

Asia: VN/7499/2021

Ehdotus laiva-apteekista annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen muuttamisesta

Yleiset huomionne ehdotuksesta

Voitte kirjoittaa yleiset huomionne asetusluonnoksesta alla olevaan tekstikenttään

-

Liite 1 Lääkkeet ja hoitotarvikkeet

Voitte kirjoittaa huomionne asetuksen liitteestä 1 alla olevaan tekstikenttään

Luonnoksessa esitetään lisättäväksi asetuksen 1. liitteen 2. kohtaan ”Pitofenoni ja metamitsoli (spasmolyytti) tabl.” alusluokkien A ja B lääkevalikoimaan. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea esittää vakavan huolensa ehdotuksesta lisätä pitofenoni-metamitsolihdistelmävalmiste (Litalgin-tabletit) laiva-apteekkien lääkevalikoimaan, koska valmisteen käyttöön liittyy hengenvaarallisen agranulosytoosin riski.

Litalgin-valmisteiden (tabletit, peräpuikot ja injektioneste) sisältämän metamitsolin harvinaisena haittavaikutuksena on raportoitu häiriöitä luuytimen toiminnassa sekä agranulosytoosia. Metamitsoliin liittyvä agranulosytoosin riski on ollut tiedossa 1940-luvulta lähtien. 1970-luvulta lähtien metamitsolia sisältävät valmisteet on vedetty pois markkinoilta suurentuneen agranulosytoosiriskin vuoksi muun muassa USA:ssa, Japanissa, Australiassa, Tanskassa, Ruotsissa ja Ranskassa. Isossa Britanniassa metamitsolille ei ole myönnetty myyntilupaa. Arviot agranulosytoosin riskin suuruudesta eroava kirjallisuudessa suuresti, esimerkiksi seuraavia arvioita on esitetty: 1:1500 Ruotsissa (Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:265-274) ja < 1 : 1 000 000 Barcelonassa (Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol. 2005;60:821-829). Selkeää tieteellistä näyttöä siitä, vaihtelee agranulosytoosin riski geneettisten tekijöiden vaikutuksesta ei ole, mutta tällaisia teorioita on esitetty (Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? J Clin Pharm Ther. 2019 Feb;44(1):129-133. doi: 10.1111/jcpt.12768. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311250).

Litalgin-valmisteiden valmisteyhteenvedossa agranulosytoosihaittavaikutuksen ilmaantuvuusarvioksi on asetettu 'harvinainen' eli haittavaikutuksen arvioidaan ilmenevän alle yhdellä käyttäjällä tuhannesta, mutta useammalla kuin yhdellä kymmenestä tuhannesta. Agranulosytoosin riskin takia Fimea seuraa Litalgin-valmisteiden käytön turvallisuutta erityisen tarkasti. Valmisteiden käyttöä koskevassa turvallisuusseurannassa vakavien valkosoluhaittailmoitusten frekvenssi on pysynyt ennallaan. Osa raportoiduista agranulosytoositapauksista on vaatinut tehohoitoa ja osa on johtanut potilaan kuolemaan.

Litalgin-valmisteiden käyttö on ehdottoman vasta-aiheista muun muassa seuraavissa tilanteissa: aikaisempi agranulosytoosi, aikaisempaan Litalgin- tai muuhun lääkehoitoon liittynyt luuytimen toiminnan heikkeneminen tai aikaisempaan Litalgin-hoittoon liittynyt anafylaktinen reaktio. Aiemmin metamitsolista vakavia oireita saanutta potilasta ei saa koskaan altistaa tälle lääkeaineelle uudelleen. Käytön olosuhteista johtuen on epäiltävissä, että hoidon laivalla aloittamisesta päättävä konsultoiva lääkäri ei pystyisi aina luotettavasti poissulkemaan näitä kontraindikaatioita.

Litalgin-valmisteiden myyntiluvan ehtojen mukaisesti potilaan verenkuvaa pitää seurata viikoittain, mikäli valmistetta käytetään yli viikon ajan. Lisäksi verenkuvaa on seurattava aina kun Litalginia käytetään antibiootihoidon aikana, koska antibioottihoito saattaa peittää agranulosytoosin oireet.

Luonnoksessa pitofenoni-metamitsolivalmiste ohjeistetaan "vain lyhytaikaiseen käyttöön", mutta käyttöaikaa ei määritellä tätä tarkemmin. On huomionarvoista, että Fimealle raportoiduissa agranulosytoositapauksissa potilaat ovat altistuneet Litalgin-valmisteelle lyhimmillään vain yhden vuorokauden ajan. Näin ollen myöskään käytön rajoittaminen vain lyhytaikaiseksi ei täysin suojaa agranulosytoosin riskiltä.

Luonnoksessa ohjeistetaan hoidon lopettamiseen ja välittömään lääkäriin hakeutumiseen, jos potilaalle tulee kuumeilua tai kurkkukipua. Fimea pitää tätä riittämättömänä varotoimenpiteenä pitofenoni-metamitsolivalmisteen aiheuttaman agranulosytoosin varalta. Kuumeilun ja kurkkukivun puuttuminen ei yksinään riitä poissulkemaan agranulosytoosia. Lisäksi luokan A ja B aluk-silta ei välttämättä ole pääsyä välittömään lääkärin arvioon ja laboratoriotutkimuksiin.

Fimea on aiemmin muistuttanut lääkkeiden määrääjiä Litalgin-valmisteiden turvallisuusriskeistä toistuvasti muun muassa seuraavissa kirjoituksissa: Kalliokoski A, Nurminen ML. Litalginin aiheuttama agranulosytoosi voi yllättää. Suom Lääkäril 2012;56:3318-9, Nurminen ML, Kalliokoski A. Litalginin käyttöä tulisi harkita tarkkaan. Sic! 11.4.2016.
https://sic.fimea.fi/arkisto/2016/1_2016/vain-verkossa/litalginin-kaytto-tulisi-harkita-tarkkaan ja Kalliokoski A, Nurminen ML. Litalginin jatkuva käyttö edellyttää viikoittaisia verikokeita. Duodecim 2018;134(12):1216-7.

Fimeassa tehdyn Litalginia koskevien turvallisuustietojen mukaan lukien agranulosytoositapauksia kuvanneiden haittavaikutusilmoitusten arvioinnin perusteella valmisteiden myyntilupatietoja on toistuvasti tarkennettu ja riskien minimointitoimia lisätty. Viimeisimmät muutokset on tehty vuoden 2021 kesällä:

- Litalgin-tablettien viimeisin hyväksytty valmisteyhtenveto (päivitetty 23.3.2021):

<https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humspc/5/23209075.pdf>

- Litalgin-tablettien toimituksen yhteydessä potilaalle apteekista annettavaksi edellytettävä, 30.6.2021 päivitetty potilaskortti:

https://www.fimea.fi/documents/160140/3881057/Litagin_potilaskortti_30.6.2021.pdf

- Litalgin-valmisteiden myyntiluvan haltijan lääketurvatieote lääkäreille 30.6.2021, koskien agranulosytoosin riskiä:

https://www.fimea.fi/documents/160140/10984272/Litalgin_DHPC_Physicians+FI+30.6.2021+sub+clean.pdf

Litalgin-valmisteilla on myyntilupa ainoastaan Suomessa. Koska metamitsoli-pitofenoniyhdistelmävalmisteita on ylipäättään markkinoilla Fimean tietojen mukaan vain kolmessa muussa EU-maassa, aineyhdistelmää ei voitane pitää yleisesti välttämättömänä laivaväen hoidossa. Fimea tiedostaa, että Suomessa ei ole Litalginin lisäksi muita myyntiluvallisia lääkevalmisteita samoihin käyttöaiheisiin. Kuitenkin metamitsoli-pitofenonivalmistetta esitetään nyt lisättäväksi laiva-apteekkien lääkevalikoimaan kokonaan uutena valmisteena muita maha- ja suolistotautien lääkkeitä liitteestä 1 pois jättämättä, joten tähän asti spasmolyyttejä ei ole katsottu laiva-apteekissa välttämättömäksi.

Yhteenvetona Fimea muistuttaa, että vaikka agranulosytoosi olisikin harvinainen metamitsoli-pitofenonihoidon haittavaikutus, se on erittäin vakava tila, joka voi johtaa potilaan kuolemaan. Metamitsolin aiheuttama agranulosytoosi voi aiheutua lyhyenkin lääkkeen käytön jälkeen minkä tahansa ikäiselle potilaalle ja myös aiemmin täysin terveelle. Agranulosytoosin epäily edellyttää aina kiireellistä lääkärin arviota, diagnosointia koskevia laboratoriotutkimuksia ja hoitoa sairaalaolosuhteissa.

Edellä todetun perusteella Fimea katsoo, että on perusteltua syytä epäillä metamitsoli-pitofenonitablettihoitoon turvallisuusriskien ylittävän saavutettavat hyödyt luokkien A ja B alusten laivaväen hoidossa. Siten metamitsoli-pitofenonitabletteja ei tulisi lisätä laiva-apteekkeja koskevan asetuksen liitteeseen 1.

Luonnoksessa esitetään muutettavaksi ummetuksen tilapäistä hoitoa tablettivalmisteella koskevaa 1. liitteen 2. kohtaa tarkentamalla, että bisakodyyli 5 mg -tabletit ovat yksi vaihtoehto suolta stimuloivan ulostuslääkkeen valinnaksi alusluokkiin A ja B. Fimea huomauttaa, että nykyisessä liitteessä mainittu ohjekerta-annos 1-3 tablettia ylittää Suomessa myyntiluvallisten tabletti- ja

kapselimuotoisten kontaktilaksatiivivalmisteiden myyntiluvissa hyväksytyt enimmäisannokset tilapäisen ummetuksen hoidossa. Suomessa voimassa olevissa myyntiluvissa hyväksytyt kertaannokset ovat seuraavat:

- bisakodyyli 5 mg: 1–2 tabl.
- natriumpikosulfaatti 5 mg: normaaliannos 1 tabl., maksimiannos 2 tabl.
- sennaglykosidit 12 mg: 1–2 tabl.

Esimerkiksi bisakodyylin vaikutuksen alku ja voimakkuus voi olla käyttäjälle yllättävä, joten vähintään ohjeistetun aloitusannoksen olisi tästäkin syystä syytä olla maltillinen.

Liite 2 Vaarallisia aineita sisältävän lastin edellyttämät lääkkeet ja hoitotarvikkeet

Voitte kirjoittaa huomionne asetuksen liitteestä 2 alla olevaan tekstikenttään

Luonnoksen 2. liitteen 1. kohdassa esitetään tarkennettavaksi etyylialkoholi liuos 96 %:n annostusohjetta. Annostusohjeessa viitataan 96-prosenttiseen etanoliin perinteisellä latinankielisellä nimellä ”Spiritus fortis”. Ohjeen kohderyhmä huomioon ottaen Fimea ehdottaa selvyyden vuoksi tässäkin yhteydessä käytettäväksi joko nimeä ”etanoli 96 %” tai ”etyylialkoholi 96 %”, koska nimitystä ”Spiritus fortis” ei enää nykyisin tyypillisesti lainkaan löydy etanoli 96 % -pullojen etiketeistä (Euroopan farmakopean mukainen nimi valmisteelle on ”etanoli 96 %”). Fimean käsityksen mukaan myös MFAG-oppaassa käytetään nimitystä ”ethyl alcohol”.

Liite 3 Ensihoitopakkaus

Voitte kirjoittaa huomionne asetuksen liitteestä 3 alla olevaan tekstikenttään

Fimealla ei ole lausuttavaa tältä osin.

Liite 4 Pelastusveneiden ja -lauttojen lääkkeet ja hoitotarvikkeet

Voitte kirjoittaa huomionne asetuksen liitteestä 4 alla olevaan tekstikenttään

Fimealla ei ole lausuttavaa tältä osin.

Tuhola Johanna

