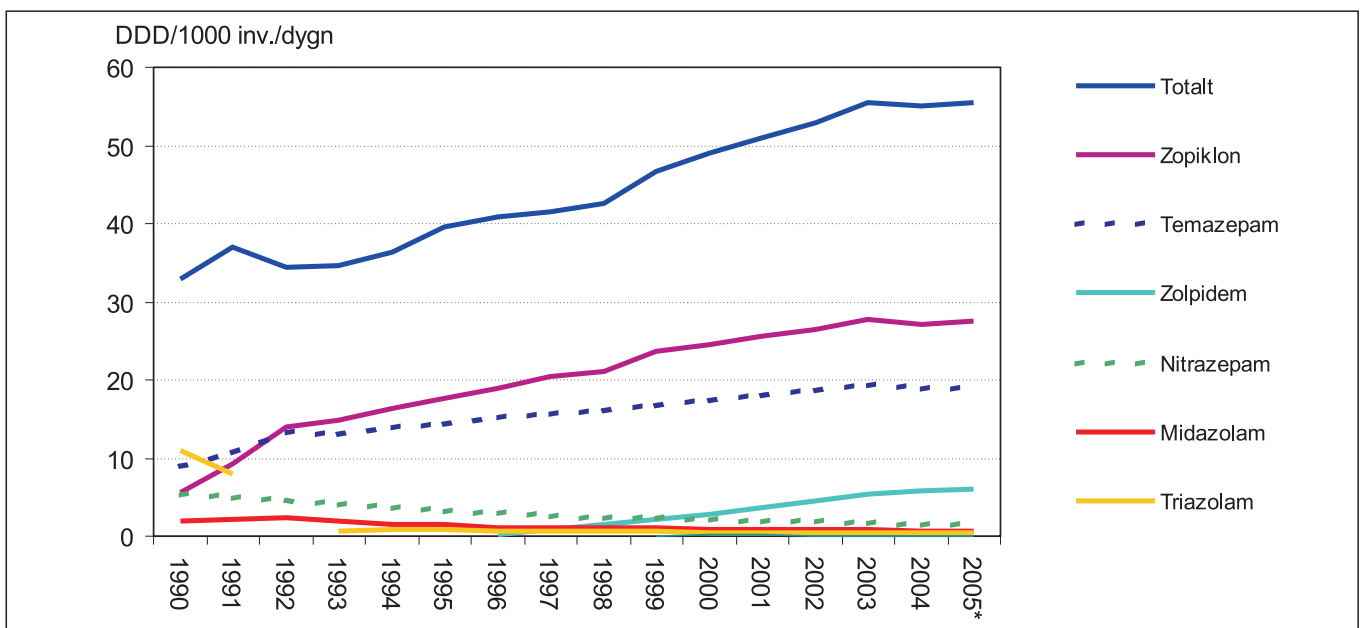


Bild 2. Konsumtionen av sömnmedel i Finland 1990–2005 (*I–IV månader)

av zopiklon, men också av den mest använda bensodiazepinen, temazepam, ökat ända till år 2003 (bild 2). År 2004 var konsumtionen av sömnmedel i Finland för första gången på tio år något lägre än året innan. Endast den jämfört med andra sömnmedel ringa försäljningen av zolpidem växte, med 9 %.

Vid behandlingen av sömnstörningar betonas att läkemedelsanvändningen borde vara så kortvarig som möjligt. Risken för biverkningar och för att utveckla tolerans minskas genom att användningen är kortvarig och tillfällig, inte ett regelbundet läkemedelsintag varje kväll.

Av den totala försäljningen sömntabletter i öppenvården sker emellertid största delen i form av förpackningar på hundra tabletter. Förpackningarna avsedda för en behandling på 7–14 dagar, som rekommenderas, står för bara 3 % av försäljningen (bild 3). Endast zolpidem säljs nästan uteslutande i förpackningar på 20 stycken (bild 4).

8 % av alla sömnmedel förbrukas på anstalter. Denna andel har minskat något under de senaste åren: år 1999 var den 11 % (bild 5). Anstaltskonsumtionens relativt låga andel kan ha ett samband med att förbrukningen av neuroleptika är nästan dubbelt så stor hos oss som i de övriga nordiska länderna (år 2003 var konsumtionen av neuroleptika i Sverige 8,7, hos oss 16,1 DDD/1000 inv./dygn). En del av denna läkemedelsanvändning torde handla mer om ospecifikt lugnande behandling än om behandling av egentliga psykoser.

De mest sålda av de traditionella bensodiazepinerna diazepam, oxazepam och lorazepam hör i statistiken till gruppen lugnande medel (N05BA), även om en del av konsumtionen av dem åtminstone delvis beror på sömnsvårigheter. Under de senaste åren har inga större fluktuationer förekommit i förbrukningen. Åren 2002–2004 var konsumtionen 30 DDD/1000 inv./dygn.

Förbrukningen av läkemedlen har framställts i dygnsdoser i relation till befolkningen och tiden (DDD/1000 inv./dygn). Talet anger i promille den andel av befolkningen som dagligen har använt en dygnsdos av det i fråga varande läkemedlet.

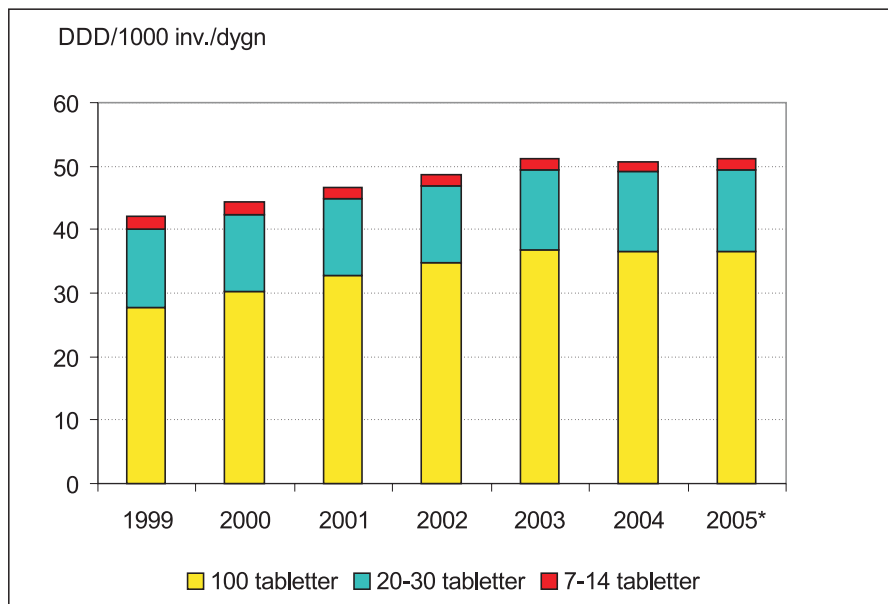


Bild 3. Konsumtionen av sömnmedel enligt förpackningar 1999–2005 (*I–IV månader)

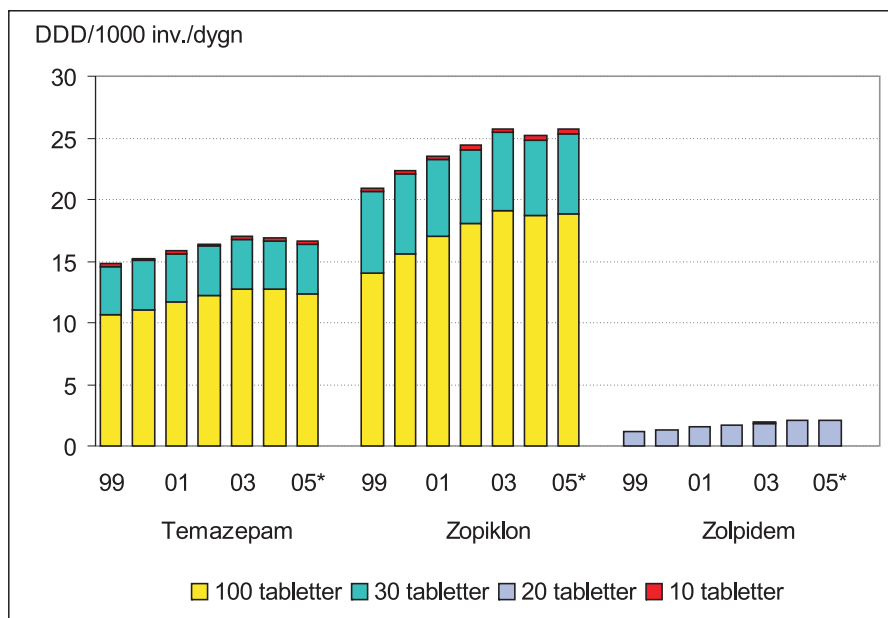


Bild 4. Konsumtionen av vanligaste sömnmedel enligt förpackningar 1999–2005 (*I–IV månader)

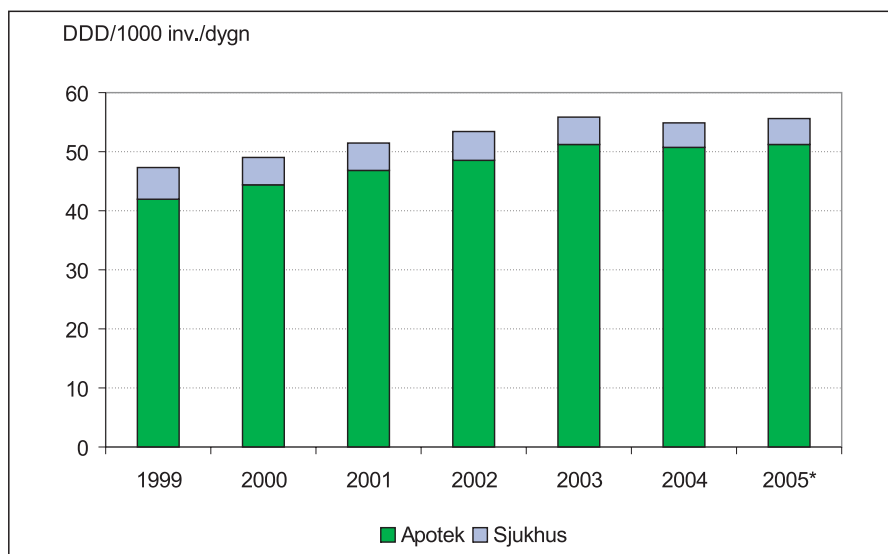


Bild 5. Konsumtionen av sömnmedel i öppen- och i anstaltsvården 1999–2005 (*I–IV månader)

Tita-Maria Saukko
Veterinär
Läkemedelsverket

Ragdoll-katter och vaccination

Oroliga veterinärer har kontaktat Läkemedelsverket angående vaccinationsreaktioner bland katter av rasen ragdoll. Ragdoll-katternas ägare har informerat veterinärerna om rasens känslighet för vaccinationsreaktioner. Frågan diskuteras också på kattsidor på internet. Läkemedelsverket har under åren 2003–2005 fått in 12 biverkningsanmälningar om misstänkta vaccinationsreaktioner hos ragdoll-katter. År 2003 anmäldes två misstänkta biverkningar och år 2004 anmäldes tre fall. I år har emellertid antalet anmälningar ökat kraftigt. I mitten av maj har redan sju anmälningar gjorts om misstänkta biverkningar förorsakade av vaccin. Ragdoll-rasen är i år överrepresenterad i biverkningsstatistiken över djurvaccin i Finland. Av de fall som åren 2003–2005 har rapporterats för ragdoll-katter har hälften klassificerats som allvarliga (reaktion som har lett till döden eller livshotande reaktion). Av de fall som har anmälts år 2005 har fyra (57 %) klassificerats som allvarliga.

Tabellen nedan anger vilka vaccintyper som har använts i de olika fallen. Någon klar överrepresentation kan inte påvisas för något enskilt vaccin, eftersom preparaten används i olika kvantiteter. I fall där en katt har fått två

vaccin samtidigt kan man inte heller säga vilket vaccin som har förorsakat reaktionen.

I de anmälda fallen har fyra katter drabbats av en anafylaktisk reaktion och i två fall kan man på basis av symtomen misstänka anafylaxi. I de flesta fall beskrivs kräkningar och/eller diarré hos katterna. Symtomen har i typiska fall börjat under hemresan eller snart efter hemkomsten. Det är möjligt att symtomen handlar om en generaliserad typ I allergisk reaktion. I två fall som lett till döden är det sannolikast fråga om anafylaktisk reaktion. I det ena fallet fick katten ingen vård och i det andra kunde katten inte räddas trots vård.

Enligt uppgifter från föreningen Suomen kissaliitto fanns det 1 854 registrerade ragdoll-katter i Finland i slutet av år 2004. Om man antar att cirka tusen av dessa katter vaccinerades i fjol skulle vaccinationsreaktionernas incidens vara 0,3 % för denna ras. Biverkningsincidensen för innevarande år är svår att bedöma, men också enligt en försiktig bedömning kan incidensen ligga kring en procent. Båda siffrorna är mycket höga.

Bakgrunden till fenomenet är okänd. Rasspecifika skillnader mellan

katters känslighet för vaccinationsreaktioner finns inte beskrivna i litteraturen.

Vaccination av djur ska alltid bygga på en nytto/riskbedömning. Katter vaccineras i regel mot kattpest och de vanligaste andningsvägsviroserna hos katt. Andningsvägsviroser är endast i undantagsfall livshotande sjukdomar men kattpest leder i många fall till döden. Risken för allergisk reaktion mot vaccinet är därför i de flesta fall ett mindre ont än sjukdomen och nytto/risk bedömningen för vaccinationen är positiv.

Läkemedelsverket följer situationen. På basis av beskrivningarna av fallen verkar det som om ägare till ragdoll-katter borde ges rådet att noga följa katternas tillstånd i minst 4–5 timmar efter en vaccination. Om katten får symtom som kräkningar eller diarré bör veterinär uppsökas för granskning. Tröskeln för vårdåtgärder bör vara låg. Veterinärerna uppmanas att även i fortsättningen samvetsgrant anmäla observerade biverkningar till Läkemedelsverket eller till innehavaren av försäljningstillståndet för det använda preparatet.

År	Vaccintyp	Symtom	Återhämtning
2003	Inaktiverat fyrvaccin Inaktiverat rabiesvaccin	Kräkningar, oro, gnyende	Återhämtat sig
	Levande försvagat trippelvaccin	Anafylaxi, kräkningar, död	Avlidit
2004	Inaktiverat trippelvaccin	Kräkningar, diarré, dreglande, möjlig anafylaxi	Återhämtat sig
	Levande försvagat trippelvaccin Inaktiverat rabiesvaccin	Oro, dreglande, kräkningar, rodnad på slemhinnorna, kraftiga andningsljud	Ingen information
	Levande försvagat trippelvaccin Inaktiverat rabiesvaccin	Kräkningar	Återhämtat sig
2005	Inaktiverat fyrvaccin	Blodig diarré, dregling, hypotermi, chock	Återhämtat sig
	Inaktiverat trippelvaccin	Anafylaxi, dregling, kräkningar, letargi, död	Avlidit
	Inaktiverat trippelvaccin	Anafylaxi, kräkningar, letargi, svaghet	Återhämtat sig
	Inaktiverat fyrvaccin	Kräkningar, svaghet, anafylaxi	Återhämtat sig
	Inaktiverat fyrvaccin	Angioödem	Återhämtat sig
	Inaktiverat fyrvaccin	Kräkningar, urtikaria	Återhämtat sig
	Inaktiverat trippelvaccin	Kräkningar	Återhämtat sig

Jouko Koppinen
Veterinär
Läkemedelsverket

Kvarbliven efterbörd hos ko och behandling med antimikrobika

Kons kotteliknande placenta lossnar inte lika enkelt efter kalvningen som hos andra husdjur. Den lossnar genom en process som inleds flera veckor före kalvningen. Då placentan mognar sker förändringar i bindvävnaderna och lokala leukocytansamlingar uppstår. Om placentan sitter kvar längre än 24 timmar efter kalvningen kallas tillståndet kvarbliven efterbörd. Nästan var tionde kalvande ko kan drabbas av efterbördssjukdom. Kvarbliven efterbörd försämrar tillfälligt aptiten hos varannan ko, ökar risken för livmoder-inflammation och försenar involutionen av livmodern. Brunstcykeln kommer igång långsammare och det räcker längre innan kon kan bli dräktig igen (1).

Risikfaktorer för kvarbliven efterbörd är en lång dräktighet, abort, förtidig förlösning, en svår kalvning, tvillingkalvar, igångsättning av kalvningen med hjälp av läkemedel, dålig hygien under kalvningen och fetma hos kon. Patofysiologiska faktorer är omogna livmoderkottar, inflammation i placentan och atoni i livmodern. Det har hävdats att ett bristfälligt utbyte av immunologiska signaler mellan fostret och kon kan leda till kvarbliven efterbörd (2). En stor del av de kor som drabbas av kvarbliven efterbörd repar sig av sig själva. Då livmoderkottarna nekrotiseras lossnar placentan vanligen inom ungefär en vecka.

Traditionellt har kvarbliven efterbörd behandlats genom att efterbörden har avlägsnats för hand. Då blir oundvikligen en del av fostrets livmoderkottar kvar i livmodern. Då efterbörden avlägsnas skadas livmodern och dess immunitet försämras, och kons fertilitet försvagas (3, 4).

Som läkemedelsbehandling för kvarbliven efterbörd har man i syfte att stärka livmoderns tonus efter kalvningen provat prostaglandin-F₂-alfa, oxitocin och estradiol. Effekten av dessa hormoner är tvivelaktigt eftersom orsa-

ken till kvarbliven efterbörd snarare torde ligga i störningar i placentans lossningsmekanism än i atoni i livmodern (4).

Kvarbliven efterbörd medför risk för akut livmoder-inflammation och sepsis. För att förebygga inflammation har man traditionellt fört in antimikrobika i livmodern efter att efterbörden har avlägsnats, vanligen 2–4 g tetracyklin. Enligt Peters och Lavens (4) översikt är användningen av antibiotika inte till nytta i behandling eller förebyggande av endometrit förorsakad av kvarbliven efterbörd. Königsson et al. (5) har undersökt användningen av intramuskulär oxitetracyklin i behandlingen av kvarbliven efterbörd och endometrit. Tetracyklin administrerat innan efterbörden hade lossnat påskyndade inte livmoderns återhämtning utan bromsade i stället upp placentans lossning med i genomsnitt två dygn. Det spelade ingen roll om antibiotikabehandlingen gavs tillsammans med antiinflammatoriska analgetika eller inte.

Den rekommenderade behandlingen av kvarbliven efterbörd är att hålla de hängande delarna av placentan och fosterhinnan rena, att erbjuda kon goda förhållanden för att återhämta sig från kalvningen och att följa upp kons aptit och kroppstemperatur.

Om en på kvarbliven efterbörd följande bakteriemi utvecklas till toxisk endometrit måste kon behandlas med systemiskt administrerad antibiotika och effektiv stödjande behandling. Bland antibiotika är injicerat prokainpenicillin och oxitetracyklin lika effektiva. Intrauterin tetracyklinbehandling ger inga fördelar jämfört med intramuskulär (6).

Läkemedelsverket beviljar från och med 1.8.2005 inte längre specialtillstånd för uteritorier avsedda för behandling av kvarbliven efterbörd, eftersom lokal antibiotikabehandling inte har visats vara effektiv vid behand-

ling av kvarbliven efterbörd hos ko, och eftersom oxitetracyklin administrerat i livmodern kan sänka kons fertilitet.

Litteratur

1. Correa MT, Erb H, Scarlett J. Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J Dairy Sci* 1993; 76:1305-1312.
2. Gustafsson H, Kornmatitsuk B, Königsson K et al. Peripartum and early post partum in the cow - physiology and pathology. 23rd World Buiatrics Congress, Quebec City, Kanada, 2004.
3. Bolinder A, Seguin B, Kindahl H et al. Retained fetal membranes in cows: manual removal versus nonremoval and its effect on reproductive performance. *Theriogenology* 1988; 30:45-56.
4. Peters AR, Laven RA. Treatment of bovine retained placenta and its effects. *Vet Rec* 1996; 22:535-539.
5. Königsson K, Gustafsson H, Gunnarsson A et al. Clinical and bacteriological aspects on the use of oxytetracycline and flunixin in primiparous cows with induced retained placenta and post-partal endometritis. *Reprod Domestic Anim* 2001; 36:247-256.
6. Smith BI, Donovan GA, Risco C et al. Comparison of various antibiotic treatments for cows diagnosed with toxic puerperal metritis. *J Dairy Sci* 1998; 81:1555-1562.



Doramektininjektionsvätska – karenstiden för slakt av får förlängs

Kommissionen meddelade i mars 2005 ett beslut om ett medlingsförfarande som harmoniserar karenstiderna för slakt efter användning av injektionsvätskan Dectomax 10 mg hos får inom den Europeiska unionen. Harmoniseringen gjordes på Brittanniens initiativ eftersom karenstiden för slakt av får var bara 35 dygn i vissa EU-länder och som längst upp till 70 dygn i andra länder. Utgående från en utvärdering gjord av EMEA:s kommitté för veterinärmedicinska läkemedelspreparat fastställdes 70 dygn som karenstid för slakt för detta preparat som innehåller doramektin. Karenstiden gäller då läkemedlet administreras intramuskulärt. Eftersom ingen karenstid kunde fastställas för subkutana injektioner avlägsnades detta administreringsätt helt.

I Finland är Dectomax-preparatet avsett att användas för nöt, svin och ren. Karenstiden för slakt av nöt är 42 dygn. Enligt kaskadreglerna kan karenstiderna för nöt tillämpas på andra idisslare. Enligt lagen om medicinsk behandling av djur (617/1997; B5) 15 § måste dock veterinären för ett läkemedelspreparat som ges till djur bestämma en längre karenstid än den karenstid som med stöd av läkemedelslagen har fastställts för läkemedelpreparatet, om det är sannolikt att läkemedelsdosen medför att restsubstanser finns kvar en längre tid än normalt. Även om det i Finland inte med stöd av läkemedelslagen har fastställts någon karenstid för Dectomex-injektioner hos får, är det skäl för veterinären att förlänga karenstiden för slakt till 70 dygn vid läkemedelsbehandling av får. Veterinären bör överväga andra alternativ för behandling av parasiter hos får eftersom karenstiden för slakt av får är lång och en intramuskulär injektion kan vara mer stressframkallande än en subkutan.

Enligt kaskadregeln kunde karenstiden för slakt av nöt fortfarande användas för get men eftersom man inte känner till hur restsubstanser elimineras ur organismen hos get är det att rekommendera att karenstiden för får, 70 dygn, också tillämpas för get.

Liisa Kaartinen, Läkemedelsverket
Henriette Helin-Soilevaara, Jord- och skogsbruksministeriet, avdelningen för livsmedel och hälsa

Översättning Mats Forsskåhl