

Lääkehoidon turvakokeet ja pitoisuusmääritykset

Turvallinen reseptin uusiminen

Yleislääkäripäivät, Helsinki, 23.11.2023

Mikael Piha

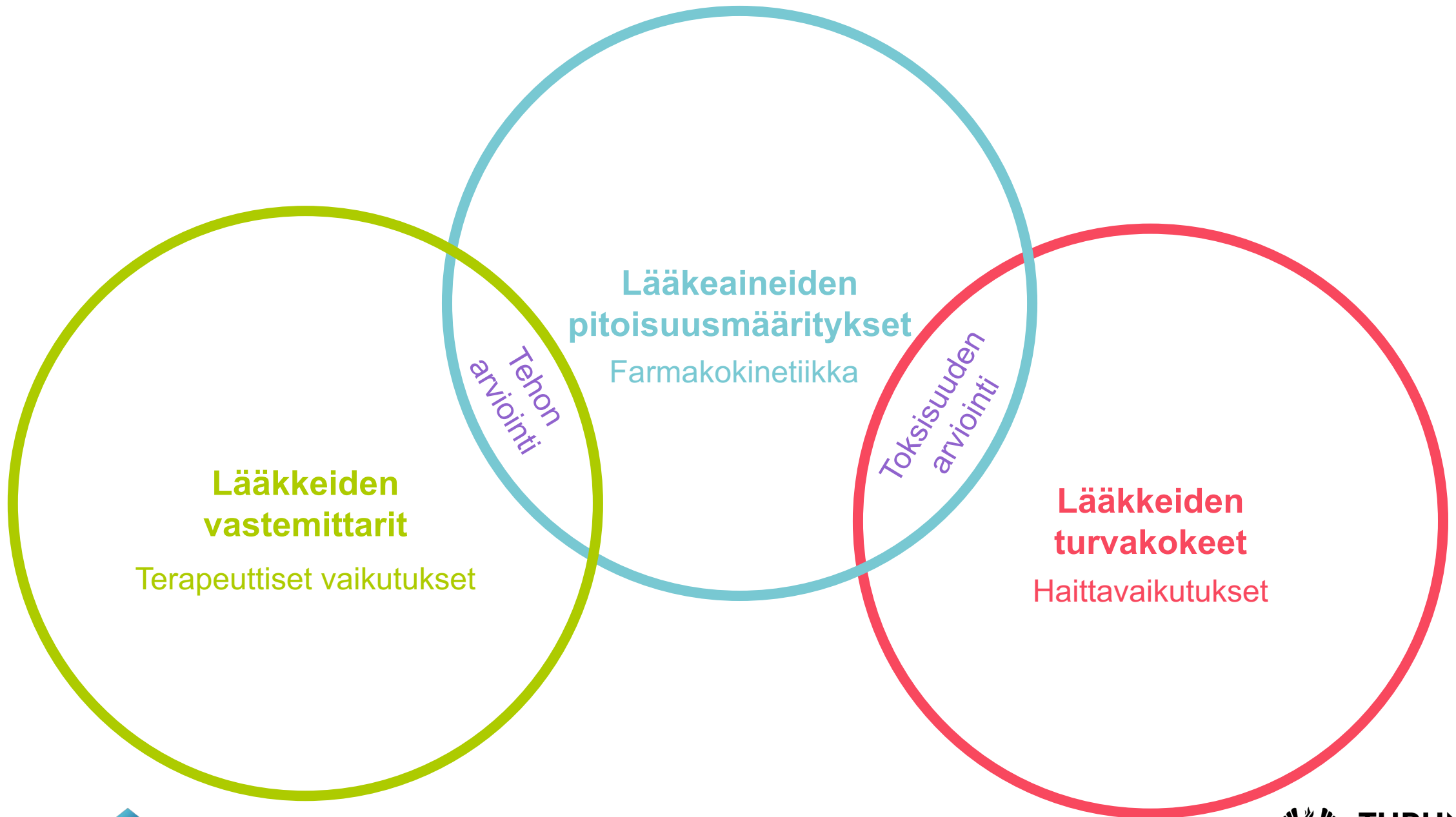
LL, väitöskirjatutkija (DRDP), erikoistuva lääkäri (kl. farmakologia)
Turun yliopisto ja Tyks

mikael.o.piha@utu.fi



Sisältö

1. Lääkehoidon turvakokeiden tarkoitus ja merkitys
2. Lääkkeiden aiheuttama elintoksisuus ja fysiologiset muutokset
3. Lääkeaineiden pitoisuusmääritysten tarkoitus ja merkitys
4. Esimerkkejä pitoisuusmääritysten käytöstä



Muistutus

- Lääkehoitoon kuuluu aina tehon ja turvallisuuden seuranta!
- Laboratoriokokeet ovat yksi keino seurata/varmistaa tehoa ja turvallisuutta
- Tehoa ja turvallisuutta seurataan aina rutiinikontrollien yhteydessä ja tarvittaessa tiheämmin
- Yleislääkärillä entistä enemmän vastuuta seurannasta (esim. psykiatriset potilaat palaavat nopeasti takaisin PTH:hon)

Turvakokeiden tarkoitus ja merkitys

- Lääkkeen elintoksisuuden arviointi ja ennakointi
 - Maksa, munuaiset, luuydin, kilpirauhanen, lihakset
- Lääkkeen aiheuttamien fysiologisten muutosten arviointi
 - Elektrolyytit, sydämen sähköinen toiminta, veren hyytyminen, verenpaine
- Haittavaikutukset saattavat ilmetä vasta ajan myötä tai annosnostojen jälkeen, joten jatkuva seuranta voi olla tarpeen
- Turvakoeseurannan käytännöt perustuvat lähinnä lääkevalmistajan ohjeisiin ja asiantuntijamielipiteisiin

litium



Tarkennettu haku

Huomioitavaa

- Yhteisvaikutukset 4
- Munuaiset 1
 - Maksa 1
 - Haittariskit 1
- Raskaus 1
- Imetys 1
- Vanhus ja lääke 1
- Lapsi ja lääke 1
- Seksi ja lääke 1
- Lääketurvatiedotteet 0
- Riskinhallinta 1
- Farmakogenetiikka 0
- Lääkityksen kokonaisarvio

Hoidon tueksi

- Tukimateriaalit 0
- Potilaan lääkeopas 0
- Artikkelit
- Akuuttihoidon lääkkeet 0
- Vastasyntyneiden lääkkeet 0
- Farmakologia ja toksikologia 7
- Syöpälääkeopas 0
- Sic! 7
- Dosis 5
- Reseptiopas 0

↑ Takaisin ylös

Avasivuu

Valmisteyhteenveto

Lääkeluokitus

Turvakokeet

Vaihtokelpoiset

Korvattavuus

LITO 300 mg tabl, kalvopääll

r KA

Reseptivalmiste | Tällä hetkellä koneellisessa annosjatelussa

Tulosta

Etsi valmisteyhteenvedosta esim. tietty käyttöaihe, vasta-aihe tai haittavaikutus (verenpaine*, maksa*, anemia*)

1. Lääkevalmisteen nimi	2. Vaikuttavat aineet ja niiden määrät	3. Lääkemuoto	4.1 Käyttöaiheet	4.2 Annostus ja antotapa
4.3 Vasta-aiheet	4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet	4.5 Yhteisvaikutukset	4.6 Raskaus ja imetys	4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn
4.8 Haittavaikutukset	4.9 Yliannostus	5.1 Farmakodynamiikka	5.2 Farmakokinetiikka	5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta
6.1 Apuaineet	6.2 Yhteensopimattomuudet	6.3 Kestoaike	6.4 Säilytys	6.5 Pakkaukset ja valmisteen kuvaus
6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet	Korvattavuus	ATC-koodi	10. Valmisteyhteenvedon muuttamispäivämäärä	

1. Lääkevalmisteen nimi

LITO tabletti, kalvopäällysteinen 300 mg

2. Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi tabletti sisältää 300 mg litiumkarbonaattia, vastaten 56 mg litiumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: risiiniöljy

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta Apuaineet.

3. Lääkemuoto

Tabletti, kalvopäällysteinen

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön mania- ja masennusvaiheiden ennaltaehkäisy ja hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Alkuannos on 2–3 tablettia iltaisin tai jaettuna kahteen vuorokausiannokseen. Ylläpito-hoidossa tulisi pyrkiä yhteen vuorokausiannokseen. Terapeuttinen annos on yksilöllinen ja määräytyy seerumin litiumtason mukaan. Litiumin terapeuttinen pitoisuus seerumissa on 0,6–1,2 mmol/l (12 tunnin paastonäyte). Usein riittävä seerumipitoisuus on 0,5–0,9 mmol/l. Seerumin litiumipitoisuus on syytä määrittää viikoittain ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Ylläpito-hoidon aikana seerumin litiumtasot määritetään 2–6 kuukauden välein.

4.3 Vasta-aiheet

- Munuaisten toimintahäiriöt
- Sydämen vajaatoiminta tai vaikea muu sydänsairaus
- Elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöt
- Raskaus ja imetys
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa Apuaineet mainituille apuaineille.

Litiumin käyttö tulisi keskeyttää, jos potilaalla on korkea kuume, hän oksentelee, aloittaa diureettihoitoa, siirtyä vähäsuolaiseen ravintoon sekä hyvissä ajoin ennen suuria leikkauksia.

litium



Tarkennettu haku

Huomioitavaa

- Yhteisvaikutukset 4
- Munuaiset 1
- Maksa 1
- Haittariskit 1
- Raskaus 1
- Imetys 1
- Vanhus ja lääke 1
- Lapsi ja lääke 1
- Seksi ja lääke 1
- Lääketurvavaroitukset 0
- Riskinhallinta 1
- Farmakogenetiikka 0
- Lääkityksen kokonaisarvio

Hoidon tueksi

- Tukimateriaalit 0
- Potilaan lääkeopas 0
- Artikkelit
- Akuuttihoidon lääkkeet 0
- Vastasyntyneiden lääkkeet 0
- Farmakologia ja toksikologia 7
- Syöpälääkeopas 0
- Sic! 7
- Dosis 5
- Reseptiopas 0

↑ Takaisin ylös

Avaussivu

Valmisteyhteenveto

Lääkeluokitus

Turvakokeet

Vaihtokelpoiset

Korvattavuus

LITO 300 mg tabl, kalvopääll r KA

Reseptivalmiste | Tällä hetkellä koneellisessa annosjaketussa

Tulosta

Turvakokeet

Lääkeaine	Käyttöaihe	Varoitus/huomioitavaa	Turvakokeet	Viitteet
Litium		Litiumin terapeuttinen leveys on kapea. Litiumin poistumista elimistöstä vähentävät kuivuminen, hyponatremia, tulehduskipulääkkeet sekä munuaisten toiminnanvaja.	Ennen hoidon aloitusta PVK, TSH, Krea (eGFR), Na, K, Ca-ion tai Ca-albkorj, EKG, paino. 6 kk kohdalla aloituksesta paino. Hoidon aikana 6-12 kk välein PVK, TSH, Krea (eGFR), U-Osm, Na, K, Ca-ion tai Ca-albkorj, EKG. Vuosittain kilpirauhasen palpaatio. Litiumpitoisuus viikon välein aloituksen tai annosmuutoksen jälkeen kunnes pitoisuus vakiintuu, sitten ensimmäisen vuoden ajan 3 kk välein ja myöhemmin 3-6 kk välein sekä aina epäiltäessä liiallista annostelua tai intoksikaatiota.	Käypä Hoito: Kaksisuuntainen mielialahäiriö (11.2.2021); Lääkärin käsikirja: Kaksisuuntainen mielialahäiriö (16.11.2020)

Tähän tietokantaan on koottu tietoa sellaisista yleisesti käytetyistä lääkeaineista, joiden käyttöön liittyy tarve säännölliselle laboratorioseurannalle tai yleisesti tunnettuja riskejä. Tietokantaa varten on arvioitu rajattu joukko lääkkeitä, ja sen ulkopuolelle jää myös sellaisia lääkeaineita, joiden kohdalla laboratorioseuranta tai erityisiä varotoimia suositellaan. Syöpälääkkeet, opioidit, antibiootit ja ne lääkkeet, joissa seuranta kohdistuu lähinnä perussairauteen, kuten diabeteslääkkeet, eivät sisälly tietokantaan. Tietokannan suositukset perustuvat kliinisiin käytäntöihin, Duodecim Terveysportin ohjeisiin, erikoislääkäriyhdistysten ja erikoissairaanhoidon yksiköiden ohjeisiin ja valmisteyhteenvetoihin. Paikkakuntakohtaiset ohjeet voivat poiketa tietokannan tiedoista. Tietokanta on tuotettu yhteistyössä Helsingin yliopiston ja HUS Kliinisen farmakologian yksikön kanssa.

Duodecim lääketietokanta tarjoaa kattavasti lääkkeen määräämiseen ja käyttöön tarvittavan tiedon terveydenhuollon ammattilaisille.

Saadaksesi sivustomme käytöstä parhaan kokemuksen suosittelemme käyttämään Edge-, Google Chrome- tai Mozilla Firefox-selainten uusimpia versioita.

Lähdetiedot
Ikonien selitteet
Käyttöohje
Käyttöehdot
Yhteystiedot
Palaute

DUODECIM
TERVEYSPORTTI
© Kustannus Oy Duodecim

Maksatoksisuus^{1,2}: P-ALAT, P-AFOS, P-GT, P-Bil

- *Useat lääkkeet – maksa on merkittävä eliminaatioreitti*
- *Muun muassa seuraaville lääkkeille suositellaan maksaentsyymien seurantaa*
 - Nitrofurantoiini: seurattava ”säännöllisesti”³
 - *Muut pitkät bakteerilääkehoidot: säännöllisesti?*
 - Statiinit: ennen hoidon aloitusta ja 3 kk aloituksen jälkeen tai ”säännöllisesti”^{4,5}
 - Fenofibraatti: ALAT 3 kk välein vuoden ajan, sitten ”jaksottaisesti”⁶
 - Metotreksaatti: ALAT 3-6 kk välein⁷
 - Syklofosfamidi: ALAT 1-3 kk välein, lisäksi 2-3 vkoa annosnoston jälkeen⁷
 - Merkaptopuriini: ALAT 3-6 kk välein⁷
 - Atsatiopriini: ALAT 3-6 kk välein, lisäksi 2-3 vkoa annosnoston jälleen⁷
 - Antipsykootit: ALAT ennen hoidon aloitusta, 3 kk hoidon aloituksesta, sitten vuosittain⁷
 - Valproaatti: ALAT, AFOS 3 kk välein vuoden ajan, sitten 6-12 kk välein⁷
 - Karbamatsepiini: ALAT, AFOS 6 kk välein⁷
 - Terbinafiini: ALAT ennen hoidon aloitusta ja 4-6 vkoa aloituksen jälkeen⁷
 - Diklofenaakki: pitkäaikaisessa hoidossa ”säännöllinen maksan toiminnan seuranta”⁸

1. Andrade et al. Nat Rev Dis Prim. 2019, 5, 58.

2. Hoofnagle & Björnsson. N Eng J Med. 2019, 381, 264-73.

3. Nitrofur-C-valmisteyhteenveto. Takeda Oy, 2019.

4. Crestor-valmisteyhteenveto. Grünenthal GmbH, 2023.

5. Lipistad-valmisteyhteenveto. STADA Arzneimittel AG, 2023.

6. Lipanhyll Penta -valmisteyhteenveto. Viatrix Oy, 2021.

7. Duodecim lääketietokanta. Kustannus Oy Duodecim, 2023.

8. Voltaren Retard -valmisteyhteenveto. Novartis Finland Oy, 2023.

Munuaistoksisuus¹: P-Krea, U-KemSeul, U-Osmol

- *Useat lääkkeet – munuaiset ovat merkittävä eliminaatioreitti*
- *Muun muassa seuraaville lääkkeille suositellaan munuaisten toiminnan seuranta²*
 - Metotreksaatti: Krea 3-6 kk välein
 - ACE-estäjät eli priilit ja ATR-salpaajat eli sartaanit: Krea 1 kk aloituksesta, sitten 1-2 v välein
 - Diureetit: Krea 1 kk aloituksesta tai annosmuutoksesta, sitten 1-2 v välein
 - Siklosporiini: Krea 2-6 kk välein
 - Syklofosfamidi: U-KemSeul 1-3 kk välein ja 2-3 vkoa annosnoston jälkeen
 - Karbamatsepiini: 6 kk välein
 - Litium: Krea, U-Osmol 6-12 kk välein
 - Vankomysiini (i.v.): Krea säännöllisesti?
 - Pitkäaikainen tulehduskipulääke: Krea säännöllisesti?

Luuydintoksisuus¹: B-TVK, B-Leuk, B-Neut

- Metotreksaatti
 - TVK 3-6 kk välein²
- Metamitsoli (Litalgin)
 - TVK viikoittain (!)²
 - Agranulosytoosin ja neutropenian riski 0,6 %³
- Sulfasalatsiini, atsatiopriini, merkaptopuriini
 - TVK 3-6 kk välein, myös annosnoston jälkeen²
- Karbamatsepiini, valproaatti
 - TVK 6 kk välein²
- Karbimatsoli: PVK 2-3 kk välein²
- Klotsapiini
 - Leuk ja Neut 1 vko, sitten 4 vko välein²
 - Agranulosytoosin ilmaantuvuus 3,8 %⁴

Kilpirauhastoksisuus: P-TSH, P-T4-V

- Litium
 - TSH 6-12 kk välein²
 - Hypotyreoosin ilmaantuvuus 14 %⁴
- Amiodaroni
 - TSH, T4V aluksi 3 kk, sitten 6-12 kk välein²
 - Hypotyreoosin vallitsevuus 14 %⁵

1. Carey. Drug Safety. 2003, 26, 691-706.

2. Duodecim lääketietokanta. Kustannus Oy Duodecim, 2023.

3. Klose et al. Nauyun-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2020, 393, 681-90.

4. Myles et al. Acta Psychiatr Scand. 2018, 138, 101-9.

5. McKnight et al. Lancet. 2012, 379, 721-8.

6. Mohammadi et al. Trends Cardiovasc Med. 2023, 33, 252-62.

Hyponatremia¹: P-Na

Huom. iäkkäät potilaat!

- SSRI-lääkkeet (erit. fluoksetiini, paroksetiini, sitalopraami)
 - Ei suositusta
 - Ilmaantuvuus (Na<130) 0,06-2,6 %²
- SNRI-lääkkeet, antipsykootit
 - Ei suositusta
- Karbamatsepiini^{3,4}
 - Na 2 vkoa aloituksesta, sitten 1 kk välein 3 kk ajan, sitten 6 kk välein
 - Yleinen haittavaikutus (1-10%)
- Diureetit
 - Na 1 kk aloituksesta tai annosmuutoksesta, sitten 1-2 v välein⁴

Hyperkalemia⁵: P-K

- Spironolaktoni, ACE-estäjät eli priilit, ATR-salpaajat eli sartaanit
 - K 1 kk aloituksesta tai annosmuutoksesta, sitten 1-2 v välein⁴
- Siklosporiini
 - K 6 kk välein⁴
- Pienimolekulaariset hepariinit
 - K seurattava ”säännöllisesti”^{6,7}

1. Kim. J Clin Med. 2022, 11, 5810.

2. De Picker et al. Psychosomatics. 2014, 55, 536-47.

3. Neurotol Slow -valmisteyhteenveto. Orion Corporation, 2022.

4. Duodecim lääketietokanta. Kustannus Oy Duodecim, 2023.

5. Ben Salem et al. Drug Saf. 2014, 37, 677-92.

6. Ghemaxan-valmisteyhteenveto. Chemi S.p.A, s.a.

7. Innohep-valmisteyhteenveto. LEO Pharma A/S, 2021.

QT-ajan pidentyminen^{1,2}: EKG

- *Lukuisia lääkkeitä*
- Fluorokinolonit eli floksasiinit
- Atsolit
- Makrolidit
- SSRI-lääkkeet
- Antipsykootit
 - EKG 12 kk välein³
- Ondansetroni
- Hydroksitsiini

AV-katkos ja bradykardia: EKG, syketaajuus

- AKE-lääkkeet: rivastigmiini, galantamiini, donepetsiili
 - Ei suositusta
- Trisykliset masennuslääkkeet: amitriptyliini, nortriptyliini, klomipramiini
 - Ei suositusta

Verenvuototaipumus: B-PVK+T, P-INR, P-APTT

- Suorat antikoagulantit
 - PVK+T, APTT ja INR ennen aloitusta, sitten PVK+T 1-4 kertaa vuodessa¹
- Varfariini
 - PVK+T ja INR ennen aloitusta, sitten PVK+T 1-2 kertaa vuodessa ja INR vakaassa vaiheessa 1-2 kk välein¹
- Klopidoogreeli, tikagrelori, prasugreeli
 - PVK+T ja INR ennen aloitusta, sitten tarvittaessa¹

Hypertensio²: RR

- Venlafaksiini
 - RR ”säännöllisesti”³
 - Hypertension esiintyvyys 6-15 %⁴
- Metyylifenidaatti, atomoksetiini ja amfetamiini
 - RR 6 kk välein ja annosmuutosten jälkeen¹
- Glukokortikoidit
 - RR ”vastaanottokäyntien yhteydessä”¹
- Siklosporiini
 - RR 2-3 kk välein¹
 - Hypertension ilmaantuvuus 33-100 %²

Pitoisuusseurannan tarkoitus¹

- Lääkehoidon yksilöllistäminen
 - Vaihteleva annos—pitoisuus-suhde, geneettinen vaihtelu lääkeainemetaboliassa, raskaus, yhteisvaikutukset, munuaisten vajaatoiminta
- Alihoidon ja toksisuuden välttäminen
 - Lääkkeen kapea terapeuttilinen alue
- Lääkehoidon lopettamisen ohjaus
 - Myrkytys, hyödytön lääke, tarpeeton lääke
- Hoitomyöntyvyyden seuranta
 - Antipsykootit, antiepileptit²

Vaihteleva annos—pitoisuus-suhde

- Litium¹
- Klotsapiinin terapeuttinen vaikutus ei korreloi annokseen vaan plasmapitoisuuteen²

Yhteisvaikutukset

- Esim. valproaatin, litiumin ja metotreksaatin seerumipitoisuuden pitäminen vakiona muiden lääkkeiden vaikutuksesta huolimatta

Geneettinen vaihtelu lääkeainemetaboliassa

- Amitriptyliini: CYP2D6- ja CYP2C19-entsyymien geneettinen vaihtelu vaikuttaa pitoisuuksiin ja sopivaa annosta voidaan etsiä pitoisuusmäärityksillä^{3,4}

Raskaus

- Raskautta edeltävää lääkepitoisuutta voidaan käyttää referenssinä muutettaessa esim. antipsykoottien ja antiepileptien annosta raskauden aikana

Kapea terapeuttilinen alue

- Alihoidon välttäminen:
 - Valproaatti bipolaarihäiriössä¹
 - Klotsapiini²
- Alihoidon ja toksisuuden välttäminen
 - Digoksiini^{1,3}
 - Litium^{1,4}
 - Vankomysiini⁵

Myrkytys, hyödytön lääke, tarpeeton lääke

- Myrkytys
 - Parasetamoli, litium, digoksiini⁶
- Hyödytön lääke
 - Ei vastetta terapeuttilisella hoitoalueella
- Tarpeeton lääke
 - Ei oireita terapeuttilisen hoitoalueen ulkopuolella

1. Duodecim lääketietokanta. Kustannus Oy Duodecim, 2023.

2. Tralongo et al. Clin Pharmacokinet. 2023, 62, 807-18.

3. Digoxin Orion -valmisteyhteenveto. Orion Corporation, 2019.

4. Lito-valmisteyhteenveto. Orion Corporation, 2022.

5. Ye et al. PLoS ONE. 2013, 8, e77169.

6. Tyks Laboratorioiden tutkimusohjekirja. Tyks Laboratoriot, 2023.

Pitoisuusmäärittysten ajoitus

- Tutkittava pitoisuusarvo
 - Hoidon seurannassa yleensä *jäännöspitoisuus*: näyte otetaan juuri ennen seuraavaa annosta
- Yleensä vakaassa tilassa (5 puoliintumisajan jälkeen)
 - Jos pitkä puoliintumisaika, määrittely tarvittaessa myös aiemmin toksisuuden varalta

Pitoisuusmäärittysten rajoituksia

- Viitealuetta ei ole määritelty
- Terapeuttinen alue on leveä
- Terapeuttinen ja toksinen pitoisuus menevät osittain päällekkäin
- Pitoisuus korreloi huonosti vaikutukseen
- Lääkeaineella on farmakologisesti aktiivisia metaboliitteja

Save

Email

Send to

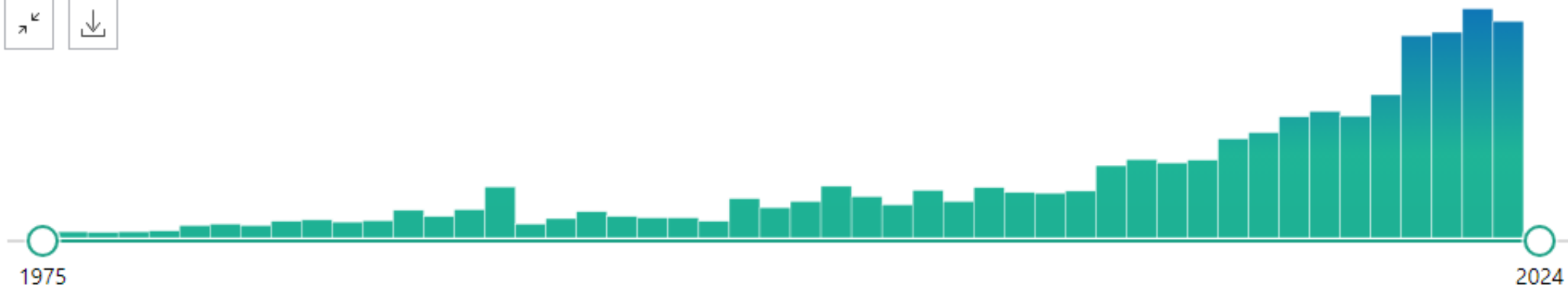
Sort by: Most recent



Display options

RESULTS BY YEAR

3,406 results



Kiitokset

Kari Koskela, sisätautien, kliinisen hematologian ja geriatrian erikoislääkäri

Johanna Aavasalo, neurologian ja geriatrian erikoislääkäri

Kaija Aho Eerola, psykiatrian erikoislääkäri

Alexi Tornio, kliinisen farmakologian erikoislääkäri

Anna Linko-Parvinen, kliinisen kemian erikoislääkäri

Kiitos mielenkiinnosta!

Kysymyksiä? Kommentteja?



**TURUN
YLIOPISTO**

