

# HAITTAVAIKUTUSILMOITUKSET OVAT TÄRKEITÄ lääkkeen turvallisuuden seurannassa

Lääkevalmiste joudutaan joskus vetämään pois markkinoilta haittavaikutusten vuoksi. Koko EU:n alueelta poistui turvallisuussyistä yhteensä 19 lääkettä vuosina 2002–2011. Tavallisimmat syyt olivat kardiovaskulaari- ja maksahaitat. Haittavaikutusilmoitukset olivat tärkeä osa näyttöä kyseisten lääkkeiden hyötyjen ja haittojen puntaroinnissa.

**M**yyntiluvan myöntämisen hetkellä ei vielä ole täydellistä ymmärrystä lääkkeen haitoista. Sen vuoksi haittoja on seurattava tarkasti erityisesti uusien lääkkeiden kohdalla mutta myös koko lääkkeen elinkaaren ajan (Nurminen 2011).

Uusi, myyntiluvan myöntämisen jälkeen kertynyt turvallisuustieto voi johtaa esimerkiksi valmisteyhteenvedon muuttamiseen, jotta lääkehoito saataisiin suunnatuksi niille potilaille, joilla hyötyjen ja haittojen suhde on edullisin (Palva 2013). Äärimmäisessä tapauksessa lääkevalmiste joudutaan vetämään pois markkinoilta.

## Markkinoilta poistuneet lääkkeet

**Taulukossa 1** on lueteltu ne lääkkeineet, jotka ovat poistuneet koko EU:n alueelta haittavaikutusten vuoksi vuosina 2002–2011 (McNaughton ym. 2014). Lääkkeitä oli yhteensä 19, mutta näistä viisi ei ollut Suomessa markkinoilla eikä siksi esiinny taulukossa.

Taulukossa mainittujen lääkeaineiden lisäksi Suomessa poistui markkinoilta kolme muuta lääkeainetta: nimesulidi (Nimed), sisapridi (Prepulsid) ja efalitsumabi (Raptiva) (Nurminen 2011).

Tavallisimmat turvallisuuteen liittyvät syyt markkinoilta poisvetoon ovat olleet kardiovaskulaari- ja maksahaitat (**taulukko 1**). Myös sisapridi poistui QT-ajan pitenemisen ja vakavien rytmihäiriöiden riskin vuoksi ja nimesulidi maksahaittojen vuoksi.

Nimesulidi on osassa EU-maista vielä saatavilla, ja Euroopan lääkevirasto EMA (European Medicines Agency) on arvioinut sen hyötyjen ja haittojen suhteen suotuisaksi (McNaughton ym. 2014). Suomessa nimesulidin käyttöön liittyviä maksahaittoja ehti kertyä Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin muutamassa vuodessa yli sata, joista puolet oli vakavia. Ainakin kaksi potilasta sai maksasiirännäisen ja yksi potilas kuoli. (Nurminen 2011.)

**Taulukko 1.** Koko EU:n alueella haittavaikutusten vuoksi markkinoilta poistuneet lääkkeaineet 2002–2011 (McNaughton ym. 2014). Taulukkoon on otettu vain ne lääkkeet, joilla on ollut myös Suomessa myyntilupa.

Lääkeaine (valmistenimi)	Käyttötarkoitus	Syy poisvetoon	Myyntilupa myönnetty	Poisveto markkinoilta
Nefatsodoni (Nefadar)	Masennuslääke	Maksahaitat	1994	2003
Rofekoksibi (Vioxx)	Tulehduskipulääke (koksibi)	Kardiovaskulaarihaitat	1999	2004
Tioridatsiini (Melleril)	Psykoosilääke	Sydänhaitat	1958	2005
Valdekoksibi (Bextra)	Tulehduskipulääke (koksibi)	Kardiovaskulaari- ja ihohaitat	2003	2005
Ksimelagatraani (Exanta) Melagatraani (Melagatran)	Antikoagulantti	Maksahaitat	2003	2006
Karisoprodoli (Somadril Comp)	Sentraalinen lihasrelaksantti	Intoksikaatio, psykomotoriset oireet, väärinkäyttö	1959	2007
Klobutinoli (Mixtus, Silomat)	Yskänlääke	QT-ajan piteneminen	1961	2007
Lumirakoksibi (Prexige)	Tulehduskipulääke (koksibi)	Maksahaitat	2003	2007
Rimonabantti (Acomplia)	Laihdutuslääke	Psyykkiset haittavaikutukset	2006	2008
Dekstropropoksifeeni (Abalgin)	Kipulääke	Yliannostukseen liittyvä kuolema	~1960	2009
Orsiprenaliini (Alupent)	Sympatomimeetti	Sydänhaitat	1961	2010
Rosiglitatsoni (Avandia, Avandamet)	Diabeteslääke	Kardiovaskulaarihaitat	2000	2010
Sibutramiini (Reductil)	Laihdutuslääke	Kardiovaskulaarihaitat	1999	2010
Sitaksentaani (Thelin)	Kohonnut keuhkovaltimopaine	Maksahaitat	2006	2010

**Taulukko 2.** Koko EU:n alueella haittavaikutusten vuoksi markkinoilta poistuneet lääkkeaineet 2002–2011 ja poisvetoon johtanut näyttö (McNaughton ym. 2014). Taulukkoon on otettu vain ne lääkkeet, joilla on ollut myös Suomessa myyntilupa.

Lääkeaine (valmistenimi)	Haittavaikutus-ilmoitukset	Eläin-tutkimus	Tapaus-verrokki-tutkimus	Kohortti-tutkimus	RCT	Meta-analyysi	Muu näyttö*
Nefatsodoni (Nefadar)	X						X
Rofekoksibi (Vioxx)	X		X	X	X	X	
Tioridatsiini (Melleril)	X	X	X		X	X	
Valdekoksibi (Bextra)	X				X	X	
Ksimelagatraani (Exanta) Melagatraani (Melagatran)					X		
Karisoprodoli (Somadril Comp)	X	X		X	X		X
Klobutinoli (Mixtus, Silomat)	X	X			X		
Lumirakoksibi (Prexige)	X				X		
Rimonabantti (Acomplia)	X				X	X	
Dekstro-propoksifeeni (Abalgin)	X						X
Orsiprenaliini (Alupent)	X				X		
Rosiglitatsoni (Avandia, Avandamet)	X		X	X	X	X	
Sibutramiini (Reductil)	X				X		X
Sitaksentaani (Thelin)	X	X					

RCT = satunnaistettu, kontrolloitu kliininen tutkimus (randomized controlled trial); \* = muu näyttö sisältää ei-satunnaistettuja ja/tai ei-kontrolloituita kliinisiä tutkimuksia ja ilmaantuvuustutkimuksia.

## Haittavaikutusilmoitukset osana poisvetoon johtanutta näyttöä

**Taulukossa 2** on esitetty se näyttö, johon lääkkeen poisveto on perustunut. Melagatraania ja sen aihiolääke ksimeलगatraania lukuun ottamatta yksittäiset, myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut haittavaikutusilmoitukset ovat olleet tärkeitä haitan arvioinnissa.

Melagatraani ja ksimeलगatraani poistuivat markkinoilta vuonna 2006 oltuun käytössä vain parin vuoden ajan. Ksimeलगatraani oli ensimmäinen kliiniseen käyttöön tullut suun kautta annosteltava suora trombiinin estäjä. Maksahaitat havaittiin ksimeलगatraanin yli 35 päivää kestäneissä tutkimuksissa aikana, jolloin hyväksytty käyttöaihe koski vain lyhytkestoista tromboosi- profylaksia.

## Haittavaikutusilmoitus mieluiten sähköisenä

Lääkkeen määräämiseen tai toimittamiseen oikeutetut henkilöt voivat tehdä ilmoituksen lääkkeen haittavaikutuksesta joko sähköisesti tai paperilomakkeella. Sähköiseen ilmoitukseen pääsee Fimean verkkosivujen ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)) tai Terveysportin lääketietokannan kautta.

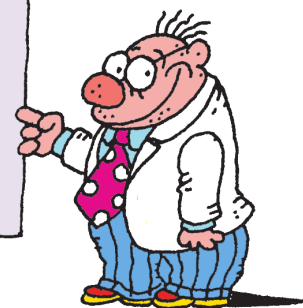
Fimean ohjeessa 2/2013 on lueteltu sellaiset haittavaikutusepäilyt, joista erityisesti kehoitetaan ilmoittamaan Fimean haittavaikutusrekisteriin. Näihin kuuluvat muun muassa vakavat ja odottamattomat haittavaikutukset. Jälkimmäisiä ovat ne haitat, joita ei ole mainittu lääkkeen valmisteyhteenvedossa.

Uudet ja lisäseurannassa olevien lääkevalmisteiden haittavaikutukset ovat erityisen mielenkiinnon kohteina. Lisäseurannassa olevan lääkkeen tunnistaa mustasta karkikolmiosta (Villikka 2013). Toki vanhankin lääkkeen käytön yhteydessä voi ilmetä aiemmin tunnistamattomia haittavaikutuksia.

## Lääkkeen hyötyjä ja haittoja puntaroidaan jatkuvasti

Kaikki Fimeaan lähetetyt haittavaikutusilmoitukset arvioidaan ja tallennetaan haittavaikutustietokantaan. Yksittäinen haittavaikutusilmoitus ei välttämättä vielä johda

Terveystieteiden ammattilaisen valppaus ja haittavaikutusilmoituksen laatiminen on monesti ollut alkusysäys uuden haitan tunnistamiselle.



toimenpiteisiin, mutta haittavaikutustietokantojen jatkuvalla seurannalla on mahdollista tunnistaa lääkkeisiin liittyvät turvallisuussignaalit (Karonen 2013).

Terveystieteiden ammattilaisen valppaus ja haittavaikutusilmoituksen laatiminen on monesti ollut alkusysäys uuden haitan tunnistamiselle. Lääkkeen hyötyjen ja haittojen tasapainon arviointiin käytetään haittavaikutusilmoitusten lisäksi kaikista muistakin lähteistä kertyvää tietoa (**taulukko 2**). ■

## Kirjallisuutta

Fimean ohje 2/2013: Lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen. [www.fimea.fi/lait\\_ ja\\_ohjeet/ohjeet](http://www.fimea.fi/lait_ ja_ohjeet/ohjeet).

Karonen T. Lääkkeiden haittavaikutusilmoitukset vuonna 2012. *Sic!* 2013; 3(3): 36–9.

McNaughton R, ym. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open* 2014. [www.bmjopen.bmj.com](http://www.bmjopen.bmj.com).

Nurminen ML. Vanhakin lääke voi yllättää: Haittavaikutusten vuoksi markkinoilta pois vedetyt lääkkeet. *Sic!* 2011; 1(2): 42–3.

Palva E. Lääkevalvonta kattaa lääkkeen koko elinkaaren. *Sic!* 2013; 3(3): 6–11.

Villikka K. Lisäseurannassa olevat lääkkeet. *Sic!* 2013; 3(3): 32–3.