

Jonna Kumpulainen
Eläinlääkäri
Myyntilupaosasto/Eläinlääkevalvonnan jaosto

Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutusilmoitukset vuonna 2007

Vuonna 2007 Lääkelaitokselle tehtiin yhteensä 241 haittavaikutusilmoitusta, joista 70 % koski tavanomaisia eläinlääkevalmisteita. Vuosittaisten haittavaikutusilmoitusten kokonaismäärä on kahden viimeisen vuoden aikana laskenut yli kolmellakymmenellä ilmoituksella. Tämä näyttää johtuvan lähinnä immunologisista valmisteista tehtyjen ilmoitusten vähenemisestä. Suurin osa ilmoituksista koski jälleen kerran pieneläimiä (118 koiria, 33 kissoja, yksi marsua ja yksi kania). Vain 14 ilmoitusta koski tuotantoeläimiä (7 nautoja, 5 hevosia, yksi kaloja ja yksi vuoha). Ihmiseen kohdistuneesta haitasta saatiin yksi ilmoitus.

Taulukko 1. Eläinten haittavaikutusilmoitukset vuodelta 2007 ryhmiteltyinä ATC-koodien mukaan eläinlajeittain (suluissa vakaviksi luokiteltujen haittavaikutusten lukumäärä).										
ATC-koodi	Koira	Kissa	Nauta	Hevonen	Eksoottinen eläin	Sika	Vuohi	Kala	Ihminen	Yhteensä
QA Ruoansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	3									3
QG Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit	6(1)									6(1)
QI Immunologiset valmisteet	44(10)	20(3)		6		3(1)				73(14)
QJ Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet	9(1)	7(1)	7(1)	3(2)				1		27(5)
QL Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat	7(2)									7(2)
QM Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet	3(1)			1						4(1)
QN Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	3(1)	16(14)		1(1)			1(1)			21(17)
QP Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet	81(1)	9(3)			2(2)				1(1)	93(7)
QS Silmä- ja korvatautien lääkkeet	4									4
Ihmislääkevalmisteet:	2	1								3
Yhteensä	162(17)	53(21)	7(1)	11(3)	2(2)	3(1)	1(1)	1	1(1)	241(47)

Pieneläinten haittavaikutukset

Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet

Eniten ilmoituksia (91 kpl) tehtiin loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetuista valmisteista ja suurin osa näistä koski ulkoisesti annettavia paikallisvaleyliuoksia. Vakaviksi luokiteltuja ilmoituksia oli seitsemän. Yhdessä tapauksessa 10-vuotiaalle uroskoiralle annettiin korvapunkkitartunnan hoitoon selamektiinivalmistetta. Seitsemän tuntia lääkkeen antamisen jälkeen ilmeni levottomuutta, vapinaa ja dyspneaa, koiran tila heikkeni ja se kuoli.

Selamektiinin harvinaisiin haittavaikutuksiin lukeutuvat lihasvapina, letargia ja kuolaaminen sekä erittäin harvinaisena neurologiset oireet (esim. kohtaukset, ataksia). Ilmoituksesta ei selvinnyt oliko koira mahdollisesti päässyt nuolemaan valmistetta turkista. Neurologisten oireiden osalta lääkityksen ja haittavaikutuksen suhdetta voitiin pitää mahdollisena, mutta ruumiinavauksen puuttuessa kuoleman syysuhde jäi luokittelemattomaksi.

Toisessa tapauksessa omistaja antoi 4 kk ikäiselle koiralle erehdyksessä imidaklopridi-moksidektiinivalmistetta suun kautta (off label-käyttö). Vuorokauden kuluttua koira alkoi ripuloida, sille ilmaantui keskushermosto-oireita (ataksia) ja epileptistyyppisiä kohtauksia. Koira ei kyennyt seisomaan ja kiljui. Oireiden pahentuessa omistaja päätyi eutanasiaan. Valmisteyhteenvedon mukaan lääkeaine voi oraalisesti annettuna aiheuttaa yksittäisissä tapauksissa ohimeneviä hermosto-oireita, kuten ataksiaa, yleistynyttä vapinaa, silmäoireita, epänormaalia hengitystä, salivaatiota ja oksentelua. Epilepsiankaltaisia kohtauksia ei mainita. Täysin varmasti ei muita neurologisten syiden aiheuttajia kuitenkaan voitu sulkea pois, sillä ruumiinavausta ei suoritettu. Haitan syysuhde luokiteltiin tässä tapauksessa mahdolliseksi.

Muiden vakavien haittavaikutustapausten syysuhdetta ei voitu luokitella. Syinä tähän olivat ilmoituksen puutteelliset tiedot, useat samanaikaisesti annetut lääkeaineet ja/tai ruumiinavaustietojen puuttuminen. Ei-vakaviksi luokitelluissa ilmoituksissa yleisimmät oireet olivat ihoreaktioita (kutina, punoitus, karvanlähtö). Myös neurologisia oireita esiintyi jonkin verran (letargia, ataksia).

Imidaklopridi-moksidektiinivalmistetta koskevat ilmoitukset tehon puutteesta lisääntyivät edellisestä vuodesta. Syynä tähän oli luultavimmin se, että erään toisen ulkoloisvalmisteen erityislupahakemukseen on vaadittu liitteeksi haittavaikutusilmoitus myyntiluvallisen imidaklopridi-moksidektiinivalmisteen tehon puutteesta, mikäli erityisluvallista valmistetta haetaan käytettäväksi demodikoosin hoidossa.

Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet

Mikrobilääkkeitä koskevia ilmoituksia tuli 16 kpl. Kaksi tapauksista luokiteltiin vakaviksi. Yhdessä tapauksessa koira oli ollut virtsatieinfektion vuoksi sulfa-trimetopriimikuurilla, mutta oireet eivät helpottaneet. Omistaja antoi koiralle difloksasiinitabletteja. Noin tunti lääkkeen annosta koira sai anafylaktisen shokin oireet. Eläinlääkärillä koira hoidettiin oireenmukaisesti ja se toipui täysin. Lääkityksen aikayhteys sopi anafylaktisen reaktion syntyyn. Haittavaikutuksen syysuhde luokiteltiin mahdolliseksi. Toinen vakavista tapauksista (epäilty lääkeaine kefovesiini) jäi syysuhteeltaan luokittelemattomaksi ilmoituksen niukkojen tietojen vuoksi. Tämän lääkeryhmän ei-vakavissa tapauksissa oireet olivat yleensä vaihtelevia ruoansulatuskanavan oireita sekä iho-oireita.

Hermostoon vaikuttavat lääkkeet

Keskushermostoon vaikuttavista lääkeaineista tehtiin 19 ilmoitusta (vakavia 15). Kissoja koskevista tapauksista 12:ssa epäiltiin keuhkopöhöä tai todettiin keuhkopöhö. Käytettyjä lääkeaineita näissä tapauksissa olivat medetomidini tai dexmedetomidini yhdistettynä ketamiiniin, butorfanoliin ja/tai propofoliin. Suurimmassa osassa tapauksia oireina olivat kouristelu, vaikeutunut hengitys ja keuhkoista kuuluvat nesterohinat. Oireet alkoivat yleensä melko pian kissan rauhoituttua. Suurin osa kissoista toipui haitasta. Keuhkopöhö mainitaan harvinaisena haittavaikutuksena medetomidinivalmisteiden sekä dexmedetomidinivalmisteen valmisteyhteenvedossa. Lähes kaikki tapaukset luokiteltiin syysuhteeltaan mahdollisiksi. Suurimmassa osassa tapauksia sydäntä ei tutkittu tapauksen

jälkeen eikä mahdollista sydänperäistä syytä voitu varmuudella sulkea pois. Tämän tyyppiset hättävaikeusilmoitukset lisääntyivät edellisestä vuodesta. Syytä tähän voidaan vain arvailla – ilmenikö keuhkopöhöjä enemmän vai ilmoittivatko eläinlääkärit haitoista edellisvuotta herkemmin? Kuluva vuoden aikana Lääkelaitokselle ei ole tehty yhtään ilmoitusta, jossa medetomidinilla tai dexmedetomidinilla lääkitty kissa tai koira olisi kärsinyt keuhkopöhostä.

Yhdessä vakavassa tapauksessa kissalta poistettiin hammaskivi dexmedetomidini-butorfanoli-rauhoituksessa. Kissa sai myös atipametsolia herätykseen. Kahden vuorokauden kuluttua kissa meni apaattiseksi, alkoi oksennella ja joi paljon. Neljä vuorokautta toimenpiteen jälkeen havaittiin etuabdomenin aristus sekä lievä dehydraatio. Kissalla diagnosoitiin akuutti hepatopatia. Oireiden ja lääkityksen välisen aikayhteyden sekä lääkeaineiden maksassa tapahtuvan metabolian vuoksi haitan syy-suhdetta lääkitykseen pidettiin mahdollisena.

Yhdessä vakavassa tapauksessa vuoden ikäinen kissa nukutettiin kastroidia varten medetomidinilla ja ketamiinilla. Viisi minuuttia lääkkeiden annostelusta todettiin hengitys- ja sydänpysähdys. Kissaa elvytettiin ja se toipui täysin. Koska molemmat anestesiaan käytetyt lääkeaineet voivat aiheuttaa sydämen ja hengityksen toiminnan muutoksia, on lääkkeen aiheuttama haitta mahdollinen. Koska kyseessä oli useamman lääkeaineen yhtäaikainen käyttö, ei kuitenkaan voida arvioida yksittäisen lääkeaineen syy-suhdetta varmasti. Haitta luokiteltiin molempien lääkeaineiden osalta mahdolliseksi.

Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit

Kuudesta tehdystä ilmoituksesta yksi luokiteltiin vakavaksi. Tapauksessa 2-vuotiaalle koiralle annettiin abortin induktioon aglepristoni-injektio kahtena peräkkäisenä päivänä. Viikon kuluttua lääkkeen antamisesta lapojen väliin nousi patti, joka muuttui vähitellen erittäin kovaksi. Karvat irtosivat patin ympäriltä ja iho tulehtui. Koira myös ontui etujalkojaan. Patti poistettiin kirurgisesti ja todettiin patologisessa tutkimuksessa rasvakudoksen nekroosiksi, jossa esiintyi fibroplasiaa. Oireiden ajankohdan ja valmisteen potentiaalisen kudosaarsyttävyyden vuoksi haitta luokiteltiin mahdolliseksi. On mahdollista, että oireiden syntyyn on vaikuttanut jokin muukin syy kuten injektioneulan mukana kudokseen päässyt epäpuhtaus tai potilaan oman vastustuskyvyn puute.

Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat

Tämän ryhmän lääkkeitä tehtiin seitsemän ilmoitusta, jotka kaikki koskivat siklosporiinivalmistetta. Ilmoituksista kaksi luokiteltiin vakaviksi. Toisen tapauksen 5-vuotiaalla westiellä todettiin reilun vuoden jatkuneen siklosporiinilääkityksen jälkeen diabetes mellitus. Valmisteyhteenvedon mukaan siklosporiinin on havaittu vaikuttavan insuliinipitoisuuksiin verenkierrossa ja kohottavan verensokeritasoa eikä valmisteen käyttöä suositella diabetesta sairastaville koirille. Lääkitys oli jatkunut yli vuoden diabeteksen puhjetessa. Sen osuus koiran diabeteksen kehittymisessä jäi avoimeksi, mutta myötävaikutusta voitaneen pitää mahdollisena. Haitan syy-suhte luokiteltiin mahdolliseksi. Toinen vakavista ilmoituksista jäi tietojen puutteellisuuden vuoksi luokittelemattomaksi. Eivakavissa tapauksissa havaittiin mm. oksentelua, ripulia, väsymystä, aivastelua, papilloomia suussa, tärinäoireita ja hyvänlaatuinen ihokasvain. Ruoansulatuskanavan oireiden ja papilloomien osalta haittojen syy-suhdetta pidettiin mahdollisena, muiden hättävaikeusten syy-suhte jäi luokittelemattomaksi.

Muut pieneläinlääkkeet sekä ihmisille tarkoitetut lääkevalmisteet

Tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeitä tehtiin kolme ilmoitusta, joista yksi luokiteltiin vakavaksi. Tapauksessa 11-vuotiaalla koiralla epäiltiin karprofeenilääkityksen aiheuttamaa maksan toimintahäiriötä, jonka seurauksena päädyttiin eutanasiaan. Tietojen puutteellisuuden vuoksi syysuhdetta ei voitu luokitella. Ruumiinavaus olisi ehkä selventänyt oireisiin johtaneita syitä. Muita ilmoituksia tehtiin pieneläimille tarkoitetuista ruoansulatuselinten lääkkeitä sekä korvalääkkeitä. Tapaukset eivät olleet vakavia.

Ihmiselle tarkoitetuista lääkevalmisteista tehtiin kolme ilmoitusta. Kaikki ilmoitukset luokiteltiin vakaviksi. Sulfametoksatsoli-trimetopriimivalmisteen osalta munuaisarvojen kohoaminen koiralla luokiteltiin mahdolliseksi. Doksisykliinin suonensisäisen annon jälkeinen koiran kuolema sekä atsitromysiinilääkityksen jälkeinen kissan kuolema jäivät syysuhteeltaan luokittelemattomiksi.

Tuotantoeläinten haittavaikutukset

Systemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet

Mikrobilääkkeitä tehtiin 11 ilmoitusta. Kolme tämän ryhmän ilmoituksista oli vakavia. Yhdessä tapauksessa 2-vuotias lämminverihevonen oli saanut liikalahaoperaation jälkeen prokaiinipenisilliinikuurin. Omistaja antoi pistokset itse. Viidennen päivän aamupistoksen jälkeen neulan reiästä tuli verta ja hevonen kaatui välittömästi pistoksen antamisen jälkeen maahan, kramppasi, hikoili ja limakalvot olivat vaalean harmaat. Hevonen kuoli vajaan tunnin kuluttua oireiden alkamisen jälkeen. Lääkeaine saattoi pistettäessä joutua suoneen aiheuttaen välittömän reaktion. On myös mahdollista, että hevonen sai akuutin, voimakkaan anafylaktisen reaktion penisilliinille tai muulle valmisteessa olevalle aineelle. Mahdollisuudeksi jää myös prokaiinin aiheuttama toksisuus (lisää tietoa aiheesta Tabussa 6/2006).

Toisessa tapauksessa eläinlääkäri kävi hoitamassa lehmää kuumeen, ripulin, jälkeisten jäämisen ja akuutin mastiitin vuoksi. Hoitona annettiin bentsyylipenisilliiniä, karprofeenia ja kloprostenolia sekä tukihoidoa. Seuraavana päivänä utare oli taikinamainen, kudoksessa oli kaasua ja maito oli veristä heraa. Viisi päivää myöhemmin ihon pintakerros kuoriutui irti, pikkukyntöset olivat irronneet, utare oli sinertävä ja verestävä. Lehmän huonon yleistilan vuoksi päädyttiin lopetukseen. Suurin epäily oireiden aiheuttajana kohdistui klostridin aiheuttamaan tulehdukseen ja toksiinien aiheuttamiin oireisiin. Enrofloksasiinin osuus oireisiin vaikutti epätodennäköiseltä. Ilman ruumiinavausta tapauksen tarkempi luokittelu oli kuitenkin mahdotonta.

Yksi ilmoitus koski oksitetrasykliinivalmisteen tehon puutetta flavobakteeri-infektion hoidossa kirjolohella. *In vitro* -herkkyysmääritysten tulokset eivät aina välttämättä vastaa tilannetta *in vivo*. Tehon puute luokiteltiin todennäköiseksi. Kolme ilmoituksista koski maidon riittämätöntä varoaikaa tapauksissa, joissa lehmä oli lääkitty oksitetrasykliinillä tai penetamaatilla. Kahdessa tapauksessa annos ylitti lievästi valmisteyhteenvedon ohjeannoksen (off label – käyttö). Haitan syysuhde arvioitiin kaikissa tapauksissa todennäköiseksi. Syyt lääkeaineen löytymiseen maidosta varoajan jälkeen jäivät epäselviksi. Varoikatutkimukset on tehty terveillä eläimillä eikä sairaan eläimen lääkeainemetaboliala välttämättä vastaa terve eläimen metaboliala. Lisää tietoa aiheesta Tabussa 1/2007.

Muut tuotantoeläinlääkkeet

Hermostoon vaikuttavista lääkeaineista tehtiin kaksi vakavaa ilmoitusta. Ensimmäisessä tapauksessa hevoselle annettiin ontumatutkimusta varten erityisluvallista romifidiinivalmistetta. Hevonen oli tämän jälkeen edelleen hieman levoton eikä vaste lääkitykselle ollut toivottava, joten annos uusittiin. Muutaman minuutin jälkeen hevonen putosi jaloilleen, siitä sammakkoasentoon, yritti ylös, ryömi, teutaroï hetken ja jäi makaamaan noin 10 minuutiksi. Tämän jälkeen hevonen nousi ylös lähes normaalisti. Hevonen oli kuitenkin viikkoa myöhemmin lopetettu takapään kantamattomuuden vuoksi. Epäselväksi jäi, johtuiko takapään kantamattomuus kaatumisesta. Ilmoituksen perusteella on vaikea arvioida, mistä hevosen kaatuminen johtui ja oliko kyseessä anafylaksian tyyppinen reaktio. Valmisteen ruotsalaisessa valmisteyhteenvedossa mainitaan mahdollisina haittavaikutuksina ataksia ja sydänvaikutukset. Ilmoituksen perusteella hevosen oireet vaikuttivat enemmänkin kollapsilta kuin ataksialta. Syysuhde luokiteltiin mahdolliseksi. Toisessa tapauksessa vuohipukki nukutettiin kastraatiota varten ksylatsiinilla ja ketamiinilla. Se sai myös ketoprofeenia ja penisilliiniä sekä lidokaiinia paikallisesti. Vuohi kuoli kesken leikkauksen. Haittavaikutus luokiteltiin mahdolliseksi.

Tuki- ja liikuntaelinsairauksien lääkkeitä tehtiin yksi ilmoitus. Tapauksessa suomenhevonen alkoi täristä ja kaatui kyljelleen pian fluniksiini-injektion jälkeen. Hevonen nousi nopeasti ylös, mutta oli selvästi ataktinen ja hermostunut sekä hikoili ja hengitti kiivaasti. Oireet kestivät noin 15 minuuttia, jonka jälkeen hevonen rauhoittui ja tuntui toipuvan. Valmisteyhteenvedon mukaan haittavaikutuksena voi valtimonsisäisen annon jälkeen esiintyä tapauksen kaltaisia oireita eli ataksiaa, hyperventilaatiota, levottomuutta ja lihasheikkoutta. Ilmoittajan mukaan lääkeaine annettiin laskimonsisäisesti (*iv*). Tämän antoreitin yhteydessä haittavaikutusta voidaan pitää odottamattomana. Kyseessä saattoi olla lääkeaineelle tavallista herkempi yksilö, joka reagoi myös *iv*-antoon. Oireiden alkamisajan ja kuvauksen perusteella syysuhde luokiteltiin todennäköiseksi. Samankaltaisia tapauksia on kuvattu myös Ruotsissa.¹

Ihmiseen kohdistunut haittavaikutus

Ihmiseen kohdistunut haittavaikutusilmoitus tehtiin metaflumitsolia ja amitratsia sisältävästä ulkoloisten häätöön tarkoitettusta paikallisvaledoalvalmisteesta. Lääkkeen annostelun jälkeen eläimen omistajat tunsivat silmäoireita, huulien kirvelyä sekä päänsärkyä. Valmisteyhteenvedossa mainitaan, että valmiste voi aiheuttaa lievää silmien ärsytystä sekä ihon yliherkkyyttä ja allergisia reaktioita. Ihmiseen kohdistunut haitta luokitellaan aina vakavaksi.

Yhteenveto

Vuonna 2007 tehdyistä haittavaikutusilmoituksista suurin osa koski odotettuja haittoja. Haittaa pidetään odotettuna, kun haittavaikutuksesta on maininta lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa. Vuonna 2007 tehdyt haittavaikutusilmoitukset eivät aiheuttaneet muutoksia olemassa oleviin valmisteyhteenvedojen varoituksiin.

Lääkelaitos kiittää kaikkia haittavaikutusilmoituksen tehneitä!

¹ Tjälve, H. Läkemedelsbiverkningar hos djur 2005 och 2006, del 1. Svensk Veterinärtidning 2007; 12: 23 - 30.