



3.2000

8. vuosikerta
8 årgången
8th Annual volume

Pääkirjoitus

- Hannes Wahlroos 5 Lääkelaitos ja julkisuus
- Jaana Husu-Kallio 6 Lääkevalvonnan tavoitteet eläinlääkinnässä
- Heidi Hedström | Kalle Hoppu 8 Hoitomyöntyvyys lasten lääkehoidossa
- Liisa Hurme | Ritva Lehtonen | Antti Jekunen 13 Mitä Pharmaca Fennicasta on löydettävissä?

Uutta lääkkeitä

- Eva Alhava 16 Selekoksibi
- Pirkko Paakkari 17 Reboksetiini

Haittavaikutuksista

- Erkki Palva 18 Oraalisista kefalosporiineista ilmoitetut haittavaikutukset vähenevät
- Olavi Tokola 19 Erityisluvista ja määräaikaisista erityisluvista

Rohdosvalmisteista

- Sari Koski 24 Vaikuttavat aineet rohdosvalmisteissa

Terveystieteiden laitteista ja tarvikkeista

- Laura Huurto 26 Magneettitutkimukset ja niiden turvallisuus
- Juhani Ojajärvi 28 Kaikuja neljännessä kansainvälisestä sairaalainfektio-konferenssista

Ex tempore

- 29 Promatsiinin (Sparine) määräämiseen varovaisuutta
- 29 Medicines on Internet -NLN julkaisu
- Rose-Marie Ölander | Paula Salo 30 Rokotteiden ja verestä peräisin olevien lääkevalmisteiden eräkohtainen valvonta



Hannes Wahlroos
Ylijohtaja
Lääkelaitos

Lääkelaitos ja julkisuus

Aika ajoin Lääkelaitoksen väki törmää tilanteeseen, jossa edes terveydenhuollon ammattilaiset puhumattakaan tavallisista kuluttajista eivät tunne Lääkelaitosta. Laitoksemme saatetaan sotkea johonkin eläkelaitokseen, kymmenisen vuotta sitten lakkautettuun lääkintöhallitukseen tai vaikkapa lääketehtaaseen.

Lääkealan ammattilaiset ja mediaa seuraavat kuluttajat saattavat myös ihmetellä, miksi Lääkelaitos ei ole aktiivisesti kannanottoineen julkisuudessa, vaikka lehdistössä on lähes päivittäin juttuja uusista käännteentekeivistä lääkkeistä tai niiden haitoista.

Useimmiten julkisuus ja Lääkelaitos näyttäisivät yhdistyvän kielteisissä merkeissä: lääke poistetaan markkinoilta tai sen markkinointi kielletään, jollakin lääkevalmisteella tai rohdosvalmisteella on vakavia haittoja, jollekin ”mullistavalle” lääkekeksinnölle ei ole myönnettykään myyntilupaa, terveydenhuollon laite on aiheuttanut vakavan vaaratilanteen, apteekeilta on kielletty diagnostisten palveluiden tarjonta tai, että internetin kautta hankitun lääkkeen maahantuonti on estetty. Nämä kokemukset panevat ajattelemaan julkisuuskuvaa ja laajemminkin Lääkelaitoksen tavoitteita ja keinoja mediassa.

Jokaisen organisaation julkisuuskuva määräytyy sen omien tekojen ja pyrkimysten, median kiinnostuksen ja painotusten sekä organisaation toiminnan luonteen pohjalta. Lääkelaitoksen kohdalla määräävin tekijä on sen toiminnan perusluonne ja sitä tukeva tiedotustoiminta. Raamit tulevat julkisuuslainsäädännöstä ja valtionhallinnon tiedotusohjeista.

Lääkelaitoksen tehtävänä on ylläpitää ja edistää lääkkeiden, terveydenhuollon tarvikkeiden ja laitteiden sekä verivalmisteiden turvallisuutta. Tämän tehtävän kannalta on välttämätöntä, että sen julkisuuteen välittämään tietoon voidaan luottaa. Uskottavuutta ja luotettavuutta ei ole haluttu vaarantaa lausunto- tai tiedotehtailulla eikä muullakaan mielipideautomaatiolla. Julkisuudessa esiintyminen ja näkyminen ei siis ole Lääkelaitokselle itsetarkoitus tai prioriteetti. Jos Lääkelaitos

haluaa tulla aktiivisesti julkisuuteen, pitää asialla olla vahvat perustehtävää tukevat argumentit. Toisaalta Lääkelaitoksessa pyritään mahdollisimman hyvään media-yhteistyöhön eli vastaamaan viipymättä kaikkiin tiedotusvälineiden tiedontarpeisiin niin pitkälle kuin se suinkin on mahdollista tietosuojaan sitä estämättä.

Käytäntö on osoittanut, että Lääkelaitoksella ei ole vaikeuksia saada haluamiaan asioita julkisuuteen. Myöskään median edustajien taholta tulevassa yhteydenpidossa ei ole ollut suurempia ongelmia. Vuoden 2000 ensimmäisen kolmanneksen aikana Lääkelaitos esiintyi mediaseurannan ”osumana” printti- ja sähköisessä mediassa yhteensä yli 150 kertaa. Siltikään Lääkelaitoksen yleinen tunnettuus ei liene kovin suuri.

Lääkelaitoksen tehtävät hoidetaan käytännössä lähes kokonaan lääke- ym. yrityksiin ja niiden tuotteisiin kohdistuvalla lupa- ja muulla valvonnalla ja ohjauksella sekä terveydenhuollon ammattilaisille kohdistetulla tiedotuksella. Kuluttaja ei voikaan tietää tästä kovin paljon. Terveydenhuollon ammattilaisetkaan, ehkä uusimpia opiskelijapolvia lukuun ottamatta, eivät ole hyvin perillä viranomaisten valvontatehtävistä. Heille on luultavasti tärkeintä, että valvonta pelaa ja käytettävien lääkkeiden ja terveydenhuollon laitteiden tehoon, turvallisuuteen ja laatuun voidaan luottaa Suomessa.

Jos Lääkelaitoksessa todettaisiin, että sillä tulisi olla merkittävästi nykyistä näkyvämpi julkisuuskuva tehtäviensä edistämiseksi, tulisi panostusta mediayhteistyöhön tuntuvasti lisätä. Samalla tulisi hyväksyä kaikki mediajulkisuuden pelisäännöt. Niistä vähäisin ei varmaankaan olisi se tosiasia, että julkisuudessa käsiteltäviä aiheita ei valittaisi Lääkelaitoksessa.

Tietoyhteiskunnassa tiedotusvälineet ovat kuitenkin yksittäisen kuluttajan kannalta merkittäviä lääkkeiden käyttöä koskevan tiedon välittäjiä ja asenteiden muokkaajia. Tämän vuoksi Lääkelaitoksen on lääkkeiden oikean ja turvallisen käytön edistäjänä huolehdittava myös taustatietojensa ja asiantuntijapanoksensa hyödyntämisestä julkisessa keskustelussa.



Jaana Husu-Kallio

OSASTOPÄÄLLIKKÖ

Eläinlääkintä- ja elintarvikeosasto

Maa- ja metsätalousministeriö

Lääkevalvonnan tavoitteet eläinlääkinnässä

Maa- ja metsätalousministeriöllä on kolme päätavoitetta eläinlääkinnän lääkevalvonnassa. Tärkein tavoite on turvata eläimistä saatavien elintarvikkeiden puhtaus ihmisen terveydelle haitallisista lääkejäämistä ja muista vieraista aineista. Yhtä tärkeä valvontatavoite on lääkkeiden hallittu ja säädösten mukainen käyttö eläimille. Lisäksi pitkän linjan tavoitteena on toimiminen bakteerien antibioottiresistenssin lisääntymisen ehkäisemiseksi.

Lääkkeiden käyttöä eläinten lääkinnässä säädellään lääkelain, eläinten lääkitsemisestä annetun lain ja eläinlääkärin ammatin harjoittamisesta annetun lain nojalla. Lääkelain tarkoituksena on ylläpitää ja edistää lääkkeiden ja niiden käytön turvallisuutta sekä varmistaa niiden asianmukainen valmistus ja saatavuus maassa. Lääkelaitos valvoo lääkelain nojalla annettujen säännösten noudattamista.

Eläinten lääkitsemisestä annetun lain tarkoitus on ehkäistä ja vähentää eläinten lääkitsemisestä ihmisille, eläimille ja ympäristölle aiheuttamia haittoja. Tämän lain noudattamisen valvonnan ylin johto kuuluu maa- ja metsätalousministeriölle. Lääninhallitukset ohjaavat ja valvovat ministeriön ohjeiden mukaisesti lain ja sen nojalla annettujen säädösten noudattamista läänin alueella. Lääninhallitus voi käyttää apunaan valvontatehtävien suorittamisessa tehtävään määräämiään eläinlääkäreitä.

Eläinlääkärin ammatin harjoittamisesta annetun lain nojalla eläinlääkärin ammatin harjoittajalla on oikeus määrätä lääkkeitä apteekista eläinlääkinnällistä tai eläinlääketieteellistä tarkoitusta varten. Maa- ja metsätalousministeriön eläinlääkintä- ja elintarvikeosasto (MMMEEO) antaa tarkemmat määräykset lääkkeiden määräämisestä sekä valvoo näiden säädösten noudattamista.

Lääkejäämien valvonta

Kansainvälinen elintarvikekauppa on korostanut eläimistä saatavien elintarvikkeiden jäämävalvonnan tärkeyttä. Eri maiden ja maanosien väliset kulttuurierot heijastuvat myös eläinten kasvatustapoihin. Viime aikoina on käyty kiivasta keskustelua etenkin hormonien tai muiden kasvua edistävien aineiden avulla tuotetusta naudanlihasta tai maidosta. Euroopan yhteisö on kieltänyt näiden aineiden käytön eläin tuotannossa ja vaatii myös tuonti-elintarvikkeiden olevan puhtaita niiden suhteen. Yhteisön vaatimusten edellytyksenä on vastavuoroisesti oman tuotannon puhtauden todistaminen toimivan ja suunnitelmallisen vierasainevalvonnan avulla. Euroopan yhteisön normit vierasainevalvonnasta toimivat yhteisön sisäisenä standardina jäsenmaiden välisessä elintarvikekaupassa ja asettavat myös vaatimukset elintarvikkeita yhteisön alueelle tuoville kolmansille maille.

Vierasainevalvonnalla on suuri merkitys myös suomalaisessa elintarvikkeiden laatustrategiassa. Suomi ei voi kilpailla maailman elintarvikemarkkinoilla tuotannon määrällä, vaan Suomen elintarviketuotannon kilpailuvalttina ovat tuotteiden laatu ja puhtaus. Suomen vierasainevalvonnan kansallisesta toteuttamisesta vastaavat MMMEEO eläinten osalta ja Eläinlääkintä-

ja elintarvikelaitos eläimistä saatavien elintarvikkeiden osalta. Lääkejäämiä ja muita vieraita aineita, kuten ympäristömyrkkäjä, valvotaan elävistä eläimistä tuotantotiloilla sekä eläimistä saatavista elintarvikkeista teurastamoissa, meijereissä, munanpakkaamoissa ja kalan perkaamoissa. Elävistä eläimistä otetuista näytteistä tutkitaan jäämiä kielletyistä kasvua edistävästä aineista. Elintarvikkeista otetuista näytteistä tutkitaan näiden lisäksi jäämiä eläinten lääkintään sallituista lääkeaineista sekä muista vieraista aineista. Kansallista vierasainevalvontaa tehdään pistokoeluentoisesti vuosittaisen suunnitelman mukaan sekä epäilyn perusteella tarvittaessa.

Kuluttajan terveyden vaalimiseksi on kaikkien tuotantoeläimille käytettävien lääkeaineiden turvallisuus jääminä eläimistä saatavissa elintarvikkeissa arvioitava tieteellisesti. Tuotantoeläimiksi luetaan nautaeläimet, siat, lampaat, vuohet, porot, siipikarja, hevoset ja muut kavioläimet sekä elintarvikkeina käytettäväksi kasvatettavat luonnonvaraisiin lajeihin kuuluvat nisäkkäät, linnut, matelijat, sammakkoeläimet ja etanat, viljeltävät kalat ja muut veden eläimet sekä hunajan tuotantoon käytettävät mehiläiset. Tieteellisen arvioinnin perusteella lääkeaineelle voidaan tarvittaessa määrätä varoaika, jolla tarkoitetaan viimeisestä lääkkeen antamisesta laskettua vähimmäisaikaa, jonka

kuluessa teurastetun eläimen lihaa tai eläimen tuottamaa maitoa, hunajaa tai munia ei saa luovuttaa elintarvikkeena käytettäväksi.

Arvioinnin perusteella lääkeaineiden aiheuttamien jäämien voidaan myös todeta aiheuttavan elintarviketta nauttivalle kuluttajalle niin suuren terveysriskin, ettei pienintä sallittua jäämäpitoisuutta elintarvikkeessa voida antaa. Tällaisten lääkeaineiden käyttö tuotantoeläimillä on kielletty.

Lääkeresistenssin torjunta

Antibiooteille vastustuskykyisten bakteerien lisääntymistä pidetään merkittävänä uhkana ihmisten terveydelle. Pääasiallisena syynä resistenssin lisääntymiseen on antibiootien käytön lisääntyminen sekä ihmisten että eläinten lääkinnässä ja eläinten rehun lisääneena. Rehun antibioottisten lisääaineiden käyttö loppui Suomessa syksyllä 1999. Maa- ja metsätalousministeriö on tämän johdosta panostanut eläinten hoito-olosuhteiden, ruokinnan ja hygienian parantamiseen, jotta tilanne ei johtaisi siihen, että eläimet sairastuvat ja niitä joudutaan lääkitsemään antibiooteilla. Eläinten lääkinnässä käytetään usein samoja antibiootteja kuin ihmistenkin lääkinnässä, mikä lisää painetta resistenssin kehittymiseen juuri näille lääkeaineille. Erityisen ongelmallisena nähdään eläinten massalääkitykset

rehuihin sekoitettavilla laajakirjoisilla antibiooteilla. Resistenttien bakteerien tiedetään siirtyvän paitsi ihmisestä toiseen myös eläimistä ihmisiin suorissa kontakteissa eläimiin, eläimistä saatavien elintarvikkeiden välityksellä tai ympäristön kautta. Elintarvikkeiden välityksellä leviävä resistenssi ei tunne rajoja, joten sen estämisessä ja valvomisessa on erittäin tärkeää toimia yhteistyössä kansainvälisellä rintamalla. Kansallisissa resistenssiä ehkäisevissä toimissa maa- ja metsätalousministeriö toimii aktiivisesti mikrobilääkkeiden hallitun ja mahdollisimman vähän resistenssin lisääntymistä edistävän käytön ohjaajana ja valvojana eläinten lääkinnän saralla.

Ennalta ehkäisevään terveydenhuoltoon

Maatalouden muuttuva tilanne aiheuttaa myös eläinlääkevalvonnalle uusia haasteita. Tulevaisuudessa vain aiempaa suuremmilla tiloilla katsotaan olevan taloudelliset toimintaedellytykset jatkaa eläintuotantoa. Eläinten hoidossa ja lääkinnässä siirrytään perinteisestä yksilön sairaanhoidosta enemmän karja- tai tilakohtaiseen ennalta ehkäisevään terveydenhuoltoon.

MMMEEO panostaa voimakkaasti eläinten terveydenhuollon kehittämiseen. Terveydenhuoltosopimuksen solmineilla tiloilla tulee olla omaeläinlääkäri, jonka yhtenä

tehtävänä on lääkkeiden käytön valvonta tiloilla. Sairauksia ennalta ehkäisevillä toimenpiteillä tulee olemaan entistä paljon keskeisempi rooli eläinten terveyden vaalimisessa. Suomessa tuotantoeläinten rokkottaminen on vähäistä, koska maassamme ei ole esiintynyt monitaakaan muualla maailmassa yleistä eläintautia. Useiden Euroopassa käytössä olevien rokotteiden käyttö Suomessa onkin kielletty perustuen maamme tautivapauteen ja tehokkaisuuteen tautien vastustustoimenpiteisiin.

Suomen eristyneisyys ennen Euroopan unioniin liittymistä on säästänyt maamme paitsi monilta eläintaudeilta myös monilta epätoivotuilta piirteiltä eläinten lääkinnässä. Uhkakuvia ovat lääkkeiden salakuljetus ja laittomien lääkkeiden mustan pörssin kauppa, jotka aiheuttaisivat ongelmia sekä elintarvikkeiden puhtauden että eläintautien valvonnalle. MMMEEO pyrkii puuttumaan Suomessa mahdollisesti ilmeneviin säästöjen vastaisiin ja muihin lääkkeiden väärinkäyttöihin aktiivisesti sekä neuvonnan ja koulutuksen että valvonnan keinoin. Yhteistyötä eläinlääkkeiden hallitun käytön varmistamiseksi tarvitaan eri viranomaisten, teollisuuden ja eläinten omistajien kesken.



Heidi Hedström

LL

Kliininen laitos, lastentautien osasto HY

Kalle Hoppu

DOSENTTI, ERIKOISLÄÄKÄRI, COMP:N JÄSEN

Myrkytystietokeskus HYKS

Hoitomyöntyvyys lasten lääkehoidossa

Hoitomyöntyvyydellä tarkoitetaan tutkittavan ominaisuutta, joka muodostuu hänen halustaan ja kyvystään noudattaa annettuja hoito-ohjeita. (1, 2). Hoito-ohje tai suositus voi koskea lääkitystä, seuranta tai potilaan elämäntapoja.

Hyvä hoitomyöntyvyys ilmenee hoito-ohjeiden mukaisena käyttäytymisenä, huono hoitomyöntyvyys ohjeista poikkeamisena. Määritelmä ei sisällä arvostelua, huono hoitomyöntyvyys voi potilaan kannalta olla hyvä tai huono asia.

Riippuen hoitomyöntyvyyden määritelmästä hyvä hoitomyöntyvyys on vaihdellut 5 ja 90 % välillä eri tutkimuksissa (3, 4). Kirjallisuudessa vallitsee yleisesti käsitys, että pitkäaikaisen taudin lääkehoidossa aikuisilla 1/3 potilaista on hoitomyöntyvyydeltään hyviä, 1/3 huonoja ja loput jotain tältä väliltä (1). Huonoa hoitomyöntyvyyttä on hyvin vaikea ennustaa etukäteen. Todennäköisimmin lääkitys laiminlyödään, jos sairaus on oireeton ja lääkkeiden hankkiminen ja ottaminen on hankalaa. Sairauden vakavuus ja konkreettiset oireet eivät välttämättä ennusta hyvää hoitomyöntyvyyttä (5).

Lääkehoidon epäonnistuessa huonon hoitomyöntyvyyden takia, siitä voi olla sekä taloudellisia että hoidollisia seuraamuksia (Taulukko 1). Hyvän hoitomyöntyvyyden saavuttaminen on tärkeää niiden tautien hoidossa, jotka hoitamattomina muodostavat terveydelle vakavan riskin. Esimerkiksi monet lasten syöpäsairaudet ovat nykyään parannettavissa olevia tauteja. Näiden lasten lääkehoidon alhaisesta hoitomyöntyvyydestä, jonka esim. nuorilla todettiin olevan vain 59 %, on oltu huolissaan (6).

Hoitomyöntyvyys on dynami-

nen ominaisuus, johon vaikuttavat monet tekijät (7). Hyvä potilas-lääkärisuhde poistaa hoitomyöntyvyyteen epäedullisesti vaikuttavia seikkoja, kuten epäluulon lääkettä tai lääkärin määräyksiä kohtaan. Potilaalla on toisaalta oikeus olla ottamatta hänelle määrättyä lääkettä. On olemassa näyttöä siitä, että lääkärin määräävät potilailleen tarpeettomia lääkkeitä, jolloin huono hoitomyöntyvyys on järkevää (8). Aiemmin akuutin infektion yhteydessä antibioottikuurit olivat 10 päivän pituisia, annostelukin neljästi päivässä. Tällöin 100 % hoitomyöntyvyys toteutui käytännössä harvoin, mutta jo 5–7 päivän pituinen lääkeainepitoisuuden tarpeeksi korkealla pitävä annostus riitti infektion hoitoon, jolloin 100 % hoitomyöntyvyys olisi ollut turhaa (9). Nykyään onkin enenevässä määrin

siirrytty lyhyempiin mikrobilääkekuureihin ja harvempaan annostukseen. On myös kehitetty mikrobilääkkeitä, jotka voidaan tiettyjen infektioiden hoitoon antaa kertaannoksena joko oraalisesti tai intramuskulaarisesti. Silloin potilas joko saa lääkkeensä tai ei, hoitomyöntyvyys on joko 0 tai 100% (10).

Lasten hoitomyöntyvyyteen vaikuttavia erityispiirteitä

Hoitomyöntyvyyttä lasten lääkehoidossa on tutkittu melko vähän ja suuri osa tutkimuksista on vanhoja. Taustalla on varmaankin jo sinänsä melko vaikeiden hoitomyöntyvyydetutkimusten toteuttamisen erityisongelmat lapsilla. Ehkä hoitomyöntyvyydetutkimukset eivät myöskään ole viime aikoina olleet muodissa. Tau-

Taulukko 1. Esimerkkejä huonon hoitomyöntyvyyden takia epäonnistuvan hoidon aiheuttamia ongelmista (8, 12).

- ◆ Ei saavuteta odotettua hoitotulosta.
- ◆ Lääkkeen teho arvioidaan väärin.
- ◆ Yksittäiselle potilaalle huono hoitomyöntyvyys voi johtaa tarpeettomiin tutkimuksiin, lisähoitoihin, lääkeannoksen nostamiseen tai lisälääkkeisiin.
- ◆ Potilas-lääkärisuhde kärsii: potilas on hoitoonsa tyytymätön ja hoidon laatu huononee.
- ◆ Kuluu aikaa ja rahaa.
- ◆ Potilas voi joutua sairaalahoitoon, vaikka alunperin hänet olisi voitu hoitaa avohoidossa.
- ◆ Vaarallisia käyttämättömiä lääkkeitä kasaantuu pienten lasten koteihin.
- ◆ Mikrobilääkkeiden väärinkäyttö, lähinnä lääkekuurin keskeyttäminen, saattaa johtaa resistenttien mikrobikantojen syntymiseen.

lukossa 2 on esitetty eräitä esimerkkejä lasten hoitomyöntyvyytutkimuksista.

Lasten lääkehoitoon liittyy tiettyjä erityispiirteitä. Kasvuun ja kehitykseen liittyvät tapahtumat ja niihin kohdistuvat häiriöt on otettava

huomioon. Hoitomyöntyvyyteen vaikuttavat lapsipotilaiden osalta osittain eri asiat kuin aikuispotilaiden kohdalla. Vastuu lapsen lääkityksestä on hoitajalla (11). Lapsen varttuessa vastuu lääkehoidosta siirtyy enenevässä määrin nuorelle itsel-

leen.

Vanhemmat suhtautuvat oman lapsen lääkehoitoon useimmiten samalla tavalla kuin omaankin lääkehoitoon. Kysyttäessä vanhemmilta lapsen lääkehoidon epäonnistumisen syitä tavallisimmat olivat: lääkkeen

Taulukko 2. Esimerkkejä lasten hoitomyöntyvyytutkimuksista

Lähde	N.	Hoito / tutkimusasetelma	Tulos/hoitopäätökset
Bergman ja Werner 1963 (9)	59	10 päivän penisilliinikuuri suun kautta annettuna kolmesti päivässä	Haastattelujen perusteella perheistä oli 83 % hoitomyöntyviä, mutta lääkelaskennan perusteella ainoastaan 18 % yhdeksäntenä hoitopäivänä. Hoitomyöntyvyydeltään hyvien keskimääräinen ikä oli 5 vuotta ja hoito myöntyvyydeltään huonojen 2 vuotta ($p < 0.01$).
Mattar, Markello ja Yaffe 1975 (3)	100	Välikorvantulehduksessa 10 päivän mikrobilääkehoito, annostus 4:sti päivässä	Ainoastaan 5 % toteutti lääkehoidon täysin hoito-ohjeiden mukaisesti. 59 % otti vähemmän kuin puolet alussa suunnitellusta lääkemäärästä
Finney ym. 1985 (26)	73	Tutkimusryhmän vanhemmille annettiin kirjallinen esite välikorvantulehduksesta ja sen hoidosta, sekä annostuskalenteri lisäksi soitettiin lääkekuurin keskivaiheilla lapsen vanhemmille ja muistutettiin kuurin loppuun asti saattamisen tärkeydestä	Hoitomyöntyvyys oli hyvä, tutkimusryhmässä 82 %, kun verrokkiryhmässä se oli vain 49 % ($p < 0.007$)
Dagan ym. 1994 (27)	546	Neljä mikrobilääkettä akuuttien infektioiden hoidossa: amoksisilliini, kefaklori, kefuroksiimiaksetiili, trimetopriimi/sulfametoksatsoli	Puhelinhaastattelussa kefakloriryhmästä 74 %, amoksisilliiniryhmästä 60 %, trimetopriimi/sulfametoksatsoliryhmästä 55 % ja kefuroksiimiaksetiiliryhmästä 20 % ilmoitti, että lapsi oli hyväksynyt lääkkeen ilman ongelmia
Dawson ja Newell 1994 (11)	75	Haastateltiin vanhempia heidän lapsensa viimeisimmästä antibioottilääkityksestä, selvitettiin vanhempien kykyä antaa lasten antibiootit oikeaan aikaan	7 perhettä 75:stä oli onnistunut lääkeannostuksessaan ylläpitämään annosvälit oikeina. Jos tutkimuksessa oltaisiin mitattu lääke kuurin loppuun asti saattamista (kuten useassa hoitomyöntyvyytutkimuksessa) olisi hoitomyöntyvyys kuitenkin ollut 69 %
McCrinkle ym. 1997 (28)	40	Kahta kolestyramiinin lääkemuotoa, tablettia ja -jauhetta verrattiin lasten familiarisessa hyperkolesterolemiassa	Hoitomyöntyvyys merkitsevästi parempi tableteilla ($p = 0.01$). Parani lääkemuotoa vaihtamalla vähintään 25%:lla 16 potilaalla. Potilaista johtuvat erot (asenne sairauteen, perhetausta, sairauden vakavuus, aiemmat lääkitykset) eivät vaikuttaneet hoitomyöntyvyyteen.
McMahon, Rimsza ja Bay 1997 (21)	90	Miten vanhemmista johtuvia annostusvirheitä voitaisiin parantaa käytettäessä antibioottimikstuuraa? Ryhmä 1: lääke-resepti ja suulliset ohjeet. Ryhmä 2: annosruisku, josta näytettiin oikea annos. Ryhmä 3: merkittiin annosruiskuun viivalla oikea annos ja näytettiin miten lääke vedetään ruiskuun	Lääkkeen annosti oikein: 37 % ryhmässä 1, 83 % ryhmässä 2 ja 100 % ryhmässä 3. Ryhmän 1 ja 2 ($p = 0.05$), sekä ryhmän 1 ja 3 ($p = 0.001$) välillä ero oli tilastollisesti merkitsevä, ryhmien 2 ja 3 ei. Annostusta demonstroimalla ja opettamalla saatiin huomattavasti parempi tulos kuin pelkkien ohjeiden antamisella.



antamisen unohtaminen, lääkkeen lopettaminen oireiden hävittyä, lääkitysohjeiden ymmärtäminen väärin, lapsen vastustus, lääkkeestä saadut haittavaikutukset ja lääkkeen oletettu tehottomuus (9, 12).

Lapsen ikä ja kehitys

Lapsen iällä on merkitystä hoitomyöntyvyyden kannalta. Imeväisikäisillä makuaistin heikkous ja imemisrefleksi helpottavat nestemäisen lääkkeen antoa. Hankaluuksia lääkkeen antamisessa esiintyy tietyissä kehitysvaiheissa, kuten uhmaiässä 2–3 vuotiaalla. Pienillä lapsilla hoitomyöntyvyys on huonompi kuin kouluikäisillä (9). He eivät ymmärrä lääkehoitonsa merkitystä ja vastuu lääkkehoidon onnistumisesta on kokonaan vanhemmilla. Lapsen vastustellessa lääkkeen ottoa hoitomyöntyvyys huononee.

Kouluikäisellä lapsella on kyky ymmärtää lääkkehoidon tarpeellisuus ja tässä ikäryhmässä hoitomyöntyvyys on yleensä hyvä. Esimerkiksi syöpää sairastavista lapsista 9,5-vuotiaat olivat hoitomyöntyvyydeltään parhaita ja 17,4-vuotiaat huonoimpia (5).

Murrosikäisellä on tarve itsenäistyä ja siihen liittyvä halu itse huolehtia omista asioistaan, myös omasta lääkkehoidostaan. Lääkehoidon vastuun siirtyminen vanhemmalta lapselle ei ole aivan mutkatonta. Murrosikäisen tarve olla samanlainen muiden ikätoverien kanssa sopii huonosti kroonisen sairauden (esim. diabeteksen tai epilepsian) ja sen hoidon aiheuttamiin rajoituksiin. Nuori laiminlyö lääkkehoidonsa ja ehkä kieltää koko sairautensa, jolloin hoitomyöntyvyys huononee (6, 13, 14).



Perhe

Perheen taustan merkitys hoitomyöntyvyyden kannalta on vähäinen. Sosioekonomisilla eroilla ei ole tutkimuksissa pystytty ennustamaan hoitomyöntyvyyttä (15, 16). Vahvat perhesiteet, sukulaisten mahdollisuus auttaa perhettä ja yleensä myönteinen suhtautuminen asioihin ovat seikkoja, joiden on todettu parantavan hoitomyöntyvyyttä. Jos perhe ei miellä itseään onnelliseksi, ei puhu lapsen sairaudesta muille, perheellä on vähäiset tiedot sairaudesta eikä lääkäreitä koeta auttavana, on hoitomyöntyvyysskin uhanalainen (13).

Lapsen sairaus

Hoitomyöntyvyys on sitä parempi, mitä rajuoireisemmasta ja lyhytkestoisemmasta taudista on kysymys. Lääkehoito onnistuu paremmin, jos tauti on perheelle ennestään tuttu, kuten äkillinen välikorvatulehdus (15). Hoitomyöntyvyys huononee kuitenkin taudin oireiden hävittyä ja suuri osa lasten infektioiden hoitoon määräytyistä antibioottikuureista keskeytyy ennenaikaisesti (9). Pitkäaikaisen vähäoireisen taudin hoito vaatii potilaan vanhempien asiaan paneutumista, muuten lääkehoito saattaa helposti epäonnistua. Vanhempien on ymmärrettävä hoidon myönteiset vaikutukset sekä hoitamatta jättämisen riskit ja saatava tietoa lääkkehoidon mahdollisista sivuvaikutuksista. Vanhempien valitseminen on erityisen tärkeää ennaltaehkäisevän lääkkehoidon onnistumiseksi.

Vakava tauti ei välttämättä ennestään hyvää hoitomyöntyvyyttä.



Korsch ym. (13) selvittivät 152 munuaisensiirron saaneen lapsen immunosuppressiivisen lääkkehoidon hoitomyöntyvyyttä. Lääkehoidon keskeytti 14 lasta (9,2 %) joista murrosikäisiä oli 13. Lapsista kuusi menetti siirännäisensä ja kahdeksalle ilmaantui munuaisten vajaatoiminta.

Potilas-lääkärisuhde

Tärkein hoitomyöntyvyyteen vaikuttava tekijä on se, että potilas ja hänen vanhempansa ovat ymmärtäneet mitä lääkäri tarkoittaa, eli miksi ja miten lääkkeitä tulee ottaa. Hoito onnistuu parhaiten, jos lasta hoitaa perheelle tuttu lääkäri. Hän tietää kyseisen perheen taustat ja lapsen edeltävän sairaushistorian, jolloin hänen on helpompi määrätä juuri kyseiselle lapselle aiemmin sopinut lääke. Lääkäri, jolla on lämmin ja huolehtivainen suhtautuminen, joka ottaa potilaan toissaan, voittaa potilaan luottamuksen (12). Huono hoitomyöntyvyys taas on liitetty siihen, että lääkäri ei toteuta vanhempien odotuksia (17).

Tietenkin myös lääkärin kyky tutkia ja havainnoida lapsipotilaita on tärkeää hoidon onnistumiseksi. Kokeneen, asiastaan varman lääkärin on helpompi selittää ja selventää lapsen sairauden syitä ja sen hoitoa. Kun potilaat uskovat ja ymmärtävät lääkäriään, he myös noudattavat annettuja hoito-ohjeita. Lääkärin on puolestaan kyettävä arvioimaan vanhempien kyky vastaanottaa tietoa. Äkillisesti sairastuneen lapsen vanhemmilla voi olla koulutuksesta riippumatta hyvin rajoittunut kyky ymmärtää tai jälkepäin muistaa mitä lääkäri on heille neuvonut (15).

Lääke

Lääkkeen valinta on tärkeä osa hoitomyöntyvyyttä. Lääkärin on valittava kyseiselle lapsipotilaalle sopiva lääke kuunnellen perheen omia kokemuksia ja toivomuksia. Lapsipotilaiden kohdalla lääkkeen anto voi muodostua ongelmalliseksi. Lääkemuoto tai maku voivat olla ratkaisevia annostuksen onnistumisen kannalta (18, 19), ja lääkemuodon tai lääkevalmisteen muuttamisella voidaan vaikuttaa hoitomyöntyvyyteen. Aiemmat huonot hoitotulokset tietyn lääkkeen aikana ovat voineet johtua lääkkeen annon epäonnistumisesta, esimerkiksi jos lapsi ei ole voinut hyväksyä lääkkeen makua. Pienen lapsen antibiootti on helpompi antaa makeana mikstuurana kuin tablettina. Mikstuuroiden heikkous on niiden annostuksen hankaluus ja epätarkkuus. Lapsi saattaa sylkäistä tai oksentaa lääkkeen, ja monet lääkemikstuurat on säilytettävä jääkaapissa tehon säilymiseksi (20). Lääkemikstuuran annostuksessa tulisi käyttää tarkkoja mittoja kuten ruiskuja tai mittalusikoita, ei tavallisia kotitaloudessa käytettäviä lusikoita, joiden tilavuudet vaihtelevat usealla millilitralla. Ruiskua käyttävien vanhempien on todettu annostavan antibioottimikstuuran lapselleen selvästi tarkemmin kuin muita annostusvälineitä käyttävät (21).

Suomessa suositetaan peräpuikkoja kuume- ja kipulääkkeinä niiden helpon annostuksen takia, mutta niiden huono puoli on lääkkeen imeytymisen epätarkkuus, sillä lääke imeytyy peräpuikoista hitaammin ja huonommin kuin oraalivalmisteesta. Peräpuikot ovat lisäksi lasten mielestä epämiellyttäviä (22). Painonmukaisen, tarkan annostuksen antaminen peräpuikkoina on vaikeaa. Rektaalisen annostelun ainoa etu on mahdollisuus antaa lääke vastoin lapsen tahtoa tai oksentelevalle tai tajuttomalle lapselle (23).

Lääkkeen antaminen pistoksena lihakseen tai ihon alle tarjoaa samat edut kuin rektaalinen annostus, heikkoutena on pistoksen aiheuttama kipu. Etenkin toistuvissa annosteluissa pistoksia tulee välttää lapsilla. Erään tutkimuksen mukaan vanhemmat kuitenkin suosivat lapsensa antibiootin antamista kerta-annoksena intramuskulaarisesti verrattuna suun kautta antamiseen (10). Suo-

nessa injektioannostusta lasten infektioautien hoidossa käytetään vain poikkeustapauksissa.

Lääkkeen haittavaikutukset huonontavat hoitomyöntyvyyttä ja haittojen vähäisyys taas on omiaan parantamaan sitä, varsinkin jos aiemmin on saatu huonoja kokemuksia haittavaikutuksista (12).

Lääkkeen hinta on usein potilaan vanhemmille ratkaiseva lääkkeen valinnassa. Liian kalliit tehokkaat lääkkeet saattavat jäädä ostamatta, vaikka rinnakkaisvalmisteissa saataisi löytyä enemmän kukkarolle sopiva vaihtoehto. Apteekin läheisyys ja aukiolo tarvittavana aikana (joskus jopa keskellä yötä) on osa lääkehoidon onnistumista. Mikäli yöaukioloa ei läheisyydessä ole, on lääkärillä oltava aloituslääkepakkaus potilaan vanhemmille, jotka käyvät seuraavana arkipäivänä noutamassa apteekista lapsen lääkkeet. Apteekissa on oltava oikea lääke, jonka farmaseutti varustaa ohjeella reseptin mukaan (3). Lääkemikstuuroihin olisi syytä lisätä vesi jo apteekissa, jolloin virheannostelun mahdollisuus kotona vähenisi, samalla mikstuuran anto helpottuu, kun aluksi ei tarvitse pätkäillä sekoitusohjeita (21).

Miten lääkehoidon hoitomyöntyvyyttä voidaan parantaa?

Hoitava lääkäri on avainasemassa pyrittäessä ennaltaehkäisemään huonoa hoitomyöntyvyyttä. Lääkärin on varmistuttava siitä, että potilas on ymmärtänyt lääkehoidon tarpeellisuuden, annetut mieluimmin kirjalliset hoito-ohjeet sekä mahdolliset lääkkeen aiheuttamat sivuvaikutukset. Lääkeannostus tulisi pitää mahdollisimman yksinkertaisena: on pyrittävä mahdollisen vähäiseen lääkitykseen ja lääkevalmisteiden määrään, harvaan annosteluun ja vältettävä potilaan kannalta hankalia annostusajankohtia (2). Lapsen ja perheen mahdolliset aikaisemmat hyvät ja huonot kokemukset lääkkeistä kannattaa selvittää. On syytä välttää sellaisen lääkkeen määräämistä, jonka antaminen ei aikaisemmin ole onnistunut, jos vain löytyy lääketieteellisesti hyväksyttävää vaihtoehtoja.

Joidenkin potilasryhmien kohdalla huono hoitomyöntyvyys on to-

dennäköisempää kuin muilla. Näitä ovat nuoret tai vanhukset, yksinelävät potilaat, vihamielisesti lääketeeseen tai sairauteensa suhtautuvat ja "sairaana roolin omaksuneet", jotka eivät haluakaan parantua (24). Seuraava askel on hoitomyöntyvyydeltään huonojen potilaiden tunnistaminen. Potilas-lääkärisuhde kärsii, jos lääkäri epäilee tai toteaa potilaalla huonoa hoitomyöntyvyyttä. Aina epäiltäessä huonoa hoitomyöntyvyyttä on lääkärin oltava erityisen hienovarainen ja kritiikin esittämistä olisi vältettävä (25). Haastattelu seurantakäyntien yhteydessä, varsinkin niiltä joilla lääkkeen hoitotulos ei ole odotetun kaltainen, voi paljastaa huonon hoitomyöntyvyyden.

Kun lääkehoidon tuloksettomuuden taustalta löytyy huono hoitomyöntyvyys, on lääkärin selvitettävä miksi potilas ei ota hänelle määrättyä lääkettä. Onko taustalla lääkkeen aiheuttama tai oletettu sivuvaikutus? Onko kyseessä tahaton unohtus, välinpitämättömyys vai huonon potilas-lääkärisuhteen seurauksena joko väärinymmärretyt hoito-ohjeet tai epäluulo annettua lääkehoitoa kohtaan? Lisäselvitelyistä ja lääkehoidon tarpeellisuuden kertaamisesta saattaa olla apua. Apuvälineitä kuten kalenteripakkauksia tai lääkedosetteja kannattaa tarjota, mikäli huonon hoitomyöntyvyyden taustalla on huolimattomuutta tai muistamattomuutta.

Kirjallisuutta

1. Mäenpää H. Hoitomyöntyvyys sepelvaltimotautien kontrolloidussa ennaltaehkäisytytkimyksessä. Väitöskirja. Helsingin Yliopisto, 1986.
2. O'Hanrahan M, O'Malley K. Compliance with drug treatment. *BMJ* 1981; 283: 298-300.
3. Mattar M, Markello J, Yaffe S. Inadequacies in the pharmacological management of ambulatory children. *J Pediatr* 1975; 87: 137-141.
4. Bagger-Sjöbäck D, Bondesson G. Taste evaluation and compliance of two paediatric formulations of phenoxymethylpenicillin in children. *Scand J Prim Health Care* 1989; 7: 87-92.

5. Tebbi C, Cummings K, Zevon M, Smith L, Richards M, Mallon J. Compliance of pediatric adolescent cancer patients. *Cancer* 1986; 58: 1179-1184.
6. Tebbi C. Treatment compliance in childhood and adolescenc. *Cancer* 1993; 7: 3441-3449.
7. Matsui D. Drug compliance in pediatrics. *Ped Clin North Am* 1997; 44: 1-14.
8. Baird-Lambert J, Buchanan N. Compliance with medication regimens in children. Can it be improved? *Med J Aust* 1985; 142: 201-203.
9. Bergman A, Werner R. Failure of Children to Receive Penicillin by Mouth. *New Eng J Med* 1963; 268: 1334-1338.
10. Bauchner H, Adams W, Barnett E, Klein J. Therapy for acute otitis media. Preference of parents for oral or parenteral antibiotic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 396-399.
11. Dawson A, Newell R. The extent of parental compliance with timing of administration of their children's antibiotics. *J Adv Nursing* 1994; 20: 483-490.
12. Shope J. Medication compliance. *Ped Clin North Am* 1981; 28: 5-21.
13. Korsch B, Fine R, Negrete R. Noncompliance in children with renal transplant. *Pediatrics* 1978; 6: 872-876.
14. Smith S, Rosen D, Trueworthy R, Lowman J. A reliable method for evaluating drug compliance in children with cancer. *Cancer* 1979; 43: 169-173.
15. Becker M, Drachman R, Kirscht J. Predicting mother's compliance with pediatric medical regimens. *J Pediatr* 1972; 81: 843-854.
16. Williams R, Maiman L, Broadbent D, ym. Educational strategies to improve compliance with an antibiotic regimen. *AJDC* 1986; 140: 216-220.
17. Cockburn J, Gibberd R, Reid A, Sanson-Fisher R. Determinants of non-compliance with short term antibiotic regimens. *BMJ* 1987; 295: 814-818.
18. Uhari M, Eskelinen L, Jokisalo J. Acceptance of Antibiotic Mixtures by Infants and Children. *Eur J Clin Pharm* 1986; 30: 503-504.
19. Powers J. Properties of azithromycin that enhance the potential for compliance in children with upper respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: S30-37.
20. Schentag J. Antibiotic treatment of acute otitis media in children: dosing considerations. *Ped Inf Dis J* 1995; 14: S30-33.
21. McMahon S, Rimsza M, Bay R. Parents can dose liquid medication accurately. *Pediatrics* 1997; 100: 330-333.
22. Mustonen M. Lääkemuodon valinta ja lääkkeen annon onnistuminen lasten kotihoidossa. Pro-gradu tutkielma. Helsingin Yliopiston Farmasian laitos, 2000.
23. Hoppu K, Himberg J-J. Lääkehoidon erityispiirteet lapsilla. Kirjassa: Neuvonen P, Himberg J-J, Iisalo E, Mattila M, Ylitalo P toim. Kliininen farmakologia. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy, 1994: 47-53.
24. Robertson W. The problem of patient complianc. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 948-952.
25. Pearson R. Who is taking their tablets. *BMJ* 1982; 285: 757-758.
26. Finney J, Friman P, Rapoff M, Christophersen E. Improving compliance with antibiotic regimens for otitis media. Randomized clinical trial in a pediatric clinic. *Am J Dis Child* 1985; 139: 89-95.
27. Dagan R, Shvartzman P, Liss Z. Variation in acceptance of common oral antibiotic suspensions. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 686-90.
28. McCrindle ym. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: A randomized, crossover trial. *J Pediatr* 1997; 130: 266-273.

Liisa Hurme
REKISTERÖINTIPÄÄLLIKKÖ

Ritva Lehtonen
TUTKIMUSPÄÄLLIKKÖ

Antti Jekunen
DOSENTTI, LÄÄKETIETEELLINEN JOHTAJA

Lääketieteellinen osasto
Aventis Pharma

Mitä Pharmaca Fennicasta on löydettävissä?

Pharmaca Fennica (PF) on vastaanottotyötä tekevän lääkärin tärkein käsikirja, ja myös jokaisessa Suomen apteekissa se on päivittäin käytössä. ROHTO-projektin vuonna 1998 tekemässä lääkäreille suunnatussa kyselyssä 96 % perusterveydenhuollon lääkäreistä ilmoitti käyttävänsä Pharmacaa usein. Kirjaa pidetään luotettavana: 86 % vastanneista lääkäreistä piti sitä erittäin luotettavana. Siinä esitetään lääkevalmisteiden kuvaukset ja kliinisesti merkittävimmät lääkemääräyksen vaikuttavat tiedot tuoteselosteiden muodossa. Erityispainotus on tiedoissa, joita tarvitaan lääkkeen oikean ja turvallisen käytön varmistamiseksi.

Pharmaca Fennican tuoteseloste perustuu viranomaisten hyväksymään valmisteyhteenvedoon, joka on osa myyntilupaa. Lääketeollisuus käyttää paljon aikaa ja asiantuntemusta valmisteyhteenvedojen ja Pharmaca Fennican tuoteselosteiden laatimiseen, mutta vielä huomattavasti enemmän resursseja käytetään myyntilupahakemukseen vaadittavien kliinisten tutkimusten suunnitteluun, tekemiseen ja raportointiin. Tutkimukset tuottavat kliinisen dokumentaation, joka onnistuessaan johtaa myyntiluvan saamiseen. Valmisteyhteenvedot perustuvat kliiniseen aineistoon, ja viranomaisten valvoma markkinointi perustuu valmisteyhteenvedon tekstiin.

Muutoksia vuosittain

Valmisteyhteenvedot muuttuvat jonkin verran jatkuvasti. Tieto tarkentuu, lääkkeille tulee uusia indikaatioita, uusia lääkemuotoja tulee markkinoille, haittavaikutuksista ja

kontraindikaatioista saadaan lisätietoja, joka lisätään valmisteyhteenvedoon. Siksi on välttämätöntä, että terveydenhuollon toimipisteissä on aina käytettävissä uusin Pharmaca Fennica.

Viimeisen viiden vuoden aikana Pharmaca Fennican tekstit ovat muuttuneet uusien viranomaisvaatimusten ja myyntilupien uudistamisen myötä. Aikaisemmin tekstin sisällöstä keskusteltiin ainoastaan Lääkelaitoksen kanssa, mutta nykyisin Euroopan lääkearviointivirasto (EMA) koordinoi valmisteiden valmisteyhteenvedotekstien hyväksymistä lääkkeen keskitetyn myyntilupamenettelyn yhteydessä. Tunnustamismenettelyssä EU-maiden lääkeviranomaiset sopivat yhdessä valmisteyhteenvedosta. Yritys ei voi muuttaa hyväksytyä valmisteyhteenvedoa kuin hyväksyttämällä tutkimusaineistoon perustuvan tekstin ensin lääkeviranomaisilla.

Valmisteyhteenvedot entistä perusteellisempia

Nykyiset EU:n tunnustamisen tai keskitetyn myyntilupamenettelyn kautta tuotetut valmisteyhteenvedot ovat yleensä aikaisempia tekstejä pidempiä ja selvästi yksityiskohtaisempia. Nykyisin PF:n tekstin lukija voi useammin löytää vastauksen lääketä koskevaan kysymykseen, ja joskus vastauksen hakeminen voi olla helpompaa kuin aikaisemmin, koska uusia tekstejä laaditaan yhtenevin periaattein.

Lääkeyritykset vastaavat tuoteselosteiden sisällöstä, joka perustuu viranomaisten tarkistamiin ja hyväksymiin valmisteyhteenvedoihin.

Pharmaca Fennican painattaa Lääketietokeskus, joka myös on tarkistanut terapeuttisen ryhmittelyn. Pharmaca Fennica on saatavana myös maksullisena CD-versiona, joka ilmestyy helmikuussa ja päivitetään kesäkuussa. Tämä on hyvä ratkaisu sähköiseen tiedonhallintaan. Paperiversio lähetetään kaikille Suomessa toimiville laillistetuille lääkäreille, ja lisäksi julkaistaan vuosittain kesäkuussa täydennysvihko uusista lääkkeistä. Esimerkiksi vuonna 2000 oli mukana 230 uutta valmistetta ja valikoimasta oli poistunut 190 valmistetta.

Tuoteselosteiden rakenne

Tuoteseloste jakautuu kolmeen osaan: kliinisiin, farmakologisiin ja farmaseuttisiin tietoihin. Kliiniset tiedot käsittävät indikaatiot, annostuksen ja antotavan sekä kontraindikaatiot. Lisäksi ko. kappaleessa mainitaan varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä interaktiot. Valmisteen käytöstä raskauden ja imeytyksen aikana ja sen vaikutuksista ajokykyyn on omat kappaleet, samoin haittavaikutuksista ja yliannostuksen oireista ja hoidosta.

Farmakologisissa tiedoissa on yleensä kuvaus vaikutusmekanismista, farmakodynamiikasta, farmakokinetiikasta sekä tiedot valmisteen prekliinisistä turvallisuustutkimuksista. Farmakodynamiikka-osassa selvitetään mitä kyseinen lääke tekee elimistössä eli käydään läpi vaikutusmekanismia solutasolla, eläimillä ja ihmisillä. Farmakokinetiikka-osassa kuvataan lääkkeen vaiheet elimistössä eli lääkkeen jakaantuminen, metabolia ja eliminaatio. Far-

maseuttiset tiedot sisältävät yksityiskohtaisen luettelon apuaineista, maininnan mahdollisesta yhteensopimattomuudesta, kelpoisuusajasta, säilytysohjeista, pakkauksista sekä valmisteen kuvaukset ja käyttö- ja käsittelyohjeet. Lopussa on tiedot valmisteen sv-korvattavuudesta. Korvaamattomuutta ei välttämättä ilmoiteta.

Lääketietokeskus vastaa tiivistelmäteksteistä

PF on lääkkeiden määrän takia jaettu kolmeen osaan. Osa I on tiivistelmä, jossa esitetään terapiaryhmittäin luokittelu ja tiivistetyt tuoteselosteet. Tämä on tehty nopeuttamaan ja helpottamaan tiedonhakua, koska nykyuotoiset tuoteselosteet ovat varsin pitkiä. Tiivistelmäosa tulee aina käyttää kahden muun osan kanssa. Tiivistelmäosan on toimittanut Lääketietokeskus virallisten valmisteyhteenvetojen pohjalta yleisimmin määrättyistä reseptilääkkeistä ja joistakin itsehoitolääkkeistä, eikä se välttämättä edusta valmistajan näkemystä tärkeimmistä informaatiosta. Tiivistelmän sisällöstä vastaa siis Lääketietokeskus, ei valmistaja.

Osassa I on myös käytettyjen merkkien selitykset, uudet valmistet vuodelle 2000, uudet korvattavat kliiniset ravintovalmisteet, muutokset valmisteiden kauppanimiin, poistettujen valmisteiden luettelo, uudet vaikuttavat aineet, valmisteiden aakkosellisen luettelo sekä kauppanimen että vaikuttavan aineen mukaan, valmistet terapiaryhmittäin, anatomis-terapeuttis-kemiallinen (ATC) -luokittelujärjestelmä ja hinnasto.

Osassa II on valmisteiden aakkosellinen luettelo ja täydelliset tuoteselosteet valmisteen nimen mukaisessa aakkosjärjestyksessä A-L ja osassa III vastaavasti M-Ö. Osan III lopussa on asiantuntija-artikkeleita lääkkeiden käytöstä, yhteisvaikutuksista, vitamiineista ja kivennäisaineista, rokotteiden käytöstä ja dopingista sekä viranomaismääräyksiä. Päämiesluettelosta selvää kansainvälisen päämiehen edustaja Suomessa. Osoitteita ja puhelinnumeroita -osiossa annetaan sairaaloiden, Kansaneläkelaitoksen aluekeskusten, liittojen, seurojen ja yhdistysten, se-

kä mm. Stakesin ja Lääketietokeskuksen numerot. Muistiinpanoille on myös varattu tilaa.

Pharmaca Fennica apuna erikoistilanteissa

PF:aa voi käyttää myös arvioitaessa potilaalle ilmaantunutta haittavaikutusta. Tämä on tärkeää, koska Lääkelaitokselle on ilmoitettava kaikki vakavat, entuudestaan tuntemattomat, uusien lääkkeiden ja merkittävät haitalliset yhteisvaikutukset. Samoin, jos epäilee haittavaikutuksen esiintyvyyden lisääntyneen on syytä tehdä ilmoitus Lääkelaitokselle. Usein haittavaikutusten esiintymistiheys mainitaan PF:ssa. Sieltä löytyy myös osan III lopusta haittavaikutuslomake, joka on helposti kopioitavissa ja täytettävissä sekä lähetettävissä Lääkelaitokselle.

Useimmiten käytännön kysymykseen tai ongelmaan löytyy vastaus PF:sta. Ennen kuin tarttuu puhelimeen ja soittaa valmistajan edustajalle, olisi hyvä varmistua siitä, mitä kyseisestä lääkkeestä on todettu tuoteselosteessa, esim. valmisteiden säilyvyyttä ja koostumusta koskevat tiedot sekä haittavaikutukset on lueteltu. Myös kontraindikaatiot ja käyttöön liittyvät varoimiset on mainittu erikseen.

Yksittäisen lääkkeen ollessa kyseessä PF on tietolähteenä parhaimmillaan. Tiedot löytyvät nopeasti ja ovat yleensä varsin kattavia. Kun tekee operuskäyttöön esitelmää, dosenttiesitelmää tai seminaariesitelmää, Pharmaca Fennica tarjoaa hyvän lähtömateriaalin esimerkiksi farmakokinetiikkaan ja vaikutusmekanismeihin. Julkaistuja viitteitä ja artikkeleita voi tiedustella valmistajan edustajalta.

Mukana myös korvattavuus ja hinnat

Kun lääkäri kokoaa omaa peruslääkkeistöään, PF:sta voi kätevästi tarkistaa tuotetiedot kustakin lääkevalmisteesta. Jokaisen potilaalle määrättävän lääkkeen tiedot on syytä tarkistaa etukäteen. Samoin vertailu muihin vastaavan ryhmän lääkkeisiin onnistuu PF:n avulla. Lääkäri on syytä olla selvillä määräämiensä lääkkeiden kaikista kontraindikaatioista, haittavaikutuksista,

käyttöön liittyvistä varoimista sekä ainakin haitallisista interaktioista. Vaikka valmisteyhteenvetojen tekstit ovat nykyään pitkiä, olisi kohtuullista että uutta lääketta määrätessään lääkäri lukisi edes kerran läpi sen tekstin, mikä on arvioitu tarpeelliseksi turvallisen käytön kannalta.

Tarvittavat tiedot reseptin kirjoittamista varten löytyvät helposti lääkkeen nimen perusteella tai terapiaryhmän mukaisesta luettelosta: lääkkeen nimi, vahvuus ja pakkauskoke, ja ohjeeksi potilaalle kirjoitettava annostus ja indikaatio. Vaikutuvan aineen mukainen luokittelu löytyy osasta I ja siinä viitataan terapiaryhmäluettelon sivulle.

Hintatiedot löytyvät osasta I lääkkeiden terapiaryhmäluokittelusta, jossa hintavertailua eri valmisteiden välillä on mahdollista tehdä. Luetteloon on merkitty etumerkein erityiskorvausryhmä. Korvattavuus on esitetty tuoteyhteenvedoissa. Hintatiedot löytyvät myös I-osan lopusta.

Käsikirja, ei oppikirja

Vaikka PF on mitä suurimmassa määrin tutkimuksiin ja todelliseen tietoon perustuva, on tekstissä ja sen soveltamisessa rajoituksia. Pharmaca Fennica ei ole oppikirja vaan käsikirja, joka on tehty palvelemaan lääkäreitä lääkkeen määräämisessä. Siinä ei ole esitetty viitteitä, vaan teksti perustuu viranomaisille toimitettuun materiaaliin, josta ainakin osa voi olla julkaisematonta. PF:n perusluonteesta johtuen se ei sovelu käytännön paikallisten hoitosuosituksen lähteeksi. Vaikka farmakologiaa on esitetty ainakin jossain muodossa jokaisesta valmisteesta, teksti ei tarjoa valmista vertailua eikä sitä voi käyttää objektiivisten vertailujen tekemiseen kilpailevien valmisteiden välillä. Valmisteyhteenvetojen käännytyö englannista suomeen on vaativaa ja vaikka se useimmiten onnistuu hyvin, tulos ei aina ole luettavuudeltaan paras mahdollinen. Silloin puutteesta kannattaa huomauttaa valmistajan edustajalle, joka voi tehdä korjaukset ja esittää ne Lääkelaitokselle hyväksyttäväksi.

Yhteenveto

PF kattaa kaiken olennaisen lääkemääräyksen kirjoittamiseksi. Siinä on systemaattisesti esitelty Suomessa kaupan olevat lääkkeet sisältäen lääkevalmisteiden kuvaukset ja kliinisesti merkittävimmät lääkemääräyksen vaikuttavat tiedot tuoteselosteiden muodossa. Erityisesti painotetaan tietoja, jotka ovat tarpeen lääkkeen oikeaa ja turvallista käyttöä varten. PF:n tuoteseloste perustuu kaikilta osin viranomaisten hyväksymään valmisteyhteenvetoon, joka on osa myyntilupaa. Pharmaca Fennica on lääkkeiden määrän ja informaation laajuuden takia jaettu kolmeen osaan: osa I on tiivistelmä, osat II ja III sisältävät täydelliset tuoteyhteenvedot. PF:n käyttöä helpottavat erilaiset luettelot. Sitä voidaan käyttää lääkkeen määräämisessä, lääkärin oman peruslääkkeistön hallinnassa, haittavaikutusten arvioinnissa ja raportoinnissa (tarvittava lomake löytyy osan III lopusta), sairaaloiden ja apteekkien lääkeinformaation lähteenä.

PHARMACA FENNICA 2000 I

TIIVISTELMÄ

PKV-a Lh ABALGIN®, ABALGIN RETARD®
NYCOMED

Yle 115, 116, 117, 128, 129

Vaikuttavat aineet, lääke muodot, pakkaukset: Dekstropropoksifeeni, kaps 65 mg 50, 100
Retard kaps 150 mg 30, 100

Käyttöaiheet: Artroottiset kivut, selkäkivut, hammassärky (ei Retard), Reumatoidissa voidaan yhdistää lisäanalgeesia saamiseksi anti-inflammatoristen analgeettien kanssa.

Annostus ja antotapa: Kapselit: 1 kapseli 3-4, m 5 kapsi/vrk.
Retard: 1 kapseli aamulla ja illalla, tarvittaessa 1x3. Vaikutus voi riittää 1 kapseli iltaiän.

Vasta-aiheet: Yliherkkyys dekstropropoksifeenille tai mille aineosille. Alkoholin tai unilääkkeiden käyttö. Hengityksen depression, Heikentynyt maksa- tai munuaistoiminta.

Varoitukset: Ei alkoholinomaisille potilaille eikä epäilyssä väärinkäyttöä.

Raskaus ja imetys: Ei esteitä käyttöön raskauden aikana. Dekstropropoksifeeni kulkeutuu äidinmaitoon, mutta käytännössä ei läpäise imettä. Ei esteitä imetykselle.

Haittavaikutukset: Tavallisia: huimaus, päänsärky, suun kuivuminen, harvinaisempia: euforia, dysforia, hallusinaatiot, lievät näköhäiriöt, ummetus, oksentelu, sappikivet, ihottumat, lihaskramppeja ja mieltovalvat.

PHARMACA FENNICA 2000 II

Ye PKV-a Lh ABALGIN® kaps.
NYCOMED

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät: Dextropropoxifen.
Lääkemuoto: Kapseli

KLIINISET TIEDOT

Indikaatiot: Artroottiset kivut, selkäkivut ja hammassärky, särsäntaliesian saamaeeksi ns. anti-inflammatoristen analgeettien taudissa aiheuttamatta lisää gastromotestaalivaihtoja.

Annostus ja antotapa: 1 kapseli 3-4 kertaa päivässä, seita vuorokaudessa.

Kontraindikaatiot: Yliherkkyys dekstropropoksifeenille, sisältämille aineosille. Alkoholin tai unilääkkeiden käyttö. Heikentynyt maksa- tai munuaistoiminta.

Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset: Vainmisteille, jolla on alkoholinomaisuus, tai kun epäillään valmisteen keskushermostovaikutuksen vuoksi. Ka. "interaktiot".

Interaktiot: Alprisoalaamin, barbituraattien, karbamatsien tai noritriptyliinin samanaikaista käyttöä tulisi välttää. Varsinkin samanaikainen käyttö voi vastata annoksen tai voimistua dekstropropoksifeenin hengitystä lamaavaa vaikutusta.

Raskaus ja imetys: Tunnettuja esteitä raskauden aikana. Dekstropropoksifeeni kulkeutuu äidinmaitoon, mutta käytännössä ei läpäise imettä. Ei esteitä imetykselle.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn: Vainmisteille reaktiokyky saattaa olla heikentynyt. Tämä tulisi huomioida vaativissa tehtävissä kuten autolla ajossa.

Haittavaikutukset: Tavalliset: huimaus, päänsärky, suun kuivuminen, harvinaisempia: euforia, dysforia, hallusinaatiot, lievät näköhäiriöt, ummetus, oksentelu, sappikivet, ihottumat, lihaskramppeja ja mieltovalvat.

Yliannostus: Yliannostus aiheuttaa toksisia oireita kuten kouristuksia, sekavuutta ja mahdollisesti hengityslamaa. Massiivista huimauksia ja kouristuksia. Sydäntoksisia vaikutuksia on raportoitu. Dekstropropoksifeenin käyttö yhdessä alkoholin kanssa on vaarallista ja voi aikaansaada hengityksen depression. Intoksikaatioita hoidetaan naloksoniilla, mutta se ei vaikuta toksisiin vaikutuksiin.

PHARMACA FENNICA 2000 III

RE MABTHERA®
ROCHE

Vaikuttavat aineet ja niiden määrät: Rituximabi 500 mg (50 ml:ssa).

Rituximabi on geeniteknologisesti tuotettu, kimeeraattinen vasta-aine. Se on glykosyloitu immunoglobuliinien IgG1:n vakioalueiden ja hiiren kevyt- ja raskasketjujen kanssa. Vasta-aine on tuotettu nisäkkäältä saajalla eli CHO-soluista) peräisin olevassa solusolukulttuurissa affiniteettikromatografialla ja ioninvaihtokromatografialla erityisiä virusten inaktiivaatio- ja poistotoimia.

Lääkemuoto: Infuusio-konsentraatti, liuosta varten.

KLIINISET TIEDOT

Käyttöaiheet: Mabthera on indisoitu III-IV levirintin lymfooman hoitoon, kun tauti on kemoterapialle resisten kahdesti tai useammin kemoterapian jälkeen.

Ehto: Mabthera-infuusiot on annettava sairaalassa, jossa tarvittavat välineet ovat välittömästi saatavilla ja jossa on onkologin/hematologin valvonnassa.

Annostus ja antotapa: Aikuksille potilaille suositellaan 375 mg/m² annosteltuna iaskimonsisäisesti neljän viikon ajan.

Ennen käyttöä on tarkastettava potilaiden tila ja seurattava huolellisesti mahdollisia haittavaikutuksia.

Erkki Palva

TUTKIMUSJOHTAJA

Lääkeinformaatioyksikkö

Lääkelaitos

Pharmaca Fennican tiivistelmä ja tekstin lyhentämisen ongelmat

Kuluvan vuoden Pharmaca Fennica on uudistettu kirjan käyttäjiltä saadun palautteen perusteella. PhF:ssa olevia, valmisteyhteenvetoon tarkoin pitäytyviä tuoteselosteita on pidetty liian pitkinä ja vaikealukuina, jotta niistä voisi saada lääkkeen määräämistilanteessa tarvittavaa tietoa.

Ratkaisuksi tiiviimpään ja helpokäyttöisempään Pharmacaan on valittu kirjan jakaminen kolmeen osaan niin, että pienikokoisempi I-osa sisältää terapiaosan, tiivistelmät useimmin käytettyjen lääkkeiden tuoteselosteista sekä hinnaston. Varsinaiset viranomaisen hyväksymiin valmisteyhteenvetoihin perustuvat tuoteselosteet sekä asiantuntija-artikkelit on sijoitettu osiin II-III. Tuloksena on kätevä kokoinen I-osa, joka houkuttelee käyttämään sitä yksinään, vaikka kirjan alkulehdillä kehoitetaankin pitämään kaikki osat saatavilla.

Tiivistelmän tekeminen on aina vaikeaa. Tässä tapauksessa vaikeutta kuvastaa mm. se, että lääkeyritykset eivät ole halunneet ottaa vastuuta lyhennetyistä teksteistä, vaan sen on ottanut kirjan julkaisija Lääketietokeskus. Tekijät ovat valinneet lähestymistavan, jossa ainoastaan indikaatiot on useimmiten toistettu valmisteyhteenvedon mukaisina. Kontraindikaatioita, varoituksia ja varotoimia on osin lyhennetty huomattavastikin, mikä on joidenkin lääkkeiden kohdalla johtanut siihen, että sekä absoluuttisia että relatiivisia kontraindikaatioita on jäänyt mainitsematta. Mahdollisen tärkeän lisätiedon olemassaolo ei myöskään aina ilmene kehotuksena tutustua lyhentämättömään tekstiin. Lyhennelmätekstin käyttäjä jää näin ollen aina epä tietoiseksi siitä, tuliko oleellinen turvallisuustieto saatua.

Selekoksibi

Celebra 100 ja 200 mg tabletit, Searle, Scandinavian Division of Monsanto Sverige AB

Farmakologia

Selekoksibi on pyratsoliryhmän aineena kemiallisesti läheistä sukua tiatsidi- ja furosemidityypisille sulfonamideille. Se on syklo-oksigenaasi 2 -entsyymiä suhteellisen selektiivisesti estävä tulehduskipulääke.

Syklo-oksigenaasi 2 -selektiivisyyden katsotaan periaatteessa johtavan muita tulehduskipulääkkeitä parempaan maha-suolikanavan siedettävyyteen. Syklo-oksigenaasi 2 -selektiivisyyden kliiniset edut ovat kiistanalaisia, ja on esitetty että pelkkä tämän entsyymin esto ei anna riittävää anti-inflammatorista tehoa. Selekoksiibi ei normaaliannoksilla vaikuta trombosyyttien toimintaan. Selekoksiibin antipyreettinen vaikutus on verraten vaatimaton.

Selekoksibi imeytyy hyvin, ja sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kahden tunnin kuluttua tabletin nauttimisesta. Eliminaation puoliintumisaika on 7–15 tuntia. Selekoksiibi metaboloituu pääasiassa maksassa ja eliminoiduu sapen ja munuaisten kautta valtaosin inaktiivisina metaboliitteina.

Dekstrometorfaanin pitoisuus plasmassa nousee selvästi käytettäessä samanaikaisesti selekoksiibia, mikä johtuu selekoksiibin CYP2D6 estävistä vaikutuksista. Muita CYP2D6:n substraatteja ovat masennuslääkkeet, neuroleptit, rytmihäiriölääkkeet, mutta on epäselvää, onko interaktioilla näiden lääkeaineiden kanssa kliinistä merkitystä. Käytettäessä selekoksiibia samanaikaisesti CYP2C9-estäjän flukonatsolin kanssa selekoksiibin pitoisuus plasmassa kaksinkertaistuu. CYP2C9-

entsyymiä indusoivat rifampisiini, barbituraatit ja karbamatsepiini, joten käytettäessä niitä samanaikaisesti selekoksiibin kanssa selekoksiibin pitoisuus plasmassa voi pienentyä.

Teho

Selekoksiibin teho on osoitettu 16 kliinisessä tutkimuksessa yli 6 000 potilaalla. Selekoksiibi 100 mg x 2 ja 200 mg x 2 vastasi teholtaan naprokseenia 500 mg x 2, diklofenaakia 50 mg x 2 ja 75 mg x 2 ja ibuprofeenia 800 mg x 3 nivelrikkoa tai nivelreumaa sairastavilla potilailla. Hampaanpoiston jälkeisessä ja muussa postoperatiivisessa kivussa selekoksiibi oli teholtaan heikompi kuin asetyylisalisyylihappo 650 mg, ibuprofeeni 400 mg tai naprokseeni. Selkeää eroa tehossa ei ole voitu todeta selekoksiibin annosten 100 mg ja 200 mg välillä. Nivelrikon hoidossa annossuositus on 200 mg kerran päivässä tai jaettuna kahteen annokseen. Tarvittaessa voidaan käyttää 200 mg kaksi kertaa päivässä. Nivelreuman hoitoon suositellaan 200–400 mg päivässä jaettuna kahteen annokseen.

Turvallisuus

Tavallisimmat haittavaikutukset (1–10%:lla) ovat nesterentio ja perifeeriset turvotukset, vatsakipu, ripuli, dyspepsia, huimaus, unettomuus, ylähengitysteiden oireet ja infektio sekä ihottumat. Melko harvinaisia haittavaikutuksia (0,1–1%) ovat mm. anemia, verenpaineen nousu, sydämen tykytys, ummetus,

gastriitti, oksentelu, kohonnut maksaentsyymit, epänormaalit munuaisfunktio-testit, näköhäiriöt, depressio, yskä, hengenahdistus, nokkosihottuma, korvien soiminen.

Sekä nivelrikko- että nivelreumapotilailla selekoksiibi 100–200 mg aiheutti tilastollisesti merkitsevästi vähemmän endoskooppisesti todennettuja maha-suolikanavan haavauksia kuin naprokseeni 500 mg x 2 ja ibuprofeeni 800 mg x 3. Selvää eroa diklofenaakkiin nähden ei ole osoitettu. Tutkimuksissa havaittiin vain vähän vakavia maha-suolikanavan haittatapahtumia kuten verenvuotoa tai perforaatiota. Tällä perusteella selekoksiibin gastrointestinaalinen siedettävyyden vaikutus on edullisempaa muihin tulehduskipulääkkeisiin.

Selekoksiibi ei sen sijaan ole turvallisempi kuin muutkaan tulehduskipulääkkeet munuaisvaikutusten suhteen. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin se aiheuttaa natriumin retentiota ja saattaa alentaa glomerulusfiltraatiota lievistä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Koke-musta selekoksiibin käytöstä lievää tai keskivaiketta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä vanhuksilla on suhteellisen niukasti, joten näiden potilaiden hoidossa on syytä olla varovainen. Koska selekoksiibi on osoittautunut teratogeeniseksi rotalla ja kaniinilla, sen käyttö on vasta-aiheinen raskaana olevilla ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi. Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksiibihoito tulee keskeyttää.

Selekoksiibi on uusi tulehduskipulääke oireiden lievitykseen nivelrikon ja nivelreuman hoidossa. Sen teho on samaa luokkaa kuin naprokseenin, diklofenaakin ja ibuprofeenin teho, mutta se aiheuttaa niitä vähemmän maha-suolikanavan haittavaikutuksia. Sulfonamidirakenteisena se voi aiheuttaa ongelmia sulfa-allergisille. Valmistetta on tutkittu niukasti munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ja vanhuksilla. Näitä potilaita on selekoksiibilla hoidettava varoen.

Reboksetiini

Edronax 2 mg ja 4 mg tabletti, Pharmacia & Upjohn Oy, Italia

Reboksetiini on uudehko masennuslääke, jonka suositeltu hoitoannos on 4 mg kahdesti päivässä. Annos voidaan nostaa 3–4 viikon kuluttua 10 mg:aan vuorokaudessa, jos kliininen vaste ei ole riittävä. Pienintä vaikuttavaa annosta ei ole määritetty. Valmistetta ei suositella vanhuksille eikä lapsille, koska tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu riittävästi näissä ryhmissä. Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla aloitusannos on 2 mg kahdesti päivässä.

Farmakologia

Reboksetiini on ensimmäinen masennuslääke, jonka vaikutus perustuu ensisijaisesti noradrenaliinin takaisinoton estoon. Muut depressiolääkkeet vaikuttavat sekä noradrenergiseen että serotonergiseen aineenvaihduntaan aivoissa. Reboksetiini ei sitoudu merkittävästi in vitro alfa- eikä muskariinireseptoreihin, mutta esimerkiksi alfareseptorivaikutuksiin viittaava hypotonia on mahdollinen haittavaikutus.

Reboksetiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan parin tunnin kuluttua annoksesta, puoliintumis aika on noin 13 tuntia ja vakaa tilan pitoisuus saavutetaan viiden päivän kuluessa. Reboksetiinia tulee käyttää varoen erityisesti niiden lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen leveys ja joiden metaboliaan entsyymit CYP2D6 tai CYP3A4 osallistuvat.

Teho

Avoimissa II vaiheen tutkimuksissa käytettiin 4–12 mg vuorokausiannoksia. Ortostaattinen hypotonia esti suurempien annosten käytön; 12 mg annos jouduttiin alentamaan 10 mg:aan viidellä potilaalla kahdestoista kyseisen haitan vuoksi.

III vaiheen 8 viikon tutkimuksissa reboksetiinia (8–10 mg) verrattiin plaseboon, tai plaseboon ja desipramiiniin (100–200 mg), fluoksetiiniin (20–40 mg) tai imipramiiniin (100–200 mg). Yhdessä pitkäaikaisseurantatutkimuksessa hoidettiin 143 potilasta reboksetiinilla ja 140 lumelääkkeellä relapsiin tai yhteen vuoteen saakka.

Paranemista mitattiin Hamiltonin depressioasteikolla (HAMD). Asteikon pisteet vähenivät reboksetiinin 10 mg annoksella 35,7:sta 12,6:een ja lumelääkkeellä 35,1:sta 30,6:een. Vähintään 50 %:n aleneminen saavutettiin vastaavasti 74 %:lla ja 20 %:lla potilaista. Reboksetiinin teho oli merkitsevä keskimäärin 14 vrk:n hoidon jälkeen kaikkien tutkimusten kokonaisarvioissa.

Desipramiivertailussa (yht. 258 potilasta) reboksetiinin vaste erosi lumevasteesta, desipramiinin ei. HAMD-pisteiden 50 % aleneminen saavutettiin reboksetiiniryhmässä 60 %:lla, desipramiiniryhmässä 46 %:lla ja plaseboryhmässä 36 %:lla. Fluoksetiiniin vertaavassa tutkimuksessa (n = 381) molemmat aktiivilääkkeet olivat samanveroisia teholtaan. Toisessa 168 potilaan 8 viikon hoidossa reboksetiini ja fluoksetiini arvioitiin tehokkaiksi 78 %:lla ja 76

%:lla potilaista. Vaikeaa depressiota sairastavien 121 potilaan alaryhmässä reboksetiini oli tehokkaampi (HAMD-pisteet alenivat 21,5 ja fluoksetiinilla 16,2; Massana et al. Int Clin Psychopharmacol 1999, 14:73-80).

Imipramiiniin vertaavassa tutkimuksessa 336 potilaalla kumpikaan lääke ei ollut kokonaisarviossa (50 % HAMD-pisteiden aleneminen) lumelääkettä tehokkaampi; vaikeassa depressiossa (67 % tapauksista) imipramiini oli tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi kuin lume.

Vuoden mittaisessa tutkimuksessa masennus uusiutui 22 %:lla reboksetiinia käyttävistä ja 56 %:lla plaseboä käyttävistä potilaista.

Turvallisuus

Turvallisuusarvio perustuu noin 1 500 henkilön aineistoon, joista noin 800 osallistui 8 viikon tutkimuksiin. Pissimillään vuoden kestäneessä pitkäaikaisseurannassa oli 143 reboksetiinilla hoidettua potilasta, eli erityisesti pitkäaikaista turvallisuutta koskeva aineisto on niukka.

Haittavaikutuksia ilmoitettiin 64 %:lla. Tavallisimpia olivat suun kuivuminen (22 %), ummetus (15 %), hikoilu (12 %), unettomuus ja päänsärky (11 %) ja pahoinvointi, huimaus ja takykardia sekä virtsaamisen vaikeutuminen/virtsaretentio (kaikkia raportoitiin 5–8 %).

EKG-muutoksia, lähinnä rytmihäiriöitä, ilmeni iäkkäämmillä potilailla 16 %:lla reboksetiinilla ja 12 %:lla imipramiinilla hoidetuista.

Reboksetiini on selektiivinen noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Aineen metabolia on vaillinaisesti tunnettu. Teholtaan se on ilmeisesti muiden masennuslääkkeiden veroinen, joskin reboksetiinia koskevan aineiston niukkuuden takia sen tarkkaa asemaa on toistaiseksi vaikea arvioida; uudemmissa lääkkeitä reboksetiinia on verrattu vain fluoksetiiniin. Haitat muistuttavat aikaisempien masennuslääkkeiden haittoja, tavallisimpia ovat suun kuivuminen, ummetus, hikoilu, unettomuus sekä huimaus ja takykardia. Myös virtsaamisvaikeuksia esiintyy, ja erityisesti vanhemmilla potilailla tavataan EKG-muutoksia. Valmistetta ei tule määrätä potilaille, jotka käyttävät esimerkiksi atsolisienililääkkeitä tai makrolideja. Käyttöä on varottava myös potilailla, joilla on lääkityksenä rytmihäiriölääkkeitä, trisyklisiä masennuslääkkeitä, neuroleptejä tai siklosporiinia.

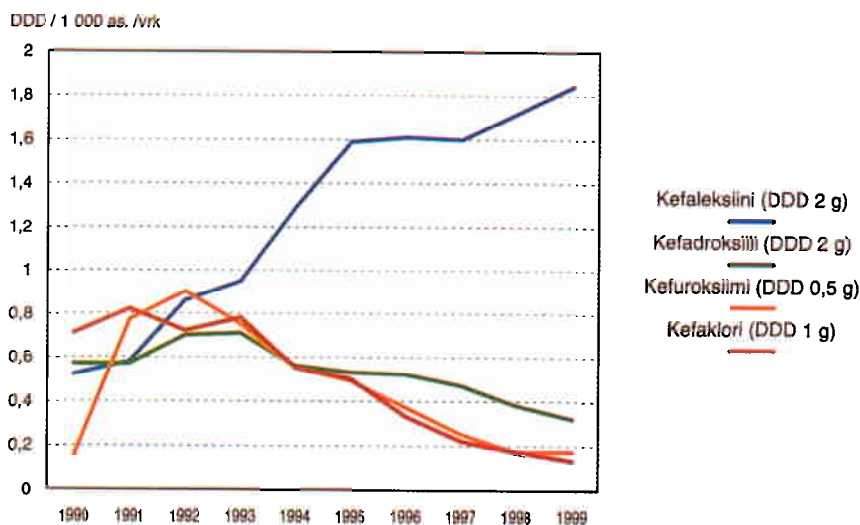
Oraalisista kefalosporiineista ilmoitetut haittavaikutukset vähenevät

Viime vuosikymmenen alkupuolella toisen polven oraalisien kefalosporiinien nopeasti lisääntyvä käyttö näkyi selvästi myös lääkkeiden haittavaikutusrekisteriin tehdyissä ilmoituksissa. Kefakloriin liittyviä seerumitaudin tyyppisiä urtikaria-arthriittireaktioita ilmoitettiin huipuvuosina yli kaksikymmentä tapusta vuodessa. Tämä useiden muidenkin beetalaktaamilääkkeiden yhteydessä harvoin tavattu haitta esiintyy kefaklorilla huomattavasti muita useammin. Toinen haittavaikutusilmoituspiikki johtui kefuroksiimiaksetiilin käytön yhteydessä havaittuista *Cl. difficile* -ripuleista. Samaan aikaan ensimmäisen polven kefalosporiineista saatiin hyvin vähän ilmoituksia, vaikka niiden myynti oli suunnilleen samansuurista (kuvat 1 ja 2).

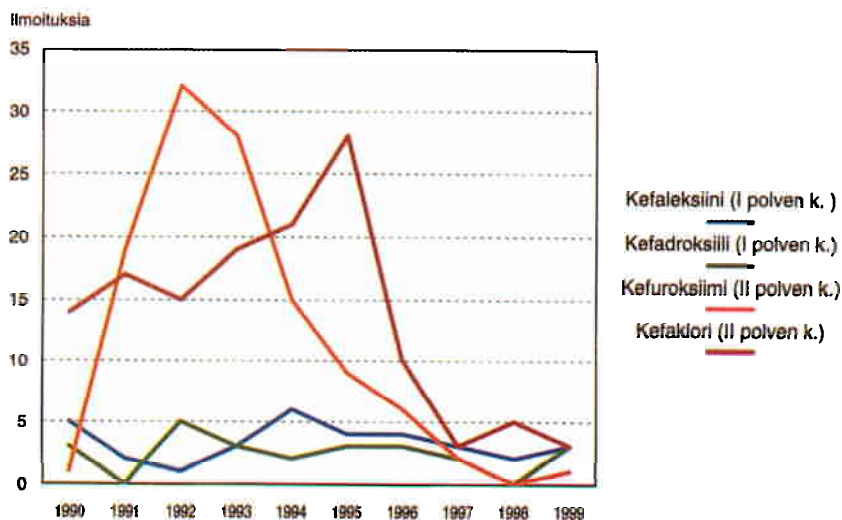
Mikrobilääkkeiden valinnasta ja toisen polven kefalosporiinien haittavaikutuksista käynnistynyt keskustelu käänsi kefuroksiimiaksetiilin käytön laskuun jo vuonna 1993, ja kefaklorin käyttö alkoi vähetä vuotta myöhemmin. Haittavaikutusilmoitusten määrä alkoi laskea kefuroksiimiaksetiilin kohdalla samaan aikaan, mutta kefaklorin osalta ilmoitusmäärän huippu saavutettiin vasta 1995 myynnin oltua jo edellisvuodesta laskussa. Myöhemmistä huippua selittää se, että näiden urtikaria-arthriittireaktioiden saama huomio lisäsi ilmoittamisherkkyyttä. Merkillepantavaa on toisaalta se, että toisen polven kefalosporiinien käytön laskua korvaava kefaleksiinin käytön lisääntyminen ei ole aiheuttanut mainittavaa nousua sitä koskevissa

haittavaikutusilmoituksissa.

Kolmannen polven kefalosporiinien kulutus oli vain 3 % koko kefalosporiiniryhmän kulutuksesta vuonna 1999.



Kuva 1. I ja II polven oraalisien kefalosporiinien kulutus



Kuva 1. I ja II polven oraalisien kefalosporiinien haittavaikutusilmoitukset

Erityisluvista ja määräaikaisista erityisluvista

Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön määräyksessä ”Lääkkeiden määrääminen” (Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön määräyskokoelma 1999:50) todetaan, että Lääkelaitos voi erityisistä sairaanhoidollisista syistä yksittäistapauksissa myöntää luvan luovuttaa kulutukseen sellainen lääkevalmiste, jolla ei ole myyntilupaa. Erityislupavalmisteen määrääminen edellyttää poikkeustapausta, jossa mikään muu hoito ei tule kysymykseen eikä anna toivottua tulosta. Erityislupien myöntäminen perustuu lääkelain 21 §:ään.

Potilas- ja sairaalakohtaiset (tai terveydenhuollon yksikkökohtaiset) erityisluvat poikkeavat selvästi määräaikaisesta erityisluvasta. Potilas- ja sairaalakohtaisen erityislupavalmisteen määrääjän on laadittava lääkemääräyksen lisäksi selvitys niistä erityisistä sairaanhoidollisista syistä, joiden vuoksi erityislupavalmistetta tarvitaan. Lääkärin tulee perustella yksittäinen hoitoratkaisunsa sekä potilas- että lääkevalmistekohtaisesti. Sairaalakäytössä hoitoratkaisu on

perusteltava käyttötarkoituksen tai sairauden ja siihen tarvittavan lääkevalmisteen ominaisuuksien ja saatavuuden perusteella. Erityislupajärjestelmän perusteluna on, että väestössä on yksilöitä, joiden käyttöön on tarkoituksellista hyväksyä sellainenkin lääkevalmiste, jota ei yleisesti voida pitää tarkoituksenmukaisena. Tällaisen erityislupavalmisteen määräämisestä vastuussa olevan lääkärin tulee ottaa huomioon, että kyseisen valmisteen myyntiluvan puuttuminen voi johtua tehon, turvallisuuden tai laadun puutteista, tai käsitys valmisteen lääketieteellisestä arvosta on muuttunut. Lääkelaitoksen suositus erityislupalääkkeen määräämisestä ja kulutuksen luovuttamisesta antaa yksityiskohtaisia toimintaohjeita (TABU 1/97: 36–37).

Määräaikaisten erityislupien luettelon valmiste voidaan luovuttaa kulutukseen reseptillä tai lääketilauksella valmisteen kohdalla mainittuun tarkoitukseen. Tämän luettelon lääkkeillä (pääasiassa antidootteja, hyytymistekijöitä, rokotteita ja mik-

robi- tai loislääkkeitä) on selkeä lääketieteellinen tarve ja arvo, mutta näiden käyttö on kuitenkin niin vähäistä, ettei valmistaja näe mahdolliseksi tuoda tai pitää niitä myyntiluvan piirissä Suomessa. Usein näillä valmisteilla on myyntilupa suuremmissa maissa. Kun korvaava valmiste saa myyntiluvan, niin erityislupallinen valmiste poistetaan luettelosta. Luettelon tarkastuksissa valmisteita voidaan siirtää myös potilas- tai sairaalakohtaisen erityislupien piiriin.

Potilas- ja sairaalakohtaisilla erityisluvilla Lääkelaitos mahdollistaa yksilöllisen ja tarkoituksenmukaisen hoidon, jos siihen on sairaanhoidolliset perusteet. Määräaikaisilla erityisluvilla mahdollistetaan tiettyjen harvinaisten sairauksien tai tilojen asianmukainen hoito välttämättä ja tarpeetonta byrokratiaa. Erityisluvilla myytävien lääkevalmisteiden markkinointi tai muu myynnin edistäminen ei ole sallittua.

Ohessa luettelo lääkevalmisteista, joilla on määräaikainen erityislupa.

Tiedote määräaikaisista erityisluvista 4/2000 Meddelande om temporära specialtillstånd 4/2000

4.5.2000

Luettelo lääkevalmisteista, joilla ei ole lääkelain 21 § 1 momentin tarkoittamaa lupaa, mutta joille Lääkelaitos on myöntänyt määräaikaisen erityisluvan. Lääkevalmiste voidaan luovuttaa kulutukseen reseptillä tai lääketilauksella valmisteen kohdalla mainittuun käyttötarkoitukseen. Kulutukseen luovuttajan (apteekki, sivuapteekki, Sotilasapteekki, sairaala-apteekki, lääketukku kauppa, lääketehtäjä) tulee pitää kirjaa määräaikaisella erityisluvalla toimitetuista lääkevalmisteista. Kirjanpito on säilytettävä 5 vuotta. Valmisteen markkinointi tai muu myynnin edistäminen ei ole sallittua.

Förteckning över läkemedelspreparat som icke har i 21 § 1 mom läkemedelslagen avsett tillstånd men för vilka Läkemedelsverket har beviljat ett temporärt specialtillstånd. Preparat kan expedieras endast mot recept eller beställningen ordinerats för den upptagna indikation. Bok skall föras av apotek, filialapotek, Militärapotek, sjukhusapotek, läkemedelspartiaffär och läkemedelsfabrik över läkemedelspreparat som expedieras mot temporärt specialtillstånd. Anteckningen skall förvaras i 5 år. Marknadsföring och andra försäljningsfrämjande åtgärder är ej tillåtna. →

ACTRAPID MC 100 IU/ml injekt., Novo Nordisk A/S, sianinsuliini/svininsulin Pakkaus/förpackning 10 ml	Maahantuojaja/importör Oriola Oy Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy Lupa voimassa/tillståndet gäller 7.2.2000-31.8.2000
AMYYLINITRIITTI inhalaationeste/inhalationsvätska, Newton Industries, amylinitriitti Pakkaus/förpackning 12 x 0.3 ml	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Myrkytysten spesifinen hoito/Specifik vård vid intoxicationer Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
ANTICHOLIUM 0,4 mg/ml injekt., Dr. Franz Köhler Chemie, fysostigmiinisulfaatti (eseriinisulfaatti) Pakkaus/förpackning 5 ml ja 5 x 5 ml	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj Maahantuojaja/importör Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxicationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
ANTILIRIUM 1 mg/ml injekt., Forest Pharmaceuticals, fysostigmiinisulfaatti (eseriinisulfaatti) Pakkaus/förpackning 12 x 2 ml	Maahantuojaja/importör Meda Oy Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxicationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
ANTIZOL 1 g/ml infuusiokonsentraatti/infusionskoncentrat, Ben Venue Lab., fomepitsoli (4-metyylipyratsoli) Pakkaus/förpackning 1.5 ml	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxicationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
AUNATIV 250 IU/ml injekt., Pharmacia & Upjohn, hepatiitti B immunoglobuliini Pakkaus/förpackning 5 ml	Maahantuojaja/importör SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
BICILLIN-LA 600 000 IU/ml injekt., Wyeth, bentsatiinibentsyylipenisilliini Pakkaus/förpackning 10 x 2 ml	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
COFACT infuusiokuiva-aine/infusionssubstans, Hollannin Punaisen Ristin Veripalvelun Keskuslaboratorio CLB, hyytymistekijä/koagulationsfaktor II, VII, IX, X Pakkaus/förpackning 10 ml ja 20 ml	Maahantuojaja/importör SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000 Vain sairaalakäyttöön. Endast för sjukhusbruk.
CYANOKIT 2.5 g infuusiokuiva-aine/infusionssubstans, Lipha-Le Pressoir Vert, hydroksokobalamiini Pakkaus/förpackning 2 kpl + solv.	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxicationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
DAPSON 50 mg tabl., Weiders Farmasøytiske, dapsoni Pakkaus/förpackning 100 tabl.	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000 Valmiste voidaan luovuttaa kulutukseen seuraavin ehdoin: a) valmiste on määrätty dermatitis herpetiformis -indikaatioon. b) vain iho- ja sukupuolitautilien erikoislääkärien määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon Preparatet kan expedieras under följande villkor: a) preparatet är ordinerat för indikationen Dermatitis herpetiformis b) endast mot recept utfärdade av specialister i hud- och könsjukdomar och i av dem påbörjad eftervård
DE-NOL 120 mg tabl., Yamanouchi, kolloidinen vismuttisubstitraatti Pakkaus/förpackning 40 tabl.	Maahantuojaja/importör Oy Algol Ab Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oy Algol Ab, Oriola Oy, Tamro Oyj Lupa voimassa/tillståndet gäller 3.4.2000-31.8.2000

DIGIBIND 38 mg injektiokuiva-aine /injektionssubstans, Glaxo Wellcome,	digoksiinin IgG-vasta-aineiden Fab-fragmentti
Pakkaus/förpackning 1 kpl	Maahantuojaja/importör Glaxo Wellcome Oy
Käyttötarkoitus/indikation	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxikationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
DIGITALIS ANTIDOTE BM 80 mg injektiokuiva-aine/injektionssubstans, Roche Diagnostics GmbH,	digitalisantitoksiini
Pakkaus/förpackning 6 x 1 kpl	Maahantuojaja/importör Roche Oy
Käyttötarkoitus/indikation	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxikationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
4-DMAP 50 mg/ml injekt., Dr.Franz Köhler Chemie, dimetyyliaminofenoli	
Pakkaus/förpackning 5 x 5 ml	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxikationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
DMPS-Heyl (Dimaval) 50 mg/ml injekt.,Heyl Chem-Pharm Fabrik, dimerkaptopropaanisulfonaatti (unitioli)	
Pakkaus/förpackning 5 x 5 ml	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxikationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
DMSA 200 mg kaps., Apoteket AB, dimerkaptomeripihkahappo (sukkimeeri)	
Pakkaus/förpackning 10 kaps.	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxikationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
ETANOL 99 % infuusiokonsentraatti/infusionskoncentrat, Apoteket AB, etanoli	
Pakkaus/förpackning 10 x 10 ml	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxikationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
FER-IN-SOL 25 mg Fe 2+/ml tipat/droppar, Mead Johnson, ferrosulfaatti	
Pakkaus/förpackning 30 ml ja 50 ml	Maahantuojaja/importör Oy Bristol-Myers Squibb Ab
	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
FIBRINOGEN IMMUNO 1 g infuusiokuiva-aine/infusionssubstans, Immuno AG, fibrinogeeni	
Pakkaus/förpackning 1 kpl + liuotin	Maahantuojaja/importör SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst
	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000 Vain sairaalakäyttöön. Endast för sjukhusbruk.
FIBROGAMMIN 250 U ja 1250 U injektiokuiva-aine/injektionssubstans, Genteon, hyytymistekijä/koagulationsfaktor XIII	
Pakkaus/förpackning 1 kpl + liuotin	Maahantuojaja/importör SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst
	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
HAEMATE 250 IU, 500 IU ja 1000 IU injektiokuiva-aine/injektionssubstans, Centeon, hyytymistekijä /koagulationsfaktor VIII	
Pakkaus/förpackning 1 kpl + liuotin	Maahantuojaja/importör SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst
	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

JAPANESE ENCEPHALITIS VIRUS VACCINE INACTIVATED JE-VAX injektiokuiva-aine/injektionssubstans, Biken, inaktivoituja enkefaliittiviruksia/inaktiverade encefalitvirus	
Pakkaus/förpackning 3 kpl + solv.	Maahantuojaja/importör Kansanterveyslaitos/Folkhälsoinstitutet Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Kansanterveyslaitos/Folkhälsoinstitutet Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
JAPANSK ENCEFALITVACCIN KGCC injekt., Korean Green Cross Corp., inaktivoituja enkefaliittiviruksia/inaktiverade encefalitvirus	
Pakkaus/förpackning 3 x 1 ml	Maahantuojaja/importör Kansanterveyslaitos/Folkhälsoinstitutet Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Kansanterveyslaitos/Folkhälsoinstitutet Lupa voimassa/tillståndet gäller 31.1.2000-31.8.2000
KESKOSTIPPA tipat/droppar, Orion-yhtymä Oyj Orion, foolihappo, syanokobalamiini, retinolipalmiitti, dekstroalfatokoferoli	
Pakkaus/förpackning 18 ml + 2 ml	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
LANOXIN 50 mikrog/ml oraalliuos/oral lösning, Glaxo Wellcome, digoksiini	
Pakkaus/förpackning 60 ml	Maahantuojaja/importör Glaxo Wellcome Oy Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
LENTE MC 40 IU/ml injekt., Novo Nordisk A/S, sian/naudaninsuliini/svin/nötinsulin	
Pakkaus/förpackning 10 ml	Maahantuojaja/importör Oriola Oy Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
LENTE MC 100 IU/ml injekt., Novo Nordisk A/S, sian/naudaninsuliini/svin/nötinsulin	
Pakkaus/förpackning 10 ml	Maahantuojaja/importör Oriola Oy Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy Lupa voimassa/tillståndet gäller 4.5.2000-31.8.2001
MONOTARD MC 40 IU/ml injekt., Novo Nordisk A/S, sianinsuliini/svininsulin	
Pakkaus/förpackning 10 ml	Maahantuojaja/importör Oriola Oy Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
MORPHIN 10 mg/ml sine conservans injekt., Leiras Oy, morfiinihydrokloridi	
Pakkaus/förpackning 5 x 10 ml	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
MUCOMYST 200 mg/ml instillaatio/inhalaationeste, instillation/inhalationsvätska, Tika, asetyylikysteiini	
Pakkaus/förpackning 5 x 10 ml	Maahantuojaja/importör AstraZeneca Oy Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxicationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
NATR. BICARB. ISOTON. 14 mg/ml infuusioneste/infusionsvätska, Orion-Yhtymä Oyj, natriumvetykarbonaatti (natriumbikarbonaatti)	
Pakkaus/förpackning 400 ml	Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
ORAP 4 mg tabl., Janssen-Cilag, pimotsidi	
Pakkaus/förpackning 20 tabl.	Maahantuojaja/importör Janssen-Cilag Oy Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
PARVOLEX 200 mg/ml injekt., Evans Medical, asetyylikysteiini	
Pakkaus/förpackning 10 x 10 ml	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj
Käyttötarkoitus/indikation	Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa Specifik vård vid intoxicationer på hälsovårdens inrättning Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000
PENADUR LA 1.2 milj.IU injektiokuiva-aine/injektionssubstans, Wyeth, bentsatiinibentsyyliipenisilliini	
Pakkaus/förpackning 1 kpl	Maahantuojaja/importör Tamro Oyj Lääketeukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

PROCAINE PENICILLIN. G 3 milj. IU injektiokuiva-aine/injektionssubstans, Biochemie, prokainbentsyylipenisilliini

Pakkaus/förpackning 1 kpl

Maahantuojaja/importör Orion-yhtymä Oy

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

PROTEIN C CONCENTRATE (HUMAN) injektio/infusiokuiva-aine, injektions/infusionssubstans, Immuno AG, proteiini C

Pakkaus/förpackning 1 kpl + solv.

Maahantuojaja/importör SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

Valmiste voidaan luovuttaa kulutukseen vain seuraavin ehdoin: Valmistetta saa käyttää vain sairaalassa. Ennen hoidon aloittamista on konsultoitava SPR Veripalvelun lääkäreitä.

Preparatet kan expedieras under följande villkor: Endast för sjukhusbruk. Innan vården påbörjas måste man konsultera FRK Blodtjänstens läkare.

SEMAP 20 mg tabl., Janssen-Cilag, penfluridoli

Pakkaus/förpackning 12 tabl.

Maahantuojaja/importör Janssen-Cilag Oy

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

Valmiste voidaan luovuttaa kulutukseen seuraavin ehdoin: Vain psykiatrian ja hermo- ja mielitautilien erikoislääkäreiden määräyksellä ja heidän aloittamaansa jatkohoitoon sekä käytettäväksi mielisairaalaisissa ja mielenterveystoimistoissa sekä näiden valvomassa avohoidossa.

Preparatet kan expedieras under följande villkor: Endast mot recept utfärdade av specialister i psykiatri och nerv- och sinnessjukdomar och i av dem påbörjad eftervård samt för användning i sinnessjukhus och mentaltvårdsbyråer samt i av dem övervakad öppenvård.

TESTOVIRON-DEPOT 250 mg/ml injekt., Schering, testosteronienantaatti

Pakkaus/förpackning 3 x 1 ml

Maahantuojaja/importör Schering Oy

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

Valmiste voidaan luovuttaa kulutukseen seuraavin ehdoin: Valmiste on määrätty a) miesten hypo- tai hypergonadotropiisen hypogonadismien korvaushoitoon b) naisten pitkälle edenneen rintasyövän palliativiseen hoitoon

Preparatet kan expedieras under följande villkor: Preparatet är ordinerat för a) substitutionsbehandling vid manlig hypo- eller hypergonadotrop hypogonadism b) för palliativ behandling vid mammacancer i framskridet stadium hos kvinnor

TICLID 250 mg tabl., Sanofi Winthrop, tiklodipiinihydrokloridi

Pakkaus/förpackning 30 tabl. ja 100 tabl.

Maahantuojaja/importör Oy Sanofi Winthrop Ab

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

Valmiste voidaan luovuttaa kulutukseen seuraavin ehdoin: Vain kardiologian toimialalla työskentelevien lääkäreiden määräyksellä koronaaristentin asennuksen jälkeiseen antitromboottiseen hoitoon.

Preparatet kan expedieras under följande villkor: Endast mot recept utfärdade av läkare på kardiologiska enheter vid följande indikation anti-trombocytbehandling efter inläggning av koronarstent.

TOXOGONIN 250 mg/ml injekt., Merck, obidoksiimikloridi

Pakkaus/förpackning 5 x 1 ml

Maahantuojaja/importör Merck Oy

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj

Käyttötarkoitus/indikation

Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa

Specifik vård vid intoxicationer på hälsovårdens inrättning

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

VARICELLA ZOSTER IMMUNOGLOBULINE 100 IU/ml injekt., Hollannin Punaisen Ristin Veripalvelun Keskuslaboratorio CLB

Pakkaus/förpackning 2 ml

Maahantuojaja/importör SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär SPR Veripalvelu/FRK Blodtjänst

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

VERMOX 100 mg tabl., Janssen-Cilag, mebendatsoli

Pakkaus/förpackning 6 tabl.

Maahantuojaja/importör Janssen-Cilag Oy

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Oriola Oy

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

VIBERATAB 100 mg infusiokuiva-aine/infusionssubstans, TAB/Therapeutic Antibodies, kyykkärmeen myrkyn IgG-vasta-aineiden Fab-fragmentti

Pakkaus/förpackning 2 kpl + solv.

Maahantuojaja/importör Tamro Oyj

Lääketukkukauppa/läkemedelspartiaffär Tamro Oyj

Käyttötarkoitus/indikation

Myrkytysten spesifinen hoito terveydenhuollon laitoksessa

Specifik vård vid intoxicationer på hälsovårdens inrättning

Lupa voimassa/tillståndet gäller 1.9.1999-31.8.2000

Vaikuttavat aineet rohdosvalmisteissa

Lääkelain 21§:n 2 momentin mukaan rohdosvalmisteiden vaikuttava ainesosa tai vaikuttavat ainesosat ovat peräisin kasvi- tai eläinkunnasta, bakteereista tai kivennäisaineista. Lääkelaitoksen määräyksessä 'Lääkevalmisteen myyntiluvan hakeminen ja ylläpitäminen' tarkennetaan vielä, että rohdosvalmisteiksi ei yleensä katsota kemiallisesti määriteltyjä kasvi- tai eläinmateriaalista eristettyjä yhdisteitä tai puhdistettuja aineita tai niiden yhdistelmiä. Euroopan lääkearviointiviraston (EMA) alaisen rohdosvalmistetyöryhmän (*Herbal Medicinal Products Working Party*) määritelmien mukaan kasvirohdoksen (*Herbal Drug*) tai siitä valmistetun vastaavan kasvirohdostuotteen (*Herbal Drug Preparation*) katsotaan olevan kokonaisuudessaan yksi vaikuttava aine, olipa terapeuttisen vaikutuksen aikaansaava yhdiste tai yhdisteryhmä tunnettu tai tuntematon.

Euroopan farmakopea

Euroopan farmakopeassa (*Ph. Eur.*) ovat sen alusta eli vuodesta 1964 alkaen olleet mukana myös kasvirohdokset. Siellä on sekä rohdosvalmisteiden yleismonografioita (mm. uutteen, tinktuurat ja rohdosteet) että kasvirohdosten ja kasvirohdostuotteiden monografioita. Monografioita on yhteensä noin 120 ja valmisteluohjelmassa huomattava määrä.

Viime vuosina toiminta rohdosalueella on lisääntynyt. Tähän ovat vaikuttaneet sekä tavoite laatia yhtenäisiä laatuvaatimuksia rohdosvalmisteiden turvallisemman käytön perustaksi että lisääntynyt kiinnostus rohdosvalmisteisiin Euroopassa.

Erilaisten tekijöiden vaikutus vaikuttavan aineen laatuun

Lähtömateriaalina käytettävän kasvirohdoksen laatu on tärkein tekijä valmiin rohdosvalmisteen kannalta. On selvää, että luonnonmateriaalin laatuun vaikuttavat hyvin monet eri tekijät. Kasvupaikalla, sääolosuhteilla, kasvin käsittelyllä kasvuaikana ja sadonkorjuun jälkeen sekä säilytysolosuhteilla on merkitystä kasvimateriaalin laatuun. Rohdosmateriaalin virheellisen identifioinnin mahdollisuuteen tulee kiinnittää erityistä huomiota. Virheellinen lähtömateriaali on aika ajoin aiheuttanut maailmalla eri asteisia myrkytyksiä. Myös monenlaiset epäpuhtaudet lähtömateriaalissa (mm. kaikenlainen vieras materiaali yleensä, kasvinsuojeluaineet, raskasmetallit, mikrobit ja mykotoksiinit) voivat aiheuttaa ongelmia.

Kasvirohdoksesta valmistetut vastaavat kasvirohdostuotteet voivat olla hienonnettuja tai jauhettuja kasvirohdoksia sellaisenaan, uutteenä, tinktuuroita, haihtuvia öljyjä, puristemehuja jne. Kasvirohdostuotteiden valmistusvaiheet sisältävät fraktiointi-, puhdistus- ja konsentroidinvaiheita. Apuaineina kasvirohdostuotteissa voi olla esimerkiksi liuottimia, laimennukseen käytettyjä aineita sekä säilytysaineita.

Monet eri tekijät vaikuttavat myös kasvirohdostuotteen laatuun. Erityisesti lähtöaineena käytettävällä kasvimateriaalilla sekä uuttoliuottimen, valmistusprosessin sekä rohdoksen ja uutteen välisen suhteen valinnalla on suuri merkitys valmistettavaan tuotteeseen. Jotta lopputuotteen tasalaatuisuus erästä toi-

seen voidaan riittävässä määrin varmistaa, tulee rohdosvalmisteen vaikuttavan aineen olla vakioitu.

Vakioitu vaikuttava aine

Vaikuttavan aineen vakioinnilla tarkoitetaan kasvirohdostuotteen sisältämän tunnetun terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavan yhdisteen tai yhdisteryhmän säätämistä määrällisyyteen apuaineita lisäämällä tai kasvirohdos- tai kasvirohdostuotteenä sekoittamalla (*standardisation*). Vakiointitermiä käytetään toisaalta kuvaamaan myös kaikkia niitä toimenpiteitä, joita tehdään valmistusprosessin ja laadunvarmistustoimenpiteiden aikana toistettavan laadun aikaansaamiseksi.

Vakioinnissa käytetään hyväksi merkkiaineilla tehtäviä pitoisuusmäärittämiä. Merkkiaineella tarkoitetaan kemiallisesti määriteltyä kasvirohdoksen sisältämää yhdistettä tai yhdisteryhmää, joka on kiinnostava laadunvarmistustarkoituksessa riippumatta siitä onko yhdiste tai yhdisteryhmä terapeuttisen vaikutuksen aikaansaava vai ei. Myös muiden vaikuttavan aineen sisältämien yhdisteiden suhteellisten osuuksien pysyminen riittävässä määrin toistettavana erästä toiseen tulee osoittaa erilaisin analyysimenetelmin.

Jos terapeuttisen vaikutuksen aikaansaava yhdiste tai yhdisteryhmä on tunnettu, edellytetään vakioinnissa merkkiaineenpitoisuuden hyväksymisrajojen asettamista kapealle alueelle. Mikäli terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteitä tai yhdisteryhmiä ei tarkkaan tunneta, tulee vakiointi suorittaa perustellen

valitun merkkiaineen suhteen. Lisäksi merkkiaineepitoisuudelle asetetut hyväksymisrajat tulee perustella.

Vaikuttavan aineen merkitsemisen rohdosvalmisteissa

Vaikka rohdosvalmisteen vaikuttavan aineen vakiointi suoritetaan asianmukaisesti, eivät samaa kasvirohdosta lähtömateriaalina sisältävät kasvirohdostuotteet ole välttämättä juuri koskaan keskenään samanlaisia. Tästä seuraa, etteivät myöskään niistä valmistetut rohdosvalmisteet ole keskenään samanlaisia ja siksi rohdosvalmisteiden vertaileminen on hankalaa.

Mikäli terapeuttisen vaikutuksen aikaansaava yhdiste tai yhdisteryhmä on tunnettu, asia on poikkeuksellinen. Tällöin vaikutuksen aikaansaavan yhdisteen tai yhdisteryhmän pitoisuus on oleellisin ja valmisteita voidaan verrata toisiinsa vertailemalla keskenään edellä mainittuja pitoisuuksia. Tällöin pitoisuus merkitään myös rohdosvalmisteen kauppanimen yhteyteen (esim. 1a ja 1b).

Hankaluuksia sen sijaan syntyy jo silloin, kun täyttä varmuutta terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavasta yhdisteestä tai yhdisteryhmästä ei ole tai erityisesti silloin, jos siitä ei ole mitään tietoa. Jos terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavasta yhdisteestä tai yhdisteryhmästä ollaan lähes yksimielisiä, merkitään tämän valmisteen vakioinnissa merkkiaineena käytetyn yhdisteen tai yhdisteryhmän pitoisuus valmisteissa vaikuttavan aineen tietoihin koostumusmerkinnöissä, mutta ei valmisteen kauppanimen yhteyteen (esimerkki 2). Sen sijaan, jos terapeuttisen vaikutuksen aikaansaavan yhdisteen tai yhdisteryhmän osalta ei tietoja ole tai ne ovat hyvin ristiriitaisia, käytetään valmisteen vakioinnissa perustellen valittua merkkiainetta, mutta merkkiaineen pitoisuutta ei merkitä koostumustietoihin (esim. 3a ja 3b). Tällöin on tyytyminen valmistuksessa käytetyn lähtörohdoksen määrien vertailuun eri valmisteissa. Lopputuotteen valmistukseen käytetyn lähtörohdoksen määrä voidaan laskea vaikuttavan aineen merkinnän sisältämää suhdelukua apuna käyttäen (esimerkit 1–3).

Yllä mainituista monista tekijöistä johtuen, yhtenäistä tapaa rohdos-

valmisteiden vaikuttavien aineiden merkitsemiselle ei ole ollut mahdollista kehittää. Tämä vaikeuttaa rohdosvalmisteiden keskinäistä vertailua. Tällä hetkellä käytössä olevilla merkitsemistavoilla on pyritty vähentämään harhaanjohtavaa merkitsemistä ja sitä kautta myös harhaanjohtavaa markkinointia.

Esimerkkejä rohdosvalmisteen myyntipäällysmarkkinointista

Esimerkki 1a.

AAAAA 50 mg depotkapselit
1 depotkaps.: Aesculi hippocastani sem. extr. sicc. (5:1) 300 mg respond. aescin. 50 mg

Yksi depotkapseli sisältää hevoskastanjan siemenistä valmistettua kuivautetta (5:1) 300 mg. Yhden uuteosan valmistukseen on käytetty viisinkertainen määrä lähtörohdosta. 300 mg uutetta vastaa 50 mg triterpeeniglykosideja eskiiniksi lasketuna.

Esimerkki 1b.

BBBBB 20 mg enterotabletit
1 enterotabl.: Aesculi hippocastani sem. extr. spir. spiss. (5,0-6,1:1) 63-90 mg respond. aescin. 20 mg

Yhden enterotabletin valmistukseen on käytetty hevoskastanjan siemenistä valmistettua sakeaa etanoliuutetta (5,0-6,1:1) 63–90 mg. Lähtörohdosta yhden uuteosan valmistukseen on käytetty 384,3–450 mg. Tämä määrä uutetta vastaa 20 mg triterpeeniglykosideja eskiiniksi lasketuna.

Esimerkki 2.

CCCCC kalvopäällysteiset tabletit
1 tabl.: Panax ginseng rad. extr. sicc. (1,5:1) 200 mg respond. tot. ginsenosid. 8 mg

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää ginsengjuuresta valmistettua kuivautetta (1,5:1) 200 mg. Yhden uuteosan valmistukseen on käytetty puolitoista kertainen määrä lähtörohdosta. Kokonaisginsenosidipitoisuus yhden tabletin sisältämässä 200 mg määrässä uutetta on 8 mg.

Esimerkki 3a.

DDDDD tabletit

1 tabl.: Echinaceae purpureae herba et radix extr. sicc. 6,2 mg respond. echinaceae purpureae herba extr. fl. (1:10,6) 380 mg et echinaceae purpureae radix extr. fl. (1:10,1) 20 mg

Yksi tabletti sisältää punahatun versosta ja juuresta valmistettua kuivautetta 6,2 mg. Tämän kuivautteen valmistukseen on käytetty kahhta nesteuutetta, versosta valmistettua 380 mg ja juuresta valmistettua 20 mg. Versorohdosta on käytetty n. 35,85 mg ja juurirohdosta n. 1,98 mg tablettia kohden.

Esimerkki 3b.

EEEEE yrttipikateet

1 g: Echinaceae purpureae herba succ. sicc. (31,5-53,6:1) 84,9 mg

Yksi gramma yrttipikateetä sisältää punahatun versosta valmistettua kuivattua puristemehua 84,9 mg. Tämän kuivatun puristemehumäärän valmistukseen on käytetty 2,7-4,5 g lähtörohdosta.

Kirjallisuutta

Final Proposals for revision of the Note for guidance on quality of herbal remedies (EMA/HMPWG/9/99)

Busse, W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Information Journal* 2000; 34: 15-23

Bauer, R. Quality criteria and standardization of phytopharmaceuticals: Can acceptable drug standards be achieved? *Drug Information Journal* 1998; 32: 101-110

Lang, F. and Stumpf, H. Considerations on future pharmacopoeial monographs for plant extracts. *Pharmeuropa* 1999; 11: 268-275

Helliwell K. Pharmacopoeial monographs for plant extracts. *Pharmeuropa* 1999; 11: 586-589

Magneettitutkimukset ja niiden turvallisuus

Säteilyturvakeskus on tehnyt Lääkelaitoksen tilauksesta laajan selvityksen Suomessa käytössä olevista magneettikuvauslaitteista ja niiden käytön turvallisuuteen liittyvistä seikoista. Selvityksessä mm. kartoitettiin magneettikuvausyksiköissä sattuneita vaara- ja vahinkotilanteita sekä arvioitiin työntekijöiden altistumista staattiselle magneettikentälle. Loppuraportti on nyt ilmestynyt Lääkelaitoksen julkaisusarjassa. Tässä artikkelissa esitetään eräitä keskeisiä tuloksia raportista.

Magneettikuvaus on lääketieteellinen kuvantamismenetelmä, jolla voidaan muodostaa leikekuvia ihmiskehosta. Magneettikuvauksessa käytetään kolmea erityyppistä magneettikenttää:

- staattista kenttää, jonka voimakkuus on laitteesta riippuen 0,2–1,5T
- hitaasti muuttuvia magneettikenttiä eli gradientteja
- radiotaajuista magneettikenttää. Staattinen kenttä vaikuttaa koko ajan, mutta muut kentät vain silloin kun kuvausprosessi on käynnissä. Tutkimusten mukaan alle 2 T staattisilla magneettikentillä ei ole fysiologisia haittoja (2). Muuttuvat magneettikentät voivat aiheuttaa lihas- ja hermosolujen stimulaatiota ja näiden välttämiseksi magneettikuvauslaitteissa käytettävien kenttien muutosnopeuksille ja voimakkuuksille on asetettu rajoituksia. Radiotaajuudesta kenttä absorboituu lämpöä kehoon ja liiallisen lämmön nousun välttämiseksi on tälle lämmön siirtymiselle asetettu rajoituksia (1,3)

Magneettikuvauslaitteiden turvallisuus

Magneettikuvaus on suhteellisen uusi tutkimusmenetelmä; ensimmäinen kuvauslaite otettiin Suomessa käyttöön 1984. Nykyään laitteita on

jo yli 40 ja niillä tehtiin vuonna 1997 yli 74 000 tutkimusta.

Magneettikuvauslaitteiden aiheuttamat riskit ja vaaratilanteet liittyvät lähinnä niiden aiheuttamaan voimakkaaseen magneettiseen vetovoimaan. Nämä riskit voidaan jakaa kahteen ryhmään.

Toisen ryhmän muodostavat ns. implantit eli kehon sisäiset istutukset. Voimakas magneettikenttä voi häiritä esimerkiksi sydäntahdistimen toimintaa. Siksi henkilöitä, joilla on sydäntahdistin, ei saa päästää alueelle, jossa magneettikentän voimakkuus on yli 0,5 mT. Jos implantissa, kuten insuliinipumpussa tai verisuoniklipissä on ferromagneettisia osia, ne voivat kiertyä tai repeytyä irti magneettikentän vaikutuksesta. Nykyisin monet implantit ovat sellaisia, että niistä ei ole vaaraa magneettitutkimuksessa, mutta tämä seikka on aina varmistettava ennen tutkimuksen tekoa. Selvityksen mukaan Suomessa ei ole sattunut implanttien aiheuttamia onnettomuuksia tai vahinkoja, vaikka muutaman kerran magneettitutkimus on tehty tietämättä, että potilaalla on kehossaan jokin implantti.

Toisen ryhmän muodostavat metallia sisältävät arkipäiväiset esineet paperiliittimistä potilasvuoteisiin. Joutuessaan magneettikenttään nä-

mä esineet lentävät kiihtyvällä nopeudella kohti magneetin keskustaa. Pienet lentävät esineet ovat vaarallisia, jos ne ovat teräviä ja ihmiseen osuessaan ne voivat viiltää haavoja. Raskaat esineet voivat vaurioittaa kuvauslaitetta ja ruhjoa ihmisiä syöksyessään kovalla voimalla kohti magneettia. Selvityksen mukaan



Julkaisu on PDF-muodossa Lääkelaitoksen kotisivulla kohdassa - Julkaisut - Laitejulkaisut. Painetun julkaisun voi tilata TLT-yksiköstä, puh. (09) 4733 4242.

Suomessa suurimmassa osassa magneettikuvauslaitteiden käyttöpaikkoja magneettiin on lennähtänyt pikusesineitä, kuten avaimia, kyniä, saksia jopa nauloja, mutta ne eivät ole aiheuttaneet henkilövahinkoja. Lieviä henkilövahinkoja on kuitenkin sattunut kahdelle huoltomiehelle, kun jokin raskaampi kappale on tempautunut irti käsistä ja aiheuttanut ruhjeita. Toisinaan kuvaushuoneeseen on myös epähuomiossa yritetty viedä sellaista vuodetta tai tippatelinettä, jota magneetti vetää puoleensa, mutta nämä vaaratilanteet on havaittu ajoissa.

Potilaiden kuvaamat haitat

Magneettitutkimuksen aikana potilaaseen kohdistuu staattisen magneettikentän lisäksi myös radiotaajuinen kenttä sekä suhteellisen hitaasti muuttuvat magneettikentät eli gradientit.

Radiotaajuisesta kentästä siirtyy energiaa lämpönä tutkittavan henkilön kehoon, ja tämä voi aiheuttaa kuumotuksen tunnetta. Lämmöntunne voi paikallistua johonkin kehon osaan tai se voi olla yleistä koko kehossa tuntuva lämpöä ja sen aiheuttamaa hikoilua. Yleistä lämmöntunnetta esiintyy useammin kuin paikallista kuumotusta, mutta vain harvoin niin voimakkaana, että se oli potilaalle rasittavaa. Jotkut potilaat ovat tunteneet kuumotusta metallisia klipsejä tai luunauloja ympäroivissä kudoksissa.

Hitaasti muuttuvat gradienttikentät voivat aiheuttaa lievää hermo- ja lihassolujen stimulaatioita,

jotka tuntuvat lihasvärinä tai kihelmöintinä. Selvityksen vastauksissa joka toinen käyttöpaikka ilmoitti tällaisia tuntemuksia esiintyneen potilailla muutamia kertoja vuodessa. Vastauksissa, joissa mainittiin lihasvärinä esiintyneen useammin, kuten 20 kertaa vuosittain, arveltiin että osaan on syynä potilaiden kokemana jännitys, ei magneettitutkimus sinällään.

Työntekijöiden altistus

Henkilökunta altistuu käytännössä vain magneettikuvauslaitteen ulkopuolelle ulottuvalle staattiselle hajakentälle, koska radiotaajuinen kenttä ja gradienttikentät ovat käytössä vain kuvauksen aikana, jolloin henkilökunta ei normaalisti ole kuvaushuoneessa. Työntekijöiden magneettikenttäaltistus koostuu lyhyistä jaksoista, kun potilasta asetellaan tukimusta varten.

Työntekijöiden altistuksen arvioimiseksi mitattiin yhdeksän magneettikuvauslaitteen staattisen hajakentän voimakkuus. Tulosten perusteella suurin hetkellinen altistus kohdistuu käsiin, jos niitä pidetään aivan magneetin suuaukossa, ja se on 180–700 mT laitetyypistä riippuen. Vartaloon kohdistuva magneettikenttä kuvauslaitteiden vieressä vaihtelee välillä 40–200 mT. Säätyhuoneissa, joissa työskentely vie suurimman osa työpäivästä, magneettikenttä ei juurikaan poikkea maan magneettikentästä. Työntekijöiden altistus on huomattavasti alle sallittujen enimmäisarvojen, jotka ovat raajoille lyhytaikaisena altis-

tuksena 5T ja koko vartalolle työpäivän keskiarvona 200 mT (2).

Mitä tulevaisuudessa?

Magneettikuvauslaitteiden lukumäärä kasvaa voimakkaasti sekä Suomessa että muualla maailmassa. Myös niiden tekniikka kehittyy nopeasti. Markkinoille tulee magneettikentältään yhä voimakkaampia laitteita ja uusia kuvaustekniikoita kehitetään. Tutkimuskäytössä on jo toimenpideradiologiaan kehitettyjä laitteita, ja on odotettavissa niiden tulevaan kliiniseen käyttöön lähivuosina.

Kirjallisuutta

1. International Electrotechnical Commission (IEC) 601-2-33. International standard. Medical electrical equipment - Part 2: particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis. First edition 1995.
2. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) Guidelines. Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. Health Physics 1994;66(1):100-106.
3. International Non-Ionizing Radiation Committee of the International Radiation Protection Association (IRPA/INIRC) Guidelines. Protection of the patient undergoing a magnetic resonance examination. Health Physics 1991;61(6):923-928.

Kaikuja neljänestä kansainvälisestä sairaala-infektiokonferenssista

Atlantassa pidettiin maaliskuun alussa "4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections". Atlantassa sijaitsee CDC (Centers for Disease Control and Prevention), sairaalainfektioalan johtava tutkimuskeskus maailmassa, ja tästä syystä Atlanta on itsestään selvä sairaalainfektiokokouksen pitopaikka. Ensimmäinen kokous järjestettiin jo vuonna 1970, jolloin Suomesta ei tiettävästi ollut osallistujia. Vuonna 1980 mukana oli vain yksi suomalainen, mutta myöhemmissä kokouksissa suomalaisia oli mukana jo useita, tässäkin kokouksessa parikymmentä asiantuntijaa. Kaikkiin kokouksissa oli 2 300 osallistujaa.

Kertakäyttötarvikkeiden uudelleenkäyttö

Tämän hetken kuuma aihe kaikkialla maailmassa on kertakäyttötarvikkeiden uudelleenkäyttö. Uudelleenkäyttöä tapahtuu myös Suomessa ja Skandinaviassa, erityisesti suurissa sairaaloissa.

Kertakäyttötutustuotteiden materiaalin parantuminen, infektioiden tai muiden ongelmien esiintymättömyys niitä uudelleen käytettäessä ja taloudelliset seikat ovat johtaneet siihen, että alun perin kertakäyttöisiksi tarkoitettuja tuotteita on ryhdytty käyttämään useampaan kertaan. FDA (The Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health), on antanut kertakäyttötutustuotteiden kunnostusta ja uudelleenkäyttöä koskevat ohjeet. Ohje on internetissä osoitteessa www.fda.gov/cdrh/reuse/singleuse.html.

Kertakäyttötutustuotteet jaetaan niiden käyttöön sisältyvän riskin mu-

kaan kolmeen luokkaan (korkea, kohtalainen tai matala riski). Kertakäyttöisten tarvikkeiden uudelleen-kunnostusta ja käyttöä ei kielletä, mutta se vaatii aina riskien arvioinnin. Riskianalyysin suorittamisesta ja tuotteiden luokittelusta em. riskiluokkiin on internetissä ohjeluoannos kommentoitavana osoitteessa www.fda.gov/cdrh/reuse/1156.pdf. Ohjeessa esitetään vuokaavio, jonka avulla voidaan selvittää tuotteen riskiluokka. Lisäksi on annettu esimerkkejä tuotteiden luokittelumiseksi. Liitteenä on lista uudelleen kunnostetuista kertakäyttötutustuotteista, niiden riskiluokista ja siitä, millaisia selvityksiä tarvitaan näitä tuotteita uudelleen kunnostettaessa. FDA:n ehdottaman tulkinnan mukaan kertakäyttötutustuotteiden uudelleen-kunnostaja rinnastetaan valmistajaan, vaikka kunnostaja olisi terveydenhuollon yksikkö. Erityisesti korkeimman riskin luokkaa tullaan valvomaan tarkasti.

Kertakäyttötutustuotteiden uudelleen-käytön puolesta puhui professori Franz Daschner Freiburgista, jossa sekä ympäristökysymykset että tarvikkeiden uudelleen-kunnostus ja -käyttö on yleistä, mutta myös hyvin tutkittua ja valvottua. Kertakäyttötutustuotteiden uudelleen-käytön vastustajana esiintyi Michele Pearson CDC:sta. Myös EU:n komissiolta odotellaan lähitulevaisuudessa kannanottoa asiaan.

Lääkelaitos on ollut mukana vuonna 1998 yhteispohjoismaisessa tutkimuksessa, jossa selvitettiin steriilien kertakäyttötutustuotteiden uudelleen-käytön yleisyyttä eri Pohjoismaissa. Tämän tutkimuksen jälkeen kertakäyttötarvikkeiden käyttö Suomessa on vähentynyt, koska osassa tapauksista uudelleen-käyttö todettiin taloudellisesti kannattamatto-

maksi, toisissa tapauksissa riskianalyysejä ei ollut kunnollisesti tehty ja juridinen vastuu pelotti.

Kanadassa kertakäyttötutustuotteiden uudelleen-käytön on todettu lisääntyneen leikkaussaleissa 32 %:sta (vuonna 1994) 70 %:iin (vuonna 1998). Hemodialyysiin liittyvä kertakäyttötutustuotteiden uudelleen-käyttö on lisääntynyt 18 %:sta (vuonna 1976) yli 80 %:iin (vuonna 1997). Pyrogeenireaktiot eivät uudelleen-käytössä olleet kuitenkaan lisääntyneet: vuonna 1986 niiden esiintyvyyttä oli 2.4 %, 1988 3.3 % ja 1996 1.5 %.

Kertakäyttöisiä sydänkatetrejä uudelleen käytettäessä kuumereaktioiden oli todettu jonkin verran lisääntyneen. Jakobsonin (1982) tutkimuksessa niitä esiintyi 2.5 %:ssa uusia katetrejä käytettäessä, uudelleen käytön yhteydessä luku oli 4.0 %, Frankin (1988) suorittamassa tutkimuksessa vastaavat luvut olivat 4.4 % ja 6 %. Kummassakaan tapauksessa ero reaktioiden esiintymisessä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä.

Brasiliassa, jossa uudelleen-käyttö on taloudellisista syistä johtuen liki pakollista, oli vuosina 1997–1999 tehty mielenkiintoinen tutkimus, jossa seurattiin pyrogeenisia reaktioita ja endotoksiinireaktioita 2855 sydänkatetripotilaalla. Alussa pyrogeenireaktioita esiintyi uudelleen-käytön yhteydessä runsaasti, mutta syyksi todettiin, että käytetyn huuhteluveden endotoksiinitaso oli huomattavan korkea. Kun huuhteluveden laatu saatiin parannetuksi, pyrogeenisten reaktioiden esiintyminen väheni puolivuositain seuraavasti: 17.8%–15.2 %–4.0 %–0.5 %. Uusiin katetereihin verrattuna pyrogeenisten reaktioiden esiintyminen oli lievästi, mutta ei tilastollisesti

merkitsevästi lisääntynyt, kunhan katetreja ei kunnostettu ja käytetty uudelleen yli kymmentä kertaa.

Käsien desinfektio

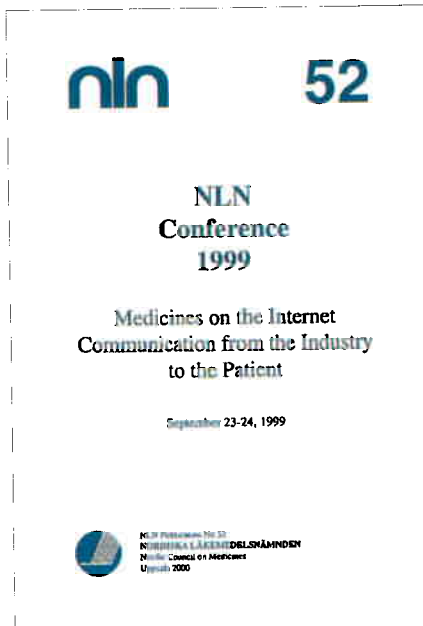
Käsihygieniapuolelta kuuluu kum-mia: amerikkalaiset ovat vihdoin-kin, yli kahdenkymmenen vuoden viiveen jälkeen, havahtuneet huo-maamaan alkoholivalmisteiden hy-vät puolet käsien desinfektiossa. Tä-hän saakka alkoholivalmisteilla ta-pahtuvaa käsien desinfektiota on harjoitettu pääasiassa vain Euroo-passa, mutta nyt läpimurto on ta-pahtunut myös USA:ssa. Osavaikut-timena on desinfektion nopeus ver-rattuna aikaisemmin suosittuun kä-sien pesuun saippualla ja vedellä. Tästä syystä myös komplianssi, eli desinfektion suorittaminen aina sil-loin, kun käsihygienia on tarpeen, paranee. Näin ainakin teoriassa, koska henkilökunta ei kuitenkaan desinfioi käsiään niin usein kuin pitäisi. Syyt tähän ovat monet, eivätkä amerikkalaisetkaan ole pystyneet selvittämään, miten asiaan saataisiin parannus. Pittet'in esityksen mu-kaan tähän on kaksi selvää syytä; kiire ja henkilökunnan työkuormi-tus. Työympäristön suurentunut in-fektioriskikään (esim. tehohoito-osasto) ei näytä vaikuttavan silloin, kun henkilökunta ei ehdi (tai ei jos-tain syystä välitä?) desinfioida käsi-ään niin usein kuin pitäisi.

Atlantan konferenssi oli laaja katsaus sairaalainfektioiden nykyti-laan. Ongelmia on, ratkaisujakin, mutta työtä tuntuu joka tapauksessa riittävän sekä Atlantin takana että yhdistyneessä Euroopassakin.

Promatsiinin (Sparine) määräämiseen varovaisuutta

Professori Erkki Vuori kirjoitti hiljan Suomen Lääkärilehden 19/2000 Lää-keinfo-palstalla promatsiinin lisääntyneestä osuudesta myrkytyskuolemien aiheuttajana. Lähes 80 % viime vuoden promatsiinimyrkytykseen kuolleista oli alkoholisteja. Alkoholien väärinkäyttäjille bentsodiatsepiinien sijasta mää-rätty promatsiini voi aiheuttaa ikäviä yllätyksiä, koska se on yliannoksina huomattavan toksinen toisin kuin bentsodiatsepiinit.

Yliannostelun mahdollisuutta lisää se, että promatsiinia on kaupan aino-astaan sadan tabletin pakkauksissa. Lääkkeiden määräämisestä ja toimitta-misesta annetut määräykset sallivat kuitenkin tällaisissa tapauksissa sen, et-tä resepti kirjoitetaan pienemmälle määrälle (esim. 20 tablettia), ja pakkaus jaetaan sen mukaisesti apteekissa.



Syksyllä 1999 Pohjoismainen Lääkelau-takunta (NLN) järjesti kokouksen, jossa teemana oli lääkeinformaatio Interne-tissä. Kongressin esityksistä on koottu julkaisu NLN:n nro 52 **Medicines on Internet, Communication from the Industry to the Patient**. Julkaisua voi tilata NLN:n sihteeristöstä, faksilla 990 46 18 10 58 08 tai sähkö-postilla nl@nl.se. Kirja maksaa 300 Ruotsin kruunua (+ arvonlisävero).

Rokotteiden ja verestä peräisin olevien lääkevalmisteiden eräkohtainen valvonta

Eräkohtainen tarkastusmenettely on tärkeä osa rokotteiden ja verestä peräisin olevien lääkevalmisteiden laadun, tehon ja turvallisuuden valvontaa. Euroopan talousalueen (ETA) jäsenvaltiot noudattavat yhteisiä ohjeita, joiden mukaan lääke-erät hyväksytään virallisesti kaikissa jäsenvaltioissa.

Euroopan unionin direktiivit antavat ETA:n jäsenvaltioille mahdollisuuden valvoa tarvittaessa immunologisia tai ihmisverestä peräisin olevia lääkevalmisteita eräkohtaisesti ennen kauppaa tuontia. Valvonta voidaan toteuttaa joko valmistajan toimittaman erädokumentaation perusteella ja/tai tutkimalla valmistajan toimittamat näytteet. Näytteet tutkitaan viranomaislaboratoriossa tai viranomaisen nimeämässä muussa riippumattomassa laboratoriossa, OMC-laboratoriossa (*Official Medicines Control Laboratory*).

Virallinen kaikissa jäsenmaissa hyväksyttävä erän vapauttamistodistus (*EU Official control authority batch release certificate*) annetaan yhteisesti sovittujen menettelytapojen mukaisesti. Eurooppalaisten lääkkeiden laaduntarkastuslaboratorioiden verkostoon (*European network of OMCL's*) kuuluvat biologiset laboratoriot ovat valmistelleet verivalmisteiden ja rokotteiden eräkohtaista valvontaa koskevat uudistetut ohjeistot, jotka EU:n komission lääkevalmistekomitea (*Pharmaceutical Committee*) hyväksyi huhtikuussa 1999.

Virallisten OMC-laboratorioiden välisen luottamuksen ylläpitämiseksi pidetään vähintään kerran vuodessa kokous, jossa sovitaan yhteisistä me-

nettelytavoista, valmistellaan yksittäisten valmisteiden tarkastusohjeita ja keskustellaan mahdollisista ongelmista. Kokoukset ovat olleet hyvin hedelmällisiä yhteisymmärryksen luomisessa. Direktiivien noudattaminen on vähentänyt päällekkäisten tutkimusten tarvetta. Yhteistyön tuloksena erityisesti koe-eläinten käyttö on vähentynyt, silti heikentämättä biologisille valmiste-erille tarpeelliseksi katsottua tehon ja turvallisuuden tarkastuskäytäntöä.

Miten virallista erän vapauttamistodistusta haetaan?

Valmistaja tai maahantuojat toimittavat näytteet sekä valmistus- että laadunvalvontapöytäkirjat kustakin erästä ainoastaan yhdelle OMC-laboratoriolle. Valmistaja voi pyytää virallisen erän vapauttamistodistusta (EU-sertifikaattia) miltä tahansa sopimuksen piiriin kuulvalta OMC-laboratoriolta eikä ole sidottu ainoastaan oman maansa OMC-laboratorioon. Käytännössä kuitenkin valmistaja kääntyy ensin oman maansa viranomaisten puoleen. EU-sertifikaatti tunnustetaan kaikissa muissa ETA-maissa. Mikäli valmisteella on virallinen erän vapauttamistodistus, toisen ETA-maan viranomainen ei saa vaatia uusintatarkastusta.

Käytäntö Suomessa

Eräkohtaisen valvonnan laajuudesta ja järjestämisestä päätetään kansallisesti. Suomen menettelysäännöt on kirjattu Lääkelaitoksen määräykseen 2/98, "Lääkevalmisteen myyntiluvan hakeminen ja ylläpitäminen", kap-

paleeseen 6.2.

Kansanterveyslaitoksessa sijaitseva Rokotteiden laadunvalvontayksikkö vastaa rokotteiden, immunoglobuliinien ja immunoseerumien ja Lääkelaitos hyytymistekijöiden ja albumiinin eräkohtaisesta laadunvalvonnasta. Pääsääntönä on, että jokaisesta yleisessä rokotusohjelmassa olevasta ja eläviä mikrobeja sisältävän rokotteen jokaisesta erästä vaaditaan virallisen OMCL:n myöntämä erän vapauttamistodistus ennen erän käyttöönottoa. Muista rokotteista ja muista määräyksessä mainituista verivalmisteista tulee, jos mahdollista, toimittaa EU-sertifikaatti. Mikäli sitä ei ole, tulee toimittaa valmistajan oma laadunvalvontatodistus (*Release protocol*). Lääkelaitoksen erityisluvulla toimitettavat verivalmiste- ja rokote-erät kuuluvat myös valvonnan piiriin. Tästä ilmoitetaan myyntiluvan haltijalle erityislupapäätöksessä. Valvonnan piiriin eivät toistaiseksi Suomessa kuulu apuaineena käytetty albumiini, kudoslialmat eikä entsyymi-inhibiittorit.

Erien vapauttamista varten vaaditut asiakirjat toimitetaan rokotteiden ja immunoglobuliinien osalta Kansanterveyslaitoksen rokotteiden laadunvalvontayksikköön (Rose-Marie Ölander) ja albumiinin ja hyytymistekijöiden osalta Lääkelaitokseen (Paula Salo). Ellei viranomainen ole ottanut yhteyttä 7 vuorokauden kuluessa, erät saa vapauttaa myyntiin.