

Nyheter och rapporter

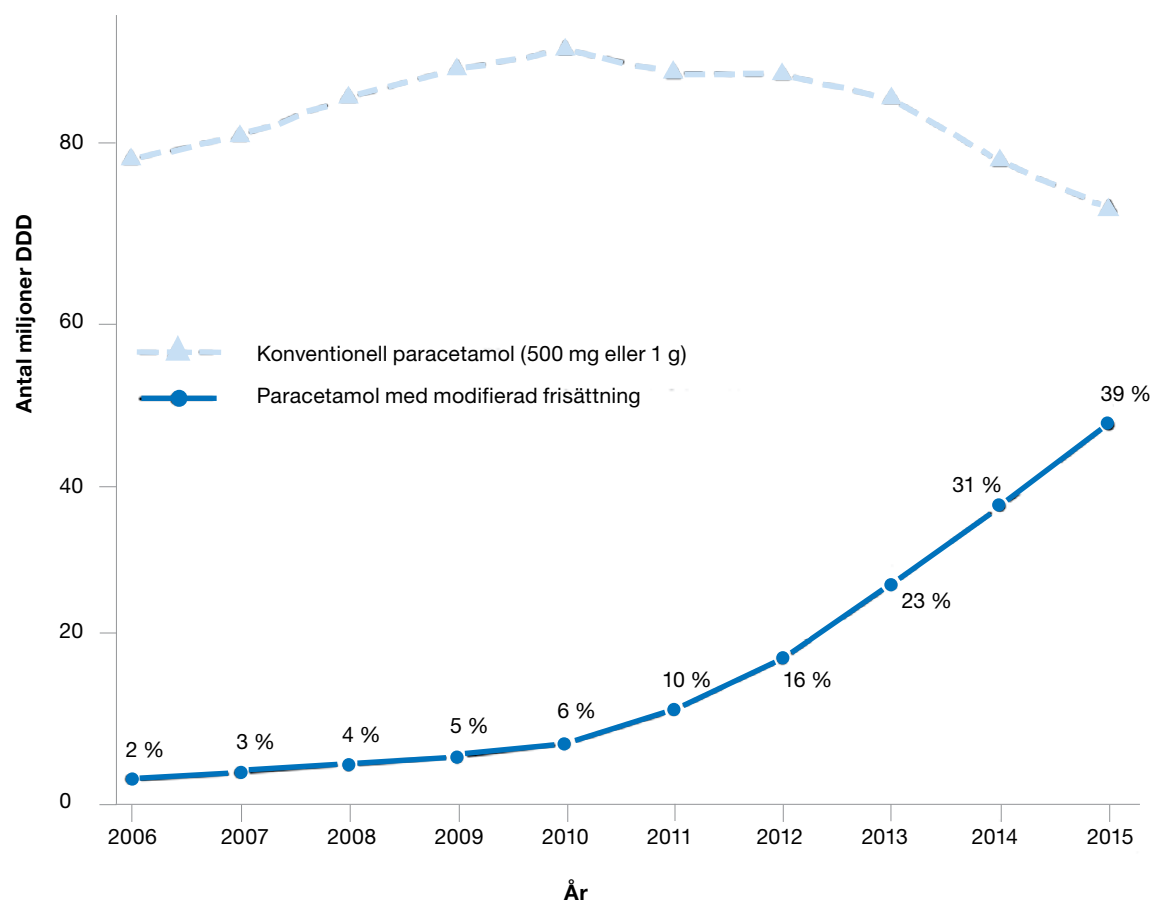
Söker du nyheter om bristsituationer, indragningar eller säkerhetsfrågor? På vår webbplats, www.lakemedelsverket.se, publicerar vi löpande information om detta, men även om större utredningar, lagändringar och mycket annat. Här följer artiklar om aktuella frågor vi vill informera om.

Svårbehandlade förgiftningar med Alvedon 665 mg

Förskrivningen av paracetamol med modifierad frisättning (Alvedon 665 mg) har ökat snabbt under senare år. Samtidigt har Giftinformationscentralen (GIC) uppmärksammat att överdosering av denna beredningsform kan ge särskilt svårbehandlade förgiftningar och har därför ändrat riktlinjerna för handläggning av dessa förgiftningar. Produktresumén har uppdaterats och Läkemedelsverket har initierat en genomgripande utredning av denna risk på Europeanivå. Som förskrivare bör man vara medveten om denna problematik och noga försöka anpassa förskriften mängd till patientens förväntade behov.

Paracetamol med modifierad frisättning (paracetamol MR) godkändes första gången i Sverige 2003. Alvedon 665 mg är för närvarande den enda produkten på den svenska marknaden innehållande paracetamol med delvis fördröjd frisättning. Avsikten med paracetamol MR är främst att genom fördröjd frisättning möjliggöra behandling av kroniska smärttillstånd med dosering tre gånger per dygn istället för fyra, som vid användning av konventionella beredningsformer.

Figur 1. Uthämtade recept på Alvedon 665 mg mätt som definierade dygnsdoser (DDD) jämfört med konventionella beredningsformer av paracetamol av jämförbar styrka.



Procentsiffran vid kurvan för paracetamol MR anger hur stor andel denna produkt utgör av den totala förskrivningen av paracetamol med jämförbar styrka. Datakälla: Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret.

Svårvärderade förgiftningar

Behandlingsprinciperna vid överdosering av paracetamol är väletablerade sedan 70-talet. De bygger på att risken för att utveckla leverskada är kopplad till hur hög serumkoncentrationen av paracetamol är i relation till tiden för tablettintaget. Detta samband används för att vägleda om behandling med antidoten N-acetylcystein är indicerad eller inte. Om behandling med antidot är indicerad och ges i tid ger den ett mycket effektivt skydd mot leverskada.

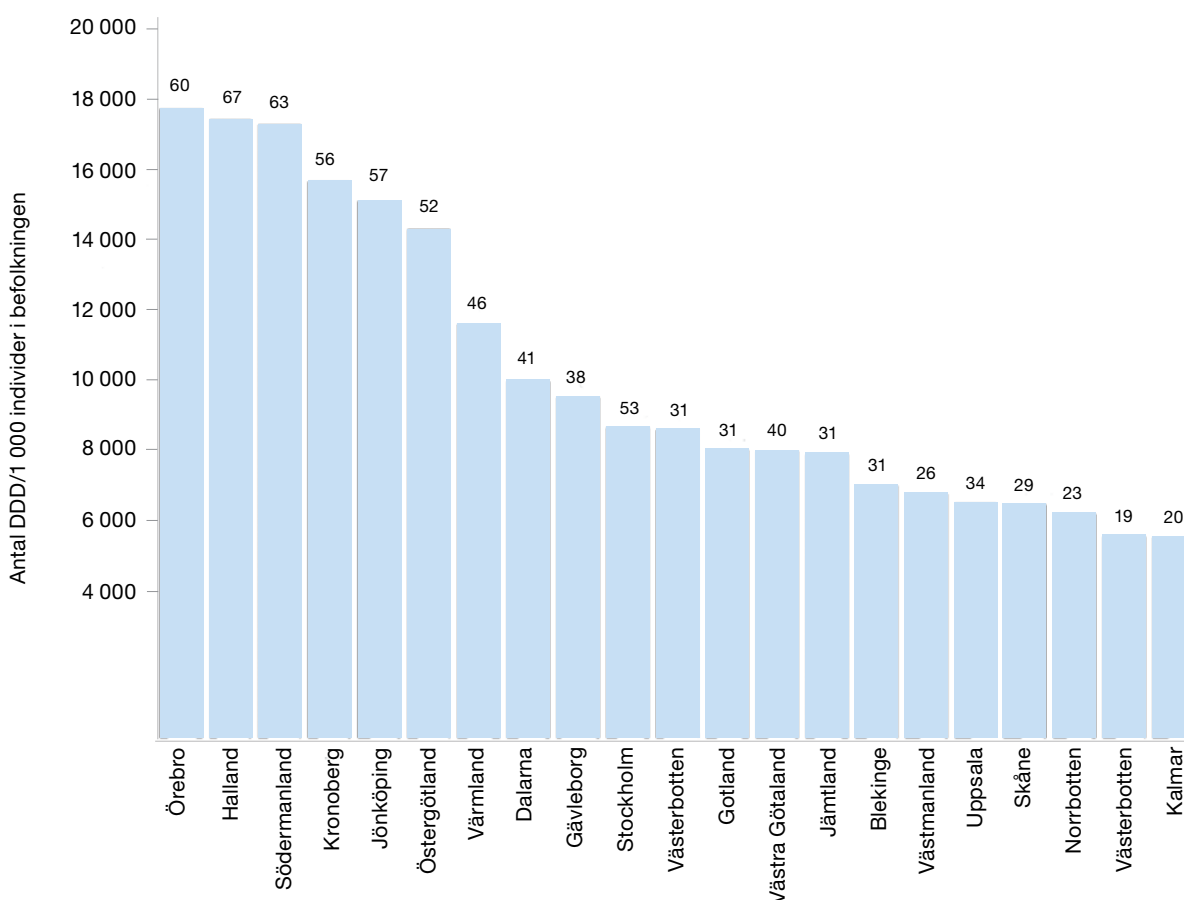
Denna väletablerade handläggning av paracetamolförgiftningar kan dock vara otillräcklig vid uttalade överdoser av paracetamol MR. Vid överdosering av denna beredningsform förekommer en svårförutsägbar fördröjning av maximal serumkoncentration och höga koncentrationer kan kvarstå under lång tid. En studie genomförd av GIC under perioden 2009–2015 visar att en enstaka serumkoncentration tagen 4–8 timmar efter intaget inte är tillräcklig för att bedöma behovet av N-acetylcystein, och att 21 % av de fall som fått tidigt insatt traditionell antidotbehandling ändå utvecklade betydande leverpåverkan (1). Läkemedelsverket initierade därför i juni 2016 en uppdatering av produktresumén för Alvedon 665 mg, med avseende på rekommendationerna för behandling av förgiftningar (2).

Omfattande användning

Användningen av Alvedon 665 mg har ökat markant under senare år och omfattade 2015 närmare 40 % av den totala förskrivningen av paracetamolprodukter med jämförbar styrka i Sverige (Figur 1). Det finns dock betydande regionala skillnader avseende hur stor andel av förskrivningen som utgörs av Alvedon 665 mg (Figur 2). Som mest svarar Alvedon 665 mg för 67 % av förskrivnen paracetamol inom en region.

Huvuddelen av förskrivningen av Alvedon 665 mg sker i primärvården (Tabell I). Detta är förväntat mot bakgrund av det stora antalet patientkontakter som sker inom primärvården, att det innefattar förskrivning till patienter inom särskilt boende och övertagande av kronisk medicinering initierad inom specialistvården. I den specialiserade vården sker den största förskrivningen inom verksamhetsområdena ortopedi, internmedicin och kirurgi. Detta är också förväntat eftersom den absoluta volymen av förskrivning bland annat är relaterad till antal patienter som handläggs inom respektive verksamhetsområde. Den andel av förskrivnen paracetamol som utgörs av Alvedon 665 mg varierar dock betydligt mellan olika verksamhetsområden.

Figur 2. Uthämtade recept på Alvedon 665 mg per region mätt som definierade dygnsdoser (DDD) under perioden januari 2015 till november 2016.



Procentsiffran ovanför staplarna anger hur stor andel av Alvedon 665 mg utgör av den totala förskrivningen av paracetamol med jämförbar styrka inom respektive region. Datakälla: Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret.

Tabell I. Uthämtade recept på Alvedon 665 mg per verksamhetsområde under perioden januari 2015 till november 2016.

Verksamhetsområde	Antal definierade dygnsdoser (DDD) i uthämtade recept	Andel som Alvedon 665 mg utgör av den totala förskrivningen av paracetamolprodukter med jämförbar styrka
Primärvård	65 590 242	39 %
Ortopedi	8 543 122	70 %
Internmedicin	4 764 728	37 %
Kirurgi	4 252 908	57 %
Övriga	3 500 438	42 %
Geriatrisk	2 808 533	40 %
Reumatologi	2 123 694	45 %
Gynekologi och obstetrik	1 267 383	70 %
Akut	772 908	49 %
Onkologi	752 877	50 %
Smärtbehandling	634 102	62 %
Rehabilitering	551 467	50 %
Företagshälsövård (FHV)	547 509	60 %
Psykiatri	363 350	33%
Öron-näsa-hals (ÖNH)	252 750	43%
Tandvård	234 291	41%
Barnmedicin	96 999	33%

I läkemedelsregistret anges verksamhetsområden på större detaljnivå än vad som presenteras i Tabell I. De har här sammanförts i mer övergripande kategorier. Datakälla: Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret.

Inom kategorierna ortopedi och gynekologi/obstetrik svarar Alvedon 665 mg för 70 % av förskrivningen. Som förväntat är det vanligast att patienterna inom verksamhetsområden med hög andel kroniska smärttillstånd, som till exempel inom reumatologin, hämtar ut recept på Alvedon 665 mg vid upprepade tillfällen (Figur 3). De verksamheter där man kan förvänta sig att en stor andel av patienterna har tillfälliga smärttillstånd i samband med ingrepp, till exempel inom öron-näsa-hals och tandvård, har däremot en hög andel enstaka förskrivningar.

Nya rekommendationer och utredning på Europainivå

Med anledning av de uppdaterade rekommendationerna från GIC gällande hantering av förgiftning med paracetamol MR, uppdaterades i juni 2016 den svenska produktinformationen för Alvedon 665 mg. Ett brev med denna information skickades samtidigt till alla sjukhusläkare, AT-läkare och akutmottagningar, samt publicerades på Läkemedelsverkets webbplats (3).

Enligt de nya riktlinjerna ska provtagning av S-paracetamol ske under en längre tidsperiod och rekommendationen för behandling med antidot har reviderats. Eftersom det för närvarande inte går att fastställa hur effektiva de nya riktlinjerna är bör GIC alltid kontaktas vid misstänkt förgiftning med paracetamol MR.

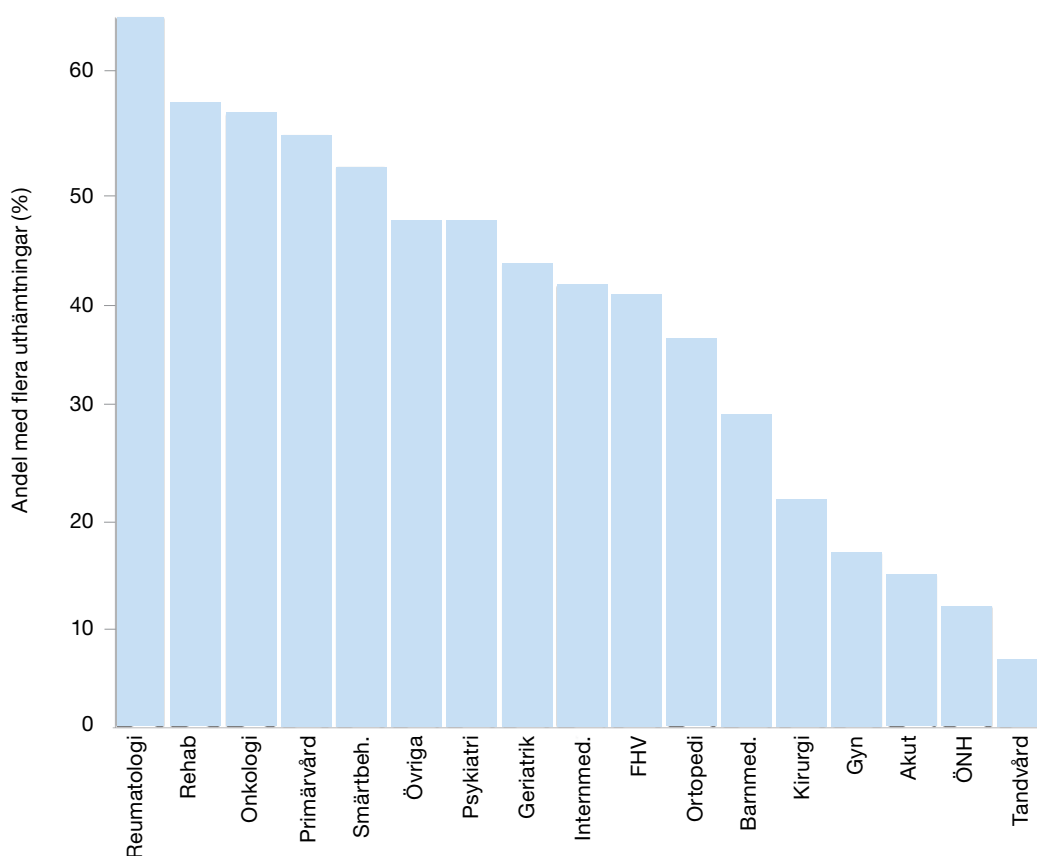
Läkemedelsverket initierade i juli 2016 även en säkerhetsutredning (Referral Art. 31) via den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), för att noggrant utvärdera svårigheten att hantera förgiftningsfall efter intag av paracetamol MR och överväga möjliga gemensamma åtgärder för EMA:s medlemsländer (4). Utredningen leds av EMA:s säkerhetskommitté, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), och omfattar alla produkter i EU innehållande paracetamol MR. Samtliga berörda företag har fått svara på frågor från PRAC och skicka in begärd information. Två medlemsstater (Belgien och Sverige) gör på basen av detta separata utredningar. Företagens svar diskuterades av PRAC i oktober 2016 och resulterade i att ytterligare frågor ställdes till företagen. För att fördjupa beslutsunderlaget anordnas också ett expertmöte av EMA där extern expertis diskuterar specifika frågor för att ge ytterligare underlag för PRAC:s slutgiltiga värdering. Principiellt kan den här typen av formell säkerhetsutredning inom Europasamarbetet mynna ut i att inga åtgärder alls vidtas, att förändringar görs i villkoren för läkemedlets godkännande (till exempel uppdaterad produktinformation eller ändrade indikationer), eller att läkemedlet/läkemedlen tillfälligt eller permanent dras tillbaka från marknaden. Proceduren bedöms kunna avslutas under andra kvartalet 2017.

Råd till sjukvården

Det är viktigt för sjukvården att uppmärksamma att förgiftning med Alvedon 665 mg kräver förändrade behandlingsprinciper och bör handläggas i samråd med GIC. Den omfattande förskrivningen innebär att risken för dessa förgiftningar ökat de senaste åren. Flertalet paracetamol-förgiftningar är medvetna impulshandlingar i självskaedesyfte. Det finns därför anledning att särskilt noga försöka anpassa förskrivna mängd till patientens förväntade behov. Alvedon 665 mg marknadsförs nu också i en mindre förpackning innehållande 48 tabletter. Patienten bör dessutom uppmanas att förvara tabletterna oåtkomligt för obehöriga och att återlämna överblivna tabletter till apoteket.

Läkemedelsstatistiken i den här artikeln har tagits fram i samverkan med Socialstyrelsen, Enheten för epidemiologi och metodstöd.

Figur 3. Andelen patienter som hämtat ut fler än ett recept på Alvedon 665 mg, relaterat till förskrivarens verksamhetsområde.



Upprepad uthämtning har definierats som att intervallet mellan uttagen var kortare än 120 dagar per förpackning. I Läkemedelsregistret anges verksamhetsområden på större detaljnivå. De har här sammanförts i mer övergripande kategorier. Datakälla: Socialstyrelsen, Läkemedelsregistret.

Referenser

1. Höjer J, Salmonson H, Sjöberg G, et. al. J. Läkartidningen 2017;114:32-34.
2. Produktresumé Alvedon 665 mg tablett med modifierad frisättning 2017-01-12. Available from: <https://docetp.mpa.se/LMF/Alvedon%20modified-release%20tablet%20SmPC.doc>.
3. Läkemedelsverket. Meddelande till sjukvårdspersonal. Alvedon (paracetamol) 665 mg med modifierad frisättning: standardbehandlingen vid förgiftning är otillräcklig. 2016. Available from: [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/Alvedon_modifierad_frisattning_665_mg_\(paracetamol\)_DHPC_2016-06-29.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/Alvedon_modifierad_frisattning_665_mg_(paracetamol)_DHPC_2016-06-29.pdf).
4. Läkemedelsverket. EMA granskar paracetamol med modifierad frisättning. 2016. Available from: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2016/EMA-granskar-paracetamol-med-modifierad-frisattning/>.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2016 finns på www.lakemedelsverket.se