

KIRSTI VILLIKKA

LT, kliinisen farmakologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

PÄIVI RUOKONIEMI

LT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Lääkeviranomaisen valvoo TULEHDUSKIPULÄÄKKEIDEN TURVALLISUUTTA

Paitsi että Fimea valvoo tulehduskipulääkkeitä kansallisella tasolla, se osallistuu niiden turvallisuuden arviointiin ja ohjaukseen osana EU:n laajuista, lääkeviranomaisten välistä yhteistyötä. Tulehduskipulääkkeiden laajamittainen käyttö on edellyttänyt niiden turvallisuuden toistuvaa tarkastelua EU:n laajuisissa referraaleissa.

Tietämys uuden lääkevalmisteen turvallisuudesta on myyntiluvan myöntämisen hetkellä aina rajallista. Vaikka myyntilupaa edeltäviä kliinisiä lääketutkimuksia koskevat vaatimukset ovat ajan myötä tiukentuneet, osa harvinaisista haittavaikutuksista tulee silti esille vasta lääkkeen laajassa käytössä. Toisaalta tutun lääkkeen turvallisuusprofiili saatetaan arvioida uudelleen, kun markkinoille tulee muita hoitovaihtoehtoja tai tutkimuksissa paljastuu uutta tietoa.

Fimea valvoo markkinoilla olevien lääkkeiden turvallisuutta kansallisella tasolla ja jäsenmaiden välisessä yhteistyössä myös EU:n tasolla. Arviointeja koskevat päätökset ja uudet suositukset sovitaan yleisesti EU:ssa Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) johdolla tehtyjen arvioiden perusteella. Kun kyseessä on laaja arvio, puhutaan referraalimenettelystä. Tällainen menettely edistää yhteneväistä lääkkeiden käytön ohjeistusta EU:ssa. Lisäksi arviointeihin käytettävät resurssit voidaan keskittää, mikä rationalisoi valvontatehtäviä, vähentää päällekkäistä työtä ja mahdollistaa tarvittaessa nopeankin reagoin-

nin tilanteissa, joissa lääketurvallisuusongelma on yhteinen koko EU:n alueella.

Minkä tahansa lääkkeen kohdalla keskeinen uuden turvallisuustiedon lähde ovat haittavaikutusilmoitukset, joita kerätään jäsenvaltioista. Sekä terveydenhuollon ammattilaiset että lääkkeen käyttäjät voivat ilmoittaa havaitsemastaan tai epäilemästään haitasta kansalliselle lääkeviranomaiselle. Yksittäinen haittavaikutusilmoitus aiheuttaa kuitenkin harvoin toimenpiteitä, sillä ilmoituksen sisältöä peilataan useasta eri lähteestä muodostettua, sen hetkistä kokonaistietämystä vasten. Toisaalta perusteelliseen turvallisuusarviointiin saattavat johtaa myös uudet tutkimustulokset tai myyntiluvan haltijoiden lääkeviranomaiselle toimittamat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset.

Uusi turvallisuustieto johtaa tavallisimmin tuotetietojen muutoksiin. Tällöin päivitetään esimerkiksi lääkkeen käytön vasta-aiheita, lisätään varoituksia tai muutetaan annosteluohjeita. Ääritapauksessa lääkkeen käytöstä katsotaan koituvan enemmän haittaa kuin hyötyä ja lääke vedetään pois markkinoilta.

Uusi turvallisuustieto johtaa tavallisimmin tuotetietojen muutoksiin. Tällöin päivitetään esimerkiksi lääkkeen käytön vasta-aiheita, lisätään varoituksia tai muutetaan annosteluohjeita.

Maksaan ja verenkiertojärjestelmään kohdistuneet haitat syynä markkinoilta poistoon

Tulehduskipulääkkeiden poisvetoihin on Suomessa päädytty viimeksi vuonna 2008. Selektiivisen syklo-oksigenaasi 2:n (COX-2) estäjän, lumirakoksibin, käyttöön liittyi vakavien maksahaittojen riski, jonka katsottiin ylittävän sen käyttöön liittyneet hyödyt. Niin ikään vakavien maksahaittojen vuoksi markkinoilta poistettiin tulehduskipulääke nimesulidi vuonna 2002.

Sydän- ja verenkiertojärjestelmään liittyvien riskien vuoksi markkinoilta poistettiin selektiivisistä COX-2-estäjistä rofekoksibi vuonna 2004 ja valdekoksibi vuonna 2005. Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvä sydän- ja verenkiertojärjestelmän tapahtumien riski on sittemmin ollut lääkeviranomaisten ja myyntiluvan haltijoiden tehostetussa valvonnassa.

Yhteyttä verenkiertojärjestelmän tapahtumiin on tarkasteltu toistuvasti

EMAn lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (Pharmacology Risk Assessment Committee, PRAC) johdolla on äskettäin saatu päätökseen laajoja selvityksiä systemaattisesti käytettävien tulehduskipulääkkeiden turvallisuudesta. Syksyllä 2012 valmistui arviointi perinteisiin, epäselektiivisiin tulehduskipulääkkeisiin liittyvästä sydän- ja verenkiertojärjestelmän tapahtumien riskistä. Arvioinnin tavoitteena oli tarkentaa vuon-

na 2006 valmistuneen arvioinnin päätelmiä. Silloisen tutkimustiedon perusteella oli todettu, että vaikka perinteisten, epäselektiivisten tulehduskipulääkkeiden hyödyt ylittävätkin niistä mahdollisesti koituvat haitat, käyttöön liittyi silti hieman suurentunut sydän- ja verenkiertojärjestelmän tapahtumien riski. Tämän katsottiin koskevan erityisesti korkeita hoitoannoksia ja pitkiä hoitajaksoja.

Näkemyksiä haluttiin kuitenkin selkeyttää uudella arvioinnilla, joka perustui vuoden 2006 jälkeen julkaistuihin kliinisten tutkimusten meta-analyysiin, epidemiologisiin tapaus-verrokki- ja kohorttitutkimuksiin sekä EU:n rahoittaman riippumattoman tutkimusprojektin (Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, SOS) tuloksiin. Suurin osa tutkimustiedosta koski diklofenaakia, ibuprofeenia ja naprokseenia, mikä mahdollisti näitä lääkeaineita koskevat johtopäätökset.

Arviointi ei tuonut esiin sellaista uutta tietoa, jonka perusteella ibuprofeenin tai naprokseenin käyttöön olisi ollut aihetta antaa uutta ohjeistusta. Myös matala-annoksinen ibuprofeeni todettiin suhteellisen turvalliseksi. Sen sijaan diklofenaakin käyttöön vaikutti liittyvän edellisiin verrattuna suurentunut sydän- ja verenkiertojärjestelmään kohdistuvan tapahtuman (esim. sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Löydös tulkittiin sen verran merkitykselliseksi, että seuraavassa arviossa päätettiin keskittyä selkeästi diklofenaakin hyöty-haittasuhteen uudelleenanalysointiin.

Tieto tulehduslääkkeisiin liittyvästä sydän- ja verenkiertojärjestelmän tapahtumien riskistä on täydentynyt jatkuvasti.



©ISTOCK/SILVIJANSEN

Diklofenaakin käyttöä ohjeistettiin uudelleen

Tarkemmassa arvioinnissa diklofenaakin käyttöön liittyvästä sydän- ja verisuonitapahtuman riskistä käytettiin päivittyntä tieteellistä kirjallisuutta sekä uusia tuloksia kliinisistä ja epidemiologisista tutkimuksista. Lisäksi myyntiluvan haltijat toimittivat PRACille diklofenaakki-valmisteidensa päivitettyä turvallisuustiedot. Arviointi valmistui kesällä 2013. Siinä todettiin, että diklofenaakin käyttöön liittyvä sydän- tai verenkiertojärjestelmän tapahtumien riski on samankaltainen kuin aiemmin selektiivisillä COX-2-estäjillä oli todettu.

PRAC tiedosti arvioinnissaan saatavilla olevan turvallisuustiedon rajoitukset, mukaan lukien sen, että biologinen mekanismi diklofenaakin käytön ja verenkiertojärjestelmän tapahtumien välillä on edelleen epäselvä. Tutkimustiedon rajoitteet eivät myöskään sallineet annos-vastesuhdetta koskevien johtopäätösten tekoa. Kokonaisnäytön perusteella oli kuitenkin tarpeellista ohjata diklofenaakin käyttöä turvallisempaan suuntaan, ja tuotetietoja päivitettiin.

Diklofenaakin käyttö on nyt vasta-aiheista niillä potilailla, joilla on vakavia sydän tai verisuonitauteja,

kuten kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV), iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus tai aivoverisuonisairaus. Jos potilaalla on riskitekijöitä, kuten korkea verenpaine, hyperlipidemia tai diabetes, tai hän tupakoi, tulee diklofenaakia käyttää vain tarkan harkinnan jälkeen.

Ibuprofeenin käyttöön liittyvät varoitukset yhtenäistettiin EU-alueella

Seuraava selvitys päättyi keväällä 2015, jolloin vahvistui käsitys siitä, että suuriin ibuprofeeniannoksiin (2 400 mg vuorokaudessa tai enemmän) liittyy sydäninfarktin tai aivohalvauksen riski. Riski katsottiin suuruudeltaan vastaavanlaiseksi kuin selektiivisten COX-2-estäjien tai diklofenaakin käyttöön liittyvä sydän- ja verenkiertoelimistön tapahtumien riski.

Selvityksen perusteella ibuprofeenivalmisteiden tuotetietojen sisältämät varoitukset yhtenäistettiin koko EU:n alueella. Tavoitteena on ohjata ibuprofeenin turvallisempaa käyttöä potilailla, joilla on vakava sydän- tai verenkiertohäiriö. Näillä potilailla ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia on vältettävä. Pitkäaikaisen hoidon ja varsinkin suurten

hoitoannosten turvallisuutta ja tarkoituksenmukaisuutta pitää punnita tarkasti myös potilailla, joilla on sydän- ja verenkiertosairauksien riskitekijöitä.

Päivitetyn, kliinisten ja epidemiologisten tutkimustulosten muodostaman kokonaisnäytön perusteella sydän- ja verenkiertoelimistön tapahtumien riskiä ei kuitenkaan havaittu annoksilla, jotka olivat korkeintaan 1 200 mg ibuprofeenia vuorokaudessa. Tämä on suurin itsehoitoon suositeltu vuorokausiannos.

Turvallisuustieto edellyttää jatkuvaa tarkastelua

Vuosittain yli miljoona suomalaista käyttää tulehduskipulääkkeitä erilaisiin akuutteihin ja kroonisiin kipuihin. Tulehduskipulääkkeiden laajan käytön vuoksi niiden turvallisuuden jatkuva tarkastelu on lääkeviranomaisen toiminnan kannalta tarkoituksenmukaista ja kansanterveytemme kannalta tärkeää. Muun muassa tieto tulehduskipulääkkeisiin liittyvästä sydän- ja verenkiertojärjestelmän tapahtumien riskistä on täydentynyt jatkuvasti.

Tulehduskipulääkkeiden EU:n laajuisten turvallisuusarviointien loppupäätelmä muistuttaa kivun järkevän lääkehoidon perusperiaatteesta: kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytössä tulee pyrkiä pienimpään tehokkaaseen hoitoannokseen ja lyhimpään mahdolliseen hoitoaikaan. Suosituksilla lääkeviranomaiset pyrkivät varmistamaan, että väestötasolla tulehduskipulääkkeiden hyödyt ylittävät jatkossakin niihin mahdollisesti liittyvät haitat. ■

Vain verkossa!

Mikko Parry & Kalle Hoppu:
Parasetamolimyrkytykset
Suomessa

sic.fimea.fi

Kirjallisuutta

Assessment report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations). EMA/544760/2013.

Assessment report for ibuprofen and dexibuprofen containing medicinal products (systemic formulations). EMA/348171/2015.

Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. EMA/696137/2012.

Nurminen ML. Lääkeaineita poistuu jatkuvasti markkinoilta haittavaikutusten vuoksi. Sic! 2015; 5(2): 22–4.

Palva E. Lääketurvallisuuden varmistaminen – haittavaikutusseurantaa ja aktiivista ennakointia. Sic! 2015; 5(2): 19–21.

REFERRAALIMENETTELY LÄÄKETURVA-ASIOISSA

- EU:n laajuinen menettely, joka käynnistyy Euroopan komission, EU-jäsenvaltion tai myyntiluvan haltijan aloitteesta
- Yksittäisen turvallisuusasian arviointi tai laajempi hyöty-haittasuhteen arviointi
- Voi koskea yksittäistä lääkevalmistetta tai kokonaista lääkeluokkaa
- Arvioinnista vastaa EMAn lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC)
- Päätös koskee sitovasti kaikkia arviossa mukana olleita valmisteita