

# Information från Läkemedelsverket

Årgång 28 • nummer 2 • april 2017

sid 44

## **Säkrare ordination och läkemedelshantering till barn – kunskapsdokument**

Läkemedelsbehandling till barn innebär speciella utmaningar och säkerhetsrisker vid både ordination och övrig hantering då många läkemedel inte är utvecklade för barn. Lämpliga styrkor och beredningsformer saknas ofta. Risken för läkemedelshanteringsfel är större och säkerhetsmarginalerna vid feldosering snävare vid behandling av barn jämfört med vuxna. Syftet med detta kunskapsdokument är att bidra till säkrare ordination och läkemedelshantering till barn.

sid 5

## **Tema – läkemedelsförpackningar**

Behovet av att förpacka läkemedel är lika gammalt som läkekonsten och förpackningen fyller många viktiga funktioner, såsom att skydda mot fukt och göra det möjligt att särskilja olika läkemedel. Läkemedelsförpackningar kan även orsaka problem. Förväxlingsrisk kan uppstå om olika förpackningar är alltför lika varandra, och behovet av barnskyddande förpackningar krockar ibland med behovet av lättöppnade. Och vet du att det vid utbyte på apotek kan finnas skillnader mellan förpackningarna som i vissa fall kan påverka patientens läkemedelsanvändning? Läkemedelsverket arbetar kontinuerligt för att förpackningarna ska förbättras.

sid 16

## **Översikt över nya läkemedel för behandling av lungcancer**

Utvecklingen av nya läkemedel för behandling av lungcancer går snabbt. Istället för att publicera monografier för varje läkemedel publicerar vi en översikt med korta monografier för läkemedel godkända för behandling av avancerad lungcancer sedan 2014. De innehåller korta sammanfattningar av effekt och säkerhet samt Läkemedelsverkets värdering.

sid 78

## **Läkemedelsmonografier**

Cinquaero (reslizumab)  
Humira (adalimumab)  
Sialanar (glykopyrroniumbromid)  
Alprolix (eftrenonakog alfa)  
Idelvion (albutrepenonakog alfa)

sid 91

## **TLV informerar**



**LÄKEMEDELVERKET**  
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific • standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics

# Patient- och konsumentrådet – samverkan leder till bättre hälsa

Vilket är Läkemedelsverkets uppdrag? Frågan är befogad och mitt svar är tydligt: Att främja folk- och djurhälsan. Det handlar bland annat om godkännande, tillsyn och kontroll av läkemedel. Samverkan är viktigt för ett framgångsrikt arbete – ett patient- och konsumentråd har därför inrättats.

Redan innan jag tillträdde som generaldirektör var jag klar över att jag ville skapa en plattform för informations- och kunskapsutbyte mellan myndigheten och dem vi verkar för. För ett par veckor sedan anordnade Läkemedelsverket det första mötet med *Patient- och konsumentrådet*.

## Kunskapsutbyte

Läkemedelsverkets arbete genomsyras av att vi ska se till att det finns tillgång till säkra och effektiva läkemedel samt medicintekniska produkter. Myndigheten måste öka kontaktytorna och möjligheterna för samverkan. Genom ett utvecklat kunskapsutbyte med patientorganisationerna tror jag att vi får möjlighet att skapa bättre information om läkemedel, som i sin tur ökar patient- och konsumentnyttan. Min förhoppning är att inrättandet av *Patient- och konsumentrådet* leder till att vi snabbare får upp viktiga patientfrågor på agendan och även ökar förståelsen för myndighetens arbete vid till exempel godkännande av nya läkemedel. Det handlar om att inhämta och sprida kunskap och här kommer medlemmarna i *Patient- och konsumentrådet* att fylla en viktig funktion.

## Förväxlingsrisker

Vad får ett läkemedel heta? Hur namnges läkemedel? Hur arbetar Läkemedelsverket med att förebygga förväxlingar mellan läkemedelsförpackningar? Bara i Sverige finns det cirka 14 000 godkända läkemedel, ett antal som ökar för varje år. Det gör att det blir svårare att hitta nya unika namn. Det är oundvikligt att det uppstår namnligheter mellan olika läkemedel. Läkemedelsverket arbetar kontinuerligt för att minimera att förväxlingsrisker uppstår. Se artiklar om förpackningar på sidan 5–14.

## Översikt över nya läkemedel vid lungcancer

I det här numret kan du läsa en översiktsartikel om nya läkemedel för behandling av avancerad lungcancer. För varje läkemedel finns en sammanfattning av effekt- och säkerhetsdata samt Läkemedelsverkets värdering.

Med förhoppning om intressant och kunskaps-  
givande läsning i vårsolen.



Fotograf: Helena Möllin

**Catarina Andersson Forsman**

Generaldirektör

Catarina.Andersson.Forsman@mpa.se



Information från Läkemedelsverket  
Box 26, 751 03 Uppsala  
Telefon 018-17 46 00  
Telefax 018-54 85 66  
E-post: tidningsredaktionen@mpa.se

### Har du ändrat adress?

Vill du ha tidningen till en ny adress ber vi dig skicka både din nya och gamla adress till oss via e-post eller brev.

Ansvarig utgivare: Catarina Andersson Forsman

Redaktion: Christina Hambn, Ulrika Jonsson,  
Helén Liljeqvist och Sophia Persson Käll

Ytterligare exemplar kan rekvireras från:  
Läkemedel i användning

Tryckt version: ISSN 1101-7104  
Elektronisk version: ISSN 2002-2441  
Tryck: Taberg Media AB, 2017

# Innehåll

## Nyheter och rapporter

Ansvarsskifte för licenssystemet KLAS .....	4
Läkemedelsförpackningar .....	5
Läkemedelsverket arbetar för barnskyddande förpackningar .....	8
Skillnader mellan förpackningar för utbytbara läkemedel .....	9
Förväxlingsrisk relaterad till läkemedelsförpackningens utformning .....	11
Läkemedlets namn – hjälper eller stjälper det identifieringen? .....	13
Reklamation av läkemedel .....	14
Översikt nya läkemedel för behandling av lungcancer .....	16
SGLT2-hämmare kan bidra till ökad risk för tåamputation – information till förskrivare uppdateras .....	40
EMA granskar tidigare kända biverkningar vid behandling med kinolon- eller fluorokinolonantibiotika .....	41
Uppdaterade kapitel i Läkemedelsboken .....	41
Aktuella möten och konferenser .....	42
Läkemedelsverkets expertmöten 2017–2018 .....	42
Nyhetsbrev från Läkemedelsverket .....	42

## Frågor till Läkemedelsverket

Frågor till Läkemedelsverket .....	43
------------------------------------	----

## Säkrare ordination och läkemedels- hantering till barn

– Kunskapsdokument .....	44
– Bakgrundsdokumentation, sammanfattningar ...	75
Att behandla barn med läkemedel .....	75
Patientsäkerhetsaspekter för läkemedel vid behandling av barn .....	75

Praktisk hantering vid iordningsställande och administrering av läkemedel till barn .....	75
Läkemedelshantering i praktiken – inom barnsjukvården och i hemmet .....	76
Läkemedelshantering på neonatalavdelning .....	76
Läkemedelshantering inom barnintensivvård .....	76
Läkemedelshantering inom barnonkologi .....	77

## Läkemedelsmonografier

Cinquaero (reslizumab) .....	78
Humira (adalimumab) – ny indikation .....	80
Sialanar (glykopyrroniumbromid) .....	85
Läkemedelsmonografier för Alprolix och Idelvion – två läkemedel för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX) .....	87
Alprolix (eftrenonakog alfa) .....	87
Idelvion (albutrepenonakog alfa) .....	89

## Tandvårds- och läkemedels- förmånsverket informerar

TLV informerar .....	91
----------------------	----

## Biverkningsblanketter

Biverkningsrapport från sjukvården .....	94
--	----

## Tidigare utgivna nummer

Tidigare utgivna nummer .....	96
-------------------------------	----



# Nyheter och rapporter

Söker du nyheter om bristsituationer, indragningar eller säkerhetsfrågor? På vår webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://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.

## Ansvarsskifte för licenssystemet KLAS

Under våren 2017 kommer ansvaret för KLAS att överlämnas från Läkemedelsverket till eHälsomyndigheten. Ansvarsskiftet förväntas inte ha någon direkt påverkan på dig som förskrivare.

Under våren kommer ansvaret för licenssystemet KLAS att lämnas över från Läkemedelsverket till eHälsomyndigheten. Licensprocessen som sådan kommer inte att förändras och ansvarsskiftet förväntas inte ha någon direkt påverkan på användarna. Förskrivare kommer att skapa och skicka in sin licensmotivering på precis samma sätt som tidigare.

Vid förbättringsförslag på funktionaliteten i KLAS ska eHälsomyndigheten kontaktas. För teknisk support ska först den egna IT-supporten kontaktas som vid behov vänder sig till eHälsomyndigheten.

Vid frågor om licenser och dess regelverk samt förbättringsförslag på licenshanteringen ska Läkemedelsverket kontaktas.

Placeringen av viss information och utbildningsmaterial kommer att ändras och flyttas mellan myndigheterna, men båda myndigheterna kommer att länka till varandra för att förenkla för användarna. Läkemedelsverket och eHälsomyndigheten arbetar för att göra övergången så smidig som möjlig för alla användare.

Vid frågor om ansvarsskiftet eller KLAS i allmänhet, kontakta eHälsomyndigheten eller Läkemedelsverket.

**Figur 1.** Den gröna stämpeln är den nya symbolen för KLAS. Stämpeln kommer att vara synlig på eHälsomyndighetens webbplats samt inne i KLAS.



Källa: eHälsomyndigheten



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Läkemedelsförpackningar

Den viktigaste komponenten av ett läkemedel är naturligtvis den eller de aktiva substanserna. Utan dem – inget läkemedel. Men aktiva substanser är ytterst sällan lämpliga att ges som de är. De behöver formuleras till någon typ av beredningsform för att till exempel kunna injiceras, sväljas eller strykas på huden, för att dölja en smak eller få en fördröjd frisättning. Men det räcker inte heller. Även det formulerade läkemedlet är ofullständigt för att kunna fungera i modern hälso- och sjukvård. Läkemedlet behöver förpackas.

I det omfattande arbete som läggs ner på att utveckla ett nytt läkemedel kan man nog säga att förpackningen får förhållandevis liten uppmärksamhet. Ändå har den viktiga funktioner att fylla och upplevs inte sällan av patienter som ett problem. I den här artikeln vill vi lyfta fram förpackningen som en viktig del av läkemedlet och beskriva lite om vilka krav som finns på förpackningar och vilken roll Läkemedelsverket har.

## Läkemedelsförpackningens historia

Behovet av att förpacka läkemedel är naturligtvis inte nytt utan lika gammalt som läkekonsten. Bland fynden efter regalskeppet Kronan har man till exempel funnit en elfbenshylsa innehållande ett välbevarat cerat. Under 1800-talet utvecklades apoteksväsendet och mediciner till allmänheten blev vanligare. Då utvecklades både olika läkemedelsformer och olika sätt att förpacka dem. Piller och pulver kunde till exempel förpackas i runda pappaskar (Figur 1) och pulver i små vikta pergamynkuvert kallade kapslar (Figur 2). Ett viktigt syfte med förpackningen var, förutom att hålla medicinen samlad rent fysiskt, också att kunna skriva information om hur den skulle användas. När läkemedel började tillverkas industriellt under 1920- och 1930-talet blev det viktigt med både utseende och varumärken. Plåtburkar kom att användas i stor utsträckning för både tabletter och andra läkemedelsformer (Figur 3 och 4). Dessa exempel uppfyllde således vissa önskvärda funktioner men kunde inte skydda läkemedlet mot till exempel fukt eller syre. Mycket har hänt med läkemedelsförpackningars utformning och funktion sedan dess, men ännu idag finns en stor potential för bättre förpackningar.

**Figur 1. Pappask från Apoteket Hjorten, Örebro.**



## Problem med läkemedelsförpackningar engagerar

Förpackningen utgör en barriär som patienten måste ta sig förbi för att komma åt sitt läkemedel. Det är därför inte så konstigt att läkemedelsförpackningar engagerar. När tidningen Apoteket omkring 1990 lanserade en kampanj som uppmanade patienter att skicka in sina synpunkter på läkemedelsförpackningar resulterade det i ett stort antal klagomål av skiftande karaktär. Ett drygt decennium senare genomförde Apoteket AB ett temaår med inriktning på reumatism i samverkan med Reumatikerförbundet. I en intervjuundersökning på apotek bland 1 000 reumatiker rankades problem med läkemedelsförpackningar på åttonde plats efter sådant som trötthet, värk och funktionsnedsättning. Denna höga ranking gjordes bland 116 olika problem av alla kategorier kopplade till deras sjukdom.

Problem med läkemedelsförpackningar är inte något speciellt för Sverige utan förekommer naturligtvis i alla länder. Sådana har till exempel särskilt uppmärksammats i Nederländerna efter en artikel baserad på spontanrapportering till ett internetbaserat rapporteringssystem initierat av bland annat *The Dutch Institute for the Rational Use of Medicines* (1).

Varför tycks då läkemedelsförpackningar väcka ett så stort engagemang, kanske större än andra konsumentförpackningar vi kommer i kontakt med? En förklaring kan vara att det som är förpackat – läkemedel – inte är vilken konsumentprodukt som helst.

- Man väljer inte alltid att ta läkemedel, man är kanske tvungen.
- Man väljer inte alltid själv vilket läkemedel man ska ta, man får det ofta utskrivet.
- Man får på grund av det generiska utbytet på apotek läkemedel med olika förpackningsutformning expedierade.
- Man är troligen oftare sjuk och svag än frisk och stark om man får läkemedel.
- Vikten av att ta läkemedlet regelbundet (följsamhet) gör att olämpliga läkemedelsförpackningar blir ett större problem än andra svårhanterade förpackningar.

**Figur 2. Pergamynkuvert.**



Figur 3. Plåtburk, bröstkakor med opium.



### Vem bestämmer om läkemedelsförpackningar?

Läkemedelsförpackningar ses som en del av själva läkemedlet och godkänns tillsammans med detta. Beslutsfattare är därför antingen Läkemedelsverket eller EU-kommissionen på rekommendation av det europeiska läkemedelsverket EMA. Utan en acceptabel förpackning kan läkemedlet inte godkännas, men det är den sökande som måste ta fram och dokumentera en lämplig förpackning som myndigheterna får bedöma.

### Vilka krav ställer lagstiftningen på en förpackning?

Det finns inte så många detaljerade krav fastställda i regelverken inom läkemedelsområdet. Eftersom förpackningen är en del av läkemedlet ingår de övergripande kraven i EU-direktivet om gemenskapsregler för humanläkemedel (2001/83/EU med tillägg). Där slås fast att beskrivningen av utvecklingsarbetet syftar till att fastställa bland annat att förpackningen är *lämplig för avsett bruk* och särskilt att "...*vald behållares och förslutningsanordnings lämplighet för lagring, frakt och användning av det färdiga läkemedlet skall dokumenteras. Hänsyn skall tas till en eventuell interaktion mellan läkemedlet och dess behållare*".

Förpackningar och förpackningsmaterial finns också omnämnda i den svenska läkemedelslagstiftningen (2). Där slås bland annat fast att förpackningsstorleken måste vara anpassad efter läkemedlets terapeutiska användning och hållbarhet samt att förpackningsmaterialet måste vara fysikaliskt och mekaniskt ändamålsenligt. Lite mer detaljer ges sedan i en riktlinje för det farmaceutiska utvecklingsarbetet (3), där lämplighet för transport och lagring, integritet, kompatibilitet mellan förpackning och läkemedel liksom doseringsnoggrannhet lyfts fram.

Läkemedlet är således avsett att förvaras i sin förpackning där det skyddas och där dess hållbarhet kan garanteras. Vad som händer vid förvaring i bruten förpackning eller utanför förpackningen är normalt sett inte tillverkarens ansvar, såvida det inte beskrivs i läkemedlets produktresumé. För vissa läkemedel kan dock Läkemedelsverket utfärda så kallade

Figur 4. Plåtburk, Albyl.



brytningstillstånd för maskinell dosdispensering, som medger viss tids förvaring utanför förpackningen och som baseras på särskilda hållbarhetsstudier gjorda av tillverkaren.

Förutom krav på förpackningens funktion och egenskaper i sig finns också regler kring den märkning som måste finnas.

### Förpackningar för tabletter – för- och nackdelar

På vilket sätt kan olika förpackningstyper skilja sig ur ett användarperspektiv? Detta kan illustreras med de två vanligast förekommande förpackningstyperna för tabletter.

*Plastburkar* för tabletter ger bra skydd mot fukt, särskilt när de kombineras med ett torkmedel, men sämre skydd mot mekanisk nötning. De ger lätt åtkomst till flera tabletter, vilket kan vara en fördel för vissa akutläkemedel som snabbt ska tas i större antal och under viss stress. Det kan också vara en fördel för den som överför tabletterna till en dosett. Nackdelen är att om ett barn lyckas öppna en burk kan det snabbt få oönskad tillgång till större doser. Burkar kan även förses med barnskyddande förslutning eller särskilt lättöppnad förslutning avsedd för personer med nedsatt kraft eller funktion i händerna.

I *blisterförpackningar* (tryckförpackning) förvaras varje tablett individuellt och graden av skydd mot till exempel fukt och syre beror på vilka material som använts. Tabletten ligger i en liten blåsa av ett halvhårt plastmaterial, ofta täckt med en tunnare folie av aluminium genom vilken tabletten ska tryckas ut. Ibland är dock blåsan täckt av ett tjockare material som i stället ska dras bort (*peel-off*) för att komma åt tabletten, och försöker man då trycka den igenom är risken stor att tabletten går sönder.

Blisterförpackningar upplevs av vissa, särskilt personer med försämrad fingermotorik, som pillriga och besvärliga att använda, vilket också kan förstärkas om man tar många olika mediciner. Till fördelarna hör till exempel att man kan ta med sig delar av en förpacknings innehåll (till exempel en karta) som fortfarande är tydligt märkt. Det är också en förpackning som är säkrare ur ett barnskyddsperspektiv (se artikeln om [barnskyddande förpackningar](#) i detta nummer).

## Vad gör Läkemedelsverket?

Som en del av varje utredning av en ansökan om godkännande av ett läkemedel granskar Läkemedelsverket dokumentationen om förpackningen. Dokumentationen omfattar framför allt de områden som uttryckligen krävs enligt lagar och riktlinjer:

- Förpackningens förmåga att skydda läkemedlet mot nedbrytning som skulle kunna påskyndas av omgivningsmiljön. Man utsätter läkemedlet i dess förpackning för både normala och accelererade betingelser i form av värme och fuktig luft för att se att förpackningen är tillräckligt skyddande. Just skyddandet av läkemedlet kan sägas vara förpackningens främsta uppgift.
- Eventuella interaktioner mellan materialen i en förpackning och läkemedlet. Särskilt för flytande läkemedel där kontaktytan är stor är det viktigt att veta att läkemedlet inte fastnar på förpackningens yta eller att föroreningar kan lösas ut och kontaminera läkemedlet.
- Särskilt för sterila läkemedel är förpackningens integritet viktig eftersom eventuella otätheter förstör steriliteten.
- Om förpackningen också ska användas för att dispensera doser av läkemedlet exempelvis till förfyllda sprutor eller droppflaskor måste doseringsnoggrannheten dokumenteras.

Läkemedelsverket nöjer sig inte med att titta enbart på de delar som omfattas av lagstiftningen. Eftersom förpackningen är så viktig för följsamhet till medicineringen i sin helhet försöker vi påverka även andra aspekter av förpackningens funktion och utformning.

## ”Vi vill lyfta fram förpackningen som en viktig del av läkemedlet”

### Hanterbarhet

Läkemedelsverket anser att för att en förpackning ska kunna anses vara lämplig för sitt avsedda ändamål måste den kunna hanteras rätt, och utan för stora svårigheter, av användaren. Därför ska en ansökan åtföljas av ett förpackningsprov så att vi kan bilda oss en uppfattning om hanterbarheten. Genom att prova att använda förpackningen enligt beskrivningen försöker vi undvika att olämpliga förpackningar godkänns. Ett område där vi särskilt noterat ett behov av att närmare granska de föreslagna förpackningarna är de läkemedel till barn som i ökad omfattning nu kommer som en följd av den Barnförordning (4) som infördes 2006. Det är viktigt att de barnläkemedel som tas fram utformas och förpackas så att de faktiskt fungerar att användas för hela det åldersspann de är avsedda för.

## Lättöppnade förpackningar

Upplevelsen av hur lätt eller svårt det är att använda en läkemedelsförpackning varierar mellan individer. Läkemedelsverket får då och då synpunkter på att den ena eller andra förpackningstypen inte borde tillåtas. Till exempel anser vissa att blisterförpackningar är för svåra att hantera jämfört med burkar medan andra upplever motsatsen.

Läkemedelsverket ser det som önskvärt att förpackningar utvecklas så att de på ett bättre sätt än idag blir tillgängliga för en så stor grupp av användare som möjligt.

Även om utveckling av mer lättöppnade förpackningar har setts som något man gör med en viss patientkategori i åtanke, så menar vi att det i själva verket är något som gagnar stora patientgrupper. Även utan till exempel en reumatisk sjukdom upplever många att det är besvärligt att komma åt innehållet i läkemedelsförpackningar. Det kan till exempel vara en fråga både om handstyrka och bra fingermotorik. Bara det faktum att såväl ålder som kön har betydelse för den maximala handstyrkan indikerar att detta berör stora patientgrupper som skulle dra nytta av mer lättöppnade förpackningar.

Ett problem med att få fram mer lättöppnade förpackningar är avsaknaden av objektiva bedömningskriterier. Läkemedelsverket har därför medverkat i ett standardiseringsarbete med syfte att få fram relevanta tester som kan avgöra om förpackningar uppfyller fördefinierade kriterier på att vara lättöppnade. Tyvärr har Sverige inte fått gehör för att läkemedelsförpackningar ska kunna omfattas av sådana standarder, med motiveringen att andra krav på läkemedelsförpackningar, såsom barnskydd, skulle stå i konflikt. Läkemedelsverket delar inte den uppfattningen utan är övertygade om att dessa båda krav går att förena med ett kreativt utvecklingsarbete. Vi ser det som angeläget att läkemedelsindustrin tillsammans med förpackningsindustrin jobbar aktivt med att utveckla mer lättöppnade läkemedelsförpackningar.

## Barnskyddande förpackningar

Barnskyddande förpackningar är ytterligare ett av de områden som Läkemedelsverket ägnat särskilt intresse åt och det arbetet beskrivs närmare i en egen artikel i detta nummer.

## Referenser

1. van Geffen EC, Meuwese E, Philbert D, et al. Problems with medicine packages: experiences reported to a Dutch medicine reporting system. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):1104-9.
2. Läkemedelsverket. Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2006:11) om godkännande av läkemedel för försäljning m.m. [https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/konsoliderade/LVFS\\_2006\\_11\\_konsoliderad\\_tom\\_2016\\_79.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/konsoliderade/LVFS_2006_11_konsoliderad_tom_2016_79.pdf)
3. European Medicines Agency. ICH Guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development (EMA/CHMP/ICH/167068/2004).
4. Europaparlamentets och rådets förordning (EG) 1901/2006 om läkemedel för pediatrik användning.

# Läkemedelsverket arbetar för barnskyddande förpackningar

Risken för läkemedelsförgiftningar vid olyckstillbud hos små barn och behovet av barnskyddande förpackningar är ett av flera fokusområden för Läkemedelsverkets arbete med förbättrade förpackningar. Frågeställningen har många aspekter och arbetet involverar experter från olika funktioner inom myndigheten. Inte minst bidrar Giftinformationscentralen med sin erfarenhet av förgiftningsfall med läkemedel.

## Åtgärder för att förhindra olyckor med läkemedel hos barn

Det viktigaste för att undvika olyckor där barn oavsiktligt får i sig läkemedel är att förvara läkemedlen utom syn- och räckhåll för barn. Inte desto mindre har barnskyddande förpackningar en roll i sammanhanget. Sådana förpackningar ger inte något heltäckande skydd mot att barn får i sig läkemedel, utan barnsäker förvaring är fortfarande lika viktig. Barnskyddande förpackningar bidrar dock till en fördröjningseffekt som kan vara avgörande för tillbudets allvarlighetsgrad om ett barn ändå kommer åt en läkemedelsförpackning.

## Läkemedelsverkets barnskyddsarbete

Målsättningen för Läkemedelsverkets barnskyddsarbete är att verka för att barnskyddande förpackningar införs för de läkemedel som utgör en stor förgiftningsrisk för små barn.

## Vad gör Läkemedelsverket?

En systematisk genomgång av de läkemedel som marknadsförs i Sverige har gjorts med utgångspunkt från ett barnsäkerhetsperspektiv. Underlag har tagits fram med hjälp av Giftinformationscentralens egna erfarenheter av barntillbud samt publicerade fall eller fallrapporter och andra litteraturuppgifter. Fokus har legat på de läkemedel där intag av en enstaka tablett/dos kan leda till en förgiftning hos barn i åldrarna 1–4 år, se exempel i Faktaruta 1.

Drygt femtiotalet läkemedelssubstanter har identifierats vid genomgången. Inventeringen utfördes på enskild förpackningsnivå för varje aktuell produkt, exempelvis för varje förpackningsstorlek av burkar. Innan genomgången gjordes den övergripande riskbedömningen att blisterförpackningar är tillräckligt barnskyddande och därför kunde exkluderas. Denna bedömning grundar sig på att barn inte lika snabbt kan få i sig många tabletter/kapslar från en blisterförpackning

i jämförelse med en burk. Vid en incident är det också lättare att få en uppfattning om hur många tabletter/kapslar ett barn har fått i sig om läkemedlet är förpackat i blister, vilket underlättar bedömningen av vilken risk ett barn har utsatts för.

En annan orsak till att Läkemedelsverket identifierar behov av en barnskyddande förpackning kan vara att tabletterna är så små att barn lätt kan få i sig en stor mängd, även om intag av en enstaka tablett inte är farligt.

## Resultat av utförd inventering

Resultatet av genomgången visade att många av de aktuella läkemedelsprodukterna redan har barnskyddande förpackning vilket var mycket positivt. För produkter där detta saknas skickas en uppmaning till företaget att byta till barnskyddande förpackning och att verifiering av barnskyddande egenskaper ska göras (se Faktaruta 2). I dagsläget saknas specifika lagliga krav gällande barnskydd i Sverige, vilket medför att begäran om barnskydd görs med hänvisning till att läkemedelsförpackningarna ska vara ändamålsenliga med avseende på säkerhet för små barn. Responsen från företagen har hittills varit god och Läkemedelsverket har fått gehör för sina uppmaningar. Det kan dock i vissa fall ta lite tid för företagen att genomföra ändringar då det exempelvis kan handla om att man måste skaffa en ny leverantör av förpackningsmaterial eller bygga om en förpackningslinje.

## Arbetet fortsätter

Förutom den inventering som gjorts av redan godkända läkemedelsprodukter arbetar Läkemedelsverket preventivt vid nyansökningar för läkemedel med att begära barnskyddande förpackningar för läkemedel som bedöms innebära stor förgiftningsrisk hos små barn. Med detta förebyggande arbete hoppas Läkemedelsverket kunna bidra till att minska antalet läkemedelsförgiftningar i småbarnsgruppen.

### Faktaruta 1. Exempel på läkemedelsgrupper där enstaka tablett kan orsaka förgiftning hos små barn.

- Opioider
- Antiarytmika
- Perorala antidiabetika (sulfonureider)



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### Faktabruta 2. Verifiering av barnskyddande egenskaper hos förpackningar.

Den barnskyddande funktionen hos förpackningen ska verifieras, exempelvis enligt internationella standarder. Även andra jämförbara tester godtas.

Tillämpbar standard för burkar är ISO 8317 (ISO 8317:2015 *Child-resistant packaging – Requirements and testing procedures for reclosable packages*). Enligt denna standard testas förpackningar genom att en grupp barn i åldrarna 42 till 51 månader på begränsad tid, först utan och sedan med en demonstration, får försöka komma åt innehållet i förpackningen, och endast några får lyckas med detta. Enligt standarden ska också ett test för öppningsbarhet med en vuxengrupp göras för att säkerställa att förpackningen inte är för svår att öppna.



Illustration: Annie Boberg.

## Skillnader mellan förpackningar för utbytbara läkemedel

Utbytbara läkemedel kan ha förpackningar som skiljer sig åt med avseende på typ och tillbehör. När utbyte sker på apotek ska det ske till förpackningar som är jämförbara. I vissa fall behöver patienten en särskild förpackning av det aktuella läkemedlet. Både förskrivaren och farmaceuten har då oberoende av varandra möjlighet att säkerställa att patienten får en förpackning som passar för den avsedda behandlingen.

Det utbytbara läkemedel som erbjuds på apotek istället för förskrivet läkemedel är medicinskt likvärdigt och har motsvarande förpackningsstorlek. Det kan dock finnas skillnader mellan förpackningarna som i vissa fall kan påverka patientens läkemedelsanvändning. Exempel på olika typer av förpackningar av utbytbara läkemedel kan vara burk eller blisterkarta (tryckförpackning), komplett förpackning eller refillförpackning, och förpackningar med olika tillbehör bipackade i ytterkartongen (Figur 1). Att ha kännedom om skillnader mellan olika förpackningstyper och vilka möjligheter det finns att motsätta sig utbyte, kan vara till hjälp för att säkerställa att patienten får en ändamålsenlig förpackning.

### Utbytbarhetsbedömningen och periodens vara

Läkemedelsverket beslutar om utbytbarhet mellan läkemedel. För att läkemedel ska vara utbytbara ska de ha bedömts som medicinskt likvärdiga vad gäller sammanvägd effekt och säkerhet. För varje produkt görs en enskild bedömning. Läkemedels olika förpackningar omfattas generellt sett inte

av utbytbarhetsbedömningen. Stora och viktiga skillnader i hanterbarhet som direkt kan antas påverka den medicinska likvärdigheten för patientgruppen i stort kan innebära hinder för utbytbarhet, till exempel om läkemedlet ska användas med hjälpmedel såsom en specifik typ av inhalator.

## ”Säkerställ att patienten får en ändamålsenlig förpackning”

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) grupperar förpackningar av utbytbara läkemedel som har jämförbar förpackningsstorlek. För varje förpackningsstorleksgrupp tar TLV beslut om vilket tillgängligt läkemedel som har lägst försäljningspris per enhet under en viss period, och som läkemedelsföretaget bekräftat kan tillhandahållas till hela marknaden med en tillräcklig hållbarhet under hela prisperioden, den så kallade ”periodens vara”. Periodens vara är den läkemedelsförpackning som apoteken ska erbjuda sina kunder när ett utbyte av det förskrivna läkemedlet är aktuellt. Vid byte till periodens vara ingår hela kostnaden för läkemedlet i högkostnadsskyddet.

Eftersom läkemedel med samma förpackningsstorlek kan ha olika förpackningstyper och olika tillbehör bipackade, kan periodens vara ha en annan typ av förpackning och andra tillbehör bipackade än den förpackning som är förskriven på receptet.

*Exempel* på skillnader i förpackningsutförande mellan förpackningar av samma storlek:

- tablettburk eller blisterkartor
- burk med eller utan särskild anpassning för reumatiker
- blister med eller utan kalendermärkning
- komplett förpackning eller refillförpackning för läkemedel som ska användas med en viss typ av hjälpmedel, till exempel injektionspenna, inhalator eller doseringspump
- olika bipackade tillbehör i förpackningarna, till exempel olika kanyler för olika administreringsställen, med eller utan en särskild applikator för administrering, med eller utan täckförband.

## Möjlighet att motsätta sig utbytet

För att den enskilda patienten ska få en lämplig förpackning för behandlingen behövs både förskrivarens och farmaceutens bedömning.

Förskrivaren kan på medicinska grunder motsätta sig ett eventuellt utbyte av den förskrivna förpackningen om hon eller han bedömer att ingen annan förpackning än den förskrivna ska få expedieras på apoteket. I sådant fall anger man på receptet att utbyte inte får ske. Förskrivaren har själv ansvar för att bedöma vilka eventuella medicinska skäl som finns för att motsätta sig utbyte för den enskilda patienten. Exempel på medicinska skäl kan vara att en patient har nedsatt handfunktion och därmed stora svårigheter att öppna förpackningar, eller om en viss vara krävs för patientens följsamhet till behandlingen.

På apoteket bedömer farmaceuten om byte till den förpackning som vid expeditionstillfället är periodens vara är lämplig för patienten, i de fall ett utbyte av förskrivna vara är aktuellt. Farmaceuten kan motsätta sig utbytet av det förskrivna läkemedlet om eventuella skillnader i utformningen eller den praktiska hanteringen av läkemedlen kan antas leda till att patienten inte kan använda läkemedlet som avsett. Till exempel bör inte en förskriven reumatiker- eller kalenderförpackning bytas ut till en förpackning som inte är särskilt anpassad, utan patientens samtycke. Om periodens vara är en refillförpackning men patienten behöver de hjälpmedel som finns i en komplett förpackning, bör farmaceuten också motsätta sig utbytet. När farmaceuten motsätter sig utbytet expedieras den förpackning som är förskriven på receptet. Det är inte möjligt att expediera något annat utbytbart alternativ än periodens vara eller den förskrivna varan inom högkostnadsskyddet.

När förskrivare eller farmaceut motsätter sig utbytet ingår hela kostnaden för läkemedlet i högkostnadsskyddet.

## Val av läkemedelsförpackning på receptet

Förskrivarens val av förpackning på receptet är viktigt för att patienten ska få en lämplig förpackning för behandlingen expedierad på apoteket. Detta gäller oavsett om byte ska göras eller inte och även om förskrivaren inte ser några medicinska hinder för utbyte. Till exempel skrivs en komplett förpackning ut om patienten behöver det för att använda tillsammans med refillförpackningar, eller om särskilda bipackade tillbehör behövs för att kunna utföra behandlingen.

Om det vid expeditionen av receptet på apotek visar sig att den förskrivna förpackningen inte är lämplig för patientens behandling kan farmaceuten göra vissa ändringar av receptet av så kallade tekniska skäl utan att först inhämta förskrivarens samtycke, med stöd av Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2016:34) om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit. Sådana ändringar får inte medföra att läkemedlets effekt blir annan än den avsedda. I andra fall behöver farmaceuten kontakta förskrivaren för ändring av receptet innan det kan expedieras. Ett exempel på ett tekniskt skäl enligt vägledningen till HSLF-FS 2016:34 är när det förskrivna läkemedlet är en refillförpackning men patienten behöver en komplett förpackning med ett tillbehör, såsom en inhalator eller pump, för administreringen av läkemedlet. Om en ändring av receptet behöver göras ska det ske innan ett eventuellt generiskt utbyte kan tillämpas.

Den förpackning som anges på receptet är grunden för farmaceutens bedömning om ett byte till periodens vara är lämpligt eller inte. Om det är något med periodens vara jämfört med den förskrivna förpackningen som inte är lämpligt för patienten kan farmaceuten motsätta sig utbytet enligt ovan, och det är då endast den förskrivna förpackningen som kan expedieras inom högkostnadsskyddet.

## ”Det kan finnas skillnader mellan förpackningar som kan påverka patientens läkemedelsanvändning”

Förpackningen som anges på receptet kan också ha betydelse för patientens egenkostnad för läkemedlet i det fall patienten föredrar en viss typ av förpackning. Patienten kan till exempel föredra en burk istället för blister för att lättare kunna dosera i dosett. Om den förskrivna förpackningen är en burk men periodens vara är förpackad i blister, kan patienten välja burken genom att betala prisskillnaden mellan förskriven förpackning och periodens vara. Resterande kostnad ingår i högkostnadsskyddet. Om däremot varken förskriven förpackning eller periodens vara är en burk och patienten därmed vill välja ett tredje utbytbart alternativ, ingår ingen del av kostnaden i högkostnadsskyddet utan patienten betalar hela kostnaden själv.

## Stöd vid förskrivning och expedition av läkemedelsförpackningar

I produktresumén för varje läkemedel finns en fullständig förpackningsbeskrivning under avsnitt 6.5 ”Förpackningstyp och innehåll”. Beskrivningar av alla godkända läkemedelsförpackningar finns tillgängliga via det nationella produkt- och artikelregistret VARA, varifrån förskrivare och expeditionsstöd kan hämta data. Det kan vara av värde att både förskrivare och expeditionsstöd visar hela beskrivningen av förpackningen från VARA och inte bara en förkortad beskrivning av förpackningsstorlek, till exempel att det

framgår i IT-stödet om ett injektionsläkemedel i förpackningsstorlek 5 ml är förpackad i en komplett förfylld penna eller en ampull för refill av penna.

Utbytestjänsten i apotekens expeditionssystem, som tillhandahålls av eHälsomyndigheten, anger till vilken förpackning byte ska ske (periodens vara), om inte farmaceuten enligt ovan bedömer att det finns hinder för utbytet i den aktuella expeditionen. I vägledningen till HSLF-FS 2016:34, samt i den separata vägledningen till samma föreskrift som specifikt beskriver farmaceutens rätt att motsätta sig utbyte, finns exempel som stöd för farmaceutens bedömning vid recept-expeditionen.

Mer information om utbytbarhet av läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Mer information om högkostnadsskydd och periodens vara finns på TLV:s webbplats, [www.tlv.se](http://www.tlv.se).

**Figur 1. Utbytbara läkemedel kan ha olika förpackningar.**



Källa: Informationsmaterialet "Ett tryggt utbyte på apotek".

## Förväxlingsrisk relaterad till läkemedelsförpackningens utformning

Läkemedelsförpackningen har flera funktioner, inte minst att göra det möjligt för användaren att enkelt särskilja olika läkemedel. Läkemedelsverket arbetar aktivt för att förebygga förväxlingar som beror på läkemedelsförpackningens utformning.

Att granska och godkänna läkemedelsförpackningar är ett komplext arbete då många faktorer inverkar på hur de slutliga förpackningarna ser ut. Läkemedelsföretagen tar fram förslag till utformning av förpackningar för sina läkemedel. Företagen har vanligtvis interna layouter som de anpassar sina förpackningar efter, vilket ofta innebär att förpackningar från ett och samma företag blir relativt lika. Ansvar för att utforma en läkemedelsförpackning som inte är alltför lik en annan ligger därför helt på företaget som har den totala överblicken över sin egen produktportfölj.

Läkemedelsverket gör en bedömning utifrån det förslag på förpackningslayout som företaget inkommer med. Bedömningen baseras på det lagutrymme som finns för godkännande av läkemedelsförpackningar, där fokus ligger på tydlighet och patientsäkerhet. Märkningslayouten ska möjliggöra att den information som blivit godkänd för produkten får plats på förpackningen och har en god läsbarhet.

### Förpackningens märkning har flera funktioner

Ett läkemedel ska enkelt och snabbt gå att identifiera. Detta möjliggörs genom att information som är viktig för identifiering av läkemedlet, såsom namn, styrka, läkemedelsform och aktiv substans, anges på ett tydligt och framträdande sätt. På förpackningen kan det även finnas annan information som är viktig för användaren, såsom förvarings- och hanteringsanvisningar eller särskilda varningar. Denna information bör

också anges på ett tydligt och framträdande sätt. Läkemedelsverket anser till exempel att det tydligt ska framgå om ett läkemedel är ett cytostatikum. När det gäller förpackningar för receptfria läkemedel finns krav på att indikationer och doseringsanvisningar ska anges på förpackningen.

Läkemedelsförpackningen ska även förses med information om vilket företag som är ansvarigt för läkemedlet, samt standardfraser om att användaren ska läsa bipacksedeln och förvara läkemedlet utom syn- och räckhåll för barn. För läkemedelsföretaget kan det också vara viktigt att en företags-specifik layout används. Detta kan, som tidigare nämnts, i vissa fall leda till att förpackningar liknar varandra och blir svårare att särskilja.

### Källor till förväxling

Likheter i färgsättning, form och storlek på läkemedelsförpackningar utgör typiska källor till förväxling, både mellan olika läkemedel och mellan olika styrkor av samma läkemedel. Det bestående synintrycket är viktigt. Om olika styrkor av samma läkemedel särskiljs med hjälp av *olika färger* är det sannolikt lättare för användaren att upptäcka skillnaden än om styrkorna särskiljs med *olika nyanser* av samma färg. Den enskilde patienten ser ofta bara en styrka åt gången av sitt läkemedel. När patienten får en ny styrka av läkemedlet är det därför inte självklart att hon eller han reagerar på att läkemedelsförpackningen, eller en del av den, har en något ljusare eller mörkare nyans än vanligt. Användarens antagande om vilket läkemedel förpackningen innehåller spelar också en viktig roll, både när det gäller läkemedelsnamn och layout på förpackningar. Om användaren till exempel förväntar sig att det ska stå *Esomeprazol Företag* på en läkemedelsförpackning är det möjligt att han eller hon läser just det, trots att det på förpackningen i verkligheten står *Escitalopram Företag* (se Figur 1).

## Läkemedelsverkets arbete vad gäller förväxlingsrisker

Innan ett nytt läkemedel kommer ut på marknaden granskas märkningen parallellt med produktresumén och bipacksedeln. Läkemedelsverket granskar märkningen för merparten av de läkemedel som marknadsförs i Sverige, undantaget de läkemedel som är godkända via den centrala godkännande-proceduren. Dessa förpackningslayouter granskas i stället av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA.

Regelverket kring märkning finns i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2005:11) om märkning och bipacksedlar för läkemedel, i direktiv 2001/83/EG\* (humanläkemedel) och i direktiv 2001/82/EG\*\* (veterinärmedicinska läkemedel). Förutom att märkningen ska stämma överens med godkännandet för läkemedlet, betonas särskilt vikten av att den ska vara tydlig och beständig. Även särskiljning mellan olika styrkor och läkemedelsformer av samma läkemedel ligger i fokus vid granskningen. Risk för förväxling kan uppmärksammas antingen i samband med Läkemedelsverkets rutinmässiga granskning eller genom att användare (exempelvis patienter eller sjukvårdspersonal) kontaktar Läkemedelsverket. Läkemedelsverket tar då ställning till förväxlingsrisken och kontaktar ansvarigt företag för att diskutera hur förväxlingsrisken kan minskas eller undvikas.

## ”Vid granskningen av läkemedelsförpackningar ligger fokus på tydlighet och patientsäkerhet”

### Andra åtgärder för att minska förväxlingsrisken

Risken för förväxlingar beror inte enbart på läkemedelsförpackningens utseende. Även annat, till exempel olika rutiner, har betydelse och är i sammanhanget värt att tänka på.

Figur 1. Exempel på förväxlingsrisk orsakad av liknande läkemedelsnamn och enhetlig företagslayout.



Här följer några exempel:

- Namn, styrka och läkemedelsform är det som identifierar ett läkemedel och ska alltid läsas som en helhet, även om läkemedlets namn och/eller dess förpackning är bekant sedan tidigare.
- Förvara läkemedel i originalförpackningen, det vill säga i ytterförpackningen, när sådan finns. Till exempel är blisterkartor för olika läkemedel i tablettform sannolikt mer lika varandra än vad läkemedlens ytterkartonger är.
- Olika styrkor för ett generiskt läkemedel färgkodas inte nödvändigtvis på samma sätt som för originalprodukten.
- *Flytande läkemedelslager* är att rekommendera. Då läkemedel placeras i läkemedelsförråd i slumpvis ordning, i stället för i alfabetisk ordning, minskar risken för att fel läkemedelsförpackning av misstag plockas.

Läkemedelsverket tar gärna emot information om förväxlingsfall. Detta gäller både då förväxling inträffat på grund av förpackningarnas utseende och då trolig risk för förväxling identifierats. För detta ändamål används e-postadressen [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se).

\*Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

\*\*Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska läkemedel

# Läkemedlets namn – hjälper eller stjälper det identifieringen?

Identifiering av ett läkemedel sker med hjälp av läkemedlets namn i kombination med styrka och läkemedelsform. Vilket namn ett läkemedel får är därför en viktig del av godkännandet och ett beslut om namnet är acceptabelt eller inte föregås alltid av Läkemedelsverkets granskning.

Det är företaget som föreslår vilket namn de önskar för sitt läkemedel och de har själva möjlighet att antingen välja ett fantasinamn eller ett generiskt läkemedelsnamn (se Faktaruta 1), oavsett om läkemedlet är klassificerat som generika eller inte. Läkemedelsverkets Namngrupp granskar alla föreslagna namn oavsett om det gäller en ansökan om ett nytt läkemedel eller om företaget begär en ändring av namnet för ett redan godkänt läkemedel. I de flesta fall är målsättningen för företaget att kunna ha samma namn för sitt läkemedel i så många länder som möjligt. Detta underlättar bland annat möjligheten att kunna tillverka en flerspråkig förpackning, vilket i vissa fall är en förutsättning för att läkemedlet ska kunna tillhandahållas i länder med liten marknad, som de nordiska. I vissa fall måste Läkemedelsverket därför också väga in sådana aspekter när bedömning av namnet görs.

## Generiska läkemedelsnamn

I de fall företaget väljer ett generiskt läkemedelsnamn kontrolleras att stavningen av substansnamnet är korrekt (svensk eller engelsk stavning accepteras) och att det är rätt företagsnamn som anges. I de fall ett varumärke används i stället för företagsnamnet kontrolleras att företaget äger varumärket. Direkt olämpliga varumärken för läkemedelssammanhang accepteras inte som del av generiskt namn.

### Faktaruta 1. Olika typer av namn som kan användas för läkemedel.

- Fantasinamn.
- Så kallade generiska läkemedelsnamn: INN (*International Nonproprietary Name*, det internationella generiska namn som rekommenderas av Världshälsoorganisationen) eller om sådant inte finns europafarmakopé-beteckningen, i båda fallen följt av namnet på, eller ett varumärke för, innehavaren av godkännandet för försäljning. Om inte innehavaren av godkännandet har ett fast driftställe i Sverige får i stället namnet på, eller ett varumärke för, den lokala företrädaren användas.

Ovanstående namnsättningssystem är detsamma i hela Europa men tillämpningen och vad som accepteras kan bedömas olika av de nationella läkemedelsmyndigheterna.

## Fantasinamn

Det grundläggande kriteriet för att ett fantasinamn ska accepteras är att det inte får utgöra en risk för folkhälsan.

Ett fantasinamn ska inte:

- ge uttryck för vilseledande terapeutiska eller farmaceutiska egenskaper,
- vara vilseledande med hänsyn till produktens komposition,
- kunna orsaka förväxling i tryck, handskrift eller uttal med ett befintligt läkemedels fantasinamn.

Om Läkemedelsverket finner att en risk för förväxling föreligger mellan det föreslagna namnet och ett existerande fantasinamn, eller ett av Läkemedelsverket accepterat namn i en pågående godkännandeprocess, tas även andra särskiljande faktorer med i bedömningen. Exempel på sådana faktorer kan vara indikationen, receptstatus eller hur läkemedlet ges.

Andra kriterier är exempelvis att ett fantasinamn inte får innehålla något uppenbart reklambudskap eller vara stötande.

## Mängden namn kan leda till förväxlingar

I Sverige finns närmare 14 000 godkända läkemedel och antalet ökar för varje år. Detta leder till att det blir svårare och svårare att hitta nya unika, acceptabla fantasinamn, och vissa namnligheter är därför i princip oundvikliga. En större namnlighet kan till exempel accepteras för läkemedel som innehåller samma aktiva substans men inte för läkemedel som innehåller olika, även om de har samma användningsområde. En del företag föreslår ibland "paraplynamn", något som oftast gäller receptfria läkemedel. "Paraplynamn" innebär att olika läkemedel i egenvårdssortimentet föreslås få fantasinamn där exempelvis första delen av namnet för dessa läkemedel är exakt detsamma oavsett vilken substans läkemedlen innehåller eller för vilken indikation läkemedlet är avsett. Den här typen av namn accepteras inte av Läkemedelsverket men är vanligt förekommande i en del andra länder.

Det är inte enbart liknande fantasinamn som kan leda till förväxling. Även helt korrekt generisk namnsättning kan leda till förväxlingsrisker. Ett välkänt exempel är namnen för olika cefalosporinläkemedel. Substansnamnen är väldigt lika, dessutom är styrkeangivelser och läkemedelsformerna i princip desamma. I de fall ett och samma företag dessutom har flera av dessa godkända, och företagsnamnet därför blir detsamma i namnsättningen, så finns inte mycket som skiljer produkterna åt i förskrivarstödet. Även vid hantering inom sjukvården och på apotek finns risk för förväxling. Dilemmat är att företagen har rätt att välja generisk namngivning och görs det på korrekt sätt måste det accepteras. När det gäller själva utformningen av förpackningarna finns det dock en hel del företagen kan göra för att särskilja de olika produkterna.

En annan välkänd förväxlingsrisk är den mellan kortverkande och långverkande oxikodonläkemedel. Även i dessa fall är den generiska namnsättningen helt korrekt. Dock har liknande styrkor och möjligheten att ett företag kan ha båda

varianterna godkända, ofta med liknande utseende på förpackningarna, lett till att läkemedlen kan vara svåra att särskilja. Läkemedelsformen är central för identifieringen av ett läkemedel och för att skilja ett läkemedel från ett annat. Vi kan dock konstatera att trots denna skillnad, det vill säga olika läkemedelsformer, är förväxlingsrisken hög. Ett steg mot att minska förväxlingsrisken togs därför för några år sedan av Läkemedelsverket. För att uppmärksamma skillnaden infördes ett krav att suffixet ”Depot” skulle läggas till i namnet, direkt efter substansnamnet, för de långverkande beredningarna. Det finns trots detta fortfarande situationer då risker för förväxling föreligger, särskilt i de fall en patient har tillgång till båda beredningarna.

## ”Namngivning av läkemedel innebär ofta komplexa frågeställningar”

### Vad gör Läkemedelsverket vid förväxlingsrisk på grund av namn?

Läkemedelsverket arbetar kontinuerligt för att hitta olika sätt att lösa namnproblem som leder till förväxlingar. Hänsyn måste dock alltid tas till gällande regelverk och till konsekvenser som kan uppstå i de fall det är svårt att finna ett namn som kan accepteras, framför allt i hela Norden. Den första förutsättningen för att ett läkemedel ska kunna tillhandahållas i en flerspråkig förpackning är att läkemedlet

har samma namn i de berörda länderna. Om detta inte är möjligt att uppnå kan det leda till att några av de nordiska länderna över huvud taget inte får tillgång till läkemedlet.

I de fall då Läkemedelsverket blir uppmärksammat på att det föreligger förväxlingsproblem med anledning av ett läkemedels namn gör vi en bedömning för att se om det finns någon rimlig lösning. Det kan dock vara så att en förändring av ett namn, eller av en viss ”namnmodell” för ett läkemedel eller en läkemedelsgrupp, kan leda till andra konsekvenser. Är användaren van vid att läkemedlet är namngivet på ett visst sätt kan en förändring leda till att förvirring uppstår och därmed orsaka nya förväxlingsrisker.

Namngivning av läkemedel innebär ofta komplexa frågeställningar, som inte alltid går att lösa på ett helt tillfredsställande sätt. Myndigheter och företag behöver ibland kompromissa och hitta namnlösningar som inte alltid är optimala. Särskilt gäller detta i de fall där suffix läggs till efter ett huvudnamn för att särskilja två liknande produkter. Olika länder har olika traditioner beträffande vilka suffix som kan accepteras, vilket gör det extra svårt att komma överens om just suffix. Läkemedelsverket försöker så långt det är möjligt att värna den svenska traditionen, både vad gäller utformningen av huvudnamn och suffix. Det är dock inte alltid möjligt och vi måste ibland vara flexibla och kunna acceptera andra namnlösningar.

Läkemedelsverket tar gärna emot information om förväxlingsrisker som bedöms bero på läkemedelsnamnet. Detta gäller både då förväxling inträffat eller då trolig risk för förväxling identifierats. För detta ändamål används e-postadressen [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se).

## Reklamation av läkemedel

Om din patient, eller kanske du själv, upptäcker ett fel eller annan kvalitetsbrist på ett läkemedel kan det vara bra att känna till att man kan och bör reklamera läkemedlet. Man ska då i första hand vända sig till närmaste apotek eller till butiken där man köpte läkemedlet eftersom de enligt lag har skyldighet att ta emot reklamationen.

### Exempel på kvalitetsbrister

Med reklamation menas här påtalande av misstänkta kvalitetsbrister, förfälskningar eller andra synpunkter rörande receptfria och receptbelagda läkemedel som bör nå det tillverkande läkemedelsföretaget. Kvalitetsbrister hos ett läkemedel kan vara av kemisk-farmaceutisk, teknisk eller medicinsk karaktär. Exempel på kvalitetsbrister som kan leda till reklamation av ett läkemedel är

- trasigt läkemedel (till exempel trasiga tabletter, kapslar, plåster)
- felaktig färg, lukt eller smak på läkemedlet
- trasig innerförpackning

- salvor och krämer med felaktig konsistens eller utseende
- fällningar i flytande läkemedel
- fel på tekniska detaljer (till exempel spraymunstycken, sprutor, applikatorer)
- felaktig text på ytterförpackning eller i bipacksedel.

Ett läkemedel som gett en biverkning (inklusive utebliven/förändrad effekt) ska reklameras endast när biverkningen misstänks bero på ett kvalitetsfel eller förfälskning. Biverkningen i sig ska även rapporteras till Läkemedelsverket, se information på vår webbplats: [lv.se/rapportera](http://lv.se/rapportera).

### Skyldighet att hantera reklamationer

Alla verksamhetsutövare som bedriver försäljning av läkemedel är enligt Läkemedelsverkets föreskrifter skyldiga att ta emot och hantera reklamationer för alla läkemedel som är inhandlade på apotek och andra försäljningsställen i Sverige samt på svenska internetapotek och svenska försäljningsställen på internet. Av patientsäkerhetsskäl är det viktigt att tillverkarna får kännedom om alla brister. Därför bör man reklamera även om man köpt läkemedlet på något annat sätt.

Läkemedelsföretagen är skyldiga att följa upp alla reklamationer som kommer in och att reda ut vad som kan ha hänt.

### Så här reklameras läkemedel

Då man vill reklamera ett läkemedel går man till ett apotek eller till butiken där man köpte läkemedlet. Man ska då ta med så mycket som möjligt av förpackningen och innehållet dit, eftersom det kan behövas i utredningen av reklamationen. Apoteket eller butiken skickar sedan en reklamation till läkemedelsföretaget via speciella system. Återförsäljare av läkemedel kan ha olika former av rapporteringssystem för att skicka reklamationer. Ett av dessa system är [www.reklamerlakemedel.se](http://www.reklamerlakemedel.se) som har utarbetats av Läkemedelsindustriföreningen (LIF).

### Vad händer med reklamationen?

När reklamationen når läkemedelsföretaget gör företaget en bedömning av vad som kan ha hänt. Ofta begär de även in de förpackningar som lämnats in i samband med reklamationen för att utreda felet. Felet kan ha uppkommit i tillverkningen, men det är även vanligt att läkemedlet kan ha skadats under transport eller på lager. I allvarliga fall kan en reklamation leda till att ett läkemedel dras in från marknaden, men det är relativt ovanligt.



Foto: Shutterstock

### Om du eller din patient har frågor

Vid frågor om reklamationer kan man kontakta närmaste apotek eller butiken där man köpte läkemedlet. Man kan också kontakta Läkemedelsverket via e-post [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se), via telefon 018-17 46 00 eller via brev: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Det finns också information på [www.reklamerlakemedel.se](http://www.reklamerlakemedel.se) riktat till både återförsäljare och privatpersoner.

## Lästips

### Krav på säkerhetsdetaljer på läkemedelsförpackningar

Från och med den 9 februari 2019 kommer nya regler om säkerhetsdetaljer på förpackningar med humanläkemedel att börja tillämpas i Sverige. Syftet med de nya reglerna är att förhindra att förfälskade läkemedel kommer in i den lagliga försörjningskedjan.

Förpackningar som omfattas av regelverket ska ha en unik identitetsbeteckning i form av en så kallad 2D-kod och en säkerhetsförsegling som visar om förpackningen öppnats. Varje enskild förpacknings äkthet kommer att kunna kontrolleras mot en databas i distributionsledet. Vid utlämnandet till patient på apotek avaktiveras förpackningen från systemet.

Mer information finns i nummer **6:2016** av *Information från Läkemedelsverket*.



Samtliga nummer av *Information från Läkemedelsverket* 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Översikt nya läkemedel för behandling av lungcancer

## Innehållsförteckning

<b>Inledning</b> .....	16
<b>Lungcancer</b> .....	16
<b>Avsnitt 1: Kemoterapi</b> .....	18
Abraxane (paklitaxel) .....	18
<b>Avsnitt 2: Angiogeneshämmare</b> .....	19
Vargatef (nintedanib) .....	19
Cyramza (ramucirumab) .....	21
<b>Avsnitt 3: Läkemedel med EGFR (epidermal growth factor receptor) som målstruktur</b> .....	22
Portrazza, (necitumumab) .....	22
<b>Avsnitt 4A: Läkemedel vid sensitiserande mutation av EGFR-TK</b> .....	24

Tagrisso (osimertinib) .....	24
<b>Avsnitt 4B: Anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv lungcancer</b> .....	25
Xalkori (krizotinib) .....	25
Zykadia (ceritinib) .....	27
<b>Avsnitt 4C: ROS1-positiv lungcancer</b> .....	29
Xalkori (krizotinib) .....	29
<b>Avsnitt 5: Toleransbrytande antikroppar (immune checkpoint inhibitors)</b> .....	30
OPDIVO (nivolumab) .....	30
KEYTRUDA (pembrolizumab) .....	36

Denna översikt beskriver läkemedel godkända för behandling av avancerad lungcancer sedan 2014. Översikten är även tillgänglig på Läkemedelsverkets webbplats, [lv.se/monografier](http://lv.se/monografier) och ambitionen är att den ska uppdateras då nya läkemedel godkänns inom området.

## Inledning

Detta är den första översikten från Läkemedelsverket där nya läkemedel för behandling av maligniteter inom ett visst terapiområde presenteras. I allt väsentligt bygger sammanfattningen på data som redovisas av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i EPAR (*European Public Assessment Report*) och produktresuméer (SmPC, *Summary of Products Characteristics*). Utöver detta har i vissa fall publicerat material utnyttjats, då med angivande av referenser.

Minimonografier avser att ge den allmänt intresserade en överblick av området. För den som söker mer detaljerad information kring enskilda läkemedel kan EPAR konsulteras, vilka vi länkar till vid respektive läkemedel. Minimonografierna kommer endast undantagsvis att uppdateras och då om väsentligen ny information påverkar nytta-risk värderingen. Ett stort antal studier inom olika indikationsområden pågår för de läkemedel som här kallas toleransbrytande antikroppar (*immune checkpoint inhibitors*). Omfattningen motiverar att en separat, indikationsoberoende översikt sammanställs, men i denna översikt behandlas användningen vid lungcancer.

Andra områden av aktuellt intresse för en framtida översikt är till exempel tumörsjukdomar i mag-tarmkanalen.

## Lungcancer

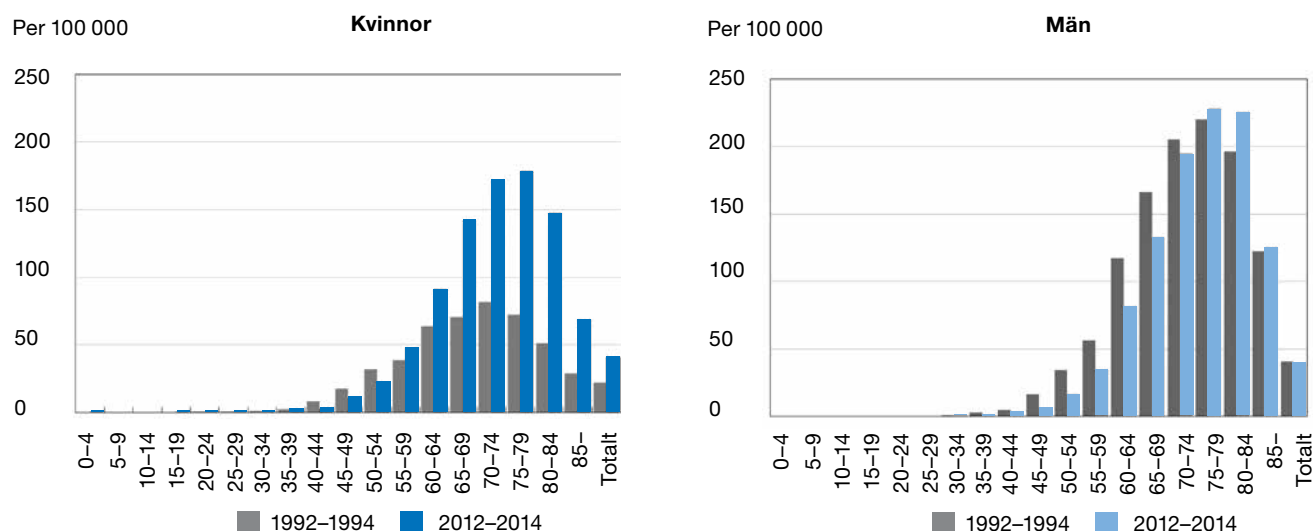
Lungcancerincidensen i ett land avspeglar hur utbredd rökningen varit de senaste decennierna. I Sverige betyder det att incidensen sjunkit något hos män medan den ökat hos kvinnor så att antalet fall nu är ungefär lika mellan könen, det vill säga cirka 40/100 000. Som de flesta vanliga cancerformer är sjukdomen också åldersrelaterad, med en median-ålder vid insjuknandet på cirka 70 år (se Figur 1). Långtidsprognosen är fortfarande dålig, med en förväntad 5-årsöverlevnad på drygt 13 %.

Sjukdomen kan indelas i småcellig och icke-småcellig lungcancer (*non-small cell lung cancer*, NSCLC). Denna översikt ägnas helt åt NSCLC då inga nya läkemedel har registrerats för småcellig lungcancer på mycket lång tid (inte sedan topotekan godkändes 1996).

NSCLC kan i sin tur förenklat delas in i skivepitelcancer, adenocarcinom och storcellig lungcancer. Fördelningen mellan dessa undergrupper varierar mellan länder och över tid samt relaterar till hur utbredd rökningen har varit. Skivepitelcancer är mycket ovanlig bland aldrig-rökare. Adenocarcinom är den undergrupp som är vanligast bland aldrig-rökare, även om andelen aldrig-rökare är mindre än 20 %. I Sverige är adenocarcinom vanligast och utgör idag cirka hälften av det totala antalet fall av NSCLC. Därefter kommer skivepitelcancer som diagnosticeras i nära en tredjedel av fallen. Storcellig lungcancer är relativt ovanligt, cirka 10 % av fallen.

Tidigare inkluderade ofta NSCLC-studierna alla tre undergrupper, men på grund av olikheter i prognos och svar på behandling görs allt oftare separata studier vid skivepitel- och icke-skivepitelcancer, där i den senare gruppen adenocarcinom är helt dominerande. Tumörer med en drivande mutation återfinns nästan uteslutande inom gruppen adenocarcinom. Andelen aldrig-rökare är där större än vid adenocarcinom i allmänhet och insjuknandeåldern ofta 10–15 år lägre.

Figur 1. Lungcancer, åldersspecifik incidens, 1992–1994 och 2012–2014.



Denna översikt är indelad i nedanstående fem avsnitt som är strukturerade efter de grupper av läkemedel som används vid behandling av lungcancer. En kortare inledning föregår beskrivningen av de aktuella läkemedlen inom respektive grupp:

- Kemoterapi:** Sedan lång tid har den etablerade standarden för första linjens behandling av NSCLC vid spridd sjukdom utan speciella karakteristika, varit en platinumbaserad kombination av läkemedel (cisplatin eller karboplatin + gemcitabin eller pemetrexed eller paklitaxel, med flera). Inga nya cytotoxiska läkemedel har registrerats för behandling av lungcancer de senaste åren, men Abraxane, som är en nanopartikelformulering av paklitaxel och som har NSCLC-indikationen sedan 2015, tas upp i denna översikt.
- Angiogeneshämmare:** Används som tilläggsbehandling till kemoterapi och nya läkemedel har tillkommit de senaste åren. Bevacizumab registrerades med indikationen 2005. I denna översikt behandlas nintedanib och ramucirumab.
- Läkemedel med EGFR (*epidermal growth factor receptor*) som målstruktur:** En monoklonal antikropp mot receptorn för EGF (necitumumab) har registrerats som tillägg till första linjens kemoterapi vid behandling av lungcancer av skivepiteltyp.
- Läkemedel riktade mot sensitiserade eller konstitutivt aktiverade kinaser relaterade till mutationer eller translokationer.** Vid ett flertal vanliga cancersjukdomar finns små undergrupper som drivs av en enstaka mutation. Här är lungcancer ett bra exempel. Muterat EGFR-TK (se nedan) var den första mutation som identifierades och där läkemedel som hämmade det sensitiserade kinaset godkändes. Bland kaukasier uppfattades då mutationen som ovanlig, drygt 10 % av lungcancerfallen, mot cirka

40 % i Ostasien. Idag görs studier i avsevärt mindre patientpopulationer med drivande mutation/translokation. En förutsättning för en meningsfull risk-nyttavärdering är då hög anti-tumöraktivitet.

- Sensitiserande mutation av EGFR-TK (*epidermal growth factor receptor tyrosinkinase*):** Sedan tidigare är erlotinib, gefitinib och afatinib registrerade. En ny substans, osimertinib, har tillkommit, som är aktiv vid en mutation (T790M) som leder till resistens mot de tidigare registrerade tyrosinkinashämmarna.
  - Anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv lungcancer:** Även om krizotinib registrerades redan 2012, tas läkemedlet upp i denna översikt tillsammans med ceritinib.
  - ROS1 (*c-ros oncogene 1*) positiv lungcancer:** Krizotinib har ett flertal målstrukturer vid sidan om ALK och är också aktivt vid ROS1 positiv lungcancer.
5. **”Toleransbrytande antikroppar” (*immune checkpoint inhibitors*):** En ny intressant klass av läkemedel är så kallade *immune checkpoint inhibitors*, i denna översikt kallade ”toleransbrytande antikroppar”. Ett flertal läkemedel är under utveckling, men översikten tar upp de nu registrerade nivolumab och pembrolizumab.
- I tillägg till krizotinib, som godkändes redan 2012, sammanfattar översikten kortfattat effekt- och säkerhetsdata för de läkemedel som har registrerats för behandling av NSCLC från och med 2014 till och med november 2016. En diskuterande värdering avslutar varje minimonografi.

## Avsnitt 1: Kemoterapi

### Abraxane (paklitaxel)

**ATC-kod:** L01CD01

**Läkemedelsform, styrka:** Pulver till infusionsvätska, suspension, 5 mg/ml

**Innehavare av godkännande för försäljning:** Celgene Europe Ltd.

**Datum för godkännande:**

2008-01-14 (första godkännande),

2015-02-26 (lungcancer)

**Godkännandeprocédur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

Abraxane (paklitaxel) är en nanopartikelformulering av humant serumalbumin-paklitaxel med en storlek av cirka 130 nm, som är fri från etanol och Cremophor. Abraxane utvecklades som en alternativ formulering till Taxol och dess generika och kan administreras utan steroid- och antihistamin-profylax mot överkänslighetsreaktioner. I serum dissocierar nanopartiklarna till små albumin-/paklitaxelkomplex ( $\approx 10$  nm), där albumin kan bidra till receptormedierad transport över cellmembran. Selektivt ökat upptag i relevanta cancerceller har inte visats, inte heller om upptaget beror på till exempel tumörers histologi eller differentieringsgrad.

Abraxane registrerades i EU 2008 och tidigare omfattade indikationerna bröst- och pankreascancer.

Den registreringsgrundande NSCLC-studien inkluderade totalt 1 052 patienter som inte tidigare behandlats för avancerad sjukdom. I den öppna studien jämfördes Abraxane 100 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 8 och 15 per 21-dagarscykel, med Taxol 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1 per 21-dagarscykel, i bägge fallen som tillägg till karboplatin AUC 6 mg  $\times$  min/ml dag 1 per 21-dagarscykel. I båda armarna gavs behandling till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet och antalet cykler var i median 6.

Ungefär hälften av de inkluderade patienterna hade skivpitelcancer, medianåldern var cirka 60 år, 3 av 4 hade funktionsstatus 1 (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) och män utgjorde 75 % av de inkluderade, se Tabell 1.1.

Säkerhetsmässigt är de studerade regimerna i stort sett likvärdiga, som exempel avslutade 11 respektive 12 % behandlingen på grund av ogynnsamma händelser (innefattar såväl behandlingsorsakade som till exempel sjukdomsorsakade händelser, jämför med TEAE, *treatment emergent adverse events*). Anemi och trombocytopeni uppträdde oftare i Abraxane-armen, medan neuropati var vanligare i Taxol-armen.

### Diskussion

Som läkemedlen administrerades i studien är Abraxane effektmässigt likvärdigt med Taxol vid behandling av NSCLC, även om en högre frekvens av tumörrespons ses vid skivpitelcancer i Abraxane-armen. Säkerhetsmässigt är profilerna något olika.

Behandling gavs till progression eller icke acceptabel toxicitet. Idag ges kemoterapi vid NSCLC i ett förutbestämt antal cykler (3–4). Då neuropati avspeglar den kumulativa dosen av paklitaxel leder det sätt som Taxol och Abraxane administrerades i studien (median 6 cykler) till en överskattning av förekomsten av Taxolrelaterad neuropati jämfört med i klinisk praxis.

Det är okänt om behandling till progress påverkar möjligheterna att detektera skillnad effektmässigt mellan produkterna, jämfört med om de administreras över ett begränsat antal cykler.

Vid skivpitelcancer förefaller svarsfrekvensen vara högre vid behandling med Abraxane jämfört med Taxol. Likaså är den högre vid skivpitelcancer än vid adenocarcinom, och det är inte vanligt. Om detta återspeglar ökat receptormedierat upptag av albumin/paklitaxel vid skivpitelcancer är okänt.

I monoterapi har Abraxane (260 mg/m<sup>2</sup>) tidigare jämförts med Taxol (175 mg/m<sup>2</sup>) administrerade var tredje vecka vid behandling av avancerad bröstcancer. Ett signifikant bättre utfall i termer av tumorsvar och PFS dokumenterades för Abraxane till priset av måttligt ökad toxicitet, mätt som antal patienter som avbryter behandlingen, 7 % mot 4 %.

Bröstcancerdata värderas som stödjande och är av viss betydelse när totaliteten av data värderas.

### Indikation

Abraxane i kombination med karboplatin är indicerat för första linjens behandling av icke-småcellig lungcancer hos vuxna patienter som inte är kandidater för potentiellt kurativ kirurgi och/eller strålbehandling.

### Läkemedelsverkets värdering

Abraxane kan användas som alternativ till Taxol (och dess generika) och medger behandling utan premedicinering med steroider och antihistamin.

### Referens

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

Tabell 1.1. Effektsammanfattning av studie CA031.

Första linjens behandling av NSCLC		Abraxane + karboplatin	Taxol + karboplatin	P-värde
ORR	Skivepitelcancer	41 %	24 %	< 0,001
	Icke-skivepitelcancer	26 %	25 %	0,81
PFS	Skivepitelcancer	Median 5,6 vs 5,7 månader HR 0,86 (95 % KI 0,68; 1,10)		0,25
	Icke-skivepitelcancer	Median 6,9 vs 6,5 månader HR 0,93 (95 % KI 0,75; 1,16)		0,53
OS	Skivepitelcancer	Median 10,7 vs 9,5 månader HR 0,89 (95 % KI 0,72; 1,10)		0,28
	Icke-skivepitelcancer	Median 13,1 vs 13,0 månader HR 0,95 (95 % KI 0,78; 1,16)		0,61

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot

## Avsnitt 2: Angiogeneshämmare

I början på 1970-talet lanserade Judah Folkman tankar kring kärlnybildningens (neoangiogenesens) centrala betydelse för överlevnad och tillväxt av solida tumörer. Eftersom endotelceller och inte cancerceller primärt var de celler vars funktion skulle hämmas, var en vanlig föreställning att resistens skulle utvecklas mycket långsamt då "normala" celler antogs vara mindre adaptiva än cancerceller. I kliniska studier visade sig denna hypotes vara felaktig och ett stort antal kompensatoriska mekanismer har identifierats som leder till resistensutveckling.

Med få undantag relaterade till specifik angiogeneshämmare och indikation (till exempel sorafenib och *hepatocyte growth factor* vid levercancer) har prediktiva markörer för aktivitet inte identifierats, inte heller riskmarkörer för rebound, det vill säga snabb tumörtillväxt/metastasering efter att behandling med angiogeneshämmaren stoppats.

Idag finns tiotalet läkemedel registrerade som helt eller delvis tillskrivits angiogeneshämmande egenskaper. Flertalet är små molekyler som hämmar tyrosinkinaser, och då inte bara kinaser uppenbart relaterade till blockering av angiogenes.

Avastin (bevacizumab) är en monoklonal antikropp riktad mot VEGF (*vascular endothelial growth factor*) och var, då den registrerades 2005 för behandling av kolorektalcancer, den första angiogeneshämmaren på marknaden. Sedan dess har ett antal nya indikationer tillkommit, bland dem NSCLC, tumörer av skivepiteltyp undantagna. Bevacizumab gavs som tillägg till platinumbaserad första linjens terapi vid avancerad sjukdom. Eftersom indikationen registrerades 2007 kommer bevacizumab inte att diskuteras ytterligare här.

## Vargatef (nintedanib)

**ATC-kod:** L01XE31

**Läkemedelsform, styrka:** Kapsel, mjuk, 100 mg och 150 mg

**Innehavare av godkännande för försäljning:**

Boehringer Ingelheim

**Datum för godkännande:** 2014-11-21

**Godkännandeprocédur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

Vargatef (nintedanib) är en polykinashämmare som blockerar signaleringen från ett antal receptorer, däribland VEGFR 1–3 (*vascular endothelial growth factor receptor*) och PDGFR  $\alpha$ ,  $\beta$  (*platelet derived growth factor receptor*), men också Flt-3 (*Fms-like TK 3*), det protoonkogen tyrosinkinaset Src med flera, som inte primärt verkar vara av betydelse för angiogenes.

Baserat på två randomiserade, placebokontrollerade studier registrerades nintedanib 2014 för behandling av avancerat adenocarcinom i lungan, efter svikt på första linjens kemoterapi.

**LUME Lung 1 (studie 1199.13):** Totalt 1 314 patienter efter svikt på första linjens behandling randomiserades mellan placebo och nintedanib (200 mg dagligen), som tillägg till docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka.

Av studiens baslinjedata framgår att drygt 50 % hade adenocarcinom, medianåldern var cirka 60 år, 70 % hade funktionsstatus 1 och andelen män utgjorde cirka 70 % av de inkluderade. Vidare hade ungefär 95 % metastaserad sjukdom, 6 % av de inkluderade hade hjärnmetastaser och 4 % hade tidigare behandlats med bevacizumab, se Tabell 2.1.

**Tabell 2.1. Effektsammanfattning av studie LUME Lung 1.**

Andra linjens behandling av NSCLC		Nintedanib + docetaxel	Placebo + docetaxel	P-värde
ORR	ITT	5 %	4 %	0,5
PFS	Icke-skivepitelcancer	Median 4,2 vs 2,8 månader HR 0,84 (95 % KI 0,71; 1,00)		0,05
	Skivepitelcancer	Median 3,0 vs 2,6 månader HR 0,83 (95 % KI 0,69; 1,01)		0,06
OS	Icke-skivepitelcancer	Median 12,6 vs 10,3 månader HR 0,83 (95 % KI 0,70; 0,99)		0,04
	Skivepitelcancer	Median 8,6 vs 8,7 månader HR 1,01 (95 % KI 0,85; 1,21)		0,90

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot

Primärt utfallsmått var PFS och i hela studiepopulationen sågs en statistiskt signifikant effekt: HR 0,85 (95 % KI: 0,75; 0,96,  $p = 0,007$ ). Effekten avseende PFS var likartad i patienter med icke-skivepitelcancer och skivepitelcancer, men överlevnadsvinst återfanns endast hos patienter med icke-skivepitelcancer, väsentligen adenocarcinom. Värde att notera är den mycket låga responsfrekvensen som är lägre än den som vanligen ses vid behandling med docetaxel.

**LUME Lung 2 (studie 1199.14):** I denna studie gavs nintedanib som tillägg till pemetrexed till patienter med adenocarcinom efter svikt på första linjens behandling. Efter en interimsanalys avbröts inklusionen när 713 patienter rekryterats. Anledningen var att sannolikheten för ett positivt utfall bedömdes som för liten.

Vid slutanalysen befanns PFS, som var primärt utfallsmått, vara gränsvärdespositiv: HR 0,83,  $p = 0,04$ . Ingen skillnad kunde dock ses med avseende på överlevnad, HR 1,0 (95 % KI 0,84; 1,20). Andelen avlidna var vid denna analys drygt 70 %, vilket betyder att data är stabila.

Tilläggsbehandling med nintedanib till docetaxel leder till en ökad förekomst av diarré (43 % mot 25 %), leverenzymstegringar (43 % mot 15 %), illamående (28 % mot 18 %). Allvarliga händelser (SAE) var endast måttligt ökade, 35 % mot 32 %, men 20 % mot 6 % fick sin dos av nintedanib eller placebo reducerad och den vanligaste orsaken var diarré. Behandlingen avslutades på grund av ogynnsamma händelser i ungefär samma omfattning, cirka 20 %.

Händelser som brukar vara förknippade med hämning av angiogenes var ökade i mycket liten utsträckning; högt blodtryck 4 % mot 1 % och ingen skillnad mot placebo rapporterades för tromboemboliska händelser, proteinuri eller blödningar.

## Referens

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

## Diskussion

Vid NSCLC har skillnad i PFS ett lågt prediktivt värde för överlevnadsvinst om skillnaden, som i detta fall, är liten mellan behandlingsarmarna. Det är därför, ur klinisk synvinkel, ett mindre relevant utfallsmått. Dock sågs konsistens mellan studierna, och i LUME Lung 1 mellan skivepitelcancer och adenocarcinom.

Överlevnadsvinst kunde endast påvisas i LUME Lung 1 och då endast för patienter med adenocarcinom. Subgruppsanalysen var predefinierad, också med avseende på förväntat utfall vid adenocarcinom vilket ökar trovärdigheten, men fynden replikerades inte i Lume Lung 2.

Pemetrexed är effektmässigt att föredra framför docetaxel vid adenocarcinom, men användningen av pemetrexed som del i första linjens behandling gör att docetaxel är en kliniskt relevant jämförelsesubstans vid sviktbehandling.

Tillägget av nintedanib gav, trots rapporterade biverkningar, inget negativt utfall i de livskvalitetsinstrument som användes och gav inte upphov till ökad frekvens av definitiva behandlingsavbrott.

Ökningen av biverkningar som brukar vara förknippade med angiogeneshämning var blygsam vilket kan tala för att denna polykinashämmare har andra, dosbegränsande, farmakologiska effekter än de medierade via VEGFR 1–3.

Det absoluta tilläggsvärdet mätt som överlevnadsvinst är kvantitativt osäkert på grund av delvis motstridiga fynd i de två studierna, och den kliniska nyttan värderas som liten även om risk-nyttaförhållandet är positivt.

## Indikation

Vargatef är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi.

## Läkemedelsverkets värdering

Det kliniska tilläggsvärdet av Vargatef till standardbehandling med docetaxel är litet.

## Cyramza (ramucirumab)

**ATC-kod:** L01XC21

**Läkemedelsform, styrka:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning, 10 mg/ml

**Innehavare av godkännande för försäljning:** Eli Lilly Sweden AB

**Datum för godkännande:**

2014-12-19 (första godkännande),

2016-01-25 (NSCLC)

**Godkännandeprocedur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

Cyramza (ramucirumab) är en monoklonal antikropp som riktar mot och binder specifikt till VEGFR 2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*). Ramucirumab blockerar receptorns interaktion med liganderna VEGF-A, VEGF-C och VEGF-D.

Ramucirumab är idag registrerat för behandling av magsäckscancer, kolorektal cancer och NSCLC. I denna översikt diskuteras endast indikationen NSCLC som godkändes 2016.

Indikationen NSCLC, där ramucirumab ges som tillägg till docetaxel efter svikt på första linjens platinumbaserade behandling, stöds av en konfirmerande studie, REVEL. I denna studie gavs ramucirumab 10 mg/kg eller placebo, som tillägg till docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, var tredje vecka till patienter (totalt 1 253 patienter) med NSCLC efter progress på första linjens behandling med platinumbaserad dubblett. Primärt utfallsmått var överlevnad.

Av demografi och baslinjedata för REVEL framgår att drygt 25 % av inkluderade patienter hade skivepitelcancer, medianåldern var 62 år, 2 av 3 inkluderade var män och flertalet hade ECOG funktionsstatus 1. Ungefär 80 % hade sjukdom stadium IV, cirka 6 % av inkluderade hade hjärnmetastaser och 15 % hade tidigare behandlats med bevacizumab.

I hela patientgruppen var överlevnadsvinsten statistiskt signifikant ( $p = 0,02$ ) med en HR på 0,86 och medianöverlevnad 10,5 mot 9,1 månader, se Tabell 2.2.

Behandlingseffekten mätt som PFS och OS ter sig likartad hos patienter med skivepitelcancer och i den komplementära gruppen som domineras av patienter med adenocarcinom (> 80 %). Skillnaden i överlevnad var inte statistiskt signifikant i skivepitelgruppen, men gruppen utgjorde endast 25 % av de inkluderade.

Tilläggbehandlingen med ramucirumab ökade frekvensen av ogynnsamma händelser något. Dessa redovisas här som grad 3 eller högre (79 % mot 72 %). Till dessa händelser hör febril neutropeni (16 % mot 10 %), neutropeni (49 % mot 40 %), och hypertoni (6 % mot 2 %).

Allvarliga händelser (SAE), som i de flesta fall innebar behov av sjukhusvård, rapporterades i samma omfattning (43 % mot 42 %), medan de SAE som uppfattades som möjligen relaterade till ramucirumab var något vanligare i experimentarmen än i placeboarmen (18 % mot 14 %).

Något fler patienter som behandlats med ramucirumab avbröt behandlingen på grund av ogynnsamma händelser (9 % mot 2 %). Dosen reducerades oftare för ramucirumab än för placebo (8 % mot 4 %).

**Tabell 2.2. Effektsammanfattning av studie REVEL**

Andra linjens behandling av NSCLC		Ramucirumab + docetaxel	Placebo + docetaxel	P-värde
ORR	ITT	23 %	14 %	< 0,001
PFS	Skivepitelcancer	Median 4,2 vs 2,7 månader HR 0,76 *		0,02
	Icke-skivepitelcancer	Median 4,6 vs 3,7 månader HR 0,77 *		< 0,001
OS	Skivepitelcancer	Median 9,5 vs 8,2 månader HR 0,88 (95 % KI: 0,69; 1,13)		0,32
	Icke-skivepitelcancer	Median 11,1 vs 9,7 månader HR 0,83 (95 % KI: 0,71; 0,97)		0,02

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot, \* Uppgift om KI saknas i EPAR



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## Diskussion

Oberoende av utfallsmått ger ramucirumab en tilläggs-effekt till docetaxel. Överlevnadsvinsten är gränsvärdes-signifikant ( $p = 0,023$ ) med tanke på att endast en kon-firmerande studie var underlag för godkännandet. Dock uppfattas effekten som tillfredsställande säkerställd, om än modest.

Vad gäller tolerabilitet och toxicitet är dosreduktioner och avbrytande av behandlingen måttligt ökade jämfört med placebo och ramucirumab uppfattas därför som, i sammanhanget, väl tolererat. Av betydelse är att patienter med ökad risk för tumörrelaterad blödning, till exempel de med central tumör, exkluderades i studien. Detta är viktigt framför allt vid skivepitelcancer.

## Indikation

Cyramza i kombination med docetaxel är avsett för be-handling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer med sjukdoms-progression efter platinabaserad kemoterapi.

## Läkemedelsverkets värdering

Tilläggsvärdet av Cyramza till standardbehandling med docetaxel är litet.

Studier pågår som syftar till att identifiera patienter med ökad sannolikhet för nytta av behandling med ramucirumab. Prediktiva test är avgörande för en mer utbredd användning.

## Referens

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

## Avsnitt 3: Läkemedel med EGFR (*epidermal growth factor receptor*) som målstruktur

Två monoklonala antikroppar riktade mot EGFR är sedan tidigare registrerade i EU, Erbitux (cetuximab) och Vectibix (panitumumab), men ingen med indikationen NSCLC. Den monoklonala antikroppen cetuximab var den första registre-rade antikroppen med denna målstruktur, och då med indi-kationen kolorektal cancer (2004). Efter registreringen upptäcktes att konstitutivt aktiverande mutationer av KRAS (*Kirsten rat sarcoma virus*) vid kolorektal cancer gjorde cetuximab och panitumumab verkningslösa, vilket är logiskt då RAS ligger nedanför EGF i signalkedjan.

## Portrazza, (necitumumab)

**ATC-kod:** L01XC22

**Läkemedelsform, styrka:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning, 16 mg/ml

**Innehavare av godkännande för försäljning:** Eli Lilly

**Datum för godkännande:** 2016-02-15

**Godkännandeprocédur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

Portrazza (necitumumab) är en monoklonal antikropp rik-tad mot EGF-receptorn och registrerades 2016 som tillägg till cisplatin och gemcitabin som första linjens behandling av EGFR-positiv skivepitelcancer i lungan. Mer än 90 % av alla skivepitelcancer är EGFR-positiva med immunohistokemi.

**SQUIRE:** I denna öppna, randomiserade studie under-söktes tilläggseffekten av necitumumab (800 mg dag 1 och 8 per treveckorscykel) till cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka) och gemcitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup> dag 1 och 8 per treveckorscykel), hos patienter (totalt 1 093) med stadium IV- skivepitelcancer som inte tidigare behandlats för avancerad sjukdom. Kemote-rapin kunde administreras i upp till 6 cykler, men necitumumab kunde ges som monoterapi fram till progressiv sjukdom eller oacceptabla biverkningar.

Medianåldern var 62 år, omkring 60 % hade ECOG funktionsstatus 1, 99 % hade stadium IV-sjukdom och cirka 5 % hade inaktiva CNS-metastaser, se Tabell 3.1.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Tabell 3.1. Effektsammanfattning av studie SQUIRE.

Första linjens behandling av skivepitelcancer i lunga	Necitumumab + cisplatin/gemcitabin	Cisplatin/gemcitabin	P-värde
ORR	31 %	29 %	0,4
PFS	Median 5,7 vs 5,5 månader HR 0,85 (95 % KI (0,74; 0,98))		0,02
OS	Median 11,5 vs 9,9 månader HR 0,84 (95 % KI 0,74; 0,96)		0,01

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot

**INSPIRE:** I denna öppna, randomiserade studie undersöktes tilläggseffekten av necitumumab till cisplatin + pemetrexed hos patienter (totalt 633) med stadium IV, icke-skivepitelcancer, som inte tidigare behandlats för avancerad sjukdom.

Inklusionen i denna studie avbröts efter en interimanalys som gjorde det osannolikt att studien skulle visa skillnad. Detta bekräftades i slutanalysen: OS (HR 1,0), PFS (HR 0,96) och ORR (31 % mot 32 %).

Cetuximab har tidigare värderats för marknadsgodkännande vid NSCLC. Den för ansökan centrala studien FLEX uppvisade en gränsvärdessignifikant, positiv effekt för överlevnad i hela populationen, men ingen säkerställd PFS-effekt. Studien inkluderade såväl patienter med skivepitelcancer: OS (HR 0,8, 95 % KI: 0,6; 1,0) som patienter med adenocarcinom: OS (HR 0,94, 95 % KI: 0,8; 1,2).

*Post hoc* formulerades, utöver att histologi kunde vara av betydelse för aktiviteten, en hypotes där EGFR-uttrycket antogs relatera till aktiviteten.

I ansökan för necitumumab konfirmerades resultaten i FLEX i relation till histologi. I SQUIRE var effekten på överlevnad av samma storleksordning som vid skivepitelcancer i FLEX och frånvaron av positiva effekter vid adenocarcinom replikerades i INSPIRE. Samband mellan effekt och grad av EGFR-uttryck kunde inte beläggas, men i frånvaro av EGFR-uttryck (immunohistokemi) kunde inga positiva effekter göras sannolika.

Biverkningsprofilen överensstämmer i stort med den som rapporterats för cetuximab och panitumumab, med undantag för de anafylaktiska reaktioner som kan uppträda vid behandling med cetuximab och som relaterar till preformerade IgE-antikroppar mot alfa-1,3-galaktos, en struktur som alltså inte återfinns hos necitumumab (eller panitumumab).

Dominerande biverkningar är de som kan härledas till effekten via EGFR-uttryck hos normal vävnad, det vill säga akneliknande hudreaktioner som kan vara av grad 4, diarré och i viss mån benmärgshämning. En ökad frekvens av trombos, också arteriella, rapporterades som förväntat.

Behandlingen med necitumumab avbröts på grund av ogynnsamma händelser hos 20 % av de behandlade, medan kemoterapi avbröts i ungefär samma frekvens i båda armarna, 25 %.

## Diskussion

I första linjens behandling av lungcancer av skivepiteltyp hade, innan necitumab registrerades, ingen övertygande överlevnadsvinst över platinumbaserad behandling visats för något läkemedel eller läkemedelskombination.

Studierna SQUIRE och INSPIRE replikerar fynden i FLEX-studien (cetuximab) i relation till histologi. Därför uppfattas den positiva, om än modesta, effekten på överlevnad vid lungcancer av skivepiteltyp som säkerställd.

KRAS-mutationer är ovanliga vid lungcancer av skivepiteltyp och den möjliga effekten av dessa mutationer på aktiviteten av necitumumab undersöktes inte i INSPIRE, men ingår som åtagande efter godkännandet.

Biverkningarna är de typiska för monoklonala antikroppar mot EGFR och är kliniskt välkända och hanterbara.

Nytta/risk-förhållandet är positivt och om endast kliniska fynd är avgörande, kan tilläggshandling med necitumumab vara indicerad för välinformerade patienter i gott allmäntillstånd. Prediktorer för nytta saknas, men "rash" under pågående behandling är ett positivt prognostiskt tecken.

## Indikation

Portrazza i kombination med gemcitabin och cisplatin är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, eller metastaserad, epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-uttryckande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som inte tidigare behandlats med kemoterapi för denna sjukdom.

## Läkemedelsverkets värdering

Vid skivepitelcancer i lungan är Portrazza det första registrerade läkemedlet som visar en tilläggseffekt till första linjens standardbehandling med platinumbaserad kemoterapi. Överlevnadsvinsten är liten.

## Referens

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

## Avsnitt 4A: Läkemedel vid sensitiserande mutation av EGFR-TK

Iressa (gefitinib) registrerades i USA 2003 för behandling av avancerad, tidigare behandlad NSCLC baserat på icke kontrollerade studier. Efter en negativ, konfirmerande överlevnadsstudie begränsades 2005 indikationen till att endast omfatta patienter som redan stod på behandling med gefitinib. Frekvensen tumörsvår i de tidiga studierna var tämligen låg, men sågs tidigt och var påtaglig hos de som svarade. Sannolikheten för respons var ökad hos japaner, kvinnor och aldrig-rökare med adenocarcinom, faktorer som visade sig vara prediktiva för specifika mutationer.

Först 2009 registrerades gefitinib i EU, med NSCLC-indikationen begränsad till tumörer med en sensitiserande mutation i EGFR-TK (*epidermal growth factor receptor tyrosinkinas*), men utan begränsning i övrigt. Då var redan Tarceva (erlotinib), en annan EGFR-TK-hämmare, registrerad sedan 2005 som sista linjens behandling av NSCLC, dock utan restriktion till sensitiserande mutation. Giotrif (afatinib), som utöver EGFR, hämmar ErbB2-B4, registrerades med NSCLC indikationen 2013.

### Tagrisso (osimertinib)

**ATC-kod:** L01XE35

**Läkemedelsform, styrka:** Filmdragerad tablett, 40 mg och 80 mg

**Innehavare av godkännande för försäljning:**

AstraZeneca AB

**Datum för godkännande:** 2016-02-02

**Godkännandeprocédur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

Tagrisso (osimertinib) är en icke-reversibel, EGFR-TK-hämmare av sensitiserande mutationer inkluderande den så kallade resistensmutationen T790M. Osimertinib uppvisar också viss selektivitet i meningen att muterat tyrosinkinas kräver lägre koncentrationer för hämning än det icke-muterade enzymet. Detta är av betydelse för säkerhetsprofilen.

Osimertinib fick ett villkorat godkännande 2016 för behandling av avancerad lungcancer med T790M-positiv mutation. Villkorat godkännande innebär att det positiva nytta/risk-förhållandet ska omprövas baserat på jämförande studier som ska rapporteras efter godkännandet.

I Europa har drygt 10 % av patienter med NSCLC vid diagnostillfället en sensitiserande mutation av EGFR-TK, framför allt del19 och L858R. Vid dessa mutationer är behandling med erlotinib, gefitinib eller afatinib indicerad. Efter ungefär ett år (median) progredierar emellertid tumören och i drygt hälften av fallen kan mutation T790M då identifieras. Mutationen kan detekteras genom analys av tumörvävnad eller blod.

Två singelarmstudier utgör underlag för godkännandet: AURA extension (n = 201 efter att dosen 80 mg identifierats för fortsatt utveckling) och AURA2 (n = 210).

I studierna inkluderades patienter med NSCLC hos vilka mutation T790M hade identifierats efter behandlingssvikt på erlotinib/gefitinib/afatinib. Medianåldern var 63 år, kvinnor dominerade (2/3) och andelen asiater var cirka 60 % (sensitiserande mutation av EGFR-TK är mycket vanligare i Ostasien).

Som förväntat dominerade adenocarcinom, som med subgrupper utgjorde 97 % av de inkluderade patienterna. Antalet tidigare behandlingar var i median 2, och cirka 20 % hade tidigare behandlats med två EGFR-TK-hämmare. Cirka 40 % hade vid inklusion stabila CNS-metastaser.

Av de inkluderade patienterna hade 99 % en bekräftad T790M-positiv mutation. De flesta hade utöver denna mutation även andra mutationer (del19 68 % och L858R 29 %). Hos knappt 2 % förekom enbart T790M-positiv mutation, se Tabell 4.1.

Typiska biverkningar för EGF-aktiva läkemedel rapporterades, men i lägre frekvens, särskilt vad gäller grad  $\geq 3$ -händelser, jämfört med till exempel erlotinib. Ogynnsamma händelser var orsak till att behandlingen avslutades hos 3 % och att dosen reducerades hos 2 % av patienterna

**Tabell 4.1. Effektsammanfattning av studierna AURA extension och AURA2.**

Andra linjens behandling av T790M+ NSCLC	AURA extension n = 201	AURA2 n = 210	Totalt n = 411
ORR %, (95 % KI)	61 (54; 68)	71 (64; 77)	66 (61; 71)
Responsduration median, månader (95 % KI)	NE	7,8 (7,1; NE)	NE
Responsduration $\geq 6$ månader %	83	75	78
PFS median, månader (95 % KI)	NE	8,6 (8,3; 9,7)	9,7 (8,3; NE)

ORR: Tumör respons, PFS: Progressionsfri överlevnad, NE: *Not evaluated*.

## Diskussion

Osimertinib är det första läkemedel som registrerats där viss selektivitet mellan muterat och icke-muterat tyrosinkinaser har utnyttjats för att förbättra nytta/risk-förhållandet.

Osimertinib uppvisar hög antitumöraktivitet hos patienter med mutation T790M-positiv tumör där registrerade tyrosinkinashämmare är inaktiva. Aktiviteten av osimertinib verkar dock inte påverkas av denna mutation. Aktiviteten, mätt som responsfrekvens och duration, är så hög att patientnytta kan konkluderas också i frånvaro av jämförande studier, särskilt som biverkningsprofilen är fördelaktig. Baserat på historiska jämförelser är tumöraktiviteten högre än vad som kan uppnås med kemoterapi i målgruppen.

Godkännandet är villkorat, vilket innebär att resultatet av en kemoterapijämförande studie som var fullt rekryterad före godkännandet ska redovisas andra kvartalet 2017.

Målgruppen i EU är liten då endast drygt 10 % av patienterna med NSCLC har en sensitiserande EGFR-TK-mutation. Den aktuella målgruppen omfattar endast patienter med resistensmutationen T790M, som anrikas efter behandling med tidigare registrerade tyrosinkinashämmare, men som hos ett fåtal patienter också återfinns före behandling. Indikationen är därför inte begränsad till patienter efter behandlingssvikt.

## Indikation

Tagrisso är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktor-receptor (EGFR) T790M-mutation.

## Läkemedelsverkets värdering

För patienter med lungcancer och den drivande mutationen T790M utgör osimertinib ett kliniskt värdefullt tillskott.

Den relativa aktiviteten jämfört med kemoterapi med avseende på PFS och OS kan ännu inte säkert värderas, men studiedata förväntas under andra kvartalet 2017.

## Referens

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

## Avsnitt 4B: Anaplastiskt lymfomkinas (ALK)- positiv lungcancer

ALK-genen kan bli onkogen genom att bilda en fusionsgen med någon av ett antal andra gener, genom ett ökat antal kopior av ALK-genen samt genom aktiverande mutationer i ALK-genen.

Vid så kallad ALK-positiv lungcancer återfinns oftast en fusionsgen mellan ALK och EML4 (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*), men totalt endast hos 3–5 % av de med lungcancer. Fusionsgenerna ger upphov till ett antal varianter av fusionsproteinet, men ALK-delen är konstant och konstitutivt aktiv.

Vid storcelligt anaplastiskt lymfom återfinns vanligen en fusionsgen mellan ALK och NPM (*nucleophosmin*), men också andra fusionsgener har identifierats.

## Xalkori (krizotinib)

**ATC-kod:** L01XE16

**Läkemedelsform, styrka:** Kapsel, hård, 200 mg och 250 mg

**Innehavare av godkännande för försäljning:** Pfizer

**Datum för godkännande:**

2012-10-23 (första godkännande),

2015-11-23 (godkännande första linjens ALK-positiv lungcancer)

**Godkännandeprocédur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

Xalkori (krizotinib) har visats hämma ett antal tyrosinkinaser, däribland fusionsproteinerna ALK/EML4 och ALK/NPM, c-MET (receptorn för *hepatocyte growth factor*), RON (*recepteur d'origine nantis*), ROS1 (*c-ros oncogene 1*). Flera av dessa tyrosinkinaser är drivande vid olika tumorsjukdomar. Krizotinib har alltså en möjlig roll också vid andra maligniteter men, som för andra polykinashämmare, ökar också risken för "onödiga" biverkningar genom hämning av icke-muterat kinas.

Krizotinib registrerades villkorat 2012 för behandling av tidigare kemoterapibehandlad, ALK-positiv lungcancer. Som underlag fanns två singelarmsstudier med 125 och 765 tidigare behandlade patienter. ORR var 60 % och 48 % och median-durationen av tumorsvar cirka 48 veckor. Som villkor för godkännandet skulle den konfirmerande studien 1007 avrapporteras.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

**Studie 1007:** Totalt inkluderades 347 patienter som tidigare behandlats med kemoterapi för ALK-positiv lungcancer. Medianåldern var cirka 50 år, dryga hälften var kvinnor och ECOG var 1 hos hälften av inkluderade patienter. Nästan alla tumörer var adenocarcinom (93 %) och sjukdomen var metastaserad hos drygt 90 % av patienterna. Ungefär 2 av 3 var aldrig rökare.

I kontrollarmen fick patienterna docetaxel eller pemetrexed, det vill säga etablerad andra linjens terapi vid NSCLC, där valet gjordes i förhållande till första linjens behandling. Efter progress i kontrollarmen kunde patienterna korsa över till krizotinib, se Tabell 4.2.

Efter tumörprogress i kontrollarmen gavs 89 % av patienterna behandling med krizotinib. Detta till trots finns en trend till överlevnadsvinst vid den finala analysen då cirka 70 % av patienterna hade avlidit.

**Studie 1014** genomfördes i patienter med tidigare obehandlad ALK-positiv lungcancer. Totalt inkluderades 343 patienter, medianåldern var 53 år och drygt hälften var kvinnor, ECOG var 0 eller 1 hos 92 % av inkluderade. Nästan alla tumörer var adenocarcinom (92 %) och sjukdomen var metastaserad hos 98 % av patienterna, varav till CNS hos 27 %.

Patienterna i kontrollarmen behandlades med karboplatin/cisplatin + pemetrexed och kunde efter konfirmerad progress korsa över till krizotinib. Av 137 patienter med PFS-händelser, korsade 120 över till krizotinib, se Tabell 4.3.

Säkerhetsdatabasen omfattade vid den senaste uppdateringen totalt 1 722 patienter med lungcancer. De allvarligaste biverkningarna var levertoxicitet, ILD (*Interstiell lung disease*)/pneumonit, neutropeni och förlängning av QT-intervallet. De vanligaste biverkningarna ( $\geq 25$  %) var synrubbingar, illamående, diarré, kräkningar, ödem, förstoppning, förhöjda transaminaser, trötthet, minskad aptit, yrsel och neuropati.

Ungefär lika stor andel patienter avslutade behandlingen i båda armarna i studie 1014 på grund av ogynnsamma händelser (omkring 12 %), medan behandlingen avslutades på grund av sannolikt behandlingsrelaterade händelser hos 5 % (krizotinib) och 8 % (kemoterapi). Av betydelse är att krizotinib gavs till tumörprogress eller oacceptabel toxicitet medan kemoterapi kunde ges i maximalt 6 cykler.

**Tabell 4.2. Effektsammanfattning av studie 1007.**

Tidigare kemoterapi-behandlad ALK-positiv NSCLC	Krizotinib	Kemoterapi	P-värde
<b>ORR</b>	65 %	20 %	< 0,0001
<b>PFS</b>	Median 8 vs 3 månader HR 0,49 (95 % KI 0,37; 0,64)		< 0,0001
<b>OS</b>	Median 22 vs 22 månader HR 0,85 (95 % KI 0,66; 1,10)		0,11

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot

**Tabell 4.3. Effektsammanfattning av studie 1014.**

Första linjens behandling av ALK-positiv NSCLC	Krizotinib	Kemoterapi	P-värde
<b>ORR</b>	74 %	45 %	< 0,0001
<b>PFS</b>	Median 11 vs 7 månader HR 0,45 (95 % KI 0,35; 0,60)		< 0,0001
<b>OS</b>	Överlevnad vid 18 månader 69 vs 67 % Median inte uppnådd HR 0,82 (95 % KI 0,54; 1,26)		0,18

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazard kvot



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## Diskussion

Detta är ett exempel på hur ett godkännande, baserat på enarmade studier med lovande resultat, villkoras och där uppföljande och konfirmerande studier avrapporteras med positivt utfall, dels i målpopulationen för det villkorade godkännandet, dels i tidigare obehandlade patienter. Godkännandet gjorde däremot överkorsning efter progression på kemoterapi nödvändig, då krizotinib var registrerad för behandling av just dessa patienter. Även om en överlevnadsvinst är högst sannolik vid en hazardkvot för PFS < 0,5 och medianskillnad 4–5 månader, kan storleken av vinsten inte kvantifieras med säkerhet. Detta trots att den mycket höga överkorsningsfrekvensen och kunskap om förväntad aktivitet efter svikt på kemoterapi borde minska svårigheterna att modellera utfallet.

Värt att notera är den höga responsfrekvensen (45 %) och långa progressionsfria överlevnaden i kemoterapiarmen i studie 1014. Detta talar för att kemoterapi kan ha en bättre effekt vid ALK-positiv NSCLC än i en oselektad grupp av patienter med adenocarcinom. Detta överensstämmer med erfarenheter från andra tumörer med en drivande mutation. Historiska kemoterapidata kan därför vara missvisande om de inte hänförs till tumörer med aktiverande mutation/translokation. Registerdata för patienter med den specifika mutationen av intresse kan i bästa fall bidra med data, men dessa måste tolkas med försiktighet då patienter selekteras för inklusion i kliniska studier på annat sätt än för mer heltäckande register.

Biverkningsprofilerna för kemoterapi administrerat var tredje vecka och en tyrosinkinashämmare administrerad kontinuerligt blir av mycket olika karaktär och är svåra att jämföra. Påverkan på livskvalitet är också svårt att värdera i, med nödvändighet, öppna studier. Den andel som avbryter behandling med krizotinib före progress är dock tillfredsställande låg.

## Indikation

XALKORI är indicerat för första linjens behandling av vuxna med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

XALKORI är indicerat för behandling av vuxna med tidigare behandlad anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

## Läkemedelsverkets värdering

XALKORI är ett värdefullt tillskott i behandlingen av patienter med ALK-positiv lungcancer. Överlevnadsvinsten jämfört med kemoterapi kan inte direkt avläsas ur studiedata på grund av massiv överkorsning, men kan antas vara av storleksordningen median 4–6 månader beroende på behandlingslinje.

## Referens

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

## Zykadia (ceritinib)

**ATC-kod:** L01XE28

**Läkemedelsform, styrka:** Kapsel, hård, 150 mg

**Innehavare av godkännande för försäljning:** Novartis

**Datum för godkännande:** 2015-05-06

**Godkännandeprocédur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

Zykadia (ceritinib) registrerades villkorat 2015 för behandling av ALK-positiv NSCLC efter svikt på krizotinib.

Baserat på cellsystem är IC50 (*half maximal inhibitory concentration*), för hämning av ALK-EML4 och ALK-NPM (se krizotinib) omkring 30nM, medan hämning av IGF1-R och ROS1 kräver högre koncentrationer (cirka 10 gånger). Hämning av c-MET kräver avsevärt högre koncentrationer.

Mutationer i ALK som leder till resistens mot krizotinib är kopplat till variabel känslighet för ceritinib. Av betydelse för resistensutveckling mot krizotinib är att alternativa signalvägar kan aktiveras, till exempel via EGFR eller c-kit (1, 2). Här kan inte ceritinib förväntas vara aktivt.

Godkännandet baseras på två singelarmsstudier som genomfördes i en blandad population av patienter inkluderande såväl patienter som tidigare behandlats med krizotinib som behandlingsnaiva.

Totalt inkluderades 303 patienter som behandlats med den godkända dosen 750 mg dagligen och som sviktat på krizotinib och i flertalet fall också på kemoterapi. Medianåldern var cirka 50 år och nästan alla hade som förväntat adenocarcinom, se Tabell 4.4.

För de patienter som tidigare inte behandlats med krizotinib, men i flertalet fall kemoterapi, var responsfrekvensen något högre, 64 % (X2101, n = 83, BIRC) och 59 % (A2203, n = 124, BIRC).

Biverkningsprofilen liknar den för krizotinib, således var gastrointestinala biverkningar mycket vanliga, och av grad 3/4-händelser var ALT/AST-stegring (25 %), diarré (12 %), hyperglykemi (5 %) vanligast. Leverenzymstegring ledde till dosreduktion eller behandlingsuppehåll men inte till avbrytande av behandlingen. Ungefär hälften av patienterna fick dosen reducerad eller gjorde behandlingsuppehåll och hos 9 % av patienterna avbröts behandlingen på grund av ogynnsamma händelser.

**Tabell 4.4. Effektsammanfattning av studie X2101 och A2201.**

ALK-positiv NSCLC efter svikt på krizotinib		X2101 N=163	A2201 N=140
ORR %	Prövare	56	41
	95 % KI	49; 64	33; 49
	BIRC	46	36
	95 % KI	38; 54	28; 44
Responsduration, månader, median, prövare		8	11
PFS, månader, median, prövare		7	6
OS, månader, median		17	16

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad.  
BIRC: *Blinded independent review committee*.

### Diskussion

Liksom krizotinib hämmar ceritinib också andra tyrosinkinaser än ALK, till exempel IGF1-R. Även om det mekanistiska sambandet inte är helt klarlagt var hyperglykemi en vanlig biverkan, en biverkan som också setts vid behandling med en monoklonal antikropp riktad mot IGF1-R (figitumumab, ej registrerat).

Frekvensen tumörsvår var lägre hos krizotinib-behandlade än behandlingsnaiva. Utöver möjlig korsresistens är sannolikt andra resistensmekanismer än ALK-mutation av betydelse, men kliniska data saknades. De allt bättre teknikerna för att bestämma cirkulerande tumör-DNA är en möjlig väg framåt för att identifiera ALK-mutationer, då det kan vara svårt att framgångsrikt biopsa progredierande tumör hos patienter som behandlats för NSCLC.

Tumörsvår vid lungcancer är tydligt kopplat till symtomatisk nytta, också vid svarsfrekvenser som klart understiger de som ses vid behandling med ceritinib. Flertalet patienter som behandlades med krizotinib, som var målpopulationen för godkännandet, hade också behandlats med kemoterapi, det vill säga var tungt förbehandlade. I ljuset av detta är behandlingssvaret gott, jämfört med tänkbara alternativa behandlingar.

Liksom krizotinib är ceritinib tämligen biverkningsbelastat, men mått som avslutad behandling på grund av ogynnsamma händelser (9 %) ändå i rimlig proportion i förhållande till effekt och möjliga behandlingsalternativ.

Om val av terapi baseras endast på kliniskt utfall, är ceritinib det bästa alternativet för patienter som sviktat på behandling med krizotinib. I Sverige är denna patientgrupp liten.

Godkännandet är villkorat, bland annat ska resultatet av en pågående, konfirmerande och kemoterapijämförande studie rapporteras (2018).

### Indikation

Zykadia är avsett för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinas (ALK)-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som tidigare behandlats med krizotinib.

### Läkemedelsverkets värdering

Nytta/risk-förhållandet är positivt men kan inte kvantifieras i termer av överlevnad eller PFS-vinst i frånvaro av jämförande studie mot tidigare gängse terapi.

### Referens

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

1. Mingxiang Ye et al. ALK and ROS1 as targeted therapy paradigms and clinical implications to overcome crizotinib resistance. *Oncotarget*. 2016;7(11):12289-304.
2. Shaw, Alice and Engelman, Jeffrey. ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future, *J Clin Oncol*. 2013.

## Avsnitt 4C: ROS1-positiv lungcancer

### Xalkori (krizotinib)

ATC-kod: L01XE16

Läkemedelsform, styrka: Kapsel, hård, 200 mg och 250 mg

Innehavare av godkännande för försäljning: Pfizer

Datum för godkännande:

2012-10-23 (första godkännande),

2016-07-29 (ROS1-positiv lungcancer)

Godkännandeprocédur: Central procedur

Datum för monografi: 2017-03-17

ROS1 (*c-ros oncogene 1*) är ett receptortyrosinkinas utan idag känd ligand, där genen på samma sätt som ALK kan bilda fusionsgener med ett antal fusionspartners. Det leder till en konstitutiv aktivering av ROS1 som då, på liknande sätt som ALK, blir drivande i cancerutvecklingen. Vid NSCLC skattas frekvensen av ROS1-positivitet till 1–2 %.

Polykinashämmaren Xalkori (krizotinib, se avsnitt 4B) är även en hämmare av ROS1. Så uppvisar också ROS1 i den ATP-bindande sekvensen 77 % aminosyrahomologi med ALK.

I den multinationella studien 1001 inkluderades totalt 53 patienter med ROS1-positiv lungcancer. Medianåldern var 55 år, drygt hälften var kvinnor och 75 % var aldrig-rökare. Nästan alla hade metastaserat adenocarcinom och 46 hade tidigare behandlats med kemoterapi, se Tabell 4.5.

Bästa ORR på tidigare linjers behandling var 30 % och gällde då pemetrexedinnehållande regimer.

Durationen av behandlingen var i median nära två år. Inga nya biverkningar observerades jämfört med de som kartlagts i behandlingen av ALK-positiv NSCLC, se avsnitt 4B.

**Tabell 4.5. Effektsammanfattning av studie 1001.**

ROS1-positiv NSCLC	n=53
ORR, % (95 % KI)	70 (56; 82)
Tid till ORR, veckor, median	8
Responsduration, median	Ej uppnådd
PFS, median, månader (95 % KI)	19 (15; –)
OS vid 12 månader	79 %

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: överlevnad

### Diskussion

Underlaget för godkännandet av Xalkori för indikationen ROS1-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) representerar, tillsammans med ansökan för ALK-positiv lungcancer, en delvis ny typ av ansökningar för marknadsgodkännande. I underlagen visas hög antitumöraktivitet i enarmade studier i små eller mycket små patientgrupper som definieras av en drivande mutation eller fusionsgen. Ur klinisk nytta/risk-värderingsperspektiv är de i grunden oproblematiske, men att kvantifiera nyttan ur till exempel ett hälsoekonomiskt perspektiv är självklart problematiskt. För att göra det skulle en välkontrollerad, konfirmerande studie behövas. Det bedöms som realistiskt om välinformerade patienter ska inkluderas, inte minst mot bakgrund av vad som redan visats vid ALK-positiv lungcancer. Likheter mellan ALK och ROS1 är påfallande tumörbiologiskt och farmakologiskt (1).

Historiska data talar för att förväntat behandlingsresultat vid konventionell behandling inte avviker positivt från det vid adenocarcinom utan drivande mutation, men på grund av tillståndets ovanliga karaktär blir också denna typ av data mycket begränsade.

### Indikation

XALKORI är indicerat för behandling av vuxna med ROS1-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

### Läkemedelsverkets värdering

Den mycket höga antitumöraktiviteten som visats i termer av ORR och duration av respons mot bakgrund av en rimligt väl karakteriserad biverkningsprofil, gör att Xalkori värderas som ett viktigt tillskott i behandlingen av den mycket begränsade målgruppen ROS1-positiv lungcancer.

### Referens

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

- Mingxiang Ye et al, 2016; ALK and ROS1 as targeted therapy paradigms and clinical implications to overcome crizotinib resistance. *Oncotarget*



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## Avsnitt 5: Toleransbrytande antikroppar (immune checkpoint inhibitors)

Under åtminstone fyra decennier har omfattande försök gjorts att stimulera immunsystemet till antitumöraktivitet. Intresset var i huvudsak inriktat på så kallat specifika tumörantigen. Dessa försök var inte särskilt framgångsrika, men det är troligt att enstaka patienter som behandlades med IL-2 (Proleukin [aldesleukin], ej registrerat i Sverige) för njurcancer hade substantiell nytta av behandlingen, som given i högdos också är rejält toxisk.

De flesta cancersjukdomar är relaterade till ålder, där cancercellerna har ett varierande men lågt antal onkogen mutationer, och ett avsevärt större antal passagerarmutationer, det vill säga mutationer som inte har direkt betydelse för cancerutveckling. Ibland ger mutationer upphov till neoantigenicitet, som kan leda till ett immunsvär med eliminering av celler som uttrycker dessa neoantigen, men immuntolerans kan också utvecklas. Sannolikheten för neoantigenicitet ökar med antalet mutationer, vilket är förväntat.

Det första läkemedel som bygger på principen att bryta immuntolerans var Yervoy (ipilimumab), som registrerades i EU 2011 för behandling av avancerat malignt melanom. Det är en monoklonal antikropp som riktar sig mot CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*). På det sättet blockerar ipilimumab immunhämmande signaler via CTLA-4. Effekten uttryckt som tumorsvar var låg (< 10 %) och inte heller PFS-effekten var särskilt övertygande, men framför allt långtidsöverlevnaden värderades som viktig, en absolut skillnad på cirka 15 %-enheter som verkade kunna bestå över lång tid (> 4–5 år).

Utfall av liknande karaktär, OS bättre än förväntat baserat på PFS, har gått igen i studier utförda med andra toleransbrytande antikroppar. Delvis kan det vara en skenbar diskrepans då immunreakivering kan leda till tumorsvullnad som kan tolkas som progress/icke-respons om konventionella kriterier (RECIST, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) används, men ett fördröjt svar är sannolikt också av betydelse. Snabbt progredierande sjukdom kan därför vara mindre väl lämpad för initial behandling med dessa läkemedel om alternativ finns. De dominerande biverkningarna är autoimmuna till karaktären, kan vara allvarliga och illustrerar att brytande av tolerans kan omfatta också frisk vävnad, alltså "self".

2015 registrerades för behandling av avancerat melanom två monoklonala antikroppar, Keytruda (pembrolizumab) och Opdivo (nivolumab), där båda är riktade mot PD-1 (*programmed death-1*)-receptorn. Antikropparna förhindrar att de immunhämmande liganderna PD-L1 och PD-L2 binder till receptorn och detta kan leda till immunreakivering.

Ett flertal monoklonala antikroppar mot PD-1-receptorn och liganden PD-L1 är under utveckling. Studieaktiviteten är mycket hög och omfattar många indikationsområden, till exempel urinvägar, lunga, bröst, hud och tjocktarm. Till det ska läggas studier med kombinationsbehandlingar med andra toleransbrytande medel, kemoterapi, tyrosinkinashämmare och strålbehandling. Förhoppningen är förstås att dessa kombinationsbehandlingar ska leda till förstärkt effekt och bot även vid avancerad sjukdom. Av särskilt intresse är att dessa toleransbrytande läkemedel är aktiva vid vanliga åldersrelaterade cancerformer där i många fall högaktiv behandling saknats.

PD-L1-uttryck, mätt som andel positiva celler med immunohistokemi, kan i vissa fall användas för att identifiera patienter med större sannolikhet för nytta av behandlingen, men även andra möjliga prediktorer undersöks, till exempel mutationsbörda och gamma-interferon.

Notera att företag använder olika PD-L1-analyser och att resultaten därför inte kan översättas direkt mellan produkter. Till det ska läggas att vissa företag mäter PD-L1-uttryck på tumörceller, medan andra inkluderar PD-L1-uttryck på tumörinfiltrerande immunceller.

### OPDIVO (nivolumab)

**ATC-kod:** L01XC17

**Läkemedelsform, styrka:** Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml

**Innehavare av godkännande för försäljning:** Bristol Myers Squibb AB.

**Datum för godkännande:**

2015-06-19 (första godkännande),

2015-10-28 (lungcancer)

**Godkännandeprocédur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

OPDIVO (nivolumab) är en IgG4-antikropp riktad mot PD-1-receptorn och indikationen omfattar nu, i tillägg till avancerat melanom och njurcancer, även avancerad lungcancer.

Studien **CheckMate 017** inkluderade totalt 272 patienter med tidigare kemoterapibehandlad skivepitelcancer i lungan, utan selektion relaterad till PD-L1-uttryck. Patienter med bland annat autoimmun sjukdom exkluderades samt även de med aktiva hjärnmetastaser.

Patienterna randomiserades mellan nivolumab 3 mg/kg varannan vecka och docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka. Behandling kunde fortgå så länge som patientnytta verkade föreligga. Primärt utfallsmått var överlevnad.

Medianåldern vid inklusion var 63 år, 3/4 var män, ECOG-status var 1 hos 3 av 4 patienter och 1/3 hade progressiv sjukdom som bästa svar på föregående kemoterapi, se Tabell 5.1 och Figurer 5.1–2a-b.

Inte heller vid andra brytpunkter hade PD-L1-uttryck prediktivt värde.

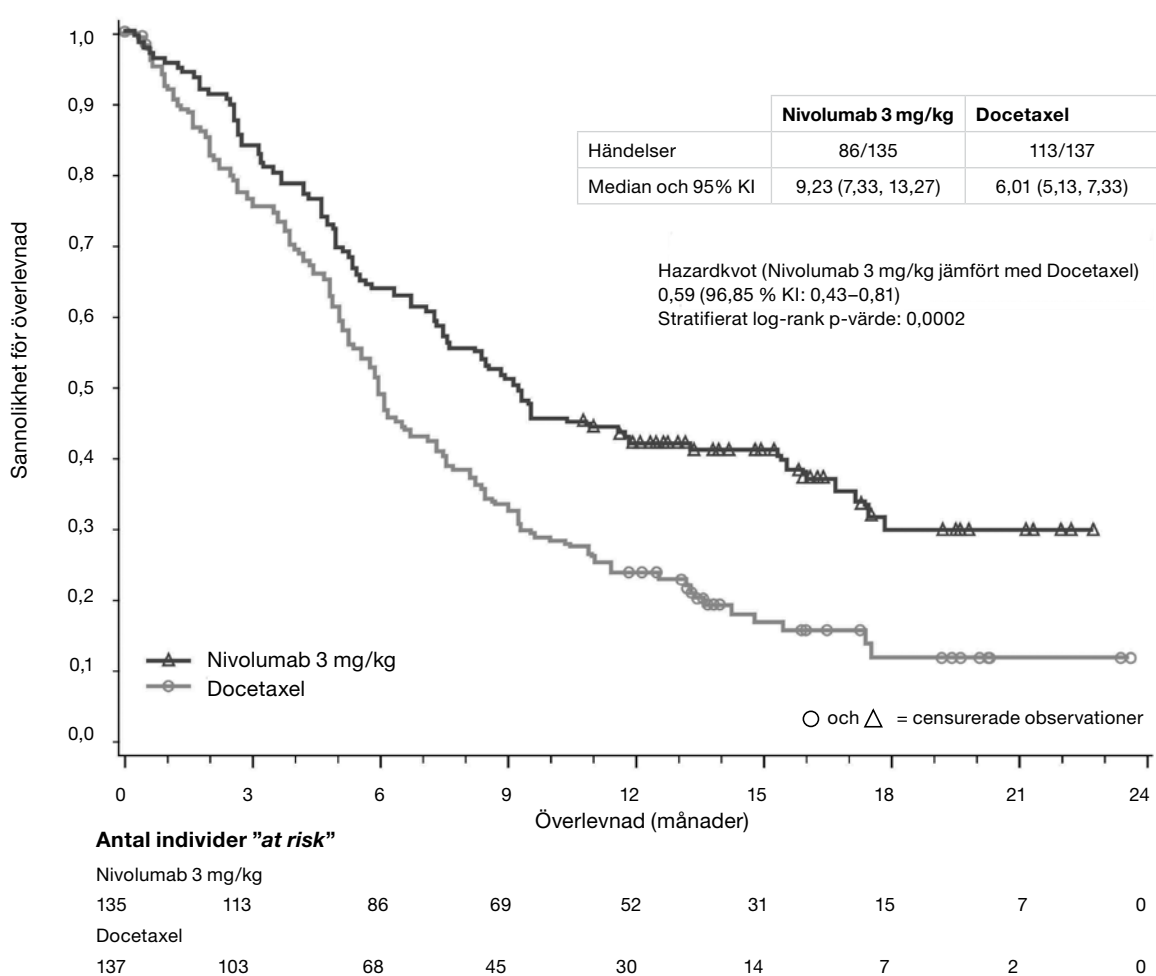
Jämfört med docetaxel rapporterades färre ogynnsamma händelser grad 3/4 (50 mot 70 %), allvarliga ogynnsamma händelser (SAE 47 mot 54 %) och händelser som ledde till avslutad behandling (11 mot 20 %). För nivolumab värderades en minoritet som behandlingsrelaterade: grad 3/4 (7 vs 55 %), SAE (7 vs 24 %), avslutad behandling 3 vs 10 %).

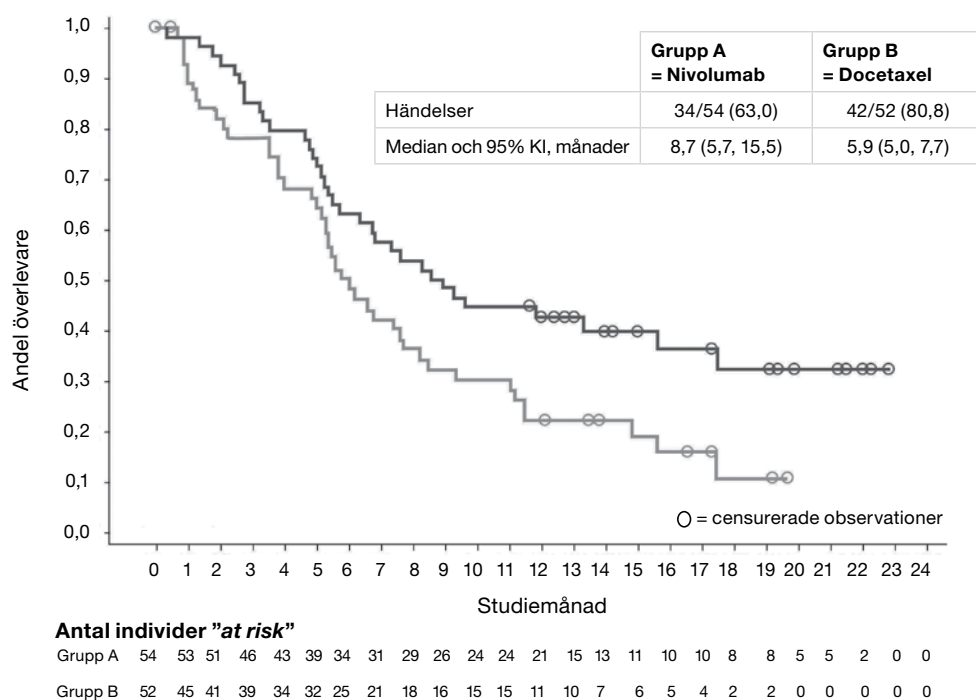
Flertalet mycket vanliga ogynnsamma händelser, till exempel diarré, fatigue och illamående, rapporterades oftare i docetaxel-armen, men varaktigheten har då inte tagits med i beräkningen. Som immunrelaterade biverkningar för patienter behandlade med nivolumab återfanns: "rash" (12 %), diarré/kolit (9 %), pneumonit (5 %), tyreoidearubbningar (4 %).

**Tabell 5.1. Effektsammanfattning från studie CheckMate 017.**

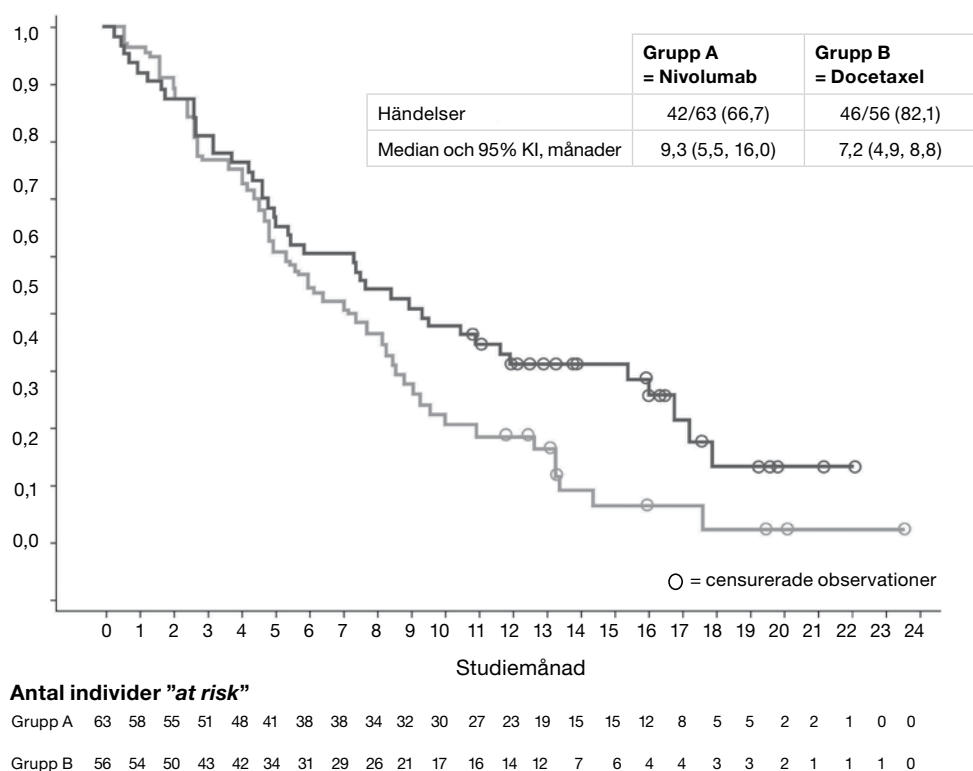
ITT Tidigare behandlad skivepitelcancer	Nivolumab (n = 135)	Docetaxel (n = 137)	P-värde
<b>ORR</b>	20 %	9 %	0,008
<b>PFS</b>	Median 4 vs 3 månader HR 0,62 (95 % KI 0,47; 0,81)		0,0004
<b>OS</b>	Median 9 vs 6 månader HR 0,59 (95 % KI 0,43; 0,81)		0,0002

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot

**Figur 5.1. Överlevnad ITT från studie CheckMate 017.**


**Figur 5.2a. Överlevnad per PDL-status från studie CheckMate 017.**
**PDL-status < 1 %**


PD-L1 &lt; 1 % HR: 0,58 (95 % KI 0,27; 0,91)

**Figur 5.2b. Överlevnad per PDL-status från studie CheckMate 017.**
**PDL-status ≥ 1 %**


PD-L1 ≥ 1 % HR: 0,70 (95 % KI 0,46; 1,06) (sic)

## Diskussion CheckMate 017

Den typiska patienten med skivepitelcancer i lungan är äldre och nästan alltid rökare. Mutationsmönstret är mycket komplext och endast i enstaka fall kan specifik drivande mutation identifieras. Däremot bör bördan av passagerarmutationer vara hög i flertalet fall.

Inget positivt samband mellan effekt på överlevnad och PD-L1-uttryck observerades i denna studie. Också vid PD-L1-negativ tumör (immunohistokemi < 1 % av tumörceller) fanns en tydlig antitumoral effekt.

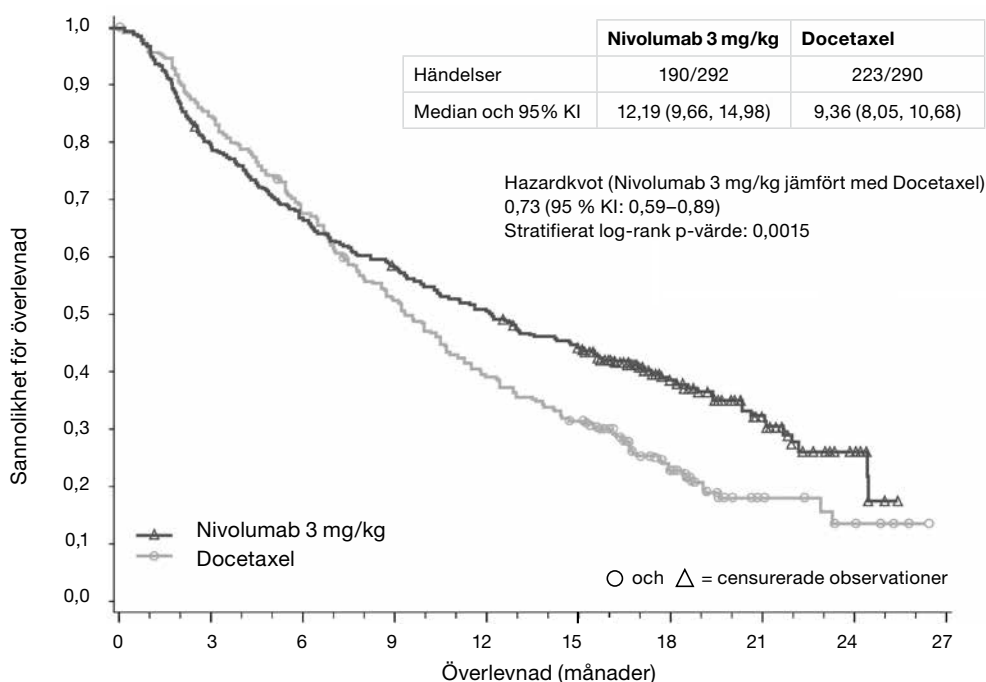
Hazardkvoterna för PFS och OS är ungefär lika. Det betyder att den absoluta överlevnadsvinsten är större än den absoluta PFS-vinsten. Detta är ovanligt vid de flesta anticancerbehandlingar, men vanligt vid toleransbrytande läkemedel.

Med 113/137 dödsfall i kontrollarmen och 86/135 i experimentarmen är överlevnadsanalysen konventionellt ”mogen”, i meningen att resultaten kommer att vara stabila (mätt som medianskillnad och sannolikt även hazardkvot). Kunskapen är dock begränsad vad gäller långtidsöverlevande, till exempel efter 15 månader. Inför ESMO, *European Society for Medical Oncology*, 2016 (1) uppdaterades studiedata och som förväntat var hazardkvoterna för PFS och OS väsentligen oförändrade (0,62 och 0,63), men andelarna långtidsöverlevande eller antalet händelser redovisades inte.

Effektmässigt har en övertygande överlägsenhet visats jämfört med docetaxel och överlevnad kommer att följas vidare och avrapporteras. Biverkningsprofilen är fullt acceptabel.

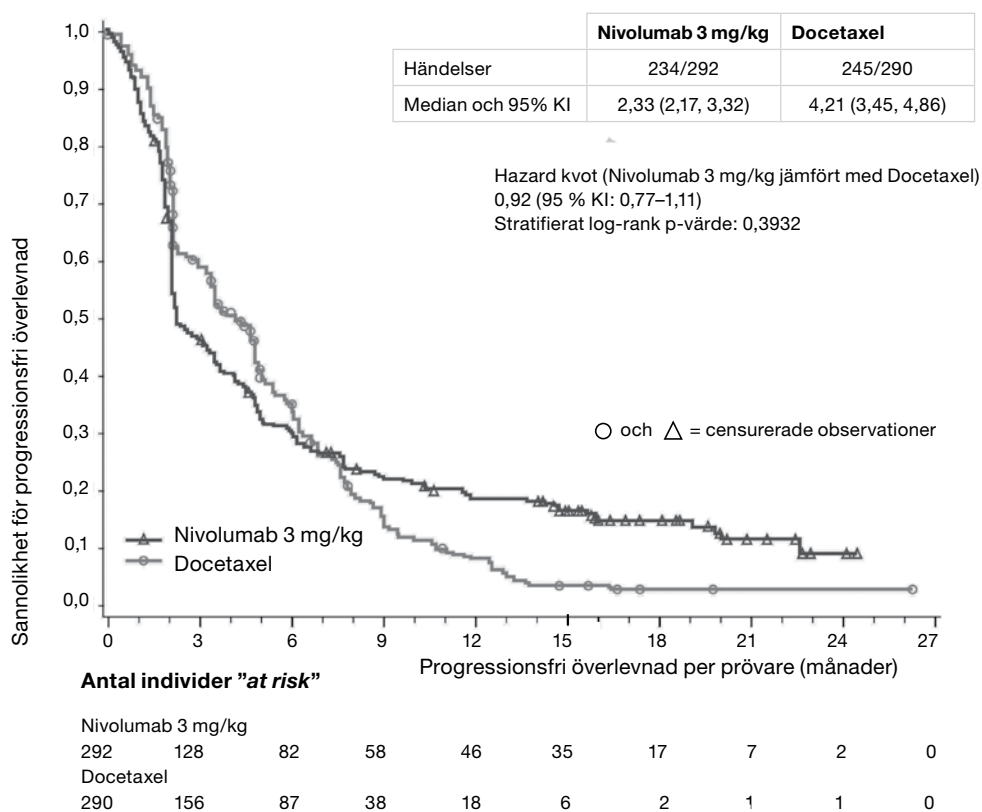
Figur 5.3. Överlevnad ITT från studie CheckMate 057.

### Överlevnad ITT



### Antal individer "at risk"

Nivolumab 3 mg/kg									
292	323	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

**Figur 5.4. Progressionsfri överlevnad ITT från studie CheckMate 057.**
**Progressionsfri överlevnad ITT**

**Tabell 5.2. Effektsammanfattning av studie CheckMate 057.**

ITT Tidigare behandlad icke-skivepitelcancer	Nivolumab (n = 292)	Docetaxel (n = 290)	P-värde
ORR	19 %	12 %	0,02
PFS	Median 2 vs 4 månader HR 0,92 (95 % KI 0,77; 1,11)		0,39
OS	Median 12 vs 9 månader HR 0,73 (95 % KI 0,59; 0,89)		0,0015

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot

Studie **CheckMate 057** inkluderade totalt 582 patienter med tidigare behandlad lungcancer av icke-skivepitelcancer-typ och utan selektion relaterad till PD-L1-uttryck. Patienter med bland annat aktiv autoimmun sjukdom exkluderades samt även de med aktiva hjärnmetastaser.

Patienterna randomiserades mellan nivolumab 3 mg/kg varannan vecka och docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka. Behandling kunde fortgå så länge som patientnytta verkade föreligga. Primärt utfallsmått var överlevnad.

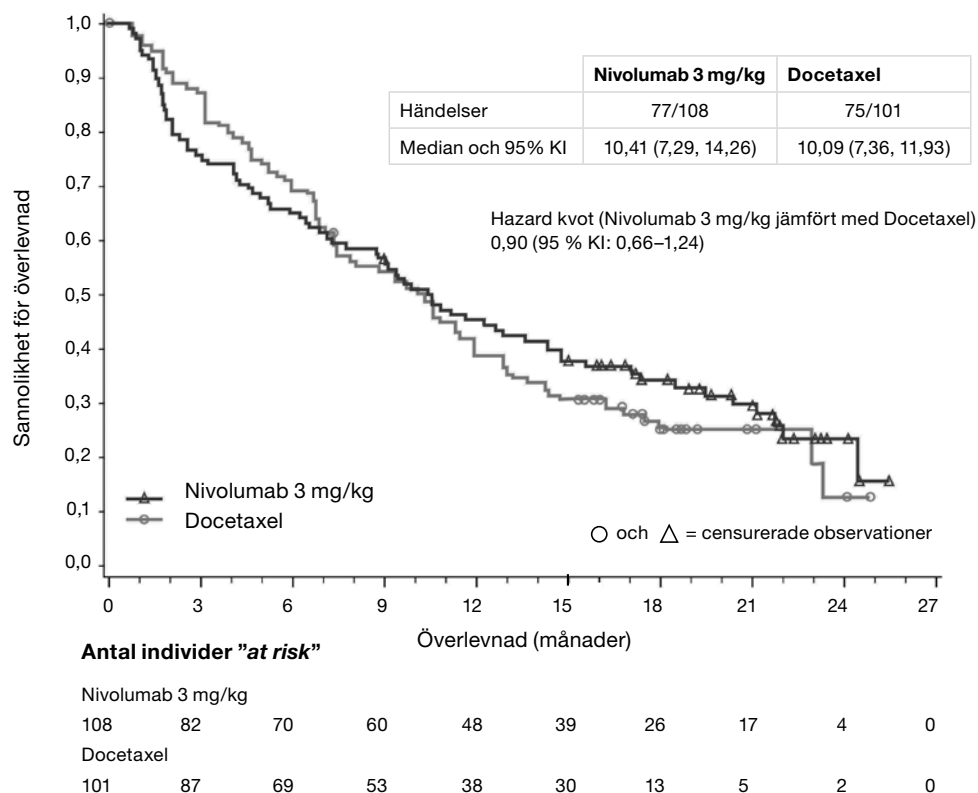
Medianåldern vid inklusion var 62 år, 55 % var män, ECOG-status var 1 hos 69 % av patienter och nära 80 % var tidigare rökare, se Tabell 5.2 och Figur 5.3–6.

Hos patienter med tumör där PD-L1-uttryck inte detekterades (< 1 %) var hazardkvoten för överlevnad 0,9 (n = 108 + 101), mot 0,6 för de med detekterat uttryck (n = 123 + 123).

Jämfört med docetaxel rapporterades färre ogynnsamma händelser grad 3/4 (44 mot 62 %), och händelser som ledde till avslutad behandling (17 mot 22 %), men allvarliga ogynnsamma händelser var något vanligare (SAE 44 mot 36 %). Av dessa uppfattades 7 % (nivolumab) och 19 % (docetaxel) som läkemedelsrelaterade.

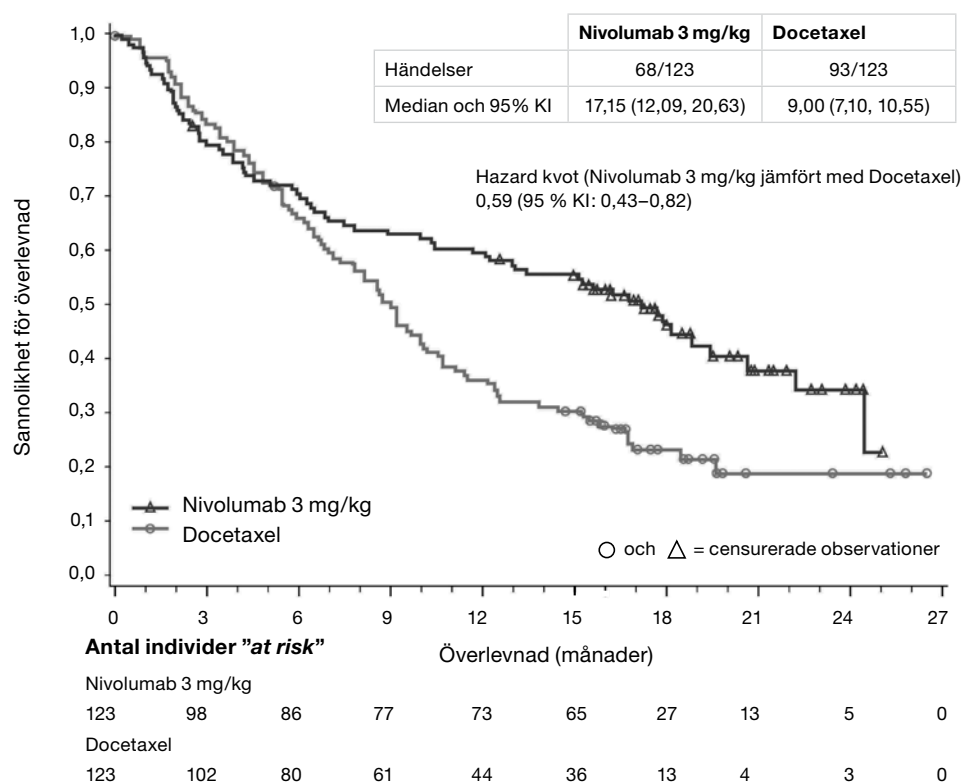
Figur 5.5. Överlevnad, PD-L1 &lt; 1 % från studie CheckMate 057.

## Överlevnad, PD-L1 &lt; 1 %



Figur 5.6. Överlevnad, PD-L1 ≥ 1 % från studie CheckMate 057.

## Överlevnad, PD-L1 ≥ 1 %



### Diskussion CheckMate 057

Med 223/290 dödsfall i kontrollarmen och 190/292 i experimentarmen är överlevnadsanalysen stabil, men kunskapen är begränsad vad gäller långtidsöverlevande, till exempel efter 18 månader. En uppdatering inför ESMO 2016 (1) redovisar också stabila hazardkvoter för PFS och OS (0,89 och 0,75), men andelarna långtidsöverlevande redovisades inte.

Korsande PFS och överlevnadskurvor gör att hazardkvot är ett tveksamt summamått för den relativa effekten. Än viktigare är att korsande kurvor för överlevnad entydigt talar för långsammare insättande effekt jämfört med docetaxel, medan PFS-kurvorna kan ha påverkats av pseudoproggression. Som förväntat ses den tidiga, sämre överlevnaden främst hos patienter med stor tumörbörda, men tillsynes också hos de med PD-L1 under 1 % och de utgör nära hälften av inkluderade patienter.

Med nödvändighet saknades en icke-behandlad kontrollgrupp och det gör det svårt att värdera i vad mån de korsande kurvorna kan tillskrivas bättre tidig effekt av docetaxel eller sämre tidig effekt av nivolumab vid adenocarcinom, jämfört med utfallet vid skivepitelcancer.

Biverkningsprofilen är fullt acceptabel.

### Indikation

OPDIVO är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi.

### Läkemedelsverkets värdering

Särskilt vid tidigare behandlad skivepitelcancer i lungan är nivolumab ett värdefullt tillskott.

Också vid adenocarcinom finns en meningsfull behandlingseffekt, men vid snabbt progredierande tumör och möjligen vid PD-L1-negativ sjukdom kan initial behandling med kemoterapi eller annan alternativ behandling övervägas.

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

### KEYTRUDA (pembrolizumab)

**ATC-kod:** L01XC18

**Läkemedelsform, styrka:** Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 50 mg. Koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml

**Innehavare av godkännande för försäljning:**

Merck Sharp & Dome Limited

**Datum för godkännande:**

2015-07-17 (första godkännande),

2016-07-29 (NSCLC)

**Godkännandeprocédur:** Central procedur

**Datum för monografi:** 2017-03-17

KEYTRUDA (pembrolizumab) är en IgG4-antikropp riktad mot PD-1-receptorn och indikationen omfattar nu, i tillägg till avancerat melanom, avancerad lungcancer med uttryck av biomarkören PD-L1.

**Keynote-010** är en docetaxelkontrollerad studie som rekryterade patienter med NSCLC som tidigare behandlats med platinumbaserad kemoterapi. Hos individer med ALK-positiv eller EGFR-mutationspositiv tumör skulle tyrosinkinashämmare också ha använts.

Inkluderade patienter hade tumör som uttryckte PD-L1 i minst 1 % av tumörcellerna mätt med immunohistokemi (IHC 22C3 pharmDx).

Patienterna randomiserades 1:1:1 mellan pembrolizumab-dosen 2 mg/kg kroppsvikt (n = 344) eller 10 mg/kg kroppsvikt (n = 346) var 3:e vecka eller docetaxel i dosen 75 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka (n = 343).

Medianåldern var 63 år, 61 % var män och ECOG funktionsstatus var 1 hos 2/3 av inkluderade. Drygt 20 % hade skivepitelcancer, 15 % hade stabila hjärnmetastaser och 29 % hade fått två eller fler behandlingar tidigare, se Tabell 5.3 och Figur 5.7 och 5.8.

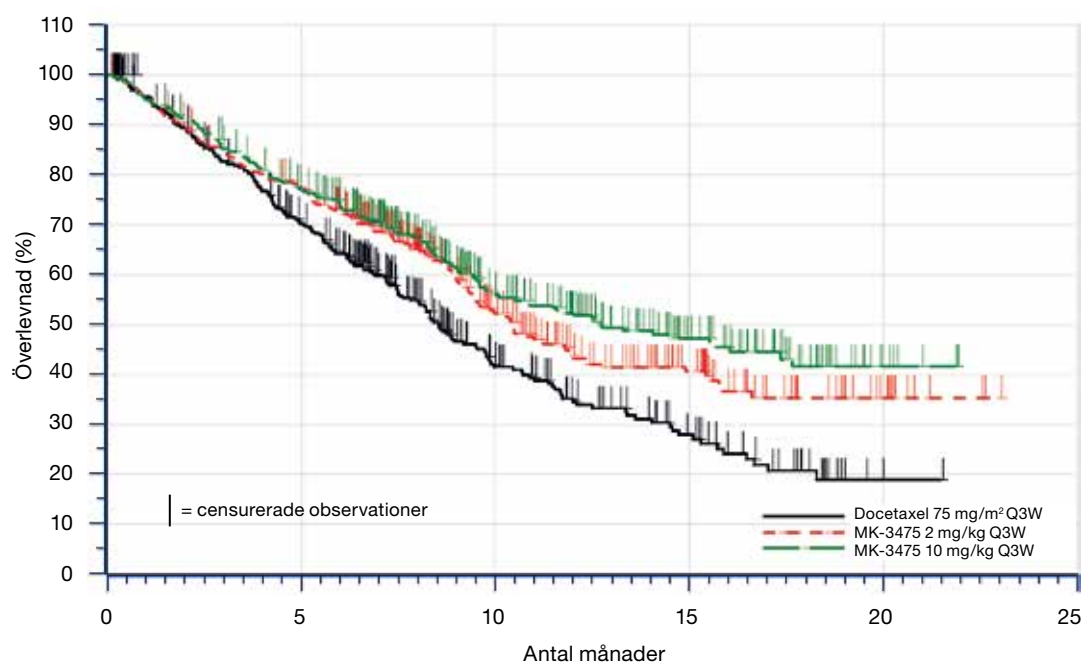
Som framgår av Tabell 5.3 och Figur 5.7–8 är median-skillnaden ett dåligt mått på skillnad i PFS då separationen kommer sent.

De vanligaste ogynnsamma händelserna hos patienter som behandlats med pembrolizumab oberoende av indikation var fatigue (24 %), rash (19 %), klåda (18 %), diarré (12 %). Immunrelaterade händelser, som kan vara allvarliga, omfattar pneumonit, hepatit, nefrit, kolit, endokrinopatier etc. Uppenbara dosrelaterade säkerhetsmässiga skillnader påvisades inte i studien.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

**Figur 5.7. Överlevnad från studie Keynote-010.** Notera censureringarna (cirka 50 %) i överlevnadsanalysen, att kurvorna tenderar att separera över tid och att antalet patienter kvar i analysen efter 15 månader är lågt. Den övre kurvan avser den högre dosen av pembrolizumab.



#### Antal individer "at risk"

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Q3W

343	212	79	33	1	0
-----	-----	----	----	---	---

MK-3475 2 mg/kg Q3W

344	259	115	49	12	0
-----	-----	-----	----	----	---

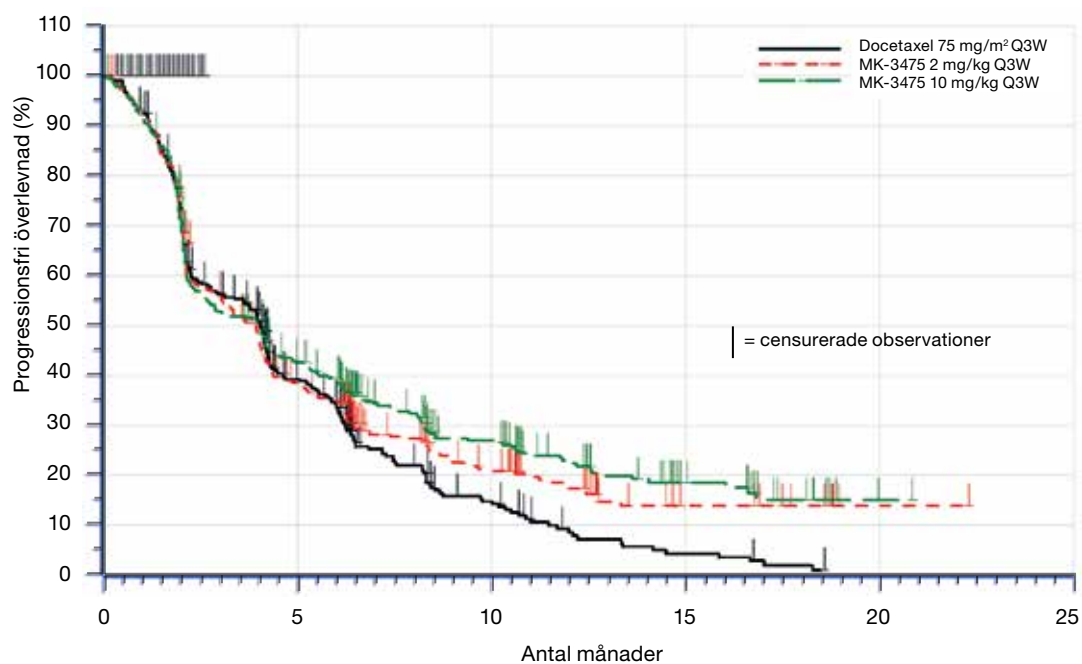
MK-3475 10 mg/kg Q3W

346	255	124	56	6	0
-----	-----	-----	----	---	---

**Tabell 5.3. Effektsammanfattning från studie Keynote-010.**

NSCLC Tidigare behandlade ITT PDL1 ≥ 1 %	Pembrolizumab 2 mg/kg	Pembrolizumab 10 mg/kg	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> (kontroll)	Kontroll vs 2 mg/kg	Kontroll vs 10 mg/kg
ORR, %	18	18	9	< 0,001	< 0,001
PFS, median, månader	4	4	4	0,07	0,005
P-värde				0,88	0,79
HR				(0,73; 1,04)	(0,66; 0,94)
(95 % KI)					
OS, median, månader	10	13	9	< 0,001	< 0,001
P-värde				0,71	0,61
HR				(0,56; 0,88)	(0,49; 0,75)
(95 % KI)					
Avlidna, %	50	45	56		

ORR: Tumorrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot

**Figur 5.8. Progressionsfri överlevnad från studie Keynote-010.**

**Antal individer "at risk"**

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Q3W

343	103	27	6	0	0
-----	-----	----	---	---	---

MK-3475 2 mg/kg Q3W

344	123	46	12	1	0
-----	-----	----	----	---	---

MK-3475 10 mg/kg Q3W

346	137	60	19	1	0
-----	-----	----	----	---	---

**Tabell 5.4. Överlevnad per histologi, PD-L1 och dos. Hazardkvot mot docetaxel, från studie Keynote-010.**

Histologi	PD-L1	Dos (mg/kg)	N	Avlidna (antal)	HR	95 % KI
Skivepitelcancer	≥ 1 %	2	142	82	0,88	0,55; 1,39
		10	146	84	0,67	0,43; 1,04
	1–49 %	2	87	53	0,83	0,47; 1,48
		10	79	50	0,69	0,38; 1,23
Icke-skivepitelcancer	≥ 50 %	2	55	30	0,92	0,41; 2,04
		10	67	34	0,62	0,30; 1,26
	≥ 1 %	2	471	237	0,67	0,52; 0,87
		10	473	223	0,58	0,44; 0,76
	1–49 %	2	272	142	0,77	0,55; 1,08
		10	270	128	0,68	0,48; 0,98
	≥ 50 %	2	199	95	0,49	0,32; 0,75
		10	203	95	0,45	0,29; 0,69

## Diskussion

I hela den studerade patientgruppen finns en otvetydig och meningsfull överlevnadsvinst jämfört med behandling med docetaxel och denna fördel kommer möjligen att förstärkas något när mer mogna data görs tillgängliga. Andelen långtidsöverlevare (> 2 år) är okänt.

I frånvaro av konfirmering i annan studie är tolkandet av subgruppsanalyser en känslig fråga. PD-L1 användes som stratifieringsfaktor  $\leq 50\%$  och är alltså en fördefinierad subgrupp med implicit hypotes om utfall; bättre vid högre uttryck. Vid adenocarcinom verkar högt PD-L1-uttryck vara kopplat till bättre utfall, men också i gruppen med lågt uttryck (1–49 %) som omfattar drygt hälften av inkluderade finns en meningsfull behandlingseffekt. Notera att patienter med PD-L1 < 1 % inte inkluderades, se Tabell 5.4.

Gruppen med skivepitelcancer är för liten för en meningsfull analys av eventuellt samband mellan PD-L1-uttryck och överlevnad, men utfallet i hela gruppen kan vara något sämre än vid icke-skivepitelcancer. Möjligen har dosen betydelse för utfallet.

**Tabell 5.5. Uppdaterade överlevnadsdata från studie ESMO 2016 (2).**

NSCLC ITT PD-L1 $\geq 1\%$		Kontroll vs 2 mg/kg	Kontroll vs 10 mg/kg	2 mg/kg vs 10 mg/kg
OS	HR (95 % KI)	0,72 (0,60; 0,87)	0,60 (0,50; 0,73)	1,19 (0,98; 1,45)

ORR: Tumörrespons, PFS: Progressionsfri överlevnad, OS: Överlevnad, HR: Hazardkvot

Den registrerade dosen vid behandling av melanom är 2 mg/kg var tredje vecka. Det är också den nuvarande rekommenderade dosen vid tidigare behandlad lungcancer. Om bara nytta/risk-förhållandet beaktas kan valet av rekommenderad dos diskuteras då meningsfulla säkerhetsfördelar för den låga dosen inte identifierats och tendens till bättre effekt finns för den högre dosen, se Tabell 5.5.

## Indikation

KEYTRUDA är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad PD-L1-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit godkänd behandling för dessa innan de behandlas med KEYTRUDA.

## Läkemedelsverkets värdering

KEYTRUDA är ett värdefullt tillskott i behandlingen av tidigare behandlad, PD-L1-positiv lungcancer och då möjligen främst vid adenocarcinom.

## Referens

- Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi416–vi454, 2016.
- Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi552–vi587, 2016.

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.eu](http://www.ema.eu).

# SGLT2-hämmare kan bidra till ökad risk för tåamputation – information till förskrivare uppdateras

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har informerat om att risken för tåamputationer möjligen är ökad för patienter som använder vissa läkemedel mot typ 2-diabetes, så kallade SGLT2-hämmare (kanagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin). Informationen till förskrivare kommer att uppdateras med de nytillkomna uppgifterna och vikten av rådgivning om regelbunden förebyggande fotvård betonas.

EMA:s granskning av SGLT2-hämmare påbörjades då man observerat ett ökat antal amputationer, framför allt av tår, i två pågående kliniska studier, CANVAS och CANVAS-R. Dessa studier omfattar patienter med typ 2-diabetes och hög risk för hjärt-kärlsjukdom, där patienter som tagit läkemedlet kanagliflozin jämförts med patienter som fått placebo.

Patienter med diabetes mellitus, särskilt de med dåligt kontrollerad diabetes eller tidigare känd hjärt-kärlsjukdom, löper en ökad risk för fotsår och efterföljande infektioner som kan leda till amputation. Verkningsmekanismen för hur kanagliflozin skulle kunna bidra till en ökad risk för amputation är inte klarlagd.

Motsvarande ökning av amputationer har hittills inte observerats i studier med andra läkemedel av samma typ (dapagliflozin och empagliflozin). Dataunderlaget är dock begränsat och en ökad risk kan finnas även för dessa läkemedel.

Studier som förväntas ge ytterligare information om en eventuell ökad risk pågår för kanagliflozin, dapagliflozin och empagliflozin. Informationen till förskrivare om dessa läkemedel kommer att uppdateras med en varning om att risken för tåamputation möjligen är ökad. För kanagliflozin kommer amputation av nedre extremitet anges som en ovanlig biverkning (som inträffar hos mellan 1 och 10 av 1 000 behandlade patienter). Förskrivare bör överväga att avsluta behandlingen med kanagliflozin hos de patienter som utvecklar betydande fotkomplikationer, som infektioner eller svårläkta sår.

Följande SGLT2-hämmare är för närvarande tillgängliga i Sverige: Forxiga (dapagliflozin), Invokana (kanagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformin), Vokanamet (kanagliflozin/metformin) och Xigduo (dapagliflozin/metformin).

## Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- Ett ökat antal amputationer, framför allt av tår, har observerats hos patienter med typ 2-diabetes som behandlas med läkemedlet kanagliflozin. Resultaten kommer från två pågående kliniska studier, CANVAS och CANVAS-R, som omfattar patienter med typ 2-diabetes och hög risk för hjärt-kärlsjukdom, där patienter som tagit läkemedlet kanagliflozin jämförts med patienter som fått placebo.
- Motsvarande ökning av antalet amputationer har hittills inte observerats i studier av andra läkemedel av samma typ (dapagliflozin och empagliflozin). Dataunderlaget är dock begränsat och en ökad risk skulle kunna finnas även för dessa läkemedel.
- Någon verkningsmekanism som förklarar på vilket sätt kanagliflozin skulle kunna bidra till en ökad risk för amputation är ännu inte klarlagd. Inga nya riskfaktorer för amputation har identifierats.
- Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas rådgivning från hälso- och sjukvårdspersonal till patienter som behandlas med SGLT2-hämmare om vikten av regelbunden, förebyggande fotvård.
- De patienter som behandlas med läkemedel som innehåller kanagliflozin och som också har ytterligare riskfaktorer för amputation bör följas upp noggrant. Dessa patienter bör också informeras om vikten av adekvat vätskeintag.
- Överväg att avsluta behandling med läkemedel som innehåller kanagliflozin om patienten drabbas av komplikationer som kan leda till amputation, såsom svårläktafot- och bensår, sårinfektioner, osteomyelit eller gangrän.

För ytterligare information se Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# EMA granskar tidigare kända biverkningar vid behandling med kinolon- eller fluorokinolonantibiotika

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har inlett en granskning av systemiska och inhalede kinolon- och fluorokinolonantibiotika för att utvärdera varaktigheten av allvarliga biverkningar som framför allt påverkar muskler, skelett och nervsystem. En bedömning av denna typ av biverkningar kan framför allt ha betydelse för nytta-riskbalansen vid behandling av mindre allvarliga infektioner.

Granskningen sker efter rapporter om långvariga biverkningar efter behandling med kinoloner/fluorokinoloner, i biverkningsdatabaser och i publicerad litteratur. Biverkningarna är redan kända och finns beskrivna i produktinformationen för läkemedlen, men på EU-nivå har det inte tidigare undersökts hur länge de kvarstår vid behandling med dessa läkemedel.

EMA:s säkerhetskommitté (PRAC) kommer nu att utvärdera tillgängliga data och avgöra om åtgärder behövs för att minimera riskerna eller förändra hur läkemedlen används.

Kinoloner och fluorokinoloner är vanligt förekommande antibiotika i svensk sjukvård och är viktiga behandlingsalternativ för behandling av allvarliga och livshotande bakteriella infektioner. Förskrivare som ordinerar dessa läkemedel ska fortsätta följa informationen i aktuell produktresumé för respektive läkemedel. Patienter med eventuella frågor om sin behandling bör prata med sin läkare.

## Mer om läkemedlen

Kinoloner och fluorokinoloner utgör en antibiotikaklass med brett antibakteriellt spektrum och är verksamma mot gramnegativa och grampositiva bakterier. De läkemedels-substanser som är godkända i Sverige och som inkluderas i granskningen är ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin och norfloxacin.

Granskningen rör endast inhalede läkemedel och läkemedel som ges systemiskt (peroralt eller som injektion). Topikala läkemedel, till exempel sådana som appliceras direkt på huden, i ögonen eller öronen, berörs inte.

## Uppdaterade kapitel i Läkemedelsboken

På [www.lakemedelsboken.se](http://www.lakemedelsboken.se) publiceras uppdaterade kapitel kontinuerligt. I takt med detta blir informationen i den senaste tryckta boken från 2014 inaktuell och vi uppmanar läsarna att i första hand använda sig av webbversionen.

Under årets första månader har uppdaterade versioner av följande kapitel publicerats:

- Sömnstörningar
- Sjukdomar i manliga genitalia
- Venös tromboembolism
- Ögonsjukdomar
- Njursjukdomar

LB 2014 var den sista utgåvan som publicerades i tryckt format och vi arbetar nu med att förbättra och vidareutveckla Läkemedelsboken som webbprodukt.



*Läkemedelsbokens logotyp.*



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Aktuella möten och konferenser

Nedan listar vi möten där du har möjlighet att träffa oss från Läkemedelsverket.

Möte	Datum och ort
Barnveckan 2017	24–27 april i Göteborg
Din produkt, ditt ansvar	28 april i Stockholm
Läkemedelsverkets Farmakovigilansdag	30 maj i Uppsala
Apotek & Egenvård 2017	7–8 september i Stockholm
Veterinärkongressen	9–10 november i Uppsala

## Läkemedelsverkets expertmöten 2017–2018

Ämne	Ungefärlig tidpunkt
Diabetes typ 2	1–2 februari 2017
Veterinärmöte: Njursjukdom hos katt	5–6 april 2017
Urinvägsinfektioner	26–27 april 2017
Vätskebehandling	22–23 november 2017
Hud- och mjukdelsinfektioner (samarbete med Strama)	Kvartal 4 2017
Osteoporos	Kvartal 2 2018

Observera att listan fylls på då nya expertmöten beslutas.

## Nyhetsbrev från Läkemedelsverket

Det finns idag flera nyhetsbrev från Läkemedelsverket. Bland andra *Nytt från LV* som publiceras varje vecka. Här finns aktuell säkerhetsinformation från Läkemedelsverket samt information om nya godkända läkemedel. Detta nyhetsbrev är skapat med fokus på dig som arbetar kliniskt.

Välkommen att prenumerera!

[www.lv.se/nyhetsbrev](http://www.lv.se/nyhetsbrev)





## Frågor till Läkemedelsverket

Läkemedelsverket tar emot och besvarar frågor som rör våra ansvarsområden. Här tar vi upp några frågor och svar som vi tror att fler än frågeställaren kan vara intresserade av. Frågorna på denna sida har besvarats av farmaceut och vid behov kvalitetssäkrats av Läkemedelsverkets interna experter inom området. De besvaras framför allt med utgångspunkt från godkänd produktinformation eller andra dokument som Läkemedelsverket och EMA, den europeiska läkemedelsmyndigheten, står bakom.

Har du en fråga? Vi nås via e-post [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se) eller telefon 018-17 46 00. Växeln är öppen helgfria vardagar 8.00–16.30. Allmänheten kan ringa direkt till Läkemedelsupplysningen på telefon 0771-46 70 10, helgfria vardagar 8.00–18.00.

### Många patienter som behandlas med azatioprin och merkaptopurin mot tarminflammationer är unga fertila kvinnor. I produktinformationen för azatioprin står det att läkemedlet har rapporterats påverka effektiviteten av intrauterina preventivmedel. Vad är underlaget för denna skrivning?

Med uttrycket intrauterina preventivmedel avses alla typer av spiraler. Koppar- och hormonspiral tillhör de mest effektiva preventivmetoderna, såvitt de är korrekt insatta och att behandlingstiden för respektive spiral inte överskridits. Kopparspiralers effektivitet beror på kopparytans storlek som bör vara  $\geq 300 \text{ mm}^2$ . En hormonspiral frisätter levonorgestrel och effektiviteten beror på inverkan på cervixsekret och endometriet.

Då den *lokala* effekten med båda typerna av spiraler utgör skyddet mot graviditet är det därför osannolikt att en behandling med azatioprin och merkaptopurin kan påverka skyddet mot graviditet. Liksom vid användning av alla andra preventivmetoder så är emellertid skyddet mot en graviditet aldrig 100 %, inte ens vid sterilisering (se Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation om antikonception, [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)). Enstaka fall av graviditet kan alltså uppkomma vid användning av ett högeffektivt preventivmedel oberoende av azatioprin eller merkaptopurin. Skrivelsen i produktinformationen kan därför vara uttryck för ett tidssamband snarare än ett orsaks-samband. Det är också värt att nämna att inte alla läkemedel med azatioprin har denna skrivelse i sin produktinformation.

### Hur kommer det sig att läkemedel vars verksamma substanser bryts ned mycket långsamt samtidigt kan ha ett kort utgångsdatum?

Det finns många faktorer som påverkar hållbarhetstiden och därmed vilket utgångsdatum ett läkemedel får. Som du skriver kan den verksamma substansen brytas ned, med olika hastighet, vilket kan leda både till att halten av denna minskar och att halterna av oönskade nedbrytningsprodukter ökar. Man bör

också skilja på en verksam substans och ett färdigt läkemedel, eftersom läkemedlen vanligtvis också innehåller ett antal andra substanser – hjälpämnen – som kan påverka hållbarheten. Även tillverkningsmetoderna kan påverka hållbarheten, exempelvis utsätts en produkt som steriliseras i sin förpackning för hög temperatur under den processen.

Annat som kan inträffa när läkemedel förvaras är till exempel att depåberedningar får ett förändrat frisättningsmönster, flytande och halvfasta beredningsformer kan få tillväxt av mikroorganismer, förpackningen kan påverkas så att den skyddar läkemedlet sämre och bipacksedeln kan bli inaktuell.

Den hållbarhetstid som anges på en läkemedelsförpackning anger hur länge man kan garantera att läkemedlet håller fullgod kvalitet, och därmed uppfyller de krav på effekt och säkerhet som ställs på läkemedlet. För att detta ska kunna göras måste hållbarhetsstudier utföras som visar att läkemedlets kvalitet bibehålls under den angivna tiden. Hållbarhetstiden har godkänts av Läkemedelsverket baserat på resultat från hållbarhetsstudier som läkemedelsföretaget redovisar. När ett läkemedel godkänns finns det vanligtvis resultat från pågående studier som visar på 2–3 års hållbarhetstid. Företaget kan vid ett senare tillfälle ansöka om att denna hållbarhetstid utökas, baserat på resultat från fortsatta studier.

Mer information om hållbarhet finns på vår webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Varför ska man ta ögondroppar med latanoprost på kvällen?

Man rekommenderar dosering av latanoprost på kvällen för att ögontrycket varierar under dygnet. Trycket är högst när man vaknar på morgonen. Samtidigt ger ögondropparna maximal effekt ett antal timmar efter applicering, så om man tar ögondropparna på kvällen är effekten som bäst på morgonen när man har störst behov av sänkning av trycket. Man får därmed ett jämnare tryck i ögonen över dygnet vid applicering av dropparna på kvällen.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Säkrare ordination och läkemedelshantering till barn – ett kunskapsdokument



Henrik 8 år

## Innehåll

<b>Huvudbudskap</b> .....	45	Medicintekniska produkter .....	62
<b>Inledning</b> .....	46	<b>Administrering</b> .....	62
Avgränsningar .....	46	Generella överväganden för barn .....	62
<b>Barn och läkemedel – en introduktion</b> .....	46	Potenta läkemedel .....	63
Barn är inte små vuxna .....	46	Kompatibilitet .....	63
Utmaningar med barns läkemedelsanvändning .....	47	Läkemedelsadministrering i sond eller stomi .....	64
Kända risker vid läkemedelsbehandling .....	48	Underburna och nyfödda barn (0–28 dagar) .....	64
Utveckling av läkemedel till barn .....	48	Spädbarn (1 månad–1 år) .....	64
<b>Regler för ordination och övrig hantering av läkemedel</b> .....	49	Förskole- och skolbarn (1–11 år) .....	64
Hälso- och sjukvård .....	49	Tonåring (12–18 år) .....	64
Läkemedelshantering av vårdnadshavare och barnet .....	50	Barn med funktionsnedsättning .....	65
<b>Tillgänglighet av läkemedel</b> .....	51	Barn med onkologiska sjukdomar .....	65
Upphandling .....	51	<b>Uppföljning</b> .....	65
Läkemedelsförsörjning .....	51	Läkemedelshanteringsfel .....	65
Restnoterade läkemedel .....	51	Utebliven eller otillräcklig effekt .....	66
<b>Informationskällor</b> .....	52	Läkemedelsbiverkningar .....	66
Godkänd produktinformation .....	52	Rapportering av risker och biverkningar är viktigt .....	66
ePed .....	52	<b>Arbetsmiljö</b> .....	67
Övriga källor .....	53	<b>Förvaring av läkemedel</b> .....	68
<b>Ordination</b> .....	53	<b>Läkemedels hållbarhet</b> .....	68
Val av läkemedel .....	54	<b>Insatser för ökad patientsäkerhet</b> .....	68
Val av administreringsväg och beredningsform .....	55	Ökad kunskap .....	68
Dosering .....	58	Kompetensbehov för hälso- och sjukvårdspersonal .....	69
Följsamhet .....	58	Förebyggande arbete .....	69
<b>Ordningställande</b> .....	59	Bilaga 1. Ordlista .....	70
Genomförande .....	60	Bilaga 2. Exempel på problem och förslag till riskskattning, inklusive åtgärder för några läkemedelsgrupper utifrån kända risker .....	70
När tillgänglig beredningsform inte är anpassad till barnets behov .....	60	Bilaga 3. Exempel på hjälpämnen som särskilt bör beaktas vid läkemedelsbehandling av barn .....	71
Spädningar .....	61	Deltagarlista .....	73
Märkning .....	61		

Säkrare ordination och läkemedelshantering till barn – ett kunskapsdokument. Den senaste uppdaterade versionen finns att läsa på Läkemedelsverkets webbplats, [lv.se/lakemedelshantering-barn](http://lv.se/lakemedelshantering-barn).

## Huvudbudskap

### Barn är inte små vuxna

Många läkemedel som barn behandlas med har utvecklats för vuxna utan att utvärderas eller anpassas för barn. Det innebär att kunskapen om effekt och säkerhet av läkemedel vid behandling av barn kan vara otillräcklig. Barn är inte små vuxna utan skiljer sig avseende bland annat läkemedelsomsättning och förmåga att kunna inta läkemedel. Att extrapolera vuxendos till barn bara med utgångspunkt av dos per kilo kan ge doseringsfel. Att behandla barn med läkemedel innebär speciella utmaningar (Figur 1) och säkerhetsrisker (Tabell I) vid både ordination och övrig läkemedelshantering. Det stora viktspannet i åldersgruppen kan göra det svårt att avgöra om en dos är rimlig. Risken för läkemedelshanteringsfel är större hos barn jämfört med vuxna. Säkerhetsmarginalerna vid feldosering är snävare och säkerhetsbarriärerna är färre vid behandling av barn jämfört med vuxna. Bristande följsamhet till behandling är ytterligare en utmaning, framför allt hos tonåringar.

### Utmaningar med barns läkemedelsanvändning

Godkända läkemedel som är utvärderade och anpassade till barn bör vara grunden i all läkemedelsbehandling. Barns behov täcks dock inte av godkända läkemedel, varför man inom barnsjukvården behöver använda läkemedel utanför godkänd indikation där det saknas kliniska prövningar som grund till adekvat dosering. Ofta saknas även styrka och beredningsform anpassad för åldersgruppen, vilket gör att läkemedel behöver delas i mindre delar eller spädas i flera omgångar för att motsvara önskad dos till åldersgruppen. Behandling av barn med läkemedel behöver därför oftare göras utifrån tillgänglig evidens, klinisk erfarenhet och konsensusbaserade rutiner. Detta ökar behovet av att följa upp det enskilda barnets nytta och eventuella risker med läkemedelsbehandlingen. Det behövs även ökad kunskap om barn och läkemedel på en aggregerad nivå genom forskningsstudier såsom registerstudier.

### Följande anser deltagande experter behövs för att ordination och läkemedelshantering till barn ska kunna utföras så säkert som möjligt

#### Det behövs kunskap om:

- Barns fysiska och mognadsmässiga utveckling och särskilda behov.
- Vikten av korrekt bemötande.
- De aktiviteter som ingår i ordination, iordningställande, administrering och uppföljning och specifika utmaningar vid behandling av barn.
- Kända risker vid ordination, iordningställande och administrering och insatser för hur dessa kan identifieras och försöka förebyggas.
- Vikten av uppföljning för att värdera otillräcklig/utebliven effekt och läkemedelsbiverkningar och hur dessa ska rapporteras.
- Att förändring eller anpassning av läkemedlets beredningsform, till exempel delning, krossning eller spädning, kan medföra särskilda risker för påverkan av läkemedlets avsedda effekt.
- Vanliga läkemedelshanteringsfel och hur dessa bör förebyggas.
- Vikten av regelbunden och strukturerad uppföljning av det enskilda barnets läkemedelsbehandling med avseende på behandlingseffekt, läkemedelsbiverkningar, läkemedelshanteringsfel och andra läkemedelsrelaterade problem.

#### Det behövs tillgång till:

- Läkemedel och medicinteknik anpassade utifrån barns behov.
- Avsatt tid för ordination och övrig läkemedelshantering.
- Lättillgängliga relevanta informationskällor, helst i form av beslutsstöd i patientjournalen.
- Lokala instruktioner där ordination och övrig läkemedelshantering är tydligt beskrivna.
- Målgruppsanpassad information till barn och vårdnadshavare om läkemedelsbehandling och nödvändig hantering av läkemedel till barn.
- Farmaceutiskt stöd om läkemedels fysikalkemiska egenskaper och tillvägagångssätt vid iordningställandet och administrering av läkemedel.
- Ett enhetligt och strukturerat sätt för att kunna dokumentera alla delmoment och se vem som utfört arbetet i elektroniskt IT-stöd.
- Barnanpassade elektroniska beslutsstöd som bland annat kan rimlighetsbedöma barnets dos och hantera frekventa dosändringar.
- Fler kliniska prövningar på barn och att de läkemedel som väl används till barn följs upp på ett systematiskt sätt, till exempel med register.

## Inledning

Många av de läkemedel som behövs i behandlingen av barn är inte utvecklade, utvärderade eller anpassade till barn och tillräcklig dokumentation saknas. Läkemedelsverket har med bakgrund av detta fått i uppdrag att *utvidga kunskapen om barns läkemedel och deras användning samt verka för en säkrare läkemedelshantering*. Barnsjukvården har uttryckt ett behov av nationellt samlad kunskap inom området läkemedelshantering, vilket har presenterats i artikeln ”Barn och läkemedel – vilka kunskapsluckor prioriteras inom somatisk barnsjukvård?”, [Information från Läkemedelsverket 2015; 26\(4\):32–33](#). Läkemedelsverket anordnade därför ett expertmöte 18–19 maj 2016 där ordination och övrig läkemedelshantering till barn diskuterades utifrån svenska förutsättningar. I arbetet deltog experter från olika professioner inom barnsjukvård, representanter för vårdnadshavare, Socialstyrelsen och Läkemedelsverket (se deltagarlista). Utifrån aktuella föreskrifter, regulatoriska riktlinjer, bakgrundsdocument med aktuell vetenskap och beprövad erfarenhet inom området samt diskussionen vid expertmötet sammanställdes detta kunskapsdokument av deltagarna. Dokumentet riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i läkemedelsbehandling av barn, såväl kliniskt verksamma som de som genomgår grund- eller specialistutbildning.

Syftet med detta kunskapsdokument är att med utgångspunkt från läkemedelsbehandling till barn (0–18 år):

- Beskriva aktiviteter som ingår i ordination, iordningställande, administrering och uppföljning, inklusive det fysiska handhavandet av läkemedel samt informationsöverföring.
- Beskriva patientsäkerhetsrisker samt ge vägledning för ett säkrare förfarande vid ordination och annan hantering av läkemedel.
- Utgöra ett kunskapsunderlag för kompetensutveckling om ordination och övrig läkemedelshantering
- Vara ett stöd vid framtagande av lokala instruktioner och vid prioritering av utvecklingsarbete inom området.

Begrepp som används i dokumentet förklaras i ordlistan i Bilaga 1. Fördjupade kunskaper med referenser och kliniska exempel finns i sju tillhörande bakgrundsdocument. De publiceras i sin helhet på Läkemedelsverkets webbplats, [lv.se/lakemedelshantering-barn](http://lv.se/lakemedelshantering-barn), och sammanfattningar finns i detta nummer på sidorna 75–77.

## Avgränsningar

Dokumentet omfattar inte ordination eller hantering av medicinska gaser, blod/blodceller, transplantat, vacciner, livsmedel, läkemedel inom tandvård, receptfri läkemedelsbehandling, läkemedel under utveckling som ingår i kliniska prövningar, tillverkning av extemporeläkemedel, receptexpediering av läkemedel eller vägledning bland medicintekniska produkter.

## Barn och läkemedel – en introduktion

Barn är en heterogen population som utgör en femtedel av befolkningen och behandlas, liksom vuxna, med läkemedel för att lindra, bota eller förebygga olika sjukdomstillstånd på sjukhus eller i hemmet. Omkring hälften av alla barn förskrivs minst ett läkemedel på recept årligen. Vanliga sjukdomstillstånd hos barn som behandlas med läkemedel på recept är infektioner, astma och allergi. På senare år har antalet skolbarn och tonåringar som får recept på psykiatriska läkemedel ökat. Omkring 100 000 barn är inlagda på sjukhus årligen. Hur många och vilka läkemedel barn behandlas med på sjukhus varierar stort. Läkemedel mot smärta, infektioner och tillstånd vid underburenhet hos barn är vanligt förekommande på sjukhus. Svårt sjuka barn som till exempel vårdas inom intensivvård eller för onkologiska sjukdomar är mer sällsynt, men de behandlas ofta med många och potenta läkemedel. Det förekommer idag i större utsträckning avancerad läkemedelsbehandling i hemmet.

Barn kan även behöva läkemedel i andra miljöer, till exempel förskola och skola. Barn kan inte alltid föra sin talan i situationer där behandling med läkemedel är aktuell. Barnets bästa ska vägleda alla beslut, och barnet bör, utifrån ålder och mognad, ges möjlighet till inflytande över läkemedelsbehandlingen. Att kunna ordinera och hantera läkemedel på ett säkert och korrekt sätt är en utmaning inom barnsjukvård, liksom för det enskilda barnet och vårdnadshavaren.

## Barn är inte små vuxna

Barns fysiologi och läkemedelsomsättning skiljer sig från vuxnas och förändras med tilltagande ålder och mognad. Barn som är för tidigt födda kan väga endast 400 gram medan en tonåring med kraftig övervikt kan väga upp emot 200 kilo. Känsligheten för läkemedel varierar i olika åldrar. Läkemedelsomsättningen hos spädbarn är ofta långsammare än hos äldre barn och vuxna på grund av att lever och njurar är omogna. Förskolebarn å andra sidan har en effektiv omsättning av läkemedel, vilket kan innebära att de för vissa läkemedel behöver en högre dos per kilo kroppsvikt och/eller tätare doseringsintervall än vuxna. Distributionen varierar också utifrån hur läkemedel fördelas ut till kroppens vävnader beroende av andelen fett och vatten i kroppen vid olika åldrar. För spädbarn kan effekten och säkerheten för olika läkemedel påverkas av variationer i absorption utifrån gastrointestinal mognad. Hos underburna och nyfödda barn varierar pH-värdet i magsäcken i större utsträckning än hos äldre barn och vuxna. Tarmen är omogen och har en annan mikrobiell flora. Magtömningstiden är längre och mer oregelbunden vilket kan leda till en variation i absorptionshastighet av läkemedel. Utifrån kunskap om vuxendos och barns läkemedelsomsättning kan dosering i vissa fall extrapoleras till barn. Detta kan dock ge upphov till ökad risk för doseringsfel.



Foto: Shutterstock

Förutom fysiologiska skillnader beroende på ålder och organmognad hos barn finns en stor variation mellan individer, som kan påverka dosbehovet av ett visst läkemedel. Till exempel kan ärftliga faktorer påverka förmågan att bryta ner vissa läkemedel. Läkemedelsbehandling behöver även anpassas utifrån barnets kognitiva mognadsgrad, förmåga och vilja att medverka till behandlingen.

Allt detta medför att det är stor variation mellan till synes lika individer och det är många faktorer som samverkar och påverkar dosering av läkemedel till ett barn.

### Utmaningar med barns läkemedelsanvändning

Att ordinera, hantera och administrera läkemedel på ett säkert och korrekt sätt är en utmaning inom barnsjukvård, liksom för det enskilda barnet och vårdnadshavaren. Många läkemedel som barn behandlas med, speciellt de som ges till de yngsta

barnen, är ofullständigt dokumenterade vad gäller dos, effekt och säkerhet till åldersgruppen. Detta beror till stor del på att de kliniska studier som ligger till grund för godkännande av många läkemedel inte är gjorda på barn. När barn behandlas med ett läkemedel där det saknas en dosering eller indikation i godkänd produktinformation används läkemedlet *off label*. Många godkända läkemedel är inte heller barnanpassade vad gäller beredningsform eller styrka. Konsekvensen blir ofta att tabletter behöver delas i mindre delar eller lösningar spädas, ibland i flera steg, för att motsvara önskad dos till barn. Denna hantering ökar risken för till exempel läkemedelshanteringsfel. När man behandlar barn med läkemedel finns det därför många utmaningar att ta hänsyn till (Figur 1). Dessa utmaningar bidrar till en ökad risk för läkemedelsrelaterade problem såsom otillräcklig behandlingseffekt, läkemedelsbiverkningar och praktiska svårigheter vid läkemedelsanvändning.

Användning av läkemedel *off label*, på licens samt extempore-läkemedel förekommer hos omkring hälften av alla barn på sjukhus (Kimland E, et al. *Acta Paediatr.* 2012; 101(7):772–8). Motsvarande siffra för läkemedelsanvändning inom öppenvård är betydligt lägre men omfattar ett större antal barn (Olsson J, et al. *Acta Paediatr.* 2011;100(9):1272–5).

Trots att många läkemedel inte är godkända för eller anpassade till barn kan det finnas såväl stor klinisk erfarenhet som vetenskapligt stöd för användningen. När erfarenheten är begränsad men läkemedelsbehandlingen ändå är nödvändig bör användningen (om möjligt) ske inom kliniska studier. Om detta inte är möjligt behöver behandlingen följas upp på ett systematiskt sätt, till exempel med olika registerstudier, för att öka kunskapen om barn och läkemedel.

Figur 1. Utmaningar vid läkemedelsbehandling av barn.



Källa: Läkemedelsverket, enheten Läkemedel i användning

### Kända risker vid läkemedelsbehandling

Användning av läkemedel är en av de vanligaste bidragande orsakerna till vårdskada, se Lägesrapport inom patientsäkerhetsområdet 2016, på Socialstyrelsens webbplats, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se). De utmaningar som beskrivs i Figur 1 bidrar till en ökad risk för fel vid läkemedelshantering till barn jämfört med till andra åldersgrupper. På de större regionklinikerna inom barnsjukvården rapporteras det omkring 500 läkemedelsrelaterade avvikelser årligen, varav en mindre andel är allvarliga händelser. Det föreligger sannolikt en underrapportering varför det verkliga antalet är svårt att uppskatta.

Det finns flera identifierade riskområden vid läkemedelsbehandling till barn som kan leda till allvarliga konsekvenser som exemplifieras i Tabell I. Risken kan vara olika stor för olika läkemedel. Det är angeläget med samlad kunskap för hur man ska bedöma och hantera dessa risker samt arbeta förebyggande. I Bilaga 2 ges exempel på problem samt förslag till riskskattning inklusive åtgärder för några läkemedelsgrupper.

### Utveckling av läkemedel till barn

För att förbättra tillgången till godkända och anpassade läkemedel till barn finns sedan 2007 en barnförordning från EU; Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006, se information om *Paediatric Regulation* på EMA:s webbplats, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). När läkemedelsföretag utvecklar nya läkemedel finns i denna lag krav på att effekt och säkerhet ska studeras även hos barn och att detta ska ske med barnanpassade beredningsformer. Detta granskas av en pediatrik kommitté med representation från alla EU:s medlemsländer. I lagen ingår även att läkemedelsföretagen ska undersöka om det finns nytillkommet vetenskapligt underlag som kan stödja nya indikationer och doseringar till barn för redan godkända läkemedel. Lagen har bidragit till ökat antal kliniska läkemedelsprövningar och fler nya läkemedel, indikationer och beredningsformer anpassade för barn ([The 2017 Commission Report on the Paediatric Regulation](#)).

**Tabell I. Några kända risker vid läkemedelsbehandling till barn.**

<b>A. Potensfel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Då dosen räknas i milligram (mg) men ordinationen sker i milliliter (ml), speciellt för en koncentration på just 10 mg/ml.</li> <li>Vid förvillande lika koncentrationer av samma läkemedel, till exempel 50 mg/ml och 5 mg/ml.</li> <li>När en stamlösning behöver spädas i fler än ett steg.</li> <li>När en läkemedelsförpackning innehåller en total mängd som motsvarar en skadlig dos för barn.</li> </ul>
<b>B. Läkemedel med smalt terapeutiskt intervall</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Substanser som kräver koncentrationsbestämning i blod.</li> <li>Doseringsnoggrannhet är avgörande.</li> <li>Innebär stor risk för läkemedelsbiverkningar vid överdosering, eller utebliven effekt vid underdosering.</li> </ul>
<b>C. Förväxlingsrisk</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Läkemedel eller förpackning som har liknande utseende (Look-A-Like).</li> <li>Läkemedel eller förpackning som har liknande namn (Sound-A-Like).</li> <li>Det finns kända läkemedelsförväxlingar, till exempel mellan isotona och koncentrerade elektrolytlösningar.</li> <li>Vid restsituationer kan ersättningsläkemedlet ha till exempel annat namn eller annan förpackning, styrka eller enhet för koncentration.</li> </ul>
<b>D. Avsaknad av barnberedning</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Lämplig styrka eller dos kan saknas, vilket leder till att läkemedel till exempel måste delas/spädas.</li> <li>Lämplig beredningsform kan saknas, vilket kan leda till att befintlig beredningsform ges via en annan administreringsväg än den avsedda.</li> </ul>
<b>E. Arbetsmiljö</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stress och störningsmoment.</li> <li>Ovan personal och/eller personal med otillräcklig kompetens om ordination eller annan hantering av läkemedel till barn.</li> </ul>
<b>F. Risk vid ordination</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>IT-system som inte är barnanpassade.</li> <li>Handskrivna läkemedelsordinationer i pappersjournal.</li> <li>Läkemedelsordination sker i flera olika journalsystem.</li> <li>Informationsöverföring vid vårdens övergångar, från barn- till vuxenvård och mellan olika barnkliniker.</li> <li>Bristfällig läkemedelsinformation till vårdnadshavare/barnet, framför allt vid utskrivning.</li> </ul>

## Regler för ordination och övrig hantering av läkemedel

Vården ska så långt som möjligt utformas och genomföras i samråd med barnet och vårdnadshavaren samt bygga på respekt för patientens självbestämmande och integritet (1 kap. 8 § och 5 kap. 1 § Patientlagen [2014:821]). Barnets bästa ska särskilt beaktas och den information som hälso- och sjukvården ger ett barn ska anpassas till mottagarens ålder, mognad, erfarenhet, språkliga bakgrund och andra individuella förutsättningar (1 kap. 8 § och 3 kap. 6 § Patientlagen).

Vårdnadshavaren har ansvar för barnets välbefinnande liksom rätt och skyldighet att bestämma i frågor som rör barnets behandling, men ska i takt med barnets stigande ålder och utveckling ta allt större hänsyn till barnets synpunkter och önskemål (**Föräldrabalken**). Detta innebär att barn i vissa fall kan anses kompetenta att vara delaktiga i medicinska beslut såsom läkemedelsbehandling. Det är då viktigt att säkerställa att barnet har förmåga att förstå relevant information och överblicka konsekvenserna av sitt beslut. För mer information om hälso- och sjukvård till barn, se även Socialstyrelsens meddelandeblad nr 7/2010 "Barn under 18 år som söker hälso- och sjukvård" som finns på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

### Hälso- och sjukvård

Ordination och hantering av läkemedel inom sjukvård regleras bland annat genom Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (**SOSFS 2000:1**) om läkemedelshantering i hälso- och sjukvården. Aktuell föreskrift för ordination och hantering av läkemedel inom sjukvård genomgår för närvarande en översyn och det är ännu inte klart när de nya föreskrifterna kommer att träda i kraft. Syftet med revideringen är att öka patientsäkerheten och modernisera regelverket kring ordination och hantering av läkemedel för att den på ett bättre sätt ska kunna användas i dagens hälso- och sjukvård samt tandvård. Bland annat lyfts tydligare krav på dokumentation av flera delsteg i läkemedelshanteringen, till exempel iordningställande av läkemedel och uppföljning av given läkemedelsbehandling och att ordination bör göras i elektronisk patientjournal.

I föreskriftsförslaget föreslås bestämmelser som särskilt reglerar vårdgivarens ansvar vid läkemedelsordination och övrig läkemedelshantering till barn, se remissförslag **Socialstyrelsens föreskrifter om ordination och hantering av läkemedel i hälso- och sjukvården HSLF-FS 2016:xx**. Vid läkemedelsordinationer till barn ska vårdgivaren säkerställa att det finns kompetens och förutsättningar för att ordinera läkemedel utifrån barnets behov. Säkerhet vid spädning av läkemedel till barn betonas. Till denna bestämmelse finns det även ett allmänt råd om bland annat barnspecifika beslutsstöd och IT-stöd med rimlighetsbedömning.

Av Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (**SOSFS 2011:9**) om ledningssystem för systematiskt kvalitetsarbete, framgår det att varje vårdgivare ska ansvara för att det ledningssystem som finns innehåller de processer och rutiner som behövs för att säkerställa att verksamheten uppfyller de krav som ställs i **SOSFS 2000:1**.

### Vem får ordinera läkemedel?

Bestämmelser om behörighet för läkare att utfärda recept eller rekvirera läkemedel finns i Läkemedelsverkets föreskrifter (**HSLF-FS 2016:34**) om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit. Bestämmelser om behörighet för sjuksköterskor finns i Socialstyrelsens föreskrifter (**SOSFS 2001:16**) om kompetenskrav för sjuksköterskor vid förskrivning av läkemedel.

Generella direktiv om läkemedelsbehandling behövs på vissa kliniker. Ett generellt direktiv är en ordination av läkemedel som gäller för patienterna på en viss enhet vid vissa angivna tillstånd, utan att en individuell ordination behövs (1 kap. 3 § SOSFS 2000:1). Det används till exempel inom cancervården för läkemedel mot illamående samt för läkemedel mot smärta och feber inom stora delar av barnsjukvården. På samma sätt kan det ibland uppstå situationer när ett barn behöver omedelbar behandling eller att den som ordinerar läkemedlet är förhindrad att komma till patienten, och då kan ett läkemedel ordinerars muntligt. Läs mer i **SOSFS 2000:1**.

### Vad ska dokumenteras?

Läkemedelsordination ska som huvudregel dokumenteras skriftligt och genom signering ska det framgå vem som ordinerat respektive läkemedel. Enligt SOSFS 2000:1 ska en läkemedelsordination innehålla uppgifterna 1–6 (mörkblått) som är listade i Faktaruta 1.

Ur ett patientsäkerhetsperspektiv bör dock alla uppgifter 1–10 listade i Faktaruta 1 dokumenteras, vilket även har föreslagits i remissversion av Socialstyrelsens föreskrifter om ordination och hantering av läkemedel i hälso- och sjukvården HSLF-FS 2016:xx. För senaste version av aktuell föreskrift se [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

#### Faktaruta 1. Uppgift 1–6 (mörkblått) ska dokumenteras vid ordination, men även uppgift 7–10 bör, av patientsäkerhetsskäl, dokumenteras.

1. Läkemedelsnamn eller aktiv substans
2. Beredningsform
3. Läkemedlets styrka, även för färdigspätt läkemedel
4. Dosering
5. Administreringsväg
6. Administreringstillfällen
7. Behandlingslängd med start och avslut
8. Ordinationsorsak/behandlingsändamål
9. Utvärdering
10. Övriga uppgifter som kan behövas för säker hantering, till exempel medicintekniska produkter och spädningsvätska

### Vem får iordningställa och administrera läkemedel?

Legitimerade läkare, tandläkare och sjuksköterskor är enligt **SOSFS 2000:1** behöriga att iordningställa och administrera läkemedel. Legitimerade apotekare och receptarier är behöriga att iordningställa läkemedel. När en receptarie eller apotekare har iordningställt ett läkemedel till en patient måste läkemedlet sedan administreras av en sjuksköterska, läkare eller den som ordinerat läkemedlet. Den sjuksköterska eller läkare som iordningställt ett läkemedel har som huvudregel ansvar för administreringen av läkemedlet till patienten (4 kap. 1 § SOSFS 2000:1).

Av bestämmelserna framgår att en sjuksköterska kan delegera iordningställande eller administrering av läkemedel, under förutsättning att det är förenligt med en god och säker vård. Den som delegerar en uppgift till någon annan ansvarar för att den som mottar delegeringen har förutsättningar att fullgöra uppgiften. Dock ansvarar den som mottar delegeringen för att uppgiften genomförs på ett korrekt och säkert sätt (6 kap. 3 § **Patientsäkerhetslagen** och Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (**SOSFS 1997:14**) om delegering av arbetsuppgifter inom hälso- och sjukvård och tandvård).

För mer information och senaste version av regler för ordination och läkemedelshantering, se föreskrift SOSFS 2000:1 eller Socialstyrelsens webbplats, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

### Läkemedelshantering av vårdnadshavare och barnet

Hälso- och sjukvårdsåtgärder, till exempel iordningställande och administrering av läkemedel, som utförs av vårdnadshavaren, barnet själv eller annan person som vårdnadshavaren har utsett, regleras av Socialstyrelsens föreskrifter (**SOSFS 2009:6**), om bedömningen av om en hälso- och sjukvårdsåtgärd kan utföras som egenvård. Termen för denna typ av vård är *egenvård* och ska inte förväxlas med den egeninitierade behandling med receptfria läkemedel som inte omfattas av denna föreskrift. Bredden av möjliga åtgärder för läkemedelshantering som överförs till egenvård är stor, med allt från enklare tillfälliga åtgärder (till exempel administrering av oral antibiotikabehandling) till mer avancerade, återkommande insatser (till exempel injektion av biologiska läkemedel eller insulin). Vårdgivaren ska ge direktiv och säkerställa att verksamhetens ledningssystem innehåller rutiner för bedömning, samråd och planering i samband med egenvård (3 kap. 3 § SOSFS 2009:6 och **Socialstyrelsens meddelandeblad nr 6/2013 om egenvård**).

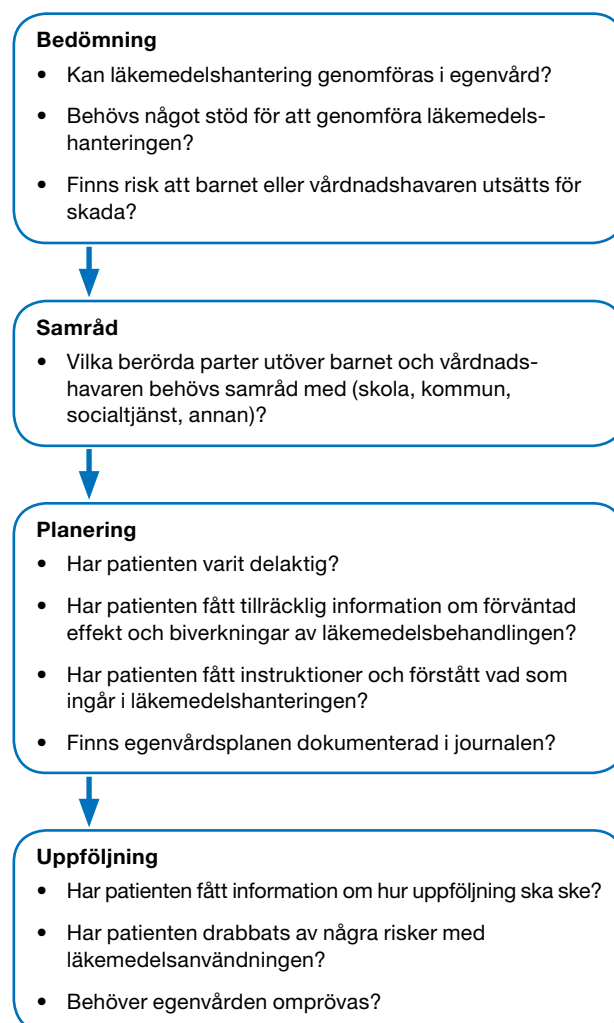
Ibland fortsätter vårdnadshavaren att ge sitt barn läkemedel inom ramen för egenvård när barnet är inlagt på sjukhus, till exempel läkemedel för en kronisk sjukdom, medan hälso- och sjukvården hanterar övriga läkemedel aktuella för inläggningsorsaken. Förfarandet ska finnas beskrivet i lokala instruktioner. Den läkemedelsbehandling vårdnadshavaren ska ge sitt barn ska vara dokumenterat i patientjournalen.

### Plan för läkemedelsbehandling till egenvård

För att läkemedelshantering ska kunna överföras till egenvård krävs att ansvarig hälso- och sjukvårdspersonal bedömer att barnet själv, vårdnadshavare eller annan (till exempel personlig assistent) kan genomföra behandlingen, samråder med berörda parter, har en plan för uppföljning och dokumenterar egenvårdsplanen (Figur 2). Bedömningen ska göras med respekt för patientens självbestämmande, integritet, fysiska och psykiska hälsa samt livssituation. Den som beslutar om egenvård ska informera barnet och vårdnadshavaren om vad egenvård innebär, liksom ansvara för att egenvården regelbundet följs upp och omprövas om förutsättningarna ändras. Samverkan mellan behandlande läkare, barnet och vårdnadshavare samt vid behov assistenter, förskola och skola är avgörande för att en fungerande läkemedelshantering ska kunna överföras till egenvård. Som en del i egenvårdsbedömningen ska det ingå en analys av om utförandet av egenvården kan innebära att patienten utsätts för en risk att skadas.

Barnet och vårdnadshavaren har i vissa landsting tillgång till att läsa i patientjournalen. Det finns dock inte möjlighet för vårdnadshavaren att dokumentera iordningställande, administrering och eventuell uppföljning i patientjournalen.

**Figur 2. Plan för att överföra läkemedelsbehandling till egenvård.**



### Hantering av läkemedel i förskola, skola och andra boenden

Vårdnadshavarnas tillsynsansvar för sina barn övergår till förskolan och skolan den tid som barnet vistas där. Barn kan när de vistas i förskola eller skola behöva hjälp med sin läkemedelsbehandling. Dock är aktuella regelverk inte helt tydliga avseende hälso- och sjukvårdens ansvar för information till bland annat skolan eller skolans ansvar för att möjliggöra förutsättningar för läkemedelshantering. Om barnet behöver praktisk hjälp för att utföra egenvården, såsom en läkemedelsbehandling, bör den behandlande legitimerade yrkesutövaren samråda med den eller dem som ska hjälpa patienten, exempelvis barnets skola. Formerna för informationsutbyte och samråd mellan hälso- och sjukvården och andra aktörer (till exempel skola, personliga assistenter, korttidsboenden) i samband med utförande av egenvård behöver förtydligas och förbättras, se Socialstyrelsens kartläggning: Hur arbetar hälso- och sjukvården med egenvårdsinsatser? En kartläggning, januari 2017, på [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se). Skola, förskola, korttidsboende får ofta information om barnets läkemedelsbehandling i andra eller tredje hand. För att undvika missförstånd bör kortfattad muntlig och skriftlig information ges om det tillstånd barnet behandlas för, vilken behandling som ska ges, på vilket sätt det ska ske och förutsättningarna för överföring av läkemedelshantering till egenvård.

### Tillgänglighet av läkemedel

God tillgänglighet av läkemedel för barns behov är en förutsättning för en optimal läkemedelsbehandling. Vad gäller godkända läkemedel styrs tillgängligheten bland annat av efterfrågan och vad läkemedelsföretagen vill marknadsföra i respektive land. Konsekvensen kan bli att styrkor, beredningsformer och förpackningar som är anpassade till barn men som har låg försäljning inte marknadsförs i Sverige.

### Upphandling

Vid upphandling av läkemedel i olika landsting eller regioner behöver man ta hänsyn specifikt till barns läkemedelsbehov. Detta gäller även för upphandling av medicintekniska produkter. Barns behov bör inkluderas i kravspecifikationen redan från början. Nationell konsensus med rekommendationer om patientsäkra förpackningsstorlekar, styrkor och tillhörande medicintekniska produkter för barn vid upphandling av läkemedel är angeläget. Till exempel kan kända risker för förväxling vara ett kriterium att ta hänsyn till vid upphandling av läkemedel.

### Läkemedelsförsörjning

Vårdgivaren ska organisera läkemedelsförsörjningen till och inom sjukhuset så att den bedrivs rationellt och behovet av adekvata läkemedel tryggas för barn (**LVFS 2012:8**). Läkemedelsförsörjningen inom kliniken eller den egna avdelningen regleras av Socialstyrelsens föreskrifter (**SOSFS 2000:1**). På vissa barnkliniker finns avtal med sjukhusapoteket att de sköter påfyllnad av det lokala läkemedelsrummet. På andra barnkliniker sköter en farmaceut eller sjuksköterska detta på avdelningen. En del barnsjukhus har ett gemensamt läkemedelsförråd som kan användas av flera avdelningar. Detta är till för att trygga tillgången på läkemedel, för att med kort varsel kunna tillhandahålla läkemedel som används sällan och för att minska onödig kassation. Oavsett arbetssätt behövs tydliga rutiner och anpassning utifrån sjukvårdens behov och arbetssituation.

### Restnoterade läkemedel

När läkemedelsföretag inte kan leverera läkemedel, vilket kan ske av olika anledningar, kan läkemedel bli restnoterade. Om en restnotering uppstår har läkemedelsföretaget det övergripande ansvaret att informera sjukvården. Om det riskerar att bli brist på ett läkemedel som saknar ersättningsprodukt uppmanas företaget att i så god tid som möjligt kontakta Läkemedelsverket. Läkemedelsverket kan då informera hälso- och sjukvården om möjliga alternativ, såsom läkemedel på licens eller extempore-läkemedel.

För barn kan restsituationer skapa ytterligare patient-säkerhetsrisker på grund av användning av andra styrkor, behov av andra spädningförfaranden och styrkor angivna i andra enheter än för ordinarie läkemedel. Ytterligare risker är när ersättningsläkemedel har utseende eller namn som liknar andra läkemedel, eller när man behöver ge läkemedel via en annan administreringsväg. Lokala instruktioner, till exempel för spädningar, kan behöva uppdateras vid restnoteringar.

Samordning på nationell nivå vad gäller både information och åtgärdsförslag samt kravställning vid upphandlingar, med representation från barnsjukvården, kan bidra till att minska risken för allvarliga kliniska konsekvenser av restsituationer.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## Informationskällor

Hälso- och sjukvårdspersonal som ordinerar och hanterar läkemedel till barn behöver tillgång till aktuell, tydlig och adekvat information. Information anpassad till barns behov av läkemedel bör vara tillgänglig som ett beslutsstöd i den elektroniska patientjournalen. Även barnet och vårdnadshavaren behöver få tillgång till målgruppsanpassad information om läkemedelshantering. Av informationskällan bör det framgå vilket underlag läkemedelsinformationen baseras på och hur denna har kvalitetssäkrats.

## Godkänd produktinformation

Barn ska i första hand behandlas med godkända läkemedel med tillhörande godkänd produktinformation (Tabell II).

Godkänd produktinformation består av produktresumén, som främst riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal, och bipacksedeln som bifogas i förpackningen med läkemedlet och som främst riktar sig till användaren. Båda måste godkännas av Läkemedelsverket. Produktresumén ger en sammanfattning över läkemedlets egenskaper och användning och är indelad i olika avsnitt, till exempel:

- Avsnitt 3. Läkemedelsform
  - Information om läkemedelsform, utseende och eventuell delbarhet.
- Avsnittet 4. Kliniska uppgifter
  - Information om indikation, lämplig dos, administreringsätt och säkerhetsinformation.
- Avsnittet 6. Farmaceutiska uppgifter
  - Information om hållbarhet, inkompatibilitet och hjälpämnen.
- Avsnitt 4 och/eller 6 i produktresumén
  - Information om iordningställandet kan finnas.

Det praktiska förfarandet vid själva administreringen saknas många gånger i produktresumén och bipacksedeln. För produkter som godkänts under senare år är produktresumén ofta mer omfattande avseende information om hantering av läkemedlet än för produkter som funnits lång tid på marknaden.

## ePed

När information som är nödvändig för ordination och övrig hantering av läkemedel till barn saknas i produktresumén behöver kompletterande källor med produktspecifik information användas (Tabell II). ePed är en nationell källa som innehåller pediatrikt anpassad läkemedelsinformation även för licens- eller extempore-läkemedel eller läkemedel som används *off label*. Kunskapsinnehållet i ePed baseras på samlad evidens och beprövad erfarenhet, internationella källor och, när det finns, myndigheters kunskapsstyrning. Sedan hösten 2015 är ePed digitalt och nationellt tillgängligt för att kunna integreras som ett beslutsstöd i den elektroniska patientjournalen. Informationen i ePed används som lokala instruktioner som ska godkännas av ansvarig verksamhetschef på respektive sjukhus och kan anpassas efter lokalt behov. Beslutsstödet förvaltas av Läkemedelsgruppen vid Astrid Lindgrens barnsjukhus på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm. Innehållet i ePed är inte granskat av Läkemedelsverket.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

**Tabell II. Ett urval av vanliga källor som används inom barnsjukvården (för fler se bakgrundsdocumentet Att behandla barn med läkemedel).**

Benämning	Beskrivning	Åtkomst	Granskas av Läkemedelsverket
<b>Svenska källor</b>			
Läkemedelsfakta	Produktresumé och bipacksedel (söktjänst)	Via Läkemedelsverket <a href="http://lv.se/lmf">lv.se/lmf</a>	Ja
FASS	Produktinformation baserad på produktresumén	LIF <a href="http://www.fass.se">www.fass.se</a>	Nej
Behandlingsrekommendationer/kunskapsdokument	Kunskapsunderlag för behandling av barn	Läkemedelsverket <a href="http://lv.se/barn">lv.se/barn</a>	Ja
ePed	Erfarenhets- & evidensbaserad Databas för Barnläkemedel	Sjunet via Svensk Informationstjänst för Läkemedel (SIL).	Nej
<b>Internationella källor</b>			
BNFc	Produktinformation för behandling av barn	<a href="http://www.medicinescomplete.com">www.medicinescomplete.com</a> (kräver prenumeration online eller inköpt bok)	Nej
Pediatric Injectable Drugs	Produktmonografier med barndosering, spädnings- och administreringsinformation	<a href="http://www.medicinescomplete.com">www.medicinescomplete.com</a> (kräver prenumeration online eller inköpt bok)	Nej
Pediatric & Neonatal Dosage Handbook	Behandling av sjukdoms-tillstånd hos barn	Tryckt bok, förlag: Lexi-Comp,U.S. eller <a href="http://www.wolterskluwer.com/lexi-comp-online/neonatal/">http://www.wolterskluwer.com/lexi-comp-online/neonatal/</a> (kräver prenumeration)	Nej
Micromedex NeoFax and Pediatrics	Läkemedelsinformation om läkemedel till barn	<a href="http://www.micromedex.com/neofax-pediatric">www.micromedex.com/neofax-pediatric</a> (kräver prenumeration)	Nej
Neonatal Formulary	Brittisk produktinformation för behandling av nyfödda	<a href="http://www.neonatalformulary.com/">http://www.neonatalformulary.com/</a> (kräver prenumeration online eller inköpt bok)	Nej

### Övriga källor

Utöver godkänd produktinformation och ePed behövs ibland andra källor. I Tabell II listas ett urval av källor med kompletterande kunskap inom barn- och läkemedelsområdet. Det kan vara specifika källor för att värdera fysikalkemiska aspekter av olika parenterala läkemedel eller olika kunskapsstyrande dokument från myndigheterna såsom föreskrifter eller behandlingsrekommendationer, till exempel behandling av sömnstörningar respektive procedursmärta hos barn, [lv.se/somnstorningarhosbarn](http://lv.se/somnstorningarhosbarn) och [lv.se/procedursmar-ta-barn](http://lv.se/procedursmar-ta-barn). Ytterligare källor återfinns i bakgrundsdocumenten.

### Ordination

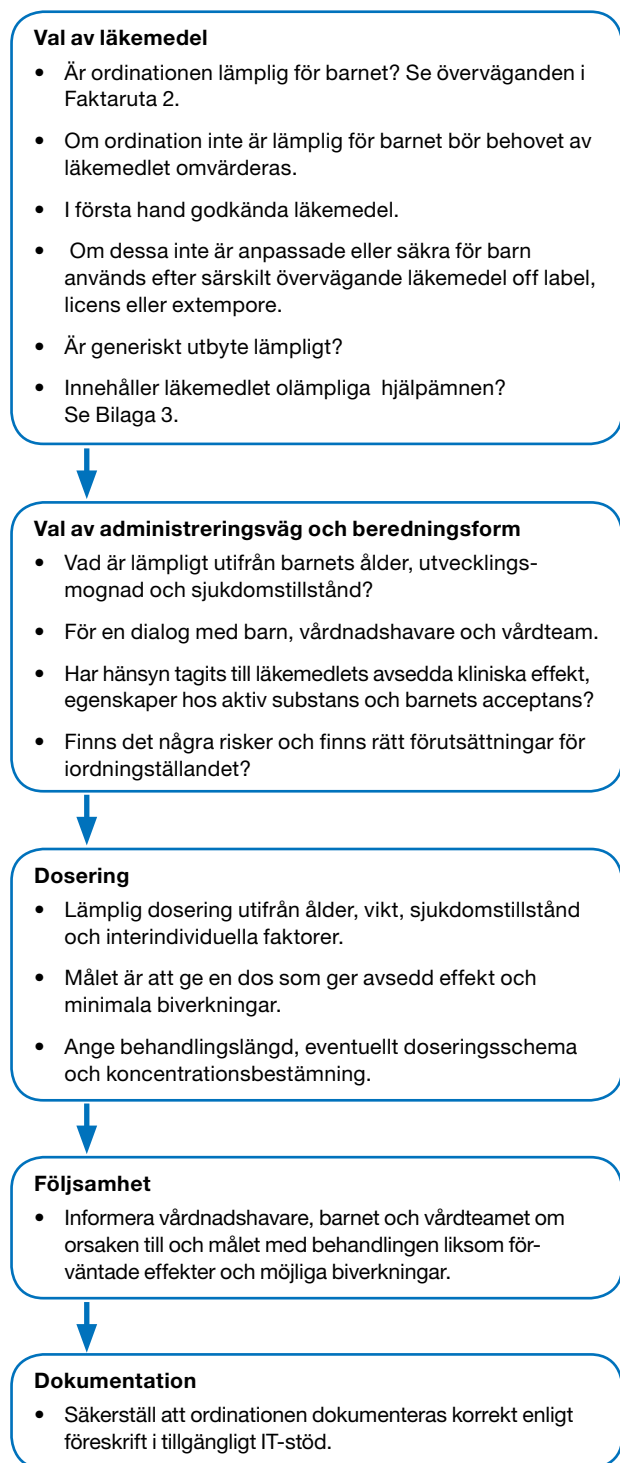
Vid ordination av läkemedel till barn behöver den som ordinerar överväga alla delmoment från ordination till uppföljning (Figur 1) för att säkerställa att barnet får rätt läkemedel, för rätt indikation, i rätt dos, på rätt sätt, vid rätt tidpunkt och under rätta förhållanden (Figur 3).

Den som ordinerar ett läkemedel behöver säkerställa att ordinationen är lämplig för barnet utifrån en rad faktorer, se Faktaruta 2. I remissversionen av Socialstyrelsens nya föreskrifter om ordination och hantering av läkemedel i hälso- och sjukvården **HSLF-FS 2016:xx** föreslås detta ingå. Bedömning görs såväl vid insättning som vid ändring eller förlängning av en pågående läkemedelsbehandling.

### Faktaruta 2. Överväganden innan ordination av läkemedel till barn.

- Indikation för behandling
- Barnets hälsotillstånd, andra sjukdomar och förmåga att inta läkemedel
- Ålder och mognadsgrad
- Aktuell vikt (kroppsyta när så är aktuellt)
- Övrig läkemedelsanvändning inklusive naturläkemedel/ växtbaserade läkemedel/kosttillskott
- Pågående behandling och utredning
- Risk för biverkningar eller interaktioner
- Överkänslighet/allergi mot läkemedel/hjälpämnen
- Barnets och vårdnadshavares önskemål/erfarenheter/förmåga till egenvård
- Om läkemedel ska ges inom hälso- och sjukvård eller som egenvård

Medicintekniska produkter har fått en allt större betydelse för att bidra till en säkrare ordination och läkemedelshantering inom både hälso- och sjukvård och egenvård. Detta innefattar allt från IT-stöd för läkemedelsordination till doseringshjälpmedel för administrering av läkemedel. Det ska framgå av tillverkarens produktinformation om en medicinteknisk produkt är avsedd för användning hos barn.

**Figur 3. Ordination av läkemedel till barn.**

IT-stöd för dokumentation av läkemedelsordination i elektronisk patientjournal är ofta framtaget för vuxna patienters behov och saknar funktioner för att kunna dokumentera en säker, tydlig och viktanpassad ordination till barn. Deltagande experter anser att IT-stödet behöver kunna ge stöd för en rimlighetsbedömning av ordinerad läkemedelsdos. Detta får stöd i Socialstyrelsens förslag till revidering av hante-ringsföreskrift. Bristande anpassning av befintliga IT-stöd för behandling av barn gör att pappersjournal fortfarande används inom läkemedelsintensiva områden eller för konti-nuerliga infusioner med läkemedel där dosen ofta måste ändras, till exempel inom neonatologi, intensivvård och onkologi. För att IT-stöd för läkemedelsordination ska kunna bidra till ökad patientsäkerhet vid behandling av barn, lyftes det på mötet ett behov av att nationellt definiera krav avseende innehåll och funktion för att kunna användas vid kravspecifikation.

### Val av läkemedel

I första hand ska godkända läkemedel för barn användas, med produktresumé som underlag för korrekt ordination (Tabell II). I andra hand används läkemedel off label, på licens eller extemporeläkemedel, när de av ordinatören bedömts som lämpliga för det aktuella barnet utifrån tillgänglig evi-dens, beprövad erfarenhet och patientsäkerhetsperspektiv.

Läkemedel på licens kan erhållas från ett apotek sedan ordinatören motiverat behovet och Läkemedelsverket beviljat licensen (LVFS 2012:21). Se information om licensläkemedel och ansökan på Läkemedelsverkets webbplats, [lv.se/licens](http://lv.se/licens).

Information för ordination och övrig hantering av off label-användning, licensläkemedel och extemporeläkemedel är mer svårtillgänglig, till exempel saknas motsvarighet till svensk bipacksedel. Det är därför viktigt att den som ordinerar läke-medlet förmedlar nödvändig information om läkemedlet till övrig personal i vårdteamet, barnet och vårdnadshavaren.

Tillgång till information om vilka läkemedel som finns tillgängliga, aktuella restsituationer och ersättningsprodukter är viktigt för den som ska ordinera läkemedel. Det vore en fördel om denna information fanns tillgänglig via den elek-troniska patientjournalen vid ordinationstillfället.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### Generiskt utbyte

För vissa originalläkemedel finns det generiska produkter som har likvärdig effekt och säkerhet men ett lägre pris. Om ordinerat läkemedel på sjukhus byts ut mot ett annat likvärdigt läkemedel enligt tillgängliga utbytbarhetslistor bör namnet på det läkemedel som faktiskt har iordningställts och administrerats dokumenteras i patientjournalen. Ordinatören ska informera barnet och vårdnadshavaren vid förskrivning av läkemedel på recept om att utbyte, så kallat generiskt utbyte, av läkemedel kan ske på apoteket.

Vissa egenskaper hos beredningsformen såsom utseende, smak, form eller storlek kan skilja mellan originalprodukt och olika generiska produkter. För vissa barn eller tonåringar kan dessa skillnader inverka negativt på acceptans och/eller följsamhet och generiskt utbyte är då olämpligt. Om ett läkemedel av någon anledning inte bör bli föremål för generiskt utbyte ska ordinatören dokumentera det i patientjournalen och vid utfärdande av recept.

### Hjälpämnen

Hjälpämnen i läkemedel ska vara farmakologiskt inaktiva men kan ibland ge upphov till biverkningar, framför allt hos underburna, nyfödda och spädbarn. För läkemedel som inte är godkända för användning till barn är det viktigt att värdera om ingående hjälpämnen är lämpliga för barnet. Se Bilaga 3 för exempel på hjälpämnen som särskilt bör beaktas vid läkemedelsbehandling av barn. Hjälpämnen kan skilja mellan olika generiska produkter. Om extemporeläkemedel används kan innehållet av eventuella hjälpämnen anpassas. Risken för biverkningar av ett hjälpämne behöver värderas mot nyttan av läkemedelsbehandlingen. För kroniskt sjuka barn som behandlas med många läkemedel kan enskilda hjälpämnen komma upp i höga nivåer som kan vara av klinisk betydelse för barnet. I Läkemedelsfakta på Läkemedelsverkets webbplats kan man söka fram om ett läkemedel innehåller vissa hjälpämnen. Information om hjälpämnen för ett aktuellt läkemedel finns i avsnitt 6 i produktresumén. Det finns även fler källor omnämnda i bakgrundsdokumentet ”Praktisk hantering vid iordningställande och administrering av läkemedel till barn”.

### Val av administreringsväg och beredningsform

Barnets ålder, utvecklingsmognad och sjukdomstillstånd men även tillgång på läkemedel, påverkar valet av lämplig administreringsväg och beredningsform. Barnets egen inställning blir allt viktigare med stigande ålder. Barn, även de i samma ålder, har olika förmåga och acceptans att hantera olika beredningsformer och administreringsvägar. Acceptansen kan förändras och påverkas av barnet som individ och av sjukdomen, liksom av vårdnadshavaren samt av kulturella och/eller regionala vanor.

Avsätt tid för dialog med barn, vårdnadshavare och vårdteam och ta hänsyn till tidigare erfarenhet av beredningsformer och administreringsvägar. Tänk på att vissa beredningar kan upplevas integritetskränkande för barnet. Dessa överväganden kan underlätta fortsatt behandling och ha betydelse för barnets kommande behandlingar. Informera barnet och vårdnadshavaren när deras önskemål inte går att tillgodose och varför. Det är bra om barnet kan pröva läkemedlet i den tänkta beredningsformen innan vården överförs till egenvård.

Avsedd klinisk effekt, egenskaper hos den aktiva substansen, barnets acceptans samt risker, behov och förutsättningar för iordningställande avgör vilken typ av beredningsform och administreringsväg som är lämplig för det enskilda barnet. Inhämta farmaceutisk expertis vid tveksamheter om iordningställandet kan påverka läkemedlets fysikalkemiska stabilitet, eller om det finns kända risker med läkemedelshanteringen som kan inverka negativt på den kliniska effekten. Om lämplig beredningsform eller styrka saknas kan licens- eller extemporeläkemedel användas såsom färdigspädda styrkor för intravenöst bruk, hårdgelatinkapslar, suppositorier och orala flytande beredningar i lämpliga styrkor. I vissa fall kan ytterligare hanteringssteg övervägas, så att läkemedlet kan administreras till aktuell patient, se avsnitt *”När tillgänglig beredningsform inte är anpassad till barnets behov”*.

Ordinationen behöver vara tydlig avseende administreringsväg som ska användas då detta inte alltid är självklart utifrån beredningsformen.

### Oralt

Tabletter och kapslar är de vanligaste fasta orala beredningsformerna. Flytande beredningar, granulat, pulver samt munsönderfallande tabletter är ofta anpassade till de mindre barnen. Orala läkemedel kan ha obehaglig smak som kan ha inverkan på läkemedelsbehandlingen. Den aktiva substansens stabilitet samt beredningsformens avsedda funktion påverkar om tabletten/kapseln kan delas/öppnas och administreras utan att den förväntade effekten påverkas. Exempel när detta är olämpligt anges i Tabell V. Tabletter och kapselinnehåll kan även i vissa fall slammas upp/lösas i vätska.

Information om delbarhet för tillräcklig doseringsnogrannhet finns för en del läkemedel i produktresumén (i avsnitt 3). Tabletters brytskåra kan ha olika syften. Den kan vara till för att dela tabletten i två lika stora delar eller för att underlätta nedsväljning, men då måste båda delarna intas vid samma tillfälle. Ibland finns en skåra av tillverknings-tekniska orsaker som inte avsedd för delning. Om inte annat anges i produktresumén bör tabletter inte delas i mer än två delar på grund av otillräcklig doseringsnogrannhet.

Hårda gelatinkapslar kan i vissa fall öppnas och innehållet lösas/slammas upp i vätska eller blandas med mat under förutsättning att den aktiva substansen inte påverkas eller att kapselns dragering är magsaftresistent eller fyller en depåfunktion. I de fall kapseln innehåller en substans som utgör en arbetsmiljörisk är det olämpligt att öppna den.

Förmågan att svälja tabletter är till viss del knuten till barnets ålder, men stora individuella skillnader förekommer. Tablettens form, storlek och yta har betydelse för hur lätt en tablett kan sväljas ner. Barn under två år har generellt svårt att svälja tabletter och kapslar och för dessa barn kan granulat, pulver, minitabletter (< 2 mm) och flytande beredningsformer vara ett bättre alternativ (Tabell III).

**Tabell III. Tablettstorlekar accepterade av barn i olika åldrar i kliniska studier.**

Ålder	Tablett-/kapselstorlek
2 < 6 år	4 mm
6 < 12 år	7–10 mm
> 12 år	Som för vuxna

Andra orala beredningsformer som kan vara lämpliga för barn, om önskad styrka finns tillgänglig, är munsönderfallande tabletter, dispergerbara tabletter, brustabletter och tuggtabletter. Brustabletters lämplighet kan vara begränsad på grund av deras höga elektrolytinhåll samt den vätskevolym som krävs för att lösa tablett. Tuggtabletters storlek och risk för kvävning hos små barn kan begränsa lämpligheten hos barn.

Flytande beredningsformer underlättar individuell dosering till barn i olika åldrar. Volym, konsistens och smak har betydelse för hur väl barnet accepterar läkemedlet. Avsett doseringsmått med relevant gradering för tillräcklig doseringsnoggrannhet ska användas. Vissa flytande beredningsformer är hyperosmolära och bör blandas med oberikad föda eller sondnäring för att hyperosmoläriteten inte ska öka ytterligare, förutsatt att det inte föreligger en interaktion mellan läkemedlet och födan/sondnäringen, se Läkemedelsverkets kunskapsstöd om Enteral läkemedelsadministrering, [lv.se/enteral-lakemedelsadministrering-sond](https://www.lakemedelsverket.se/enteral-lakemedelsadministrering-sond). Underburna barn och spädbarn är extra känsliga för tillförsel av hyperosmolära läkemedel ensamt eller tillsammans med kraftigt berikad föda på grund av risk för skador på tarmslemhinnan.

### Parenteralt

Vid akuta situationer, eller om barnet inte kan svälja, medverka eller är svårt sjuk, eller om läkemedlet bryts ner i magtarmkanalen används ofta parenterala beredningsformer. Om läkemedel behöver administreras intravenöst används olika former av katetrar (infarter): perifer venkateter (PVK), subkutan venport (SVP), central venkateter (CVK), perifert inlagd central venkateter (PICC-line/pCVK) eller subkutan inlagd centralvenös port (Port-a-cath). Valet mellan central eller perifer venkateter avgörs av om läkemedlet är kärlretande, det medicinska behovet och behandlingslängden.

Hos barn upp till skolåldern ska man undvika att ge intramuskulär injektion i glutealmuskulaturen på grund av risk för retning av närliggande nerv. Hos spädbarn ses även en variation i läkemedelsupptag intramuskulärt beroende på muskelns blodförsörjning. Valet av vävnad för administrering motiveras



Foto: Shutterstock

utifrån avsedd klinisk effekt, egenskaper hos aktiv substans och barnets acceptans. Normalt bör subkutana och intramuskulära injektionsvolymen till barn inte överstiga 1 ml och mindre volymer bör användas till underburna och nyfödda. Barn, framför allt de yngsta barnen, är mer känsliga än vuxna för stickrelaterad smärta, till exempel vid injektioner. Om det finns en intravenös infart är den därför att föredra.

Läkemedel kan behöva räknas in i den totala vätsketillförseln om de utgör en signifikant del av barnets totala vätskevolym. Detta är särskilt viktigt för underburna och nyfödda barn.

### Via luftvägarna

För inhalationsläkemedel används olika medicintekniska produkter för att läkemedlen ska kunna administreras, se Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation Läkemedelsbehandling vid astma, [lv.se/astma](https://www.lakemedelsverket.se/astma). Val av hjälpmedel påverkas av vilket läkemedel som ska administreras, barnets ålder, mognadsgrad och förmåga att samverka (Tabell IV). Valet påverkas även av vad behandlande läkare, barnet och vårdnadshavare känner sig förtrogna med. Inhalationsspray och inhalationskammare (spacer) är förstahandsval vid astma för små barn. Inhalationsteknik måste läras ut och fortlöpande kontrolleras av kunnig personal för att säkerställa att förväntad effekt erhålls. Det är en fördel om barnet ges möjlighet att öva när det är besvärstfritt från till exempel astma.

### Kutant/perkutant/transdermalt

Beredningsformer för administrering på/via huden är ofta lätta att administrera. Aktuella beredningsformer är plåster, geler, salvor, kutana lösningar och krämer. De kan vara avsedda för lokal eller systemisk effekt. Många godkända läkemedel saknar tydlig information om dosering till barn. Utvecklingsmässiga förändringar i hudens barriärfunktion och förändringar i förhållandet mellan kroppsytan och vikt behöver beaktas. Var på kroppen och på vilken hudtyp läkemedlet administreras kan ha betydelse. Användning av läkemedel med hjälpämnen som är kända för att vara hudretande bör undvikas (Bilaga 3). Om användning ändå bedöms nödvändig ska valet motiveras och dokumenteras.

Vissa läkemedel avsedda för lokal effekt kan ge upphov till systemiska effekter. Detta gäller särskilt underburna och nyfödda barn som har mycket genomsläpplig hud. De bör därför inte behandlas med till exempel plåster som inte utveckats för denna åldersgrupp.

### Via näsan

De flesta läkemedel för nasal administrering är avsedda att ge lokal effekt. Nässlemhinnan är dock rik på blodkärl vilket gör att vissa läkemedel kan ges avsiktligt för att ge systemisk effekt. Nackdelar med nasal administrering kan vara obehag för patienten, att större volymer inte tolereras eller sväljs ned med utebliven eller oavsiktlig systemisk effekt som följd. Den volym som ges behöver vara anpassad till barnets ålder och storlek. Underburna och nyfödda barn bör få läkemedel administrerat nasalt med stor försiktighet, då effekten av läkemedlet är väldigt svår att förutse utifrån de doser som kan ges.

### Via ögon/öron

Läkemedel som administreras via ögon och öron är främst avsedda för lokal effekt men systemisk effekt förekommer, till exempel hos underburna barn. Att få droppar eller salva i ögat eller örat accepteras dock inte av alla barn eftersom barnet behöver vara stilla och det kan svida. Engångspipetter utan konserveringsmedel är, om möjligt, att föredra till framför allt underburna och nyfödda barn.

### Rektalt

Läkemedel för rektal administrering finns som salva, suppositorier och rektallösning. Byte till rektal beredningsform kan vara ett alternativ när oral och parenteral administrering inte är lämpligt, till exempel vid illamående eller när vissa läkemedel inte kan administreras samtidigt eller direkt efter varandra i samma infart. Delning av suppositorier rekommenderas inte eftersom doseringsnoggrannheten kan bli otillräcklig på grund av att den aktiva substansen kan vara ojämnt fördelad i suppositoriet (Tabell V). För barn med frekventa avföringar, till exempel underburna och nyfödda, kan absorptionen bli otillräcklig. Acceptansen för rektal administreringsform minskar med ökande ålder. Barn från förskoleåldern och uppåt accepterar ofta inte rektal administrering av integritetsskäl. Läkemedlets effekt påverkas av hur långt upp i ändtarmen den rektala beredningen placeras. Suppositorier bör inte ges till barn med nedsatt immunförsvar eller blödningsbenägenhet, till exempel barn som behandlas med cytostatika, på grund av risk för att skada tarmslemhinnan och orsaka blödning eller allvarlig infektion.

**Tabell IV. Generella åldersgränser för godkända inhalationsläkemedel vid astma.**

Ålder	Typ av inhalationsläkemedel	Beskrivning
Alla åldrar	Lösningar för nebulisator eller inhalationskammare (spacer)	Ingen egen koordinering eller aktiv inhalation krävs. Adekvat dos kan därför erhållas med lugn, vanlig andning.
Barn yngre än 5 år	Pulverinhalator	Aktiv inhalation krävs. Dosvariationen är stor på grund av olika apparater och användarfel.
Barn äldre än 5 år	Inhalationsspray	Koordinationsförmåga krävs för att synkronisera inandning och dosering.

## Dosering

Dosbehovet varierar utifrån ålder, vikt, sjukdomstillstånd och interindividuella faktorer. Om dosering för barn saknas i godkänd produktinformation kan andra källor användas (Tabell II). Kontakt kan även tas med klinisk farmakolog som stöd för värdering av lämplig dosering. Målet är att ge en dos som ger avsedd effekt och minimala biverkningar.

- Läkemedel till barn doseras oftast i mängd läkemedel/kg kroppsvikt men kan även doseras efter kroppsyta, till exempel för cytostatika.
- Vid vissa tillstånd behöver ordinerad doseringshastighet kunna ändras frekvent, till exempel för infusionslösningar. För kontinuerliga och intermittenta infusioner behöver dosering/tidsenhet, mg/kg/timme eller µg/kg/min kunna anges.
- Vid dosering i internationella enheter (IE) ska enheten anges som E för att minska risken att tolka bokstaven I som siffran 1.
- För ordination *vid behov* ska även uppgiften om maximal dos per dygn dokumenteras.
- Vid ordination av läkemedel som ska administreras på huden, framför allt för yngre barn, behöver mängd läkemedel som tillförs huden förtydligas, till exempel max 1 g och 10 cm<sup>2</sup> i 1 timme/dygn.

I ordinationen behöver det framgå om behandlingen är en engångsdos eller upprepade dosering. Vid upprepade dosering ska även doseringsintervall och behandlingens längd framgå. Ordinatören behöver värdera om valt doseringsintervall är praktiskt genomförbart där behandlingen ska ges.

Vid upptitrering av dos eller vid behandling enligt doseringsschema behöver det framgå tydligt när, hur och varför dosändring görs i patientjournalen. Informera vårdnadshavare och barn om doseringen samt ange detta på eventuella recept för egenvård för att undvika feldosering. Dosen kan även behöva justeras vid otillräcklig effekt, biverkningar eller vid byte av beredningsform eller administreringsväg. Vid byte av beredningsform kan hänsyn behöva tas till en eventuell påverkan av hur lång tid det tar tills läkemedlet ger effekt och hur länge effekten sitter i.

För läkemedel vars dosering styrs efter läkemedelskoncentration i blodet bör målkoncentration anges i ordinationen och när koncentrationen ska kontrolleras. I lokala instruktioner bör det framgå hur koncentrationsbestämning av läkemedel i blod tolkas ur ett pediatrikt perspektiv.

För ökad patientsäkerhet bör barnanpassat IT-stöd, som har funktioner för korrekt ordination och ger möjlighet till rimlighetsbedömning av ordinerad dos, användas, se Faktaruta 3.

## Faktaruta 3. Behov av funktioner i barnanpassade IT-stöd.

- Att utifrån dosering i mg/kg (eller mg/m<sup>2</sup>) kunna räkna ut dosering i mängd och/eller volym beräknat från journalens aktuella kroppsvikt (och längd) för barnet.
- Att utifrån dosering i antal tabletter eller volym och styrka kunna räkna ut dos i mg/kg.
- Att kunna hantera dosering vid frekventa dosändringar på ett enkelt och tydligt sätt.
- Att utifrån ålder, vikt och längd kunna göra en rimlighetsbedömning av ordinerad dos, framför allt för läkemedel med kända risker (Tabell I), med ett tydligt larm om ordinerad dos inte ligger inom rimliga gränser.

Genom att använda läkemedelsmallar i elektroniska journal-system med fördefinierade mängder, produktval, doseringsintervall och rimlig dosering underlättas den dagliga läkemedelshanteringen samtidigt som säkerheten ökar.

## Följsamhet

Risken för bristande följsamhet ökar vid: långvarig behandling, om sjukdomen är i ett symtomfritt skede, om många olika läkemedel används, om läkemedel doseras flera gånger per dygn samt ofta med barnets stigande ålder. Genom att använda depåberedningar kan antalet administreringstillfällen per dygn minskas och följsamheten öka. Detta lämpar sig dock inte för läkemedel där doseringen kan behöva ändras ofta eller där beredningsformer behöver delas, se Tabell V.

Barnet, vårdnadshavare och övriga i vårdteamet ska informeras om orsaken till och målet med läkemedelsbehandlingen liksom förväntade effekter och möjliga biverkningar. Grunden för god följsamhet och lyckad behandling är information, utbildning, delaktighet och praktisk övning när det är möjligt. Både muntlig och skriftlig information bör ges till vårdnadshavare, och en ålders- och mognadsanpassad information till barnet, och man behöver säkerställa att vårdnadshavare och barn har förstått informationen. Information om ordinationen och läkemedelshanteringen kan behöva ges på modersmålet.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



Foto: Shutterstock

## Iordningställande

Iordningställande av läkemedel kan ske i olika miljöer (läkemedelsrum, operationssal, akutrum, under transporter samt i hem och skola), utföras av flera personer (hälso- och sjukvårdspersonal, barnet/tonåringen, vårdnadshavaren, kommunal omvårdnadspersonal, förskola/skola). Iordningställandet kan ske under olika stor tidspress. Allt detta behöver beaktas i lokala instruktioner för ordination och hantering av läkemedel. I akuta situationer, under svåra förhållanden och vid

egenvård bör beredningsformer användas som kräver minimalt iordningställande.

Den som iordningställer läkemedel till ett barn ska genomföra kontroll mot ordination enligt Faktaruta 1, punkt 1–6. Uppgift om vem som iordningställt läkemedlet och när ska dokumenteras. För biologiska läkemedel ska även batchnummer dokumenteras i patientens journal. Den som iordningställer ett läkemedel behöver göra en rimlighetsbedömning att det iordningställda läkemedlet motsvarar det ordinerade. Dubbelkontroll utförd av två sjuksköterskor eller en sjuksköterska och en farmaceut, av läkemedel med stor risk för läkemedelshanteringsfel, används på vissa avdelningar men tydlig evidens för att detta bidrar till ökad patientsäkerhet saknas.

För att öka patientsäkerheten finns på flera barnkliniker i Sverige, framför allt inom intensivvård och neonatologi, farmaceuter som bistår med farmaceutisk kunskap om iordningställande av läkemedel, se Figur 4. Oftast är detta under dagtid varför det är viktigt att sjuksköterskorna behåller sin kompetens inom området genom att fortsätta iordningställa läkemedel som kan behövas under natt- och helgtid. Erfarenheten från några kliniker i Sverige visar att sjuksköterskor upplever mindre stress när en farmaceut finns på avdelningen. Akutläkemedel hanteras oftast av patientansvarig sjuksköterska. För läkemedel med känd risk för fel i läkemedelshanteringen (**Tabell 1**) kan användning av extemporeläkemedel vara ett mer patientsäkert alternativ.

**Figur 4. Sjuksköterska och farmaceut iordningställer läkemedel på en neonatal klinik på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge.**



Foto: Åsa Östberg och Sami Obaya

Europarådets ministerkommitté har i en resolution föreslagit att nationella riktlinjer tas fram för hälso- och sjukvården avseende iordningställande av läkemedel för parenteral administrering, [Resolution CM/Res\(2016\) on good reconstitution practices in health care establishments for medicinal products for parenteral use](#).

### Genomförande

Den som iordningställer läkemedel behöver arbeta ostört och på ett strukturerat sätt för att undvika läkemedelshanteringsfel och onödig kassation av läkemedel (se Figur 5). En del kliniker dokumenterar iordningställandet med kamera för att systematiskt arbeta med förbättringsarbete och identifiera avvikelser i läkemedelshanteringen, se Figur 4. I första hand används information ur produktresumén (avsnitt 4 och 6) eller lokala instruktioner (till exempel ePed) för iordningställandet, och i andra hand övriga källor, se Tabell II.

### När tillgänglig beredningsform inte är anpassad till barnets behov

Ofta behövs individuell anpassning och förändring av läkemedlets beredningsform före administrering, till exempel genom att man delar eller krossar tabletter eller öppnar en kapsel och strör ut innehållet på mat. Dock kan det finnas risk för att läkemedlets önskade egenskaper och stabilitet förändras, vilket kan leda till en försämrad behandlingseffekt. Detta behöver beaktas vid all anpassning och förändring av en beredningsform. I första hand ska förändringar göras utifrån den information som finns i produktresumén. Om informationen är otillräcklig eller saknas och det medicinska behovet av en individuellt anpassad beredningsform kvarstår bör produktansvarigt läkemedelsföretag kontaktas och/eller farmaceutisk expertis tillfrågas. Förändringar av beredningsformer görs grundat på både fysikalkemisk och mikrobiell kunskap samt tillgänglig evidens. Vid behandling i hemmet är det ännu viktigare att beredningsformen är anpassad för att optimera patientens möjligheter att få rätt dos på ett säkert och praktiskt sätt. En eventuell anpassning eller förändring av beredningsformen, som att krossa, dela eller späda, måste tydligt dokumenteras och noggrant följas upp för att säkerställa klinisk effekt. Det finns förändringar av beredningsformer som är olämpliga och där risken för biverkningar eller utebliven effekt är stor, se Tabell V. I dessa situationer bör istället byte av beredningsform övervägas och om detta inte är lämpligt kan användning av extempore- eller licensläkemedel vara ett alternativ.

Figur 5. Process för iordningställande av läkemedel.

#### Överföra information

- Arbeta ostört, till exempel med avvikande färg på förkläde som signalerar "stör ej".
- Utgå ifrån dokumenterad läkemedelsordination.
- Använd etiketter enligt riktlinje, helst automatgenererade.

#### Planering

- Läs instruktioner för beredning, till exempel spädningsinstruktioner.
- Kontrollera att ordinerat läkemedel finns hemma och eventuellt behov av generiskt utbyte.
- Ta fram ordinerad mängd läkemedel och spädningsvätskor.
- Ta fram medicintekniska produkter.

#### Genomförande

- Kontrollera hållbarhetstid och okulärbesiktiga läkemedelsförpackningen och dess innehåll.
- Följ produktresumé och lokala instruktioner för beredning.
- Arbeta enligt lokala hygienrutiner inklusive mekanisk rening av ampullmembran.
- Om möjligt fotografera arbetet, se Figur 4.

#### Märkning

- Signera läkemedlet och märk med: *patientuppgifter, läkemedelsnamn, styrka, dos, tidpunkt och övriga upplysningar som berör säker hantering*.
- Märk infusioner även med: starttid, infusionstid och tillsatser.
- Placera inte etikett på volymsmarkering på sprutor.

#### Kontrollera

- Gör rimlighetskontroll av läkemedlet, spruta, volym och etikett.
- Kontrollera läkemedlet, spädningsinstruktioner och spädningsvätskor mot ordination och framlockade förpackningar.
- Läs gärna högt.
- Dubbelkontrollera vid behov, framför allt för läkemedel med kända risker.

#### Förvara/städa bort

- Förvara det iordningställda läkemedlet så kort tid som möjligt.
- Plocka undan läkemedlet för att minska framtida förväxlingar.
- Städa arbetsbänken enligt lokala instruktioner.
- Kassera överbliven spädningsvätska och stamlösning enligt lokala anvisningar.

**Tabell V. Exempel på olämpliga anpassningar/förändringar av beredningsformer och möjliga risker\*.**

Olämplig förändring	Risk
Krossa/dela depåtablett	Överdoserings på grund av alltför snabb frisättning av läkemedlet.
Krossa/dela tablett med snävt terapeutiskt intervall	Otillräcklig doseringsnoggrannhet och svårstyrd effekt samt ökad risk för biverkningar.
Krossa/dela cytostatika	Kan exponera den som iordningställer för toxiska substanser.
Krossa/dela enterotablett	Utebliven effekt på grund av nedbrytning i magens sura miljö.
Ge intravenösa läkemedel oralt	Utebliven effekt på grund av nedbrytning i magens sura miljö eller dåligt upptag.
Dela vissa medicinska plåster i bitar	Mängden aktiv substans som frisätts per tidsenhet förändras.
Dela suppositorier	Otillräcklig noggrannhet vid dosering och därmed oklar effekt.

\* om inte produktresumé anger något annat.

## Spädningar

För att barnet ska kunna behandlas med ordinerad dos behöver många läkemedel av olika anledningar spädas. Om läkemedel är i koncentrerad form eller har för hög styrka behöver det spädas så avsedd dos kan administreras till barnet. Läkemedel späds även för att få en lämplig volym att hantera, då doseringsnoggrannheten minskar vid små volymer.

Tillvägagångssättet ska finnas tydligt beskrivet i lokala instruktioner på vårdenheten. Många kliniker har tagit fram egna spädningsrutiner för att underlätta läkemedelshanteringen. Inventering och nationell konsensus över bästa tillvägagångssätt vid spädning håller på att tas fram genom ePed. Vid spädning av läkemedel bör spädningsvätska användas som ger en bra löslighet och hållbarhet för ändamålet. I produktresumén (avsnitt 4 eller 6) kan det framgå vilka spädningsvätskor läkemedlet kan spädas med. Av ordinationen eller i lokal spädningsinstruktion ska det framgå vilken spädningsvätska som ska användas. Generellt späds ofta injektionsläkemedel i sterilt vatten, infusioner i natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml och orala beredningar (till exempel vissa pulver för oral beredning eller brustabletter) i dricksvatten.

Flerstegsspädning av parenterala läkemedel är ett känt riskområde ([Tabell I](#)), till exempel spädning av vankomycin och ertapenem, för läkemedelshanteringsfel och bör om möjligt undvikas. Mötets experter anser att extempore-läkemedel bör användas i dessa situationer istället. Nationellt överenskomna viktsbrytpunkter för olika åldersgrupper vid spädningar av parenterala läkemedel kan minska risken för fel vid överföring mellan kliniker/avdelningar.

## Märkning

Det iordningställda läkemedlet ska vara märkt enligt nationella standarder och aktuell föreskrift för läkemedelshantering [SOSFS 2001:1](#) (se [Figur 5](#)). Manuell skrivning av etiketter innebär en ökad risk för läkemedelshanteringsfel. Deltagande

experternas samlade uppfattning är att man i första hand ska använda automatgenererade etiketter med både läkemedelsdata och patientdata. Vid användning av automatgenererade etiketter måste rutiner finnas hur man hanterar utskrifter av etiketter och kassering av överblivna etiketter för att undvika läkemedelshanteringsfel. Om patientens namn och läkemedelsnamn inte kan skrivas ut på samma etikett bör den uppgift som saknas kompletteras med manuellt skriven text, inte dubbla etiketter. Man bör inte skriva direkt på infusionspåsen då färgen kan absorberas i plasten. Vid flera samtida infusioner är det en viktig patientsäkerhetsåtgärd att alla infusionsslangar är korrekt märkta ([Figur 6](#)).

**Figur 6. Exempel på hur man kan märka infusionsslangar vid flera samtida läkemedelsinfusioner, illustration från en barnonkologisk klinik.**



Foto: Maria Fagerström och Anna Hallman

## Medicintekniska produkter

Användning av medicintekniska produkter för läkemedels-hantering till barn ställer särskilda krav på åldersanpassning, säkerhet och funktionalitet. Medicintekniska produkter som är avsedda för iordningställande av ordinerat läkemedel ska i första hand användas, förutsatt att de är anpassade för barnets ålder och behov. Exempel på behov är mängd läkemedel som ska tillföras i relation till utrustningens storlek och att barn är aktiva och måste kunna vistas i olika miljöer. Det förekommer att läkemedel interagerar med medicintekniska produkter, till exempel att ett läkemedel adsorberas till plasten i infusionsslangen. Eftersom barn ofta administreras små läkemedelsvolymen kan en eventuell interaktion leda till utebliven effekt. Det finns flera kunskapsluckor inom detta område. I detta dokument presenteras ingen fullständig genomgång av medicintekniska produkter som används vid läkemedelsbehandling av barn, men pediatrika överväganden för några produkter som ofta används finns i Tabell VI.

Läkemedelsverket ansvarar för tillsyn över medicintekniska produkter och tillverkare av dessa (**LVFS 2003:11**). Vårdgivarens ansvar vid förskrivning och användande av medicintekniska produkter regleras av Socialstyrelsens föreskrifter (**SOSFS 2008:1**). Inspektionen för vård och omsorg (IVO) utövar tillsyn över hälso- och sjukvårdens användning av medicintekniska produkter samt egentillverkade medicintekniska produkter.

## Administrering

Administrering av läkemedel till barn måste individanpassas. Det kan vara små doser eller volymer läkemedel som ska tillföras och möjliga administreringsvägar kan vara en begränsande faktor. Medicintekniska produkter för att administrera läkemedel väljs utifrån patientsäkerhetsaspekter samt barnets fysiologiska och mognadsmässiga förutsättningar, se Tabell IV och VI. Administrering av läkemedel till barn behöver få ta tid. Hänsyn till detta bör tas vid planering av arbetet så att inte patientsäkerheten eller barnets väl åsidosätts. Trots adekvat information om läkemedelsbehandlingen, bra bemötande, delaktighet och till synes bra förutsättningar kan ett barn motsätta sig behandlingen. Det är då viktigt att ta reda på orsaken, till exempel rädsla för injektion, svårt att svälja eller svårt att acceptera läkemedelsbehandlingen. Om man vet orsaken så kan man lättare vidta adekvata åtgärder. Om det är möjligt och lämpligt bör barnet och vårdnadshavaren göras delaktiga vid administrering av läkemedel till barn på sjukhus.

## Generella överväganden för barn

Läkemedelsadministrering bör ske på ett sätt så att obehag undviks så långt det är möjligt. Ju yngre barnet är, desto sämre möjlighet har det att tolerera smärta och obehag samt att kommunicera sina känslor. Upplevelsen av att få läkemedel

**Tabell VI. Pediatrika överväganden för några vanliga medicintekniska produkter vid läkemedelsbehandling av barn.**

Medicinteknisk produkt	Beskrivning
Sprutor	Sprutor med skruvfattning bör användas för att minska risken att de lossnar från kanyl, propp eller olika infusionskopplingar.  Välj lämplig gradering och storlek utifrån den volym som ska administreras.  Den volym läkemedel som ska administreras bör inte utgöra mindre än en fjärdedel av sprutstorleken.  För att undvika förväxling, skilj på sprutor som används för oral respektive intravenös administrering genom att ha olika färg/kopplingsdimension. Orala sprutor bör ha en fattning som inte passar till intravenösa kopplingar.
Filterkanyl	Filtering av injektionsvätskor från glasampuller med filterkanyl 5 µm- eller 1,2 µm-filter rekommenderas för att undvika överföring av glassplitter till barnet.
Filterkanyl med slutet system	Vid spädning av torrsustans bör filterkanyl med godkänt aerosolfilter i slutet system användas, för att förebygga risk för läkemedelsexponering till omgivningen. Särskilt viktigt är detta för läkemedel med toxisk effekt, till exempel cytostatika.  Vissa läkemedel kan fastna i filter och val av filter bör därför göras i samråd med tillverkare.
Infusionspump	Namn och styrka på läkemedlet behöver vara synligt i infusionspumpens display.  Separata program för vuxen- och barninfusioner med möjlighet till programmering av doseringshastighet (till exempel ml/h eller mg/h eller mg/kg/min) behövs. Förifyllda max- och i vissa fall även min-värden kan användas för att undvika tiopotensfel eller underdosering, både för hastighet och totalmängd/kroppsvikt.  Sprutpumpar bör användas för tillräcklig doseringsnoggrannhet om flödeshastigheten är låg, till exempel inom neonatologi.
Infusionsslangar	Hänsyn bör tas till faktorer såsom slangens längd, risken för dödvolym i slangar och adsorption av läkemedelssubstans till slang.
Tablettdelare	Flera typer av tablettdelare eller tablettkrossare finns att tillgå. Tänk på att inte alla tabletter får delas.
Sond för enteral administrering	Använd lämplig storlek på sonden utifrån barnets behov och ålder.
Doseringshjälpmedel	Graderad dosspruta används för volymer på 1–5 ml. Dossked som är graderad 2–10 ml används för volymer på 5–10 ml. Graderad dosbägare används för volymer på 5–30 ml.

kan få konsekvenser för framtida läkemedelsbehandling. Mikronålar eller nålfria injektorer kan användas för att minska smärta och obehag, särskilt för läkemedel som kräver täta eller långa behandlingsperioder. För alla smärtsamma injektioner bör man eftersträva ett optimalt bemötande av barnet, kompletterat med lämplig smärtlindring till exempel med plåster med lokalanestetika, se Läkemedelsverkets kunskapsdokument Behandling av barn i samband med smärtsamma procedurer i hälso- och sjukvård, [iv.se/procedur-smarta-barn](http://iv.se/procedur-smarta-barn). Intravenös administrering är att föredra framför intramuskulär eller subkutan, särskilt om barnet redan har en intravenös infart.

Tabletter och kapslar bör intas med vätska i stående eller sittande ställning. Vissa orala läkemedel kan blandas i en vätska för att kunna administreras. Valet av vätska bör göras utifrån läkemedlets egenskaper och, om möjligt, utifrån barnets tycke och smak. Vätska med tjockare konsistens kan underlätta nedsväljande av en hel eller sönderdelad tablett eller förhindra att pulvret sjunker till botten av glaset. Vatten följer generellt inte obehaglig smak. Juice maskerar obehaglig smak bättre, men kan också påverka ett läkemedels löslighet och stabilitet. Grapefruktjuice är känt för att kunna interagera med många läkemedel och ge en ökad effekt. Kalciumhaltiga drycker maskerar obehaglig smak men kan ge ett sämre upptag, eftersom läkemedel kan bindas till kalcium eller mjölkproteiner. Söt dryck bör undvikas, framför allt vid långtidsbehandling, på grund av risk för karies och att barnet kan uppfatta läkemedel som godis. Det är viktigt att förmedla kunskap om lämpligt val av vätska till vårdnadshavare som ska hjälpa sina barn med läkemedelsbehandlingen. Vid tveksamheter bör farmaceutisk expertis konsulteras.

Beroende på ett läkemedels löslighet och absorptions-egenskap kan dess effekt påverkas av om det tas med eller utan föda. En del läkemedel absorberas snabbare om de tas utan föda, till exempel flukloxacillin, fenoximetylpencillin och takrolimus. Dock kan samtidigt intag med föda underlätta följsamheten. Ibland utnyttjas samtidig administrering av läkemedel med mat för att minska gastrointestinala biverkningar (slemhinneirritation och illamående). Om läkemedel med obehaglig smak ges tillsammans med en viss föda kan barnet börja associera den dåliga smaken med just den födan och vägra äta den i fortsättningen. Information om födoeffekter på ett läkemedel anges för vissa läkemedel i produktresumén under avsnitt 4. Det finns produkter för dragering av tabletter för att underlätta nedsväljning.

Vid inhalationsbehandling är det viktigt med noggrann instruktion till barn och vårdnadshavare samt att följa upp inhalationsteknik i samband med återbesök. Se [Tabell IV](#) för generella åldersgränser för administrering av inhalationsläkemedel.

## Potenta läkemedel

I vissa fall behövs extra övervakning i samband med administrering av läkemedel. Det gäller främst vid administrering av parenterala läkemedel som kan ge upphov till akuta effekter eller biverkningar, till exempel anafylaxi eller andnings- och cirkulationspåverkan. Biverkningar kan också vara fördröjda, till exempel huvudvärk, exantem, klåda, hosta och svullnad (lokalt eller generell), vilket styr observationstidens längd. I de fall då risker för allvarliga biverkningar är stor, bör planerad övervakning ske i samband med administrering och beredskap finnas för akutbehandling.

Infusioner av potenta läkemedel som insulin, vasopressorer och inotropa läkemedel bör administreras i separata infarter eller separata lumen på samma infusionskateter på grund av risken för oönskade bolusdoser vid administrering i samma lumen. Om läkemedel inte kan administreras helt separat är det viktigt att potenta läkemedel kopplas så nära patienten som möjligt, för att ändrad infusionshastighet ska ha snabb effekt och minimera boluseffekt. Potenta läkemedel administreras ofta med låg hastighet och det kan ta lång tid att erhålla tillräckligt tryck för att larm ska utlösas vid stopp i kateter eller extravasering, vilket också kan medföra stora risker.

## Kompatibilitet

Vid intravenös administrering måste hänsyn tas till hur många venösa infarter barnet har och om flera läkemedel kan ges samtidigt och i samma infart (Figur 6–7). En del läkemedel är inte kompatibla med varandra. Det innebär att samtidig administrering av två eller flera intravenösa läkemedel via samma infart kan leda till utfällning som kan ge kateterocklusion, terapivikt och i värsta fall embolier. Endast läkemedel som är kompatibla ska administreras i samma infart. Om antalet läkemedel överskrider antalet tillgängliga intravenösa infarter måste det övervägas vilka läkemedel som kan ges i samma infart, eller om något läkemedel kan administreras vid annan tidpunkt eller via en annan administreringsväg. Information finns ibland i produktresumén (avsnitt 6). Sahlgrenska Universitetssjukhuset har tagit fram blandbarhetsinformation i en databas, se blandbarhetsöversikt via [blandbarhet.vgregion.se/home](http://blandbarhet.vgregion.se/home) som kan utgöra stöd vid värdering av kompatibilitet för olika läkemedel. Läkemedelsverket har inte granskat denna källa. Om pågående infusion pausas på grund av tveksamhet rörande kompatibilitet ska infarten spolas med injektionsvätska som är kompatibel med båda läkemedlen. Ofta används natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml för detta ändamål.

Bolusinjektion av intravenösa läkemedel bör ges i separat infart/lumen för injektioner eller med en kompatibel infusion när avbrott eller bolus inte är av betydelse.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### Läkemedelsadministrering i sond eller stomi

En majoritet av underburna, nyfödda och svårt sjuka barn har en sond eller stomi, för näringstillförsel. Dessa används ofta även för tillförsel av läkemedel. Flera orala lösningar kan administreras via sonden eller stomin baserat på klinisk erfarenhet och kunskap om läkemedlets fysikalkemiska egenskaper. Ofta saknas dock dokumentation i produktresumén. Barn har betydligt tunnare sonder än vuxna vilket ökar risken för ocklusion. Tillgången till information om administrering av läkemedel i sond är viktig för en säker läkemedelshandling, både inom hälso- och sjukvård samt vid egenvård. Läs mer i Läkemedelsverkets kunskapsdokument om enteral läkemedelsadministrering, [lv.se/enteral-lakemedelsadministrering-sond](http://lv.se/enteral-lakemedelsadministrering-sond).

### Underburna och nyfödda barn (0–28 dagar)

Stor noggrannhet vid läkemedelsadministrering krävs till denna sårbara patientpopulation. De får ofta små läkemedelsmängder med låga tillförselhastigheter. Tillgänglighet av infarter för läkemedelsadministrering blir ofta en utmaning när barnen kan vara svårt sjuka och behandlas med många läkemedel under en längre tid. Vanliga administreringsvägar är nasogastrisk sond, PVK, pCVK och CVK. Ofta ordinerar väldigt små volymer av läkemedel för intravenös administrering. För de mest sjuka barnen används ofta ett stort antal medicintekniska produkter, som till exempel flera samtidiga sprutpumpar med långa slangar för läkemedelsadministrering, vilket kan påverka tiden till effekt (Figur 7). Om volymen understiger 0,1 ml blir doseringsnoggrannheten otillräcklig. Läkemedlet bör då ges mera utspätt. Sprutor validerade för tillräckligt små volymer ska användas.

Läkemedel som ges som långsam injektion/infusion till nyfödda kan riskera att administreras för fort om man inte eftersköjer infarten med samma långsamma hastighet. Detta är särskilt viktigt att beakta för potenta läkemedel.

Administrering av läkemedel via nasogastrisk sond fungerar ofta väl. Men det finns ökad risk för ocklusion eftersom sonden är tunn. Det är viktigt att läkemedelstillförseln i sonden inte stör andra grundläggande funktioner som ska utvecklas, till exempel förmågan att äta.

**Figur 7. Läkemedelsbehandling av barn på en neonatal-klinik.**



Foto: Ann-Cathrine Berg

### Spädbarn (1 månad–1 år)

Många beredningsformer, till exempel orala flytande beredningar, orala granulat och pulver, fungerar väl för barn i denna åldersgrupp. Större, fasta orala beredningar kan vara svåra att använda. Däremot kan eventuellt en tablett krossas och lösas eller slammas upp i exempelvis en spruta för oral administrering om hela mängden ges. Flytande orala beredningar är att föredra vid dosjusteringar efter vikt. Ofta är det en utmaning att sätta PVK i denna åldersgrupp då barnen är rörliga, känsliga för sticksmärta och ofta lite knubbiga. Välj doseringshjälpmedel med adekvat doseringsnoggrannhet för den mängd som ska ges. Blanda inte ner läkemedel i föda som barnet tycker om eller som är viktigt för dess nutrition. Vid oral administrering med doseringsspruta har klinisk erfarenhet visat att det underlättar om man sprutar in läkemedlet mot ena kinden. Distraktion är en metod som kan tillämpas vid administrering av läkemedel till denna åldersgrupp.



Foto: Shutterstock

### Förskole- och skolbarn (1–11 år)

Även för denna åldersgrupp kan många administreringsvägar användas. Flytande orala beredningsformer av läkemedel används ofta till förskolebarn, men kan innebära svårigheter om läkemedlet smakar illa eller om det rör sig om större volymer. Barn ända ner till tvåårsåldern kan eventuellt svälja små tabletter (Tabell III). När barnen kan svälja tabletter/kapslar föredrar de ofta dem framför flytande beredningar. En gelélik dragering som appliceras direkt innan administrering, tar bort tablettens smak samt ger den en glatt yta, kan underlätta för barnet att svälja medicinen. Den kan med fördel användas för delade tabletter, där det finns risk för obehagliga bismaker. Rektal administrering av läkemedel kan för skolbarn upplevas integritetskränkande.

### Tonåring (12–18 år)

Tonåringar föredrar ofta fasta perorala administreringsformer. Av integritetsskäl bör rektala beredningsformer undvikas. Många tonåringar vill själva ta över mer ansvar för läkemedelsbehandling. Dock är det vanligt med bristande följsamhet i åldersgruppen. Även tonåringar som verkar mycket självständiga behöver stöd från vårdnadshavaren. Vid egenvård är det vårdnadshavaren som har huvudansvaret för medicineringen tills barnet är 18 år.

### Barn med funktionsnedsättning

Utöver barnets ålder och vikt styrs administreringssättet av barnets utveckling och mognad, vilket kan avvika från det vanliga om barnet har en funktionsnedsättning. Ofta kan förmågan att svälja liksom risken att kräkas vara påverkad. Många barn med funktionshinder kan inte svälja tabletter. Samråd med vårdnadshavarna är viktigt för att ta del av deras erfarenhet av vad som fungerar för deras barn. Dock är det ordnatören som har det slutgiltiga ansvaret för val av lämplig administreringsväg. Ofta är det flera personer, till exempel assistenter inom kommunal verksamhet, som är involverade i vården av barnet. Tydlig information om tillvägagångssättet vid administreringen är viktigt.

### Barn med onkologiska sjukdomar

Barn med onkologiska sjukdomar behandlas ofta med många läkemedel för sin sjukdom, men även mot behandlingens biverkningar och med smärtlindring. Ofta används CVK, SVP eller pCVK för administrering av läkemedel, där risk för kompatibilitetsproblem behöver värderas. Centralvenös infart bör användas för administrering av läkemedel med hög vävnadstoxicitet, såsom cytostatika. Injektion eller infusion med cytostatika bör alltid administreras via slutet system. I undantagsfall kan man använda PVK. Risken för extravasering och därmed allvarlig skada är då betydligt högre. Rektal administrering bör särskilt undvikas vid benmärgspåverkan på grund av risk för blödning och infektion.

### Uppföljning

Behovet av att följa upp läkemedelsbehandlingens nytta och risker för barnet är extra viktigt. Dokumentation om effekt och säkerhet för läkemedel till barn är otillräcklig och det finns flera utmaningar som bidrar till en ökad risk för läkemedelsrelaterade problem.

Uppföljning av läkemedelsanvändning bör ske vid lämplig tidpunkt efter nyinsättning, vid förändringar i behandlingen (till exempel dosändring eller inför insättning av ytterligare läkemedel), enligt tidsbestämda intervaller under pågående långtidsbehandling och vid tveksamheter om behandlingseffekt eller misstanke om biverkningar. Vid beslut om egenvård eller i samband med utskrivning av barnet från hälso- och sjukvården bestäms hur behandlingen ska följas upp och när. All uppföljning bör dokumenteras i patientjournalen.

Användning av åtgärds-koder skulle kunna bidra till bättre möjligheter till uppföljning på lokal, regional eller nationell nivå. Åtgärds-koder för läkemedelshantering kan till exempel vara ordination av läkemedel och information/undervisning om medicinering.

### Läkemedelshanteringsfel

Läkemedelshanteringsfel är en oavsiktlig avvikelse vid läkemedelshantering, som leder till eller som skulle kunna leda till en vårdskada. Alla eventuella risker i samband med den praktiska hanteringen av ett läkemedel kan inte förutses innan ett läkemedel godkänns utan fångas till stor del upp när det börjar användas kliniskt. Trots att till exempel läkemedelsnamn och förpackningsutseende prövas och godkänns enligt fastställda riktlinjer, kan förväxlingar eller andra problem ibland uppstå vid användning. Vanliga exempel på läkemedelsavvikelser som går att förebygga är förväxlingar mellan läkemedelskoncentrationer, administrering av stamlösning som egentligen är avsedd för fortsatt spädning och felaktig rimlighetsbedömning utifrån barns storleksskillnad (**Tabell I**).

Identifierade risker behöver följas upp på ett strukturerat sätt. Det finns flera olika metoder beskrivna för hur läkemedelshanteringsfel kan detekteras och analyseras för att kunna bidra till ett systematiskt lärande och därmed förebyggas.

Om läkemedelsavvikelser tros bero på fel i läkemedelshanteringen ska vårdgivaren värdera och rapportera händelsen (se avsnitt *Rapportering av risker och biverkningar är viktigt*) och genom systematiskt kvalitets- och ledningsarbete förebygga att felen upprepas. Till exempel kan lokala instruktioner behöva ses över. Även vårdnadshavaren och barnet behöver vara välinformerade om hur och när de ska agera vid misstanke om läkemedelshanteringsfel.



Foto: Ann-Sofie Ekdahl, Eivor Strömberg

### Utebliven eller otillräcklig effekt

Utebliven eller otillräcklig effekt av läkemedlet kan bero på flera olika orsaker och ibland på en kombination av flera, samverkande orsaker. Exempel kan vara att läkemedel administreras på ett sätt som inte beredningsformen är utvecklad för, doseringsfel, läkemedelsinteraktion eller bristande följsamhet. Det är viktigt att ta reda på orsaken till utebliven eller otillräcklig effekt för att hitta en lösning, se Tabell VII.

Vid koncentrationsbestämning av läkemedel i blod är det viktigt att följa instruktioner för provtagning. Provet ska tas vid rätt tidpunkt i förhållande till läkemedelsintag. Om barnet har en CVK är det viktigt att dokumentera om provet tagits från den och om barnet eventuellt tidigare fått läkemedel via den som kan påverka resultatet. Det kan vara en god regel att alltid kontrollera följsamhet vid låga uppmätta läkemedelskoncentrationer, framför allt när tonåringar själva ansvarar för administrering av läkemedel. Samråd med kliniskt farmakologiskt laboratorium kan göras vid behov.

### Läkemedelsbiverkningar

Biverkningar hos barn kan vara svåra att tolka och barn drabbas ibland av andra biverkningar än vuxna. Exempelvis kan lugnande antihistaminer leda till att barnet blir överaktivt och impulsivt och vissa antibiotika kan påverka skelett och tänder när barnet växer. Förutom den aktiva substansen i ett läkemedel finns en ökad risk för biverkningar av hjälpämnen, särskilt hos underburna och nyfödda barn. Sällsynta biverkningar eller biverkningar i en viss patientpopulation upptäcks ofta inte förrän ett läkemedel använts under längre tid av ett stort antal människor och i olika situationer.

Överväg läkemedelsbiverkningar vid ovanliga symtom hos barnet. Om läkemedelsbiverkningar misstänks måste man värdera orsaken och allvarlighetsgraden av dem, om de anses möjliga att undvika samt om några åtgärder behöver vidtas. En viktig åtgärd är att värdera om nyttan fortfarande överväger risken för fortsatt behandling. Om risken överväger nyttan behöver behandlingen sättas ut och ersättas av annan behandling eller om möjligt att man avstår från behandling. Eventuell överkänslighet för läkemedel ska dokumenteras i journalen. Om nyttan ändå överväger risken kan man prova att sänka dosen på aktuellt läkemedel. Om det inte är möjligt, till exempel för cytostatikabehandling, kan man sätta in behandling för att motverka eller lindra uppkomna biverkningar.

ling eller om möjligt att man avstår från behandling. Eventuell överkänslighet för läkemedel ska dokumenteras i journalen. Om nyttan ändå överväger risken kan man prova att sänka dosen på aktuellt läkemedel. Om det inte är möjligt, till exempel för cytostatikabehandling, kan man sätta in behandling för att motverka eller lindra uppkomna biverkningar.

### Rapportering av risker och biverkningar är viktigt

Risker med barns läkemedelsanvändning ska dokumenteras och rapporteras. Vem man ska rapportera till beror på vilken typ av händelse det är (Tabell VIII). Läkemedelshanteringsfel som uppkommer i barnsjukvården ska vårdgivaren rapportera som "avvikelse" i enlighet med vårdgivarens lokala instruktioner. Om en allvarlig händelse har orsakat vårdskada eller riskerat att orsaka vårdskada ska händelsen rapporteras enligt Lex Maria till Inspektionen för vård och omsorg (IVO), [www.ivo.se](http://www.ivo.se). Misstänkta läkemedelsbiverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket. Det gäller även biverkningar som uppstått till följd av fel i läkemedelshantering, överdosering, missbruk, exponering i arbetet eller biverkningar som inträffat med läkemedel som används off label. Hälso- och sjukvården respektive vårdnadshavaren kan göra detta elektroniskt via Läkemedelsverkets webbplats, se information på Läkemedelsverkets webbplats [lv.se/rapportera](http://lv.se/rapportera). I vissa journalsystem finns möjlighet till elektronisk rapportering.

Till skillnad från godkända läkemedel, där företagen är ålagda att följa upp säkerheten av läkemedlen systematiskt, finns det inget regelverk som ställer liknande krav på systematisk uppföljning av läkemedelshanteringsfel eller biverkningar vid användning av läkemedel på licens eller för extemporeläkemedel. Biverkningsrapportering från hälso- och sjukvården och vårdnadshavare blir därför ännu viktigare för att uppmärksamma problem.

Problem vid användning av medicintekniska produkter vid iordningställande eller administrering av läkemedel ska också rapporteras till Läkemedelsverket, se Tabell VIII.

**Tabell VII. Exempel på möjliga orsaker och åtgärder vid utebliven eller otillräcklig effekt.**

Möjlig orsak	Möjlig åtgärd
Läkemedlet ges inte enligt given ordination.	Förtydliga ordinationen till vårdteam, barnet och vårdnadshavaren.
Problem med fysikalkemisk stabilitet av läkemedlet utifrån iordningställandet eller administreringen.	Omvärdera val av beredningsform och/eller administreringsväg. Administrera iordningställt läkemedel omgående.
Interaktioner eller kompatibilitetsproblem med andra läkemedel eller föda.	Byt ut läkemedlet. Ta bort föda som interagerar eller medför kompatibilitetsproblem. Anpassa tidpunkt när läkemedel respektive föda ges. Justera läkemedelsdosen.
Läkemedelshanteringsfel.	Förtydliga lokala riktlinjer eller välj läkemedel med mindre risk för läkemedelshanteringsfel.
Misstanke om dålig följsamhet.	Genomför koncentrationsbestämning när det är möjligt. Informera barnet och vårdnadshavaren om vikten av behandlingen. Ta stöd av andra discipliner när så behövs, till exempel kognitiv behandling vid spruträddsla.
Misstanke om för låg dos.	Kontrollera om dosering är korrekt viktanpassad. Koncentrationsbestämning i blod och justering av dos.

Tabell VIII. Rapportering av olika läkemedelsrelaterade problem.

Typ av händelse	Vem ska man rapportera till
<b>Läkemedelshanteringsfel</b> – oavsiktlig avvikelse i läkemedelshantering, som leder till eller som skulle kunna leda till en vårdskada.	Den egna vårdgivaren
<b>Lex Maria</b> – patient har drabbats av, eller utsatts för risk att drabbas av allvarlig skada eller allvarlig sjukdom av läkemedel.	Inspektionen för vård och omsorg via <a href="http://ivo.se/anmala-och-rapportera-vardskada-lexmaria">ivo.se/anmala-och-rapportera-vardskada-lexmaria</a>
<b>Läkemedelsbiverkning</b> – ogynnsam och oavsedd reaktion på ett läkemedel som givit upphov till läkemedelsrelaterat problem.	Läkemedelsverket via <a href="http://lv.se/rapportera">lv.se/rapportera</a> (LVFS 2012:14)
<b>Negativ händelse eller tillbud vid användning av medicintekniska produkter</b>	Läkemedelsverket ( <a href="#">SOSFS 2008:1</a> ) Producenten

## Arbetsmiljö

Arbetsmiljöproblem kan uppstå under både ordination och övrig läkemedelshantering. Ett viktigt arbetsmiljöproblem är att hälso- och sjukvårdspersonal ofta blir störda under sitt arbete, vilket ökar risker för fel.

Ofta behövs individuell anpassning och förändring av läkemedlets beredningsform före administrering, till exempel dela/krossa tabletter eller att kapslar öppnas och innehållet strös ut på mat. Under denna hantering av läkemedlet finns det risk för att personalen exponeras för läkemedelssubstansen via inandning och hudkontakt. Arbetsmiljö är ett arbetsgivaransvar där varje vårdgivare ska ha tydliga skriftliga instruktioner för hantering av risker inklusive förebyggande arbete. Se exempel på insatser för säkrare arbetsmiljö vid hantering av läkemedel till barn i Faktaruta 5.

**Figur 8. Illustration över plats för iordningställande av läkemedel på dragbänk för att kunna minska risken för arbetsmiljöpåverkan på personal.**



Foto: Anna Hallman och Maria Fagerström

### Faktaruta 5. Exempel på insatser för säkrare arbetsmiljö vid hantering av läkemedel till barn.

- Arbeta i enlighet med Arbetsmiljöverkets krav på ljus, ljud och ventilation.
- Minimera kända riskmoment, både inom sjukhusvård och sjukhusansluten hemsjukvård.
- Verka för en arbetskultur som främjar förståelse för systemfel och vikten av att inte skuldbelägga individen.
- Se till att personalen får arbeta ostört. Undvik iordningställande samtidigt som interagerande sker med barn och vårdnadshavare.
- Ha tillgång till lämpliga medicintekniska produkter och adekvat skyddsklädsel.
- Beställ om möjligt administreringsklara beredningar för läkemedel med toxiska eller allergena egenskaper.
- Använd slutna system och gärna dragbänk om sådana finns för läkemedel med risk för toxisk eller allergen effekt.
- Gör en riskanalys för cytostatika och andra läkemedel med bestående toxiska effekter.
- Använd adekvat skyddsutrustning, till exempel skyddshandskar vid tablettindelning.

Utifrån arbetsmiljörisk ska vissa läkemedel inte hanteras utan att särskilda åtgärder vidtagits. Särskilda åtgärder innefattar användning av skyddshandskar, utförande av arbetet på ventilerad plats och sanering av arbetsplatsen efter slutförd hantering.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Hantering av läkemedel med toxiska egenskaper som kan orsaka bestående skada, till exempel cytostatika, är ett riskmoment för hälso- och sjukvårdspersonal och regleras av Arbetsmiljöverkets föreskrifter (AFS 2005:5) om cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt. Föreskrifterna inkluderar kassation av iordningställt överflödigt läkemedel, liksom kroppsvätskor från patienter under och upp till ett dygn efter behandling. Ogynnsamma effekter med misstänkt koppling till läkemedelsexponering som skett till följd av hantering av läkemedlet i yrkesutövning rapporteras som biverkningar till Läkemedelsverket.

## Förvaring av läkemedel

Förvaring av läkemedel kan ske på olika ställen, till exempel i läkemedelsrum, operationssal, akutrum, under transporter, i hem eller skola. Oavsett var, bör det ske enligt tillverkarens anvisningar och oåtkomligt för obehöriga. Det måste inom sjukhusvård finnas fastställda rutiner för vem som ansvarar för ett läkemedelsrum, till exempel vad som ska kontrolleras, städning och hur man kontrollerar att detta uppfylls.

Läkemedel bör förvaras på ett genomtänkt sätt så att risker för förväxling och konsekvenser av förväxling minimeras. Vanligast är bokstavsordning eller farmakologisk ordning enligt ATC-kodsystem. Om farmakologisk ordning används på hyllorna ska en alfabetisk lista över läkemedel och deras ATC-kod finnas tillgänglig. Koncentrerade elektrolyter ska i möjligaste mån inte finnas tillgängliga på vårdavdelningar, men om det är nödvändigt att de är tillgängliga bör de förvaras åtskilda från varandra och från andra elektrolytlösningar för att undvika förväxling. Det finns läkemedelsautomater som utifrån det elektroniska ordinationsunderlaget guidar till rätt förvaringsplats för läkemedel för den som ska iordningställa läkemedlet, vilket minskar risken för förväxling.

För läkemedel som behöver förvaras utanför läkemedelsrummet ska det i lokal instruktion finnas en lista över aktuella läkemedel, tidpunkt för hållbarhetskontroll samt hur läkemedlen görs oåtkomligt för obehöriga.

## Läkemedels hållbarhet

Ett läkemedels hållbarhet styrs av den aktiva substansens fysikalkemiska egenskaper, formuleringen samt av mikrobiologiska faktorer. Ett läkemedels hållbarhet kan påverkas av yttre faktorer, bland annat ljus och temperatur. Information om hållbarhet finns i produktresumé i avsnitt 6. På läkemedelsförpackningen står hållbarhetstiden för obruten förpackning, det vill säga lagringstiden. Lagringstiden är giltig under förutsättning att man följer förvaringsinformationen som finns på förpackningen, till exempel eventuell förvaring i kylskåp. Genomgång av hållbarhetstiden för läkemedel i läkemedelsrummet bör göras enligt fastställda rutiner.

Användningstiden är den tid som ett läkemedel är hållbart efter iordningställande och under administrering. Enligt Svensk Läkemedelsstandard ([lv.se/sls](#)) är en generell användningstid för infusionslösningar 12 timmar, med tillägget att de angivna lagrings- och användningstiderna gäller när inte annat anges av tillverkaren. Om aktuell terapi kräver längre infusionstid än 12 timmar måste risken för mikrobiologisk tillväxt, risken för vårdrelaterad infektion genom att byta infart samt den ökade kassationen vägas mot behovet av förlängningen. En förutsättning är att läkemedlet är fysikaliskt/kemiskt stabilt under förlängningen. På vissa större sjukhus finns en beredningsenhet för aseptisk tillverkning, vilket kan öka den mikrobiologiska hållbarheten.

För vissa läkemedel anges en användningstid efter det att förpackningen brutits, till exempel för tabletter/kapslar förpackade i burkar. För läkemedel som behöver spädas anges det ofta att läkemedel ska administreras omedelbart. Hälso- och sjukvården har efterfrågat en tydligare skrivning om vad som avses med omedelbart.

## Insatser för ökad patientsäkerhet

Vårdgivaren har ett ansvar att bedriva ett systematiskt patientsäkerhetsarbete. Socialstyrelsens nya föreslagna föreskrifter betonar vikten av att öka riskmedvetenheten och lärandet inom hälso- och sjukvården kring händelser som har eller hade kunnat medföra en vårdskada. De nya föreskrifterna är tänkta att ersätta Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd ([SOSFS 2005:28](#)) om anmälningsskyldighet enligt Lex Maria. Några viktiga områden för att bidra till ökad patientsäkerhet är ökad kunskap, att säkerställa tillräcklig kompetens för hälso- och sjukvårdspersonal inom barnområdet samt att arbeta med förebyggande åtgärder.

## Ökad kunskap

För att på sikt öka kunskapen om läkemedelsbehandling hos barn är det viktigt med fler kliniska prövningar på barn och att de läkemedel som används av barn följs upp på ett systematiskt sätt, till exempel med register. Uppföljningsdata är viktiga för att kunna utvärdera behandlingseffekten hos den enskilda patienten, men också för att kunna följa upp läkemedlens effekt och säkerhet över tid för en större andel barn eller på befolkningsnivå.

Det är nödvändigt att både hälso- och sjukvårdspersonal, barn, tonåringar och vårdnadshavare bidrar till säkrare läkemedel genom att identifiera, dokumentera och rapportera misstänkta läkemedelsbiverkningar till Läkemedelsverket (se avsnitt *Rapportering av risker och biverkningar är viktigt*). Ökad kunskap behöver även återkopplas till berörd hälso- och sjukvårdspersonal och barnet/vårdnadshavare för säker användning av läkemedel.

### Kompetensbehov för hälso- och sjukvårdspersonal

Arbetsgivaren ansvarar för att hälso- och sjukvårdspersonalen har den kompetens och de kvalifikationer som krävs för att tillgodose ändamålsenlig läkemedelshantering till barn. Vilka kompetensbehov som behövs inom området *barn och läkemedel* beror på vilken verksamhet man arbetar inom och vilken roll man har. För att kunna ordinera och hantera läkemedel till barn på ett säkert sätt behövs kunskap om och förståelse för: barns utveckling och särskilda behov, vikten av korrekt bemötande, hela processen från ordination till uppföljning, vikten av rimlighetsbedömning samt kända risker för att kunna förebygga läkemedelsrelaterade problem. All personal behöver dessutom utbildning, både teoretisk och praktisk, för att ordinera respektive hantera läkemedel till barn i befintliga IT-system.

Nya medarbetare bör ha uppfyllt adekvat kompetensbehov utifrån den verksamhet de ska arbeta i för att få ordinera respektive hantera läkemedel i övrigt. För att befintlig personal ska bibehålla kompetensen behövs även kontinuerlig fortbildning om risker, rutiner och ny kunskap kring läkemedelshantering och läkemedelsbehandling för barn. En del kliniker har tagit fram en form av kompetenskort, se bakgrundsdokument [Läkemedelshantering på neonatalavdelning](#).

### Förebyggande arbete

En förutsättning för att främja patientsäkerhetsarbetet är en god arbetskultur samt goda rutiner för att rapportera och följa upp risker vid läkemedelsbehandling av barn. Det finns beskrivet flera metoder för att detektera och analysera patientsäkerhetsrisker inom barnsjukvård med syfte att identifiera och förebygga läkemedelshanteringsfel. Val av intervention beror på aktuell verksamhet och vilka typer av risker som ofta förekommer. Europarådets ministerkommitté har föreslagit att riskskattning bör göras för läkemedel med kända risker för läkemedelshanteringsfel, till exempel vid spädning för att kunna administrera parenterala läkemedel. I resolutionen (se Europarådets ministerkommittés webbplats, [www.coe.int](http://www.coe.int)) finns ett förslag till en [checklista](#) som har utgjort underlag för de exempel på problem och förslag till enklare riskskattning inklusive åtgärder för några läkemedelsgrupper som finns i Bilaga 2.

Utifrån klinisk erfarenhet och vetenskaplig kunskap om läkemedelshanteringsfel hos barn finns det några förebyggande åtgärder som deltagande externa experter ser som särskilt viktiga, se Faktaruta 6.

#### Faktaruta 6. Förslag på åtgärder för att minska risken för läkemedelshanteringsfel.

- Identifiera läkemedel med stor förväxlingspotential och jobba aktivt med säkerheten för dessa preparat.
- Använd färdigspädda lösningar av läkemedlet när det finns tillgängligt, till exempel extempore.
- Kassera eventuellt överbliven stamlösning om spädning i två steg har utförts.
- Om information om spädnings- och doseringsinstruktioner saknas i produktresumén, använd nationella spädnings- och doseringsinstruktioner för barnsjukvården om det finns, eller utarbeta egna instruktioner med rimlighetsbedömning av doser.
- Identifiera läkemedel som har hög arbetsmiljörisk och säkerställ att det arbetas aktivt med åtgärder för att minska personalens exponering av dessa läkemedel.
- Undvik användandet av koncentrerade elektrolytlösningar till förmån för standardpåsar med färdigblandade elektrolyter om möjligt, eller använd separat förvaring, exempelvis särskilt skåp för koncentrerade elektrolyter med texten "Koncentrerade elektrolyter. Måste spädas".
- Förvara stora volymer av sterilt vatten åtskilt från övriga vätskor (inte i läkemedelsrummet) för att minska risken för förväxlingar.
- Använd orala färgade sprutor för att förhindra felaktig administreringsväg.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

**Bilaga 1. Ordlista.**

Nedan förklaras några begrepp som förekommer i kunskapsdokumentet. Ytterligare begrepp för fördjupad läsning finns i tillhörande bakgrundsdokument.

Begrepp	Beskrivning
<b>Administrering (av läkemedel)</b>	Tillförsel av läkemedel till kroppen.
<b>Administreringsväg</b>	Det sätt ett läkemedel tillförs kroppen, till exempel via munnen (peroralt) eller via ändtarmen (rektalt).
<b>Beredningsform</b>	Den form som läkemedlet ursprungligen förekommer i, synonymt med läkemedelsform.
<b>Bipacksedel</b>	Sammanfattning över ett läkemedels egenskaper och användning, riktad till patient. Bipacksedeln måste godkännas av Läkemedelsverket och sampackas med läkemedlet. Kallas även <i>Patient information leaflet</i> (PIL) eller <i>Package leaflet</i> (PL).
<b>Dragering</b>	Överdrag som ger en glatt yta och kan dölja tablettens smak.
<b>Extempore</b>	Läkemedel som tillverkas för en specifik patients eller vårdenhets behov.
<b>Extravasering</b>	När läkemedel av misstag hamnar i omkringliggande vävnad (till exempel subkutant) istället för i avsett blodkärl.
<b>FASS</b>	Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS) är en sammanställning av fakta om olika läkemedel. FASS-texten skrivs av företagen och baseras på godkänd produktresumé men har inte godkänts av Läkemedelsverket.
<b>Iordningställande</b>	Färdigställande av ett ordinerat läkemedel inför administrering.
<b>Inkompatibilitet</b>	När två eller fler läkemedel som administreras samtidigt eller direkt efter varandra i samma infart inte fungerar tillsammans utan påverkar varandras löslighet eller stabilitet.
<b>Licens</b>	Ett försäljningstillstånd från Läkemedelsverket som krävs för att ett apotek ska få sälja ett läkemedel som inte är godkänt i Sverige. Ansöks av förskrivare och kan beviljas till enskild patient eller enhet.
<b>Läkemedelsbiverkning</b>	En ogynnsam och oavsedd reaktion på ett läkemedel.
<b>Läkemedelshanteringsfel</b>	En oavsiktlig avvikelse i läkemedelshandlingen, som leder till, eller skulle kunna leda till, en vårdskada.
<b>Läkemedelsrelaterat problem</b>	En händelse eller omständighet i samband med en persons användning av läkemedel som har medfört, eller skulle kunna medföra, att bästa möjliga hälsoutfall inte uppnås. Som läkemedelsrelaterade problem räknas bland annat otillräcklig behandlingseffekt, läkemedelsbiverkningar och praktiska svårigheter vid läkemedelsanvändning.
<b>Medicintekniska produkter</b>	Medicintekniska produkter är ett mycket stort produktområde och kan omfatta allt från plåster till elektroniska beslutsstöd. Definitionen framgår av Lagen om medicintekniska produkter.
<b>Off label-användning</b>	Avsiktlig användning av läkemedel för medicinska ändamål som innebär ett avsteg från användning enligt den godkända produktresumén.
<b>Ordination (av läkemedel)</b>	Beslut av behörig hälso- och sjukvårdspersonal att behandla med läkemedel.
<b>Produktresumé</b>	Sammanfattning över ett läkemedels egenskaper och användning. Produktresumén måste godkännas av Läkemedelsverket. Kallas även <i>Summary of product characteristics</i> (SmPC eller SPC).

**Bilaga 2. Exempel på problem och förslag till riskskattning, inklusive åtgärder för några läkemedelsgrupper utifrån kända risker, se Tabell I.**

Substans	A	B	C	D	E	Åtgärd
Vankomycin	X	X	X	X	X	Standardkoncentration 5 mg/ml. Använd extemporeberedning, spara inte stamlösningen. Använd skyddsbänk eller slutet system.
Cytostatika				X	X	Använd extemporeberedning.
Insulin till infusion	X	X	X	X		Använd standardkoncentrationer 0,2 eller 1 E/ml, monitorera blodglukos. Använd sprutpumpar med inprogrammerade gränsvärden.
Furosemid oral lösning (vid restnotering av originalläkemedel)			X		X	Undvik läkemedel med liknande namn som andra vanliga läkemedel på avdelningen. Minimera påfrestningen på personalen med många preparatbyten (se bakgrundsdokumentet <a href="#">Patientsäkerhetsaspekter för läkemedel vid behandling av barn</a> )

A= Potensfel, B= Läkemedel med smalt terapeutiskt intervall, C= Förväxlingsrisk, D= Avsaknad av barnberedning, E= Arbetsmiljö

**Bilaga 3. Exempel på hjälpämnen som särskilt bör beaktas vid läkemedelsbehandling av barn.**

Hjälpämne	Administreringsväg	Information som ska anges i bipacksedeln (ref a)	Kommentarer
Konserveringsmedel			
Bensylalkohol	Parenteral	Vid exponering lägre än 90 mg/kg/dag: Får ej ges till spädbarn. Kan ge förgiftningar eller allergiska reaktioner hos barn under 3 år.  90 mg/kg/dag: Får ej ges till spädbarn. På grund av risken för dödliga förgiftningar som följd av exponering för bensylalkohol över 90 mg/kg/dag, ska denna produkt inte användas till barn under 3 år.	Utvärdering av gränsvärden pågår (ref b)
	Oral, rektal, utvärtes	–	
Bensoesyra och bensoater, t.ex natriumbensoat/ bensoesyra E211/E210	Utvärtes	Lätt irriterande på hud, ögon och slemhinnor.	Utvärdering av gränsvärden pågår (ref c)
	Parenteralt Oral	Kan öka risken för gulsot hos nyfödda barn. –	
Parahydroxybensoater och dess estrar (parabener)	Oral Okulär Utvärtes	Kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).	För gränsvärden vid oral användning (ref d)
	Parenteral För inhalation	Kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd) och undantagsvis kramp i luftrören	
Alkoholer			
Etanol	Oral Parenteral	Varningstexten varierar beroende på administreringsväg och innehållsmängd.	Utvärdering av gränsvärden pågår (ref e)
	Utvärtes	–	
Propylenglykol	Utvärtes	Kan ge hudirritation.	Utvärdering av gränsvärden pågår (ref f)
	Oral Parenteral	Kan ge liknande symtom som alkohol.	
Sockeralkoholer			
Sorbitol E420	Oral Parenteral	Om man inte tål vissa sockerarter, bör man kontakta sin läkare innan man tar denna medicin.	
	Oral	Kan ha en mild laxerande effekt. Kalorivärde: 2,6 kcal/g sorbitol.	
Mannitol E421	Oral	Kan ha en mild laxerande effekt.	
Färgämnen			
Azofärgämnen, t.ex. E102, Tartrazin E110, Para-orange E122, Azorubin E122, Indigokarmin	Oral	Kan ge allergiska reaktioner.	
Övrigt			
Cyklodextriner	Oral Parenteral Utvärtes Nasal Rektal Okulär	Makroglyglycerolricinoleat/polyoxyl 35 ricinolja – kan extrahera mjukgörande medel (ftalater) ur infusionsaggregat/sprutor av PVC.	Utvärdering av gränsvärden pågår (ref g)
Polysorbat 80 Polysorbat 20	Parenteral Oral Utvärtes	–	Utvärdering av gränsvärden pågår (ref h)

**Referenser till Bilaga 3:**

Alla referenser finns på [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

- a. VOLUME 3B, Guidelines Medicinal products for human use Safety, environment and information Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use July 2003  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf)  
Annex: Hjälpämnen och information för bipacksedeln  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sv\\_SE/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf)
- b. Questions and Answers on Benzyl alcohol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00), 23 January 2014 EMA/CHMP/508188/2013 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162032.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162032.pdf)
- c. Questions and Answers on Benzoic acid and Benzoates in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00), 23 January 2014 EMA/CHMP/508189/2013 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162031.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162031.pdf)
- d. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use, 22 October 2015 EMA/CHMP/SWP/272921/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/11/WC500196733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196733.pdf)
- e. Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00), 23 January 2014 EMA/CHMP/507988/2013 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf)
- f. Questions & answers on propylene glycol and esters in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00 Rev.1), 20 November 2014 EMA/CHMP/704195/2013 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/12/WC500177945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500177945.pdf)
- g. Questions and answers on cyclodextrins in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00 Rev. 1) Draft 20 November 2014 EMA/CHMP/495747/2013 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/12/WC500177944.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500177944.pdf)
- h. Handbook of Pharmaceutical Excipients, Edited by Paul J Sheskey, Walter G Cook and Colin G Cable.

**Deltagarlista**

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket.  
Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Åsa Ahlström  
Barnsjuksköterska  
Karolinska Universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm

Peter Andersson  
Barnsjuksköterska  
Norrlands universitetssjukhus  
901 89 Umeå

Åsa Andersson  
Apotekare  
SPPG  
Karolinska Universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm

Per Andersson Öhrvik  
Apotekare  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Anna-Lena Axelson  
Utredare  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Reza Asadian  
Apotekare  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Bruna stråket 21, plan 2  
413 45 Göteborg

Karin Bergström  
Patientrepresentant, förälder till barn  
med långvarig läkemedelsbehandling  
Stockholm

Pernilla Båtsby  
Barnsjuksköterska  
Barnvårdscentralen  
Närsjukvården i Finspång  
Box 905  
621 37 Finspång

Anna Dahlgren  
Sjuksköterska  
Barn- och ungdomspsykiatrisk mottagning  
Residensgatan 18  
972 38 Luleå

Lisa van Duin  
Jurist  
Socialstyrelsen  
106 30 Stockholm

Gunilla Englund  
Apotekare, farm. dr  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Maria Fagerström\*  
Barnsjuksköterska  
Akademiska sjukhuset  
Barnonkologi  
751 85 Uppsala

Åsa Folkesson  
Farmaceut  
Falu lasarett  
791 82 Falun

Maria Forsner  
Specialistsjuksköterska hälso- och sjukvård för  
barn och ungdom, med. dr, docent i omvårdnad  
Högskolan Dalarna  
791 88 Falun

Christiane Garnemark  
Barnläkare, neonatolog, överläkare, med. dr  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus  
Rondvägen 10  
416 85 Göteborg

Charlotta George\*  
Chief Nurse Officer, Sakkunnig Patientsäkerhet  
Socialstyrelsen  
106 30 Stockholm

Ninna Gullberg  
Specialistläkare, med. dr  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Johanna Gustavsson  
Barnsjuksköterska  
Gällivare sjukhus  
982 82 Gällivare

Anna Hallman  
Barnsjuksköterska  
Akademiska sjukhuset  
Barnonkologi  
751 85 Uppsala

Andreas Henschen  
Barnläkare, med. dr  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Malin Hjertsson  
Barnsjuksköterska  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö

Ola Ingemansson  
Överläkare och sektionschef  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus  
Linhultsgatan 23  
416 74 Göteborg

Elin Kimland  
Sjuksköterska, farmaceut, med. dr (projektledare)  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Synnöve Lindemalm  
Barnläkare, överläkare, med. dr  
Astrid Lindgrens barnsjukhus  
171 76 Stockholm

Elisabeth Lind-Hammar  
Assistent  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Maria Nordvall  
Barnläkare, överläkare, med. dr  
Barn- och ungdomskliniken  
Vrinnevisjukhuset i Norrköping  
601 82 Norrköping

Elisabeth Norman  
Överläkare, med. dr  
Skånes universitetssjukhus  
Neonataalkliniken  
221 85 Lund

Per Nydert  
Apotekare  
Astrid Lindgrens barnsjukhus  
171 76 Stockholm

Mattias Paulsson  
Apotekare, farm. dr  
Akademiska barnsjukhuset  
751 85 Uppsala

Johanna Rosdal  
Barnsjuksköterska  
Hallands sjukhus  
Lasarettsvägen  
301 85 Halmstad

Åke Stenberg  
Överläkare, med. dr  
Lapplands barnklinik  
Gällivare Sjukhus  
982 82 Gällivare

Jacek Toporski  
Överläkare, verksamhetschef, med. dr  
VO Barnmedicin  
Skånes universitetssjukhus  
211 85 Lund

Lisbeth Yngberg  
Leg. sjuksköterska, bitr. vårdenhetschef  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus  
Linhultsgatan 23  
416 74 Göteborg

Åsa Östberg  
Specialistsjuksköterska  
Karolinska universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

\*närvarade ej vid mötet



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

# Säkrare ordination och läkemedelshantering till barn – bakgrundsdocumentation

Här följer sammanfattningar av alla bakgrundsdocument som ligger till grund för behandlingsrekommendationen. Alla bakgrundsdocument kan läsas i sin helhet på [www.lv.se/lakemedelshantering-barn](http://www.lv.se/lakemedelshantering-barn)

Texter publicerade under denna rubrik är författarnas enskilda. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## Att behandla barn med läkemedel

Synnöve Lindemalm

Läkemedelsbehandling är en del i framgången inom pediatriken. Alltifrån extremt prematurfödda till barn med cancer överlever idag med god livskvalitet på ett annat sätt än för bara ett tiotal år sedan tack vare avancerad läkemedelsbehandling. Men felaktig läkemedelsbehandling är också den vanligaste orsaken till att patienter skadas av vården. Ett barn som skadas av vården ska leva resten av livet med sviterna av felaktig läkemedelshantering. Dagens hälso- och sjukvård är en komplex miljö där medicinteknisk utrustning tillsammans med vårdpersonal, anhöriga och patienter ska samverka.

Varje patient och varje läkemedelssubstans är unik. Att hitta rätt information så att rätt ordinerad dos leder till en korrekt utförd läkemedelsbehandling är en stor utmaning där potentiella risker är tre gånger större inom barnsjukvården jämfört med läkemedelsbehandling av vuxna patienter.

Det lilla nyfödda barnet anpassar sig snabbt till världen utanför mammans mage. Barnet växer snabbt och olika organsystem utvecklas, och det är stor variation mellan individer avseende läkemedelsomsättning.

Läkemedel kan tillföras kroppen på många olika sätt. Både den enskilda läkemedelssubstansen, barnets tidigare upplevelser och barnets förutsättningar påverkar valet av beredningsform och administreringsväg.

Vid all läkemedelsbehandling ska balansen mellan nytta och risk värderas och i samråd med patient/vårdnadshavare ska läkemedelsbehandlingen planeras och utföras. Att ha tillgång till helt integrerade beslutsstöd där evidensbaserad information är uppdaterad och lättillgänglig är en förutsättning för en patientsäker läkemedelsbehandling.

## Patientsäkerhetsaspekter för läkemedel vid behandling av barn

Per Nydert

Det finns stora patientsäkerhetsrisker inom barnläkemedelsområdet. Förväxling bland många läkemedelskoncentrationer, administrering av stamlösning avsedd för fortsatt spädning, rimlighetsbedömning utifrån barns storleksskillnader samt restsituationer är några exempel. Om högriskläkemedel

används ökar denna risk ytterligare. Det finns flera goda exempel på hur vi kan hantera patientsäkerhetsriskerna, till exempel genom användning av beslutsstöd för läkemedel till barn och tillgång till tydliga rutiner för spädningar av läkemedel. Potentiella och uppkomna risker vid behandling av barn med läkemedel behöver följas upp på ett strukturerat sätt. Metoder för detektion och analys finns och ska användas för att bättre förstå orsak och samband liksom hur patienter och vårdpersonal blir drabbade. Utan god definition och detektion av felaktig läkemedelshantering är det svårt att jämföra olika sjukhus utifrån antal läkemedelsavvikelser. Däremot har kvantifiering av risker ett värde i det lokala förbättringsarbetet med avvikelser. För de åtgärder som blir resultatet av lokala förbättringsarbeten finns ett behov av nationell spridning och diskussion. Förutom ett ständigt förbättringsarbete finns också ett framtida behov av väl utförda interventionsstudier för att ta reda på vilka interventioner som fungerar.

## Praktisk hantering vid iordningställande och administrering av läkemedel till barn

Åsa Andersson, Reza Asadian, Mattias Paulsson

Godkända läkemedel är grunden för evidensbaserad läkemedelsbehandling till barn. Eftersom barnsjukvården behandlar patienter med stor variation i ålder och vikt finns behov av stor bredd av tillgängliga beredningsformer och styrkor. Flytande beredningsformer möjliggör oftast en individuell dosering. Tabletter är smidigare att använda för äldre barn, men det behövs också andra beredningsformer för att kunna administrera läkemedel via andra vägar, till exempel nasala, kutana, rektala beredningsformer, eller läkemedel administrerade via luftvägarna, till öga eller öra.

Då barnanpassade beredningsformer och styrkor många gånger saknas bland de godkända läkemedlen behöver ofta läkemedel på licens och extemporeläkemedel användas inom barnsjukvården. Med extemporeläkemedel finns också möjlighet att få individuella styrkor och beredningar fria från olämpliga hjälpämnen, till exempel konserveringsmedel.

I vissa fall är det nödvändigt att ”omformulera” ett läkemedels beredningsform och iordningställa det, antingen för att ge en lägre dos än den avdelade (tablett, suppositorium), eller för att kunna administrera läkemedlet via en annan administreringsväg

än den som finns angiven i produktresumén (så kallad *off label*-användning). I dessa fall är det viktigt att omformuleringen görs grundat på både fysikalkemisk, mikrobiell och medicinsk kunskap samt evidens och utförs av personer med kompetens att utföra uppgiften. Administrering av läkemedlet ska ske på ett säkert sätt för både barnet, vårdnadshavare och hälso- och sjukvårdspersonal. Då är doseringshjälpmedel med lämplig storlek och utformning viktiga.

Vid behandling i hemmet är det ännu viktigare att beredningsformen är anpassad till patientens möjligheter att få rätt dos på ett säkert sätt och att administreringen av läkemedlet kan ske på ett funktionellt sätt.

## Läkemedelshantering i praktiken – inom barnsjukvården och i hemmet

Pernilla Båtsby, Maria Nordwall

Läkemedelshantering inom barnsjukvården innebär en rad praktiska svårigheter, som varierar beroende på var och av vem läkemedlet ordinerar, bereds och utdelas. Vårdnadshavarnas medverkan och förståelse är av största betydelse liksom en fungerande kommunikation mellan barn, vårdnadshavare och vårdgivare. Tydlig information, helst både muntlig och skriftlig, är väsentlig och vid behov bör tolk användas. Det är ibland svårt att hitta lämpliga beredningsformer och storlek på tabletter som är anpassade till barn i olika åldrar. Detta gäller framför allt på akutmottagningar och vårdavdelningar, där det är svårt att ha ett brett sortiment. På dessa enheter innebär också periodvis hög arbetsbelastning och stress en ökad risk för fel i läkemedelshantering. Inom öppenvården och vid avancerad sjukvård i hemmet ges idag ofta potenta läkemedel med begränsad möjlighet till önskvärd observations-tid efter att medicinen har administrerats. Det innebär risk för att allvarliga biverkningar kan missas och måste aktivt efterfrågas vid uppföljningen. Bristande följsamhet till behandlingen är vanligt. Detta gäller framför allt tonåringar eller när det inte finns några aktuella sjukdomssymtom. Stöd till vårdnadshavare, även för äldre tonåringar, är nödvändigt.

## Läkemedelshantering på neonatalavdelning

Elisabeth Norman, Åsa Östberg

Användning av läkemedel till svårt sjuka barn sker ofta *off label* eftersom många godkända läkemedel är framtagna för behandling av vuxna. En del läkemedel har dokumentation för behandling av äldre barn men behandling av underburna eller andra nyfödda barn är sällan testad och dokumenterad.

Underburna och andra nyfödda barns farmakokinetiska och farmakodynamiska förutsättningar skiljer sig väsentligt från

dem hos vuxna och äldre barn och varierar också mycket inom den neonatala patientgruppen. Osäkerheten och möjliga risker vid behandling av barn på en neonatalavdelning är därför stora. Tillgänglig information och betydande klinisk erfarenhet ligger till grund för konsensusbaserad vård. Bristande tillgång på ordinationssystem, läkemedelsberedningar och nationella riktlinjer avseende läkemedelshantering och läkemedelsbehandling anpassade för vård av nyfödda barn skapar dock osäkerhet och medför betydande säkerhetsrisker. I avvaktan på bättre förutsättningar för evidensbaserad vård utefter kliniska studieresultat och till nyfödda patienter framställda beredningsformer, bör betydande förändringar göras för att skapa en optimerad och patientsäker neonatalvård. Det sker bäst genom nationellt övergripande och koordinerade förändringar av rutiner för ordination, beställning och administrering av läkemedel till denna patientgrupp. I enlighet med EU-direktiv 2007 bör vården på neonatalavdelningar bedrivas med läkemedel och administreringsformer anpassade för nyfödda barn. Detta skulle öka patientsäkerheten och även medföra mindre behov av spädnings och minskade mängder läkemedel för kassering, vilket vore fördelaktigt både av ekonomiska skäl och ur ett miljöperspektiv.

## Läkemedelshantering inom barnintensivvård

Ola Ingemansson, Lisbeth Yngberg

Läkemedelsbehandling är en av de viktigaste behandlingsmetoderna inom barnintensivvård och mycket potenta läkemedel används. Det ställer stora krav. Man har andra specifika problem vid läkemedelshantering vid intensivvård av barn jämfört med vuxna. Till exempel är ampullstorlekar och läkemedelskoncentrationerna inte anpassade till barn. Detta medför att läkemedel ofta behöver spädas i flera steg för att kunna administreras. Även medicinteknisk utrustning såsom läkemedelspumpar är avsedda för vuxna, vilket kan påverka noggrannhet och programmering.

Ytterligare problem man ställs inför vid barnintensivvård är att många läkemedel inte är godkända och framför allt inte utprovade för barn. Bland annat saknas doseringsanvisningar för barn. Det kan ändå vara nödvändigt att använda dessa läkemedel. Ett specifikt barnproblem är venaccess både vad gäller perifer och centrala infarter.

För att minska riskerna vid läkemedelshantering till barn är det viktigt att ha utarbetade rutiner. Doserings- och spädningsanvisningar bör finnas i elektroniska ordinationssystem. Annars bör det finnas lättillgängliga spädningskort (lokala spädningsrutiner) och skriftliga doseringsanvisningar på papper eller elektroniskt. Läkemedelsprotokoll till infusionspumparna och tydliga rutiner vid överföringar mellan avdelningar är andra viktiga faktorer för att öka säkerheten.



Alla bakgrundsdocument kan läsas i sin helhet på [www.lv.se](http://www.lv.se)

## Läkemedelshantering inom barnonkologi

Maria Fagerström, Anna Hallman, Jacek Toporski

Inom barnonkologi behandlas barn med många läkemedel, framför allt cytostatika, men också många läkemedel som används vid komplikationer eller biverkningar av cytostatikabehandlingen. Inom onkologi behöver man ha god kunskap om biverkningar och vilka skyddsåtgärder som behöver vidtas för att säkerställa en god och säker vård. Behandlingen pågår under en längre tid och fortgår även när barnet är i hemmet. De flesta barn som får cytostatika behandlas enligt etablerade protokoll som, i praktiken, gäller på alla barnonkologiska centra i Sverige. Det är viktigt att vårdnadshavarna får infor-

mation, utbildning och stöd om hur läkemedlen ska hanteras, framför allt cytostatikatabletter, men också subkutana injektioner och ibland intravenösa läkemedel. För en säker hantering av cytostatika får läkemedel endast tillredas och administreras av dem som har kompetens för detta och kunskap om de skyddsåtgärder som behövs. Lokala riktlinjer utifrån Arbetsmiljöverkets föreskrifter och Vårdhandbokens riktlinjer måste finnas samt rutiner hur man ser att dessa följs. Önskvärt är att det finns en klinisk farmakolog som är knuten till avdelningen och vid behov deltar aktivt i diskussioner om medicinering med cytostatika, men även om andra läkemedel med speciellt fokus på interaktioner och biverkningar.



Alla bakgrundsdocument kan läsas i sin helhet på [www.lv.se](http://www.lv.se)

# Humanläkemedel

En läkemedelsmonografi är Läkemedelsverkets bedömning av effekt och säkerhet samt en övergripande värdering av läkemedlets plats i terapin. Till skillnad från produktresuméer och bipacksedlar, som måste finnas för varje godkänt läkemedel, skrivs inte monografier för alla läkemedel, men för de flesta nya substanser eller nya indikationer. Monografierna finns även att läsa på Läkemedelsverkets webbplats, [lv.se/monografier](http://lv.se/monografier).

## Cinqaero (reslizumab)

ATC-kod: R03DX08

Läkemedelsform, styrka: Koncentrat till infusionsvätska, lösning, 10 mg/ml

Innehavare av godkännande för försäljning: Teva Pharmaceuticals Limited

Datum för godkännande: 19 augusti 2016

Godkännandeprocédur: Central procedur

### Indikation, dosering

Cinqaero är indicerat som tilläggsterapi till vuxna patienter med svår eosinofil astma som inte kontrolleras adekvat trots höga doser inhalerade kortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling.

Rekommenderad dos, baserad på kroppsvikt, är 3 mg/kg, administrerat som infusion en gång var fjärde vecka.

Cinqaero är avsett för långtidsbehandling.

### Bakgrund

Reslizumab är en monoklonal IgG4 kappa-antikropp mot interleukin-5 (IL-5) och påverkar därmed överlevnad och aktivitet hos eosinofiler. Verkningsmekanismen motsvarar därmed den för mepolizumab (Nucala, godkänt 2015) som också är en IL-5-hämmare (IgG1 kappa-antikropp). Cinqaero är liksom Nucala avsett för patienter med svår eosinofil astma som är otillräckligt kontrollerad med gängse behandling. Några data som jämför de båda läkemedlen finns inte tillgängliga.

### Effekt

Effekten av reslizumab på eosinofil astma (eosinofili definieras som  $\geq 400$  eosinofiler/ $\mu$ l blod) utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

I den första av dessa studier ingick 311 patienter med dåligt kontrollerad astma (definierat enligt *Asthma Control Questionnaire (ACQ)*, score > 1,5) som studerades under 16 veckor (fyra behandlingar). Av dessa patienter var 80 %

klassade som steg 4 enligt GINA\*. Två olika doser (0,3 mg/kg och 3 mg/kg) studerades. Primär utvärderingsvariabel var FEV<sub>1</sub> (forcerad expiratorisk volym under 1 sekund) efter 16 veckors behandling, mätt som ändring från studiens början. Ökningen i FEV<sub>1</sub> var 0,242 liter i lågdosgruppen (0,3 mg/kg), 0,286 liter i högdosgruppen (3 mg/kg) och 0,126 liter i placebogruppen. Baserat på dessa data kom den högre dosen att användas i senare studier.

Två pivotala studier (C38072/3082 och C38072/3083) med identisk design genomfördes. Dessa pågick i 52 veckor och inkluderade 953 patienter med måttlig till svår eosinofil astma som inte kontrollerades adekvat med medelhöga till höga doser inhalerade kortikosteroider (minst 440  $\mu$ g flutikasonpropionat dagligen eller motsvarande). Patienterna skulle ha haft minst en exacerbation, med behov av systemisk glukokortikoidbehandling, under den senaste 12-månadersperioden. Flertalet (cirka 70 %) klassades som steg 4 enligt GINA. De fick totalt 13 doser av antingen placebo eller reslizumab 3 mg/kg, administrerade som en dos var fjärde vecka som tillägg till gängse astmabehandling. Det primära effektmåttet var antalet astmaexacerbationer under behandlingsperioden. Den genomsnittliga åldern var 46 år. Det var relativt få patienter äldre än 65 år i studierna och bara ett fåtal var yngre än 18 år.

Antalet exacerbationer under behandlingsperioden var påtagligt lägre i testgrupperna än i placebogrupporna (se Tabell I). Sammanvägda data för de båda studierna visade att den totala minskningen var 54 % (0,66 i testgruppen mot 1,50 i placebogruppen).

\*2016 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på [lv.se/monografier](http://lv.se/monografier)

Tabell I. Antal astmaexacerbationer under behandlingsperioden.

	Studie 3082		Studie 3083	
	Placebo (N = 244)	Test (N = 245)	Placebo (N = 232)	Test (N = 232)
Antal patienter med minst en exacerbation (%)	132 (54,1)	92 (37,6)	105 (45,3)	59 (25,4)
Medelantal exacerbationer, justerat för stratifieringsfaktorer (95 % KI)	1,80 (1,37; 2,37)	0,90 (0,68; 1,20)	2,11 (1,33; 3,36)	0,86 (0,55; 1,35)

Resultaten för de sekundära effektmått bekräftade bilden. En ökning av FEV<sub>1</sub> observerades vid det första utvärderings-tillfället (efter fyra veckor) och effekten bibehölls genom studierna (52 veckor). Medelskillnaden i FEV<sub>1</sub> var 0,126 liter (95 % KI 0,064; 0,188) respektive 0,093 liter (95 % KI 0,026; 0,153) vid studiernas slut. Det fanns även en tydlig skillnad i mängden eosinofiler i blod. I placebogrupper minskade halten med  $0,10 \times 10^9$ /liter medan motsvarande minskning i testgruppen var  $0,58 \times 10^9$ /liter. Effekten hos ungdomar gick inte att bedöma eftersom antalet inkluderade patienter var för lågt.

### Säkerhet

Säkerhetsutvärderingen omfattade 14 studier med totalt 2 195 patienter. Av dessa exponerades 759 patienter i 12 månader eller längre. Incidensen biverkningar var generellt inte högre i gruppen som behandlats med reslizumab än för dem som fått placebo. Enstaka fall av anafylaktiska reaktioner rapporterades från studierna.

Tumörfrekvensen var något högre i behandlad grupp än i placebogrupper (6 av 1 028 patienter i grupperna som fick reslizumab 3,0 mg/kg i kontrollerade studier jämfört med 2 av 730 i placebogrupporna). Den vanligaste tumörtypen bland alla som exponerats för reslizumab var hudtumörer (8 av totalt 21 fall i öppna och kontrollerade studier). De övriga fallen var av olika slag utan något specifikt mönster och ett antal av fallen (8 av 21) inträffade under de första 6 månadernas behandling. Det bedöms därför som osannolikt att det finns ett kausalt samband mellan behandling med reslizumab och malignitet. Malignitet anses dock vara en möjlig risk kopplad till reslizumab och förekomst kommer följas efter godkännandet. En studie för att specifikt kartlägga tumörförekomst planeras.

En annan möjlig risk är parasitära infektioner då immunförsvaret mot parasiter kan påverkas av behandlingen. Någon förekomst av parasitinfektioner sågs dock inte i de kliniska studierna.

Antikroppar mot läkemedlet detekterades hos 5 % av patienterna, men med låg titer. Det sågs inga tecken på att antikropparna skulle påverka effekten av läkemedlet.

### Läkemedelsverkets värdering

Cinquaero, som innehåller en monoklonal antikropp mot IL-5, är ett värdefullt läkemedel vid fall av allvarlig astma med uttalad eosinofili, där sjukdomen inte kontrollerats tillräckligt av inhaleda glukokortikoider och bronkdilaterande behandling. Verkningsmekanismen motsvarar den för mepolizumab (Nucala) och dessa båda läkemedel är avsedda för samma patientgrupp. Det finns dock inga data som möjliggör en direkt klinisk jämförelse.

### Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

Följande kliniska studier var pivotala vid godkännandet: *C38072/3082 och C38072/3083 (med samma titel): A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma.*

### Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

# Humira (adalimumab) – ny indikation

ATC-kod: L04AB04.

Läkemedelsform, styrka: Humira 40 mg injektionsvätska, lösning, förfylld spruta och förfylld injektionspenna

Innehavare av godkännande för försäljning: AbbVie Ltd

Datum för godkännande: 24 juni 2016

Godkännandeprocédur: Central procedur

## Indikation, dosering

Humira är indicerat för behandling av icke-infektiös intermediär, bakre och panuveit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på kortikosteroider, hos patienter som behöver kortikosteroidsparande behandling eller hos patienter där kortikosteroidbehandling inte är lämpligt.

Den rekommenderade dosen av Humira för vuxna patienter med uveit är en subkutan startdos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Det finns begränsad erfarenhet av att påbörja behandling med Humira som monoterapi. Behandling med Humira kan initieras i kombination med kortikosteroider och/eller med andra icke-biologiska immunomodulerande medel. Samtidig behandling med kortikosteroider kan minskas i enlighet med klinisk praxis, med början två veckor efter påbörjad behandling med Humira.

## Inledning

Uveit är en allvarlig och handikappande sjukdom med symtom av svår intraokulär inflammation, synförlust och smärta. Uveit klassificeras beroende på anatomisk lokalisering, främre uveit, intermediär uveit, bakre uveit, eller panuveit som drabbar alla tre områdena. Den etablerade behandlingen av icke-infektiös uveit består av kortikosteroider (topiskt, intraokulärt, systemiskt) och immunosuppression.

Humira (adalimumab) är ett rekombinant humant immunoglobulin som binder *tumour necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ). TNF är förhöjt vid inflammation. Humira är sedan tidigare godkänd för behandling av flera tillstånd med autoimmun genes. Detta är första gången som Humira godkänns för behandling av ögonsjukdom. Sammantaget har Humira studerats hos över 9 000 patienter i kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre, omfattande alla godkända indikationer inklusive uveit (923 patienter).

## Effekt

### Design och metoder

Basen för godkännande utgörs av två randomiserade, dubbel-maskerade, placebokontrollerade studier hos patienter med aktiv uveit (UV I/VISION I/VISUAL I) respektive inaktiv uveit (UV II/VISION II/VISUAL II), samt en pågående öppen uppföljningsstudie (VISION III, VISUAL III). I varje huvudstudie ingick två behandlingsarmar med subkutan administrering av placebo respektive adalimumab.

Patienter från huvudstudierna erbjöds att fortsätta behandlingen i den öppna uppföljningsstudien.

### Studier

Studie UV I utvärderade 217 patienter med aktiv uveit, otillräckligt kontrollerade med prednison 10 till 60 mg/dag. Drygt 30 % av patienterna behandlades samtidigt med minst en systemisk immunomodulerare (IMM) som mykofenolat (MMF), metotrexat (MTX), ciklosporin och azatioprin.

Studie UV II utvärderade 226 patienter med inaktiv uveit, kontrollerade med prednison 10 till 35 mg/dag. Knappt 50 % av patienterna behandlades samtidigt med minst en systemisk IMM som MMF, MTX, ciklosporin och azatioprin.

I UV I fick alla patienter inledningsvis prednison 60 mg och i UV II bibehöll patienterna sin tidigare prednisondos. Patienterna genomgick därefter ett nedtrappningsschema under 15 (UV I) respektive 19 veckor (UV II), med början efter 2 och 1 vecka i respektive studie.

Dosen av kortikosteroider var balanserad mellan behandlingsarmarna under nedtrappningen och den totala exponeringen var jämförbar mellan behandlingsarmarna i respektive studie. Studierna var generellt demografiskt balanserade, med något fler kvinnor än män med ett åldersintervall mellan 18 och 81 år.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på [lv.se/monografier](http://lv.se/monografier)

Den genomsnittliga durationen av uveit var cirka 4 år, 37 % av patienterna hade idiopatisk uveit och majoriteten av patienterna (91 %) hade bilateral sjukdom. Övriga etiologier, förutom idiopatisk, var *Birdshot choroidopathy*, multifokal choroiditis och panuveit, Vogt-Koyanagi-Harada, sarkoidos och Behçet's sjukdom, huvudsakligen lokala sjukdomar utan systemisk inblandning.

Det primära utfallsmåttet för effekt i båda studierna var tid till behandlingssvikt, efter vecka 6 (studie UV I) respektive vecka 2 (studie UV II). Behandlingssvikt definierades genom att en av delkomponenterna av en multikomponent uppfylldes. Utfallsmåtten för de olika delkomponenterna var:

- inflammatoriska korioretinala och/eller inflammatoriska retinala vaskulära lesioner
  - nya aktiva, inflammatoriska lesioner
- gradering av inflammerade celler i främre kammaren (*anterior chamber [AC] cell grade*)
  - 2-stegsökning i *AC cell grade*
- gradering av grumlingar i glaskroppen (*vitreous haze [VH] grade*)
  - 2-stegsökning i *VH cell grade*
- bäst korrigerad synskärpa (*best corrected visual acuity [BCVA]*)
  - försämring av BCVA med  $\geq 15$  bokstäver

Sekundära utfallsmått i studierna var:

- förbättrad ( $\geq 5$  bokstäver) respektive försämrad synskärpa ( $\geq 15$  bokstäver) i respektive öga
- andel patienter utan skov, med och utan steroidbehandling, där uteblivet skov definieras som inga aktiva inflammatoriska lesioner, *AC cell grade*  $\leq 0,5$  och *VH grade*  $\leq 0,5$ .
- patientrapporterade utfall, NEI VEFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*) med avseende på synrelaterade funktioner

## Resultat

Primär effekt: Båda huvudstudierna (aktiv och inaktiv uveit) visade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter behandlade med adalimumab jämfört med placebo med en minskad risk på 50 % respektive 43 %, (se Tabell I). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av adalimumab jämfört med placebo vad gäller frekvens av behandlingssvikt, (se Figur 1 och Figur 2).

**Tabell I. Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II.**

Analys Behandling	N	Behandlingssvikt N (%)	Tid till behandlings- svikt i median (månader)	HR <sup>a</sup>	KI 95 % för HR <sup>a</sup>	P-värde <sup>b</sup>
Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I						
Primär analys (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	–	–	–
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II						
Primär analys (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	–	–	–
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

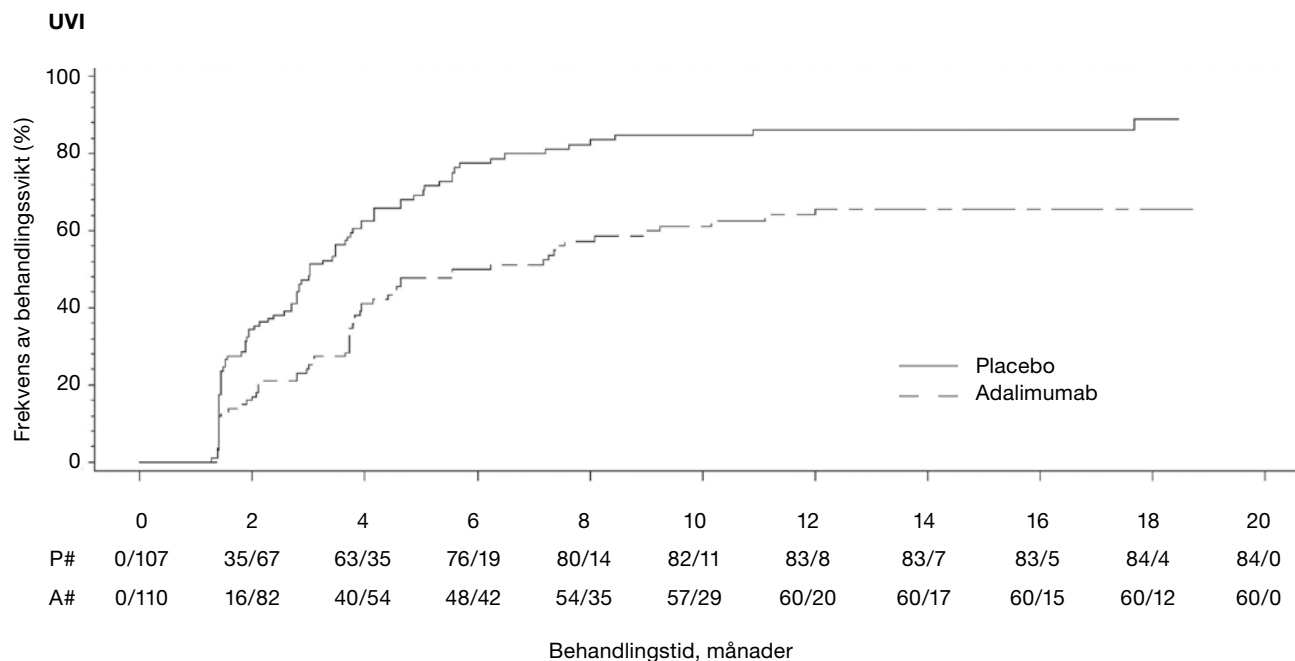
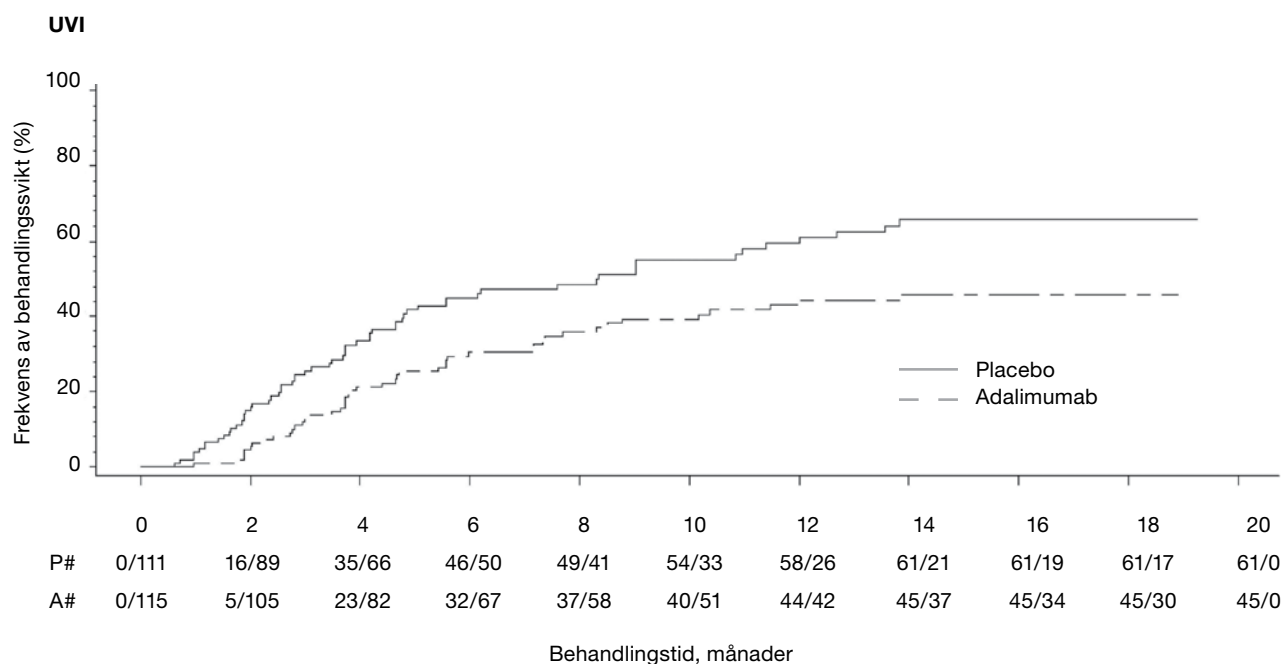
<sup>a</sup> HR för adalimumab jämfört med placebo från proportionella hazardregressioner med behandling som faktor.

<sup>b</sup> Dubbelsidigt P-värde från log rank test.

<sup>c</sup> NE = ej möjligt att utvärdera. Färre än hälften av patienterna i riskzonen var med om en incident (behandlingssvikt).



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på [lv.se/monografier](https://www.liv.se/monografier)

**Figur 1. Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I).****Figur 2. Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 (studie UV II).**

Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på [lv.se/monografier](http://lv.se/monografier)

Tabell II. Andel patienter utan steroidbehandling och utan skov i UV I och UV II.

UV I				UV II			
Vecka	Placebo	Adalimumab	p-värde	Vecka	Placebo	Adalimumab	p-värde
	N (%)	N (%)			N (%)	N (%)	
16	18 (18,9)	28 (31,1)	0,056	20	31 (33,0)	48 (53,9)	0,004
36	6 (6,3)	18 (20,0)	0,006	40	20 (21,3)	35 (39,3)	0,008
52	4 (4,2)	12 (13,3)	0,027	52	18 (19,1)	34 (38,2)	0,004

**Studie UV I (aktiv uveit)**

Resultaten visade en statistiskt signifikant fördel för adalimumab jämfört med placebo för varje parameter av behandlingssvikt, med den största skillnaden i graden av grumling i glaskroppen (VH). Från och med vecka 6 (med kortikosteroider 15 mg/dag) var andelen patienter utan skov större i adalimumabgruppen jämfört med placebo. Från och med vecka 8 (med kortikosteroider 10 mg/dag) var skillnaden statistiskt signifikant med 66 % av patienterna utan skov i adalimumabgruppen, jämfört med 47 % i placebogruppen.

Vecka 80, var det en förbättring med  $\geq 5$  bokstäver för 14 jämfört med 3 ögon hos patienter i adalimumab- respektive placebogruppen, medan 24 och 38 ögon i respektive grupp förlorade  $\geq 15$  bokstäver.

**Studie UV II (inaktiv uveit)**

Resultaten visade en statistiskt signifikant fördel med avseende på synskärpa för adalimumab jämfört med placebo. Även de övriga komponenterna visade en fördel för adalimumab. Från och med vecka 8 var andelen patienter utan skov statistiskt signifikant med 84 % i adalimumabgruppen jämfört med 63 % av patienterna i placebogruppen.

Vecka 80, visade 53 jämfört med 38 ögon i adalimumab- respektive placebogruppen en förbättring med  $\geq 5$  bokstäver, medan 11 och 24 ögon i respektive grupp förlorade  $\geq 15$  bokstäver.

**Kortikosteroidsparande effekt**

Andelen patienter utan steroidbehandling och utan skov var högre i adalimumab- jämfört med placebogruppen över tid, (se Tabell II).

**Livskvalitet**

De patientrapporterade utfallsmåtten för livskvalitet visade en fördel för adalimumab jämfört med placebo för flera utfallsmått som generell syn, okulär smärta, närsynthet och psykisk hälsa i båda studierna.

**Öppen långtidsstudie**

Från huvudstudierna till den pågående öppna uppföljningsstudien rekryterades 423 patienter, som antingen nådde utfallsmåttet eller avslutade huvudstudien. Totalt utvärderades 371 patienter till och med 30 april 2015, 243 patienter med aktiv uveit och 128 patienter inaktiv uveit vid studiestart. Alla patienter behandlades med 40 mg adalimumab varannan vecka, oavsett tidigare behandling i huvudstudierna. Median-duration av exponering var 68 veckor. Av dessa har 335 patienter behandlats med adalimumab  $> 48$  veckor.

Patienter som inte fick effekt av adalimumab i huvudstudien hade en mediantid till behandlingssvikt på 9,7 månader.

*Sammanfattningsvis* bör det noteras att även om effektstorleken av adalimumab är måttlig är ett av målen med kontroll av uveit att bevara synskärpan.

Det kan också tilläggas att denna uveitpopulation är svårstuderad på grund av dess heterogenitet vad gäller etiologi, samtidig medicinering med kortikosteroider och även immunomodulerande medel i vissa fall.

**Säkerhet**

Säkerhetsutvärderingen omfattade de två huvudstudierna samt preliminära data från den pågående öppna uppföljningsstudien med totalt 464 patienter, varav 384 patienter exponerades  $> 24$  veckor, 302 patienter  $> 48$  veckor och 24 patienter  $> 192$  veckor.

Biverkningsprofilen för adalimumab vid behandling av uveit var jämförbar med den för tidigare indikationer, det vill säga ökad risk för infektioner. Nya biverkningar för ögonindikationen var okulära effekter relaterade till grunnsjukdomen. De vanligaste biverkningarna rapporterade i studierna, med en incidens på  $> 10\%$  och 1,5 gånger högre jämfört med placebo var artralgi och trötthet. I uppföljningsstudien rapporterades även urinvägsinfektion och uveit.

Det finns ett känt samband mellan intermediär uveit och demyeliniserande tillstånd i CNS. Därför rekommenderas en neurologisk bedömning av patienter före och under behandlingen för att upptäcka eventuella bakomliggande eller nydebuterade demyeliniserande sjukdomar i CNS.

Det finns tidigare erfarenhet från andra indikationer av samtidig behandling med låga och medelhöga doser kortikosteroider, MTX och azatioprin, men erfarenheten av samtidig behandling med höga doser kortikosteroider samt MMF och ciklosporin är begränsad i ovanstående studier. Det saknas också erfarenhet av samtidig medicinering med takrolimus som används vid behandling av uveit.

Säkerhet och effekt för Humira hos barn i åldern 2–17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Läkemedelsverkets värdering

Vid behandling av vuxna patienter med aktiv eller inaktiv icke-infektiös uveit visade Humira en måttlig effekt men data visar även att Humira har en kortikosteroidsparande effekt. Humira anses därför vara en värdefull behandling för patienter där behandling med kortikosteroider är mindre lämpligt på grund av otillräcklig effekt eller biverkningar. Studierna genomfördes i en population som redan behandlats med etablerad behandling, varför första linjens behandling inte kan rekommenderas för Humira, och det är osäkert om adalimumab som monoterapi tillräckligt snabbt kan kontrollera sjukdomen.

Biverkningsprofilen överensstämmer med det som är känt sedan tidigare för Humira, även om det finns osäkerhet på grund av begränsad erfarenhet med uveitpatienter. Även biverkningsprofilen vid samtidig behandling med Humira och immunomodulerare, relevanta för uveit, är mindre väl karakteriserad. Trots att studierna inte omfattade patienter som är olämpliga att behandla med kortikosteroider, så finns det ingen anledning att tro att effekten och biverkningsprofilen skulle vara annorlunda i en sådan population.

### Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

Följande kliniska studier var pivotala vid godkännandet:

*A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab as Maintenance Therapy in Subjects Requiring High Dose Corticosteroids for Active Non-infectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis – Including a Sub-study in Japanese Patients (M10-877/VISION I/VISUAL I/UV I)*

*A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Inactive Non-infectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis – Including a Sub-study in Japanese Patients (M10-880/VISION II/VISUAL II/UV II)*

Följande kliniska studie var stödjande vid godkännandet:

*A randomised (1:1), double-masked, placebo-controlled multicentre study in subjects requiring  $\geq 10$  to  $\leq 60$  mg prednisolone (or oral CS equivalent) per day for active non-infectious intermediate, posterior, or panuveitis. Initial combination treatment with 60 mg/day of PO prednisone. Standardised taper over 15 weeks (M11-327/VISION III/VISUAL III)*

### Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på [lv.se/monografier](http://lv.se/monografier)

# Sialanar (glykopyrroniumbromid)

ATC-kod: A03AB02

Läkemedelsform, styrka: Oral lösning, 320 mikrogram/ml

Innehavare av godkännande för försäljning: Proveca Limited

Datum för godkännande: 15 september 2016

Godkännandeprocédur: Central procedur

Marknadsförs ej vid publiceringstillfället.

## Indikation, dosering

Symtomatisk behandling av allvarlig kronisk dregling hos barn och ungdomar från 3 års ålder med kroniska neurologiska sjukdomar.

Sialanar ska ordinerar av läkare med erfarenhet av behandling av pediatrika patienter med neurologiska störningar.

På grund av bristen på långtidsdata för användning mer än 24 veckor avseende säkerhet, rekommenderas Sialanar för kortvarig intermittent användning.

Dosen för glykopyrronium ska titreras stegvis baserat på barnets vikt, med en startdos på cirka 12,8 mikrogram/kg per dos (motsvarande 16 mikrogram/kg per dos glykopyrroniumbromid) tre gånger dagligen. Dosen kan sedan ökas var sjunde dag enligt tabell i produktresumén, tills effekt har balanserats mot biverkningar. Dostitreringen bör göras i samråd med vårdgivare för att bedöma effekt och biverkningar i syfte att uppnå en adekvat underhållsdos.

Det är viktigt att vårdgivaren kontrollerar dosvolymen i sprutan före administrering. Maximal volym av den högsta dosen är 6 ml. Om en känd antikolinerg biverkning inträffar efter att dosen höjts ska dosen sänkas till den föregående, lägre dosen och biverkningen övervakas. Om biverkningen kvarstår ska behandlingen avbrytas. Om förstoppning, urinretention eller pneumoni uppkommer ska behandlingen avbrytas och ordinerande läkare kontaktas.

Yngre barn kan vara känsligare för oönskade biverkningar och detta bör beaktas vid alla dosjusteringar.

Efter dostitreringsperioden ska barnets dregling utvärderas tillsammans med vårdgivaren minst var tredje månad, för att bedöma förändringar i effekt och/eller tolerabilitet över tid, och dosen justeras i enlighet med detta.

För doseringstabeller och övrig fullständig information, se produktresumén.

## Bakgrund

Glykopyrronium är ett antikolinergikum och verkar som en antagonist på muskarina receptorer och minskar på så vis sekretionen från spottkörtlarna. Glykopyrronium är en välkänd substans som finns registrerad för andra indikationer, till exempel inom anestesi. Jämfört med atropin är glykopyrronium mer selektiv, verkar hämmande på salivproduktionen under längre tid och har mindre effekt på hjärtfrekvens, ackommodation och pupillstorlek. En minskad mängd saliv förväntas minska svårighetsgraden av kronisk dregling. Kronisk patologisk dregling är vanligast hos barn och ungdomar med kroniska neurologiska sjukdomar. Hos en mindre del av dessa patienter kan dreglingen ge upphov till komplikationer såsom hudutslag, dehydrering och obehag samt psykosociala besvär. Besvärens intensitet varierar ofta över tid. Sialanar har som första preparat godkänts för behandling av allvarlig kronisk dregling hos barn och ungdomar från 3 års ålder med kroniska neurologiska sjukdomar.

## Effekt

Godkännandet grundas på så kallad väletablerad medicinsk användning (*well established use*), vilket innebär att användningen redan är väl etablerad i klinisk praxis inom EU sedan minst tio år och att effekt- och säkerhetsvärderingen uteslutande bygger på litteratordata. Det finns två placebokontrollerade studier med effektdata för en behandlingstid på åtta veckor. Det finns inga placebo- eller komparatorkontrollerade data för behandling i mer än åtta veckor.

**Tabell I. Minskning av dregling efter åtta veckors behandling.**

	Svarsfrekvens vid vecka 8*	
	Förbättring med minst 3 poäng i mTDS	Genomsnittlig förbättring i mTDS
Glykopyrronium	14 av 19 patienter (73,7 %)	3,94 poäng (SD: 1,95; 95 % KI 2,97–4,91)
Placebo	3 av 17 patienter (17,6 %)	0,71 poäng (SD: 2,14; 95 % KI -0,43–1,84)
p-värde	p = 0,0011	p < 0,0001

\*Endast barn 3–16 år inkluderades i analysen.

I den ena kontrollerade studien (1) utvärderades effekten av glykopyrroniumbromid i form av oral lösning (1 mg/5 ml). Trettioåtta patienter i åldern 3–23 år med cerebral pares eller andra neurologiska tillstånd och med svår dregling (fuktig trasa 5–7 dagar/vecka) randomiserades till åtta veckors behandling med glykopyrronium 20–100 mikrogram/kg (högst 3 mg totalt) tre gånger dagligen (n = 20) eller till matchande placebo (n = 18). Resultatet utvärderades med en tidigare använd skala vid dregling, där graden av dregling anges med en siffra 1–9 (*Teachers Drooling Score, mTDS*). Siffran 1 motsvarar ingen dregling och 9 betyder mycket riklig dregling. Primärt utfallsmått var minskning av dregling med minst 3 poäng. Av de patienter som fick aktiv behandling uppnådde 74 % minskad dregling med minst 3 poäng jämfört med 18 % för de barn som fick placebo, (se Tabell I).

I den andra kontrollerade studien (2) inkluderades 39 barn, varav 27 barn fullföljde studien. De fick antingen glykopyrroniumbromid eller placebo i form av gelatinöverdragna kapslar under åtta veckor. Efter en veckas uppehåll gjordes sedan ett byte av behandling (*cross-over*), så att de som fått aktiv behandling fick placebo och vice versa under ytterligare åtta veckor. Sju av de patienter som inte fullföljde studien avbröt på grund av biverkningar av glykopyrronium. Även i denna studie användes en skala från 1–9 för utvärdering av dreglingens svårighetsgrad. Man mätte medelvärdet för svårighetsgrad av dregling efter åtta veckors behandling. Resultatet visade ett medelvärde på 1,9 för aktiv behandling och 6,3 för patienter som fick placebo ( $p < 0,001$ ). Spridningsmått fanns inte redovisade i publikationen.

Förutom dessa båda kontrollerade studier finns en okontrollerad säkerhetsstudie (3) som pågick under 24 veckor där 137 patienter (3–18 år) behandlades med glykopyrronium. Vid vecka 24 hade drygt hälften av patienterna svarat på behandlingen (52,3 %) med en minskning av dregling med minst 3 poäng i mTDS.

## Säkerhet

Biverkningar är vanliga på grund av glykopyrroniums antikolinerga effekter. Effekten av läkemedlet bör balanseras mot biverkningarna och dosen ska justeras vid behov. De vanligaste antikolinerga biverkningarna i de placebokontrollerade studierna var förknippade med mag-tarmkanalen och omfattade muntorrhet, förstoppning, diarré och kräkning, vilka samtliga uppträdde med en frekvens på  $\geq 15$  %. Andra symtom förknippade med antikolinerga effekter, med en frekvens på  $\geq 15$  %, omfattar urinretention, värmekänsla i huden (*flushing*) och nästäppa. Även centralnervösa biverkningar som till exempel irritabilitet, dåsigheit och humörsvängningar är vanliga.

Biverkningar är vanligare vid högre doser och långvarig användning. Antikolinerga effekter som urinretention, förstoppning och överhettning till följd av hämmad svettning kan vara svårbedömda hos ett barn med funktionshinder. Patienter som behandlas med Sialanar måste därför kontrolleras noga av läkare och vårdgivare. Vårdgivaren ska få information om att avbryta behandlingen och kontakta behandlande läkare vid

förstoppning, urinretention, pneumoni, allergisk reaktion, feber, mycket varmt väder samt vid beteendeförändringar.

Sialanar får inte användas till patienter med glaukom, urinretention, gravt nedsatt njurfunktion, gastrointestinala sjukdomar av typen intestinal obstruktion och pylorusstenos eller vid myastenia gravis. Sialanar får inte heller användas vid graviditet och amning eller tillsammans med andra läkemedel med antikolinerg effekt eller vid behandling med kaliumklorid.

Sialanar ska endast användas vid svår dregling och med försiktighet till patienter med hjärtsjukdom, gastroesofageal reflux, tidigare obstipation eller diarré. Då muntorrhet är en vanlig biverkan är det viktigt med daglig tandhygien och regelbundna tandvårdskontroller. Den antikolinerga effekten kan bidra till segt slem i luftvägarna, som i sin tur ökar risken för luftvägsinfektioner och pneumoni. Risken för CNS-biverkningar ökar vid påverkad blod-hjärnbarriär som vid till exempel intraventrikulär *shunt*, hjärntumör och encefalit.

## Läkemedelsverkets värdering

Sialanar är ett antikolinergikum som godkänts för behandling av svår dregling hos barn och ungdomar från 3 års ålder med neurologisk funktionsnedsättning. Läkemedlet kan vara en värdefull terapi för enstaka barn och ungdomar där dreglingen leder till fysiska besvär som hudutslag och dehydrering eller till psykosociala besvär med påverkad livskvalitet. Behandlingen ska titreras noggrant för att väga effekter mot biverkningar. Behandlingen bör initieras och monitoreras av läkare med erfarenhet av behandling av pediatrika patienter med neurologiska störningar.

## Underlag för godkännandet

Godkännandet grundas på så kallad väletablerad medicinsk användning (*well established use*), vilket innebär att det utslutande baseras på publicerade data. Publikationer som har ingått i utvärderingen är listade nedan.

## Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

1. Zeller RS, Lee H-M, Cavanaugh PF, et al. Randomized phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:15-23.
2. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, et al. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:1214-8.
3. Zeller RS, Davidson J, Lee H-M, et al. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:25-32.

# Läkemedelsmonografier för Alprolix och Idelvion

## – två läkemedel för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX)

Alprolix och Idelvion godkändes inom EU under 2016. De beskrivs i läkemedelsmonografier på följande sidor. Alprolix och Idelvion är avsedda för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX) och har modifierats för att förlänga halveringstiden i plasma och därmed möjliggöra längre administrationsintervall.

### Alprolix (eftrenonakog alfa)

ATC-kod: B02BD04

Läkemedelsform, styrka: Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE och 3 000 IE

Innehavare av godkännande för försäljning: Swedish Orphan Biovitrum AB

Datum för godkännande: 12 maj 2016

Godkännandeprocédur: Central procedur

Marknadsförs ej vid publiceringstillfället.

#### Indikation, dosering

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX). Alprolix kan ges till alla åldersgrupper.

Doseringen är individuell, och under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor IX-nivåer för att anpassa dos och doseringsintervall.

#### Bakgrund

Hemofili förekommer i två varianter: hemofili A (brist på faktor VIII) och hemofili B (brist på faktor IX). Hemofili drabbar nästan enbart män, då det är ett recessivt X-buret anlag. Incidensen av hemofili B är 1 på 20 000. Hemofili A är cirka fem gånger vanligare än hemofili B.

Vanliga symtom är blödning i leder, muskler och inre organ, som uppkommit spontant eller efter trauma/kirurgi. Tillförsel av faktor IX kan ge normaliserad hemostas, förutsatt att patienten inte utvecklat neutraliserande antikroppar. Sådan antikropps bildning är dock vanligare vid hemofili A än vid hemofili B.

För närvarande behandlas hemofili B med såväl plasma-deriverade som rekombinant framställda faktor IX-produkter. Faktor IX-molekylen i dessa produkter har en halveringstid som är likartad med den för nativ faktor IX (20–24 timmar). För effektiv blödningsförebyggande behandling vid svår hemofili B behövs därför tämligen frekvent administration, 2–3 gånger/vecka.

Alprolix, som är en rekombinant produkt, har modifierats för att åstadkomma en långsammare elimination och därmed möjliggöra längre administrationsintervall.

#### Verkningsmekanism

Faktor IX är ett glykoprotein med en molekylmassa på cirka 68 000 Dalton. Det är en vitamin K-beroende koagulationsfaktor. Aktiverad faktor IX tillsammans med aktiverad faktor VIII, aktiverar faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas.

För att förlänga halveringstiden för faktor IX har huvudsakligen tre former av modifiering tillämpats: bindning till albumin (Idelvion), bindning till Fc-fragment från humant immunoglobulin (Alprolix) eller pegylering av faktor IX-molekylen.

#### Kinetik

Alprolix är ett helt rekombinant fusionsprotein som består av human koagulationsfaktor IX, kovalent bunden till Fc-domänen i humant immunoglobulin G1. Alprolix produceras med rekombinant DNA-teknik, som förlänger halveringstiden genom att Fc-regionen i humant immunoglobulin G1 binder till den neonatala Fc-receptorn. Denna receptor uttrycks under hela livet, som del i en naturlig transportväg som skyddar immunoglobuliner från lysosomal nedbrytning genom att återföra dem till cirkulationen. Det leder till den långa halveringstiden i plasma på cirka 78 timmar (95 % KI; 70–86 timmar), baserat på 240 timmars mätmetod.

## Effekt

Effekt, säkerhet och farmakokinetik undersöktes i två pivotala studier, varav en studie på barn. En förlängningsstudie pågår. Det finns också farmakokinetiska data från en fas I/IIa-studie.

Den pivotala studien på vuxna och ungdomar jämförde effekten i tre olika behandlingsarmer: två profylaktiska behandlingsregimer (fast veckointervall [ $n = 63$ ] och individanpassat intervall med fast dos [ $n = 29$ ]) och en med behandling vid behov (*on-demand*, [ $n = 27$ ]). Studien rekryterade tidigare behandlade, manliga patienter (12–71 år) med svår till moderat hemofili B ( $\leq 2\%$  endogen FIX-aktivitet). Samtliga patienter fick behandling med Alprolix och följdes i upp till 77 veckor. I gruppen med fast veckointervall fick försökspersonerna Alprolix som rutinprofylax, med en startdos på 50 IE/kg. I gruppen med individanpassat intervall fick försökspersonerna Alprolix som rutinprofylax, med en fast dos på 100 IE/kg och med ett initialt dosintervall på var 10:e dag.

För försökspersoner rekryterade till profylaxgruppen med fast veckointervall var medianveckodosen 45 IE/kg (kvartilintervall 38–54). För försökspersoner rekryterade till profylaxgruppen med en fast dos på 100 IE/kg och med ett individanpassat intervall var medianintervallet 12,5 dagar (kvartilintervall 10,4–13,4).

Medianvärdena av årlig blödningsfrekvens (*annualised bleeding rate*, ABR) var 3 i profylaxgruppen med fast dosintervall och 1 i profylaxgruppen med individualiserat intervall (kvartilgränser 1; 4 respektive 0; 3). I vid-behovsgruppen var medianvärdet för ABR 18 (kvartilgränser 11; 23).

Av de 636 blödningshändelser som observerades under studiens gång kontrollerades 90 % med en injektion och totalt 97 % med som mest två injektioner.

Barnstudien inkluderade totalt 30 tidigare behandlade manliga pediatrika patienter med svår till moderat hemofili B ( $\leq 2\%$  endogen FIX-aktivitet). Patienterna var yngre än 12 år (15 patienter var  $< 6$  år och 15 patienter var 6 till  $< 12$  år). Samtliga patienter fick behandling med Alprolix och följdes i upp till 52 veckor.

Patienterna behandlades med Alprolix enligt en individanpassad profylaktisk dosregim, som inleddes med 50–60 IE/kg var 7:e dag och som justerades till en maximal dos på 100 IE/kg och ett doseringsintervall på 1–2 gånger per vecka.

Medianen för genomsnittlig veckodos av Alprolix var 59 IE/kg för försökspersoner  $< 6$  år och 58 IE/kg för försökspersoner i åldern 6 till  $< 12$  år. Medianoeringsintervall var 7 dagar utan någon skillnad mellan ålderskohorterna. Medianvärdet för ABR hos barnen var 2 (kvartilgränser 0; 3).

Av de 60 blödningshändelser som observerades under studien kontrollerades 75 % med en injektion och totalt 92 % med upp till två injektioner.

Perioperativ behandling av barn och vuxna: sammanlagt utfördes och bedömdes 29 kirurgiska ingrepp hos 19 försökspersoner. Effekten av Alprolix bedömdes som god i samtliga fall.

Sammanfattningsvis har Alprolix visats ha en längre halveringstid jämfört med hittills godkända faktor IX-produkter. Effekt visades i studierna, även vid förlängt doseringsintervall.

## Säkerhet

Den säkerhet som visats är likvärdig med tidigare godkända faktor IX-produkter. Biverkningsmönstret såg ut som förväntat för en faktor IX-produkt.

### Läkemedelsverkets värdering

Den säkerhet och effekt som visats är likvärdig med tidigare godkända faktor IX-produkter, med tillägget att effekt har visats även vid ett förlängt doseringsintervall. Långtidsdata för Alprolix är ännu begränsade, och ännu finns inte några resultat från studier på behandlings-naiva patienter.

## Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

## Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på [lv.se/monografier](http://lv.se/monografier)

# Idelvion (albutrepenonakog alfa)

ATC-kod: B02BD04

Läkemedelsform, styrka: Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, 250 IE, 500 IE, 1 000 IE och 2 000 IE

Innehavare av godkännande för försäljning: CSL Behring GmbH

Datum för godkännande: 11 maj 2016

Godkännandeprocédur: Central procedur

Marknadsförs ej vid publiceringstillfället.

## Indikation, dosering

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili B (medfödd brist på faktor IX). Idelvion kan ges till alla åldersgrupper.

Doseringen är individuell, och under behandlingens gång rekommenderas mätning av faktor IX-nivåer för att anpassa dos och doseringsintervall.

## Bakgrund

Hemofili förekommer i två varianter: hemofili A (brist på faktor VIII) och hemofili B (brist på faktor IX). Hemofili drabbar nästan enbart män, då det är ett recessivt X-buret anlag. Incidensen av hemofili B är 1 på 20 000. Hemofili A är cirka fem gånger vanligare än hemofili B.

Vanliga symtom är blödning i leder, muskler och inre organ, som uppkommit spontant eller efter trauma/kirurgi. Tillförsel av faktor IX kan ge normaliserad hemostas, förutsatt att patienten inte utvecklat neutraliserande antikroppar. Sådan antikropps bildning är dock vanligare vid hemofili A än vid hemofili B.

För närvarande behandlas hemofili B med såväl plasma-deriverade som rekombinant framställda faktor IX-produkter. Faktor IX-molekylen i dessa produkter har en halveringstid som är likartad med den för nativ faktor IX (20–24 timmar). För effektiv blödningsförebyggande behandling vid svår hemofili B behövs därför tämligen frekvent administration, 2–3 gånger/vecka.

Idelvion, som är en rekombinant produkt, har modifierats för att åstadkomma en långsammare elimination och därmed möjliggöra längre administrationsintervall.

## Verkningsmekanism

Faktor IX är ett glykoprotein med en molekylmassa på cirka 68 000 Dalton. Det är en vitamin K-beroende koagulationsfaktor. Aktiverad faktor IX tillsammans med aktiverad faktor VIII, aktiverar faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och ett koagel bildas.

För att förlänga halveringstiden för faktor IX har huvudsakligen tre former av modifiering tillämpats: bindning till albumin (Idelvion), bindning till Fc-fragment från humant immunoglobulin (Alprolix) eller pegylering av faktor IX-molekylen.

## Kinetik

Idelvion är en rekombinant faktor IX, där förlängning av halveringstiden uppnås genom fusion med rekombinant albumin. Halveringstiden i plasma blir cirka 102 timmar (min 52; max 137 timmar).

## Effekt

Effekten av Idelvion har utvärderats i en öppen del av en fas II/III-studie, i vilken sammanlagt 63 manliga, tidigare behandlade patienter mellan 12 och 61 års ålder ingick. De fick Idelvion, antingen som profylax var 7:e, 10:e eller 14:e dag (40 patienter) eller som vid-behovsbehandling av blödnings-episoder. Alla försökspersoner hade svår (faktor IX-nivå < 1 %) eller måttlig (faktor IX-nivå ≤ 2 %) hemofili B. Patienter som erhöll profylaxbehandling började med 35–50 IE/kg en gång per vecka. En undergrupp av patienter bytte till förlängt behandlingsintervall (var 10:e eller var 14:e dag) med en rekommenderad dos på 75 IE/kg med individuella justeringar.

Tjugoen patienter fick fortsatt profylaxbehandling med förlängt 14-dagarsintervall under 98–575 dagar (median 386 dagar). Av dessa fick åtta patienter (38 %) minst en blödning under 14-dagarsprofylaxen, medan inga blödningsepisoder hos samma patienter skedde under profylaxbehandling en gång per vecka. Medianvärdet av årlig blödningsfrekvens (*annualised bleeding rate*, ABR) med Idelvion var 0,0 (intervall 0–6) vid 7-dagarsprofylax respektive 1,1 (intervall 0–9) vid 14-dagarsprofylax. Patienter som erhöll vid-behovsbehandling med Idelvion bytte efter 6 månader till profylaxbehandling var 7:e dag. Medianvärdet av ABR under vid-behovsbehandling var 15,4.

Av de 358 blödningsepisoderna behandlades 94 % med en enstaka injektion och totalt 99 % med en till två injektioner.

Barnstudien inkluderade 27 tidigare behandlade pojkar mellan 1 och 10 år (varav tolv var under 6 år) som fick Idelvion som profylax och för kontroll av blödningsepisoder. Alla 27 patienter fick veckovis profylaxbehandling under en medelstudietid på 13 månader. Regimen i denna studie var rFIX-FP (*fusion protein*) administrerat en gång per vecka med doseringen 50–60 IE/kg. Dosen kunde sedan ökas till som mest 75 IE/kg, och injektionsfrekvensen kunde ökas till ett maximum om två gånger per vecka. Medianen för profylaxdoserna var 47 IE/kg (kvartilgränser 40; 51) och medianen för antal infusioner per månad var 4,34 (kvartilgränser 4,25; 4,34) med små skillnader mellan åldersgrupperna. Medianvärdet för ABR var 3,1 (kvartilgränser 0,9; 5,9).

Av de 106 blödningsepisoderna behandlades majoriteten (89 %) med en enstaka injektion och totalt 97 % behandlades med en till två injektioner.

Perioperativ behandling av barn och vuxna: Från de tre studierna befanns 15 patienter, varav tre var < 12 år, vara i behov av kirurgi. Effekten av Idelvion bedömdes som god i samtliga fall.

Sammanfattningsvis sågs effekt vid profylaxbehandling (även vid dosering en gång per vecka), vid vid-behovsbehandling och perioperativt.

## Säkerhet

Den säkerhet som visats är likvärdig med tidigare godkända faktor IX-produkter. Biverkningsmönstret såg ut som förväntat för en faktor IX-produkt.

## Läkemedelsverkets värdering

Den säkerhet och effekt som visats är likvärdig med tidigare godkända faktor IX-produkter, med tillägget att effekt har visats även vid ett förlängt doseringsintervall. Långtidsdata för Idelvion är ännu begränsade, och ännu finns inte några resultat från studier på behandlingsnaiva patienter.

## Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Godkännande kan baseras på såväl publicerade som opublicerade data. Avseende studier med publicerade resultat har de utredande myndigheterna vanligen tillgång till en mer omfattande dokumentation än den publikt tillgängliga.

## Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *European Public Assessment Report* (EPAR) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på [lv.se/monografier](http://lv.se/monografier)

# Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket



TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, är den myndighet som beslutar vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska subventioneras av samhället. Besluten fattas av en nämnd som finns inom myndigheten. Nämnden består av en ordförande och tio ledamöter. Ledamöterna har tillsammans en bred medicinsk, såväl praktisk som vetenskaplig, och hälsoekonomisk kompetens. Två av ledamöterna har erfarenhet från brukargrupper.

## **Praluent (alirokumab) för behandling av högt LDL-kolesterol och blandade blodfett-rubbningar ingår i högkostnadsskyddet med begränsning**

Begränsningen innebär att Praluent endast ska ges till patienter som har haft hjärtinfarkt och trots optimal behandling med statin och ezetimib fortfarande har ett LDL-kolesterol från 4,0 mmol/l och över.

Förstahandsvalet vid behandling av högt skadligt kolesterol, så kallat LDL-kolesterol, är statiner. Praluent sänker nivån av LDL-kolesterol i blodet effektivt, men det finns ännu inga studier som visar vilken förebyggande effekt Praluent har på hjärt-kärlsjuklighet och död. TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i det underlag som företaget lämnat in. Förutom osäkerheten kring vilken effekt Praluent har på förekomsten av hjärt-kärlhändelser är det heller inte känt hur stor risken är för olika patientgrupper att drabbas av hjärt-kärlhändelser.

Det totala antalet patienter i Sverige som behandlas för högt LDL-kolesterol är mycket stort. Kostnaden för Praluent är hög. Samtidigt finns det en liten grupp patienter där kostnaden för läkemedlet är rimlig i förhållande till nyttan trots osäkerheterna. Det är därför viktigt att vården följer den snäva subventionsbegränsningen för Praluent som TLV beslutat om. Majoriteten av patienter med högt LDL-kolesterol når sina målvärden med kostomläggning och befintlig behandling med statiner och ezetimib (Ezetrol). Företaget ska senast i december 2017 redovisa uppgifter över vilka patienter som behandlats med Praluent. I uppgifterna ska det framgå om patienterna har haft hjärtinfarkt, vilken annan blodfett-sänkande behandling patienterna har, patienternas LDL-kolesterolnivå samt vilken dosering av Praluent som används. Subventionen av Praluent tidsbegränsas till och med den 31 december 2017 på grund av de stora osäkerheterna.

Beslutet gäller från den 1 februari 2017.

## **Kyleena (levonorgestrel) hormonspiral ingår i högkostnadsskyddet**

Kyleena är ett lokalt verkande preventivmedel i form av en hormonspiral. Kyleena motverkar graviditet i upp till fem år. Sedan tidigare finns hormonspiralerna Levosert, Jaydess och Mirena inom läkemedelsförmånen. I likhet med företaget anser TLV att ett relevant jämförelsealternativ till Kyleena är Jaydess, som har samma storlek och en jämförbar hormondos. TLV bedömer att även hormonspiralen Mirena, som har samma verkningstid som Kyleena, utgör ett relevant jämförelsealternativ. TLV bedömer att Kyleena har jämförbar effekt och säkerhet som både Jaydess och Mirena. TLV har därför gjort en prisjämförelse mellan produkterna som visar att kostnaden för Kyleena är lägre än kostnaden för Jaydess och densamma som för Mirena. Därmed anser TLV att nyttan av Kyleena motsvarar kostnaden för behandlingen. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Kyleena ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från den 27 januari 2017.

## **Folix (folsyra) orala droppar ingår i högkostnadsskyddet**

Folix orala droppar används vid behandling av megaloblastiska anemier med folatbrist och tillstånd där folatutnyttjandet ökar, till exempel vid graviditet och kroniska hemolytiska tillstånd, samt profylaktiskt vid läkemedelsinducerad folatbrist och profylaktiskt inför en graviditet hos kvinnor som har förhöjd risk för neuralrörsdefekter hos fostret. Folix är även godkänd för behandling av barn och ungdomar med folatbrist, megaloblastisk anemi med folatbrist och hemolytisk anemi. I läkemedelsförmånen finns den aktiva substansen folsyra sedan tidigare som tabletter i styrkorna 1 mg och 5 mg.

Läkemedelsverket har bedömt att effekt- och säkerhetsprofilen för Folix förefaller vara jämförbar med effekt och säkerhetsprofilen för tabletter som innehåller folsyra. Vid merparten av Folix användningsområden bedömer TLV att tabletter i styrkan 1 mg utgör relevant jämförelsealternativ. För några användningsområden och doser bedömer TLV att 5 mg-tabletter utgör relevant jämförelsealternativ. Det ansökta priset för Folix är detsamma som snittpriset per mg folsyratabletter,

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)

med hänsyn tagen till försäljningsvolymen för folsyratabletter i båda styrkorna under år 2016. TLV bedömer därför att det ansökta priset är kostnadsneutralt i förhållande till folsyratabletter. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Folix orala droppar ska vara subventionerade.

Beslutet gäller från den 24 februari 2017.

### **Zinbryta (daclizumab) ingår i högkostnads-skyddet med begränsning**

Zinbryta (daclizumab) används vid behandling av skovvis förlöpande multipel skleros. Subventionsbegränsningen innebär att Zinbryta endast ska ges till patienter som inte uppnått behandlingsmålen vid behandling med interferon beta-preparat, glatirameracetat, teriflunomid eller dimetylfumarat, eller vid behandling av patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros. Zinbryta är avsedd för behandling av vuxna patienter med högaktiv multipel skleros (MS) trots tidigare behandling och för behandling av patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande MS. Detta innebär att Zinbryta kommer att användas i andra linjen vid behandling av MS. TLV bedömer att Zinbryta kommer att användas i andra linjen vid behandling av skovvis förlöpande MS. TLV anser att Gilenya (fingolimod) är relevant jämförelsealternativ. Sedan augusti 2011 ingår läkemedlet Gilenya i högkostnads-skyddet, indicerat för behandling i andra linjen hos patienter med högaktiv sjukdom. Bland behandlingspreparaten i andra linjen har TLV tidigare bedömt kostnaden för Gilenya som rimlig i relation till dess nytta. TLV bedömer att det finns osäkerheter i underlaget som företaget lämnat in. Givet Zinbrytas 20 procent lägre pris i förhållande till Gilenya bedömer TLV att osäkerheterna som föreligger kan accepteras. Mot denna bakgrund beslutar TLV att Zinbryta ska vara subventionerat för behandling av patienter i andra linjen.

Beslutet gäller från den 24 februari 2017.

### **Tridepos (alendronat + kalcium/D-vitamin) ingår i högkostnadsskyddet**

Tridepos tabletter används vid behandling av osteoporos hos kvinnor som passerat klimakteriet och som har risk för kalcium- och D-vitaminbrist. Tridepos är en kombinationsförpackning som innehåller alendronat veckotabletter och kalcium/D-vitaminsubstans i styrkan 500 mg/800 IE. Alendronat tillhör läkemedelsgruppen bisfosfonater och används vid behandling av osteoporos för att minska risken

för frakturer. Vid behandling med alendronat rekommenderas även tillägg av kalcium och D-vitamin. Alendronat veckotabletter doseras en gång per vecka. Kalcium/D-vitamin doseras en gång per dag. TLV bedömer att de ingående läkemedlen i separata förpackningar utgör relevant jämförelsealternativ till Tridepos. Priset för Tridepos ligger i nivå med priset för de ingående läkemedlen i separata förpackningar. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Tridepos tabletter ska vara subventionerade.

Beslutet gäller från den 24 februari 2017.

### **Qtern (saxagliptin och dapagliflozin) ett kombinationsläkemedel för behandling av diabetes mellitus typ 2 ingår i högkostnads-skyddet med begränsad subvention**

Begränsningen innebär att Qtern 5 mg/10 mg endast är subventionerat för patienter som inte uppnått tillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med metformin eller sulfonureider samt en av produktens ingående substanser. Qtern innehåller substanserna saxagliptin och dapagliflozin och dessa ingår i högkostnadsskyddet sedan tidigare med begränsad subvention. Kostnaden för behandling med Qtern är lägre än det sammantagna priset för de ingående läkemedlen inom högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från den 24 februari 2017.

### **Originalläkemedlet Renvela (sevelamer) tabletter 800 mg 180 st utträdde ur förmånerna på företagets begäran den 1 mars 2017**

Utbytbar generika och paralleldistribuerade läkemedel finns kvar inom läkemedelsförmånerna. Om receptet på originalläkemedlet Renvela är utfärdat innan utträdesdatumet den 1 mars får apoteket byta till ett utbytbart alternativ som fortfarande ingår i förmånerna. På recept som utfärdas efter utträdesdatum måste något av de alternativ som fortfarande ingår i förmånerna förskrivas för att receptet ska kunna expedieras med förmån och för att utbyte på apotek ska kunna ske.

Besök denna sida på TLV:s webbplats för att ta del av månadsvisa sammanställningar över utträden <http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/Begärda-uttraden-ur-lakemedelsformanerna/> variant [tlv.se](http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/Begärda-uttraden-ur-lakemedelsformanerna/), Beslut, Beslut läkemedel, Begärda utträden ur läkemedelsförmånerna

### **Prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel via e-post och RSS**

Du kan prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel från TLV.

Gå in på [www.tlv.se/nyhetsmejl](http://www.tlv.se/nyhetsmejl). I en meny till vänster kan du välja att få beslut eller nyhetsbrev till din e-postadress, eller att prenumerera på nyheter via RSS. Det kostar dig ingenting och du kan självklart avsluta prenumerationen när du vill. Du kan också följa TLV på Twitter, @TLV\_nyheter.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)

# Tillfällig subvention för tidigare licensläkemedel

Den 1 april 2017 trädde ny lagstiftning och nya föreskrifter i kraft som ger Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) möjlighet att besluta om tillfällig subvention för läkemedel som tidigare sålts som licensläkemedel eller som ersätter licensläkemedel. Ett nyligen godkänt läkemedel skulle därmed kunna förskrivas inom läkemedelsförmånerna innan TLV prövat den ordinarie ansökan om pris och subvention i de fall läkemedlet ersätter ett förskrivet licensläkemedel. Subventionen kan upphöra med kort varsel och förskrivaren behöver ha en beredskap för detta.

Ett godkänt läkemedel ingår i läkemedelsförmånerna först sedan det marknadsförande företaget ansökt om pris och subvention till TLV, enligt 15 § Lag (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m., och TLV bifallit ansökan. Ett godkänt läkemedel saknar därmed subvention under den tid TLV handlägger ansökan.

Ett licensläkemedel kan ingå i läkemedelsförmånerna antingen per automatik eller efter ansökan, men när det blir godkänt för försäljning i Sverige beviljar Läkemedelsverket inte längre licens för läkemedlet. Läkemedelsverket kan även upphöra att bevilja licens för andra läkemedel än det som har blivit godkänt, om det godkända läkemedlet anses kunna ersätta ett annat läkemedel som har förskrivits på licens. Till dess att TLV fattat beslut om att det godkända läkemedlet ingår i förmånerna skulle patienter därmed kunna riskera att av ekonomiska skäl tvingas avstå från behandling.

## Tillfällig subvention under handläggningstid

Enligt den nya lagstiftningen som trädde i kraft i april 2017 kan företagen, i samband med sin ansökan om pris och subvention för det godkända läkemedlet, nu ansöka om att läkemedlet får tillfällig subvention under tiden som TLV handlägger företagets ansökan. Subventionen gäller endast för de patienter som redan behandlas med ett läkemedel som *tidigare* har sålts som licensläkemedel eller som *ersätter* ett licensläkemedel som har ingått i förmånerna. Syftet är att patienten inte ska tvingas avbryta en fungerande behandling av ekonomiska skäl. Det är förskrivarens ansvar att se till att TLV:s beslut om begränsning av den tillfälliga subventionen till en viss patientgrupp följs. TLV kan även besluta om tillfällig subvention i andra fall. Vilka läkemedel som har tillfällig subvention framgår av begränsningstexten för läkemedlet vilka återfinns i TLV:s pris- och beslutsdatabas på [www.tlv.se](http://www.tlv.se).

### Faktaruta 1. Kort om tillfällig subvention.

- Ny möjlighet att subventionera nyligen godkända läkemedel för patienter som tidigare fått läkemedlet på licens.
- Det är det marknadsförande företaget som väljer om de vill söka om tillfällig subvention.
- Läkemedlet subventioneras endast för patienter som redan behandlas med ansökt läkemedel eller med ett licensläkemedel som ersätts av detta.
- Vilka läkemedel som har tillfällig subvention framgår av begränsningstexten (se punkten ovan) i pris- och beslutsdatabasen på [www.tlv.se](http://www.tlv.se).
- Subventionen kan upphöra med kort varsel och förskrivare kan snabbt behöva sätta in annan behandling.

## Förutsättningar för tillfällig subvention

Förutsättningen för att den tillfälliga subventionen ska gälla är att det marknadsförande företaget ansöker om pris och subvention för det godkända läkemedlet hos TLV. Företaget ska i sin ansökan motivera varför läkemedlet bör få tillfällig subvention. TLV kan behöva få företagets uppgifter verifierade av Läkemedelsverket om att ett licensläkemedel (ansökt läkemedel eller annat licensläkemedel) kan ersättas av det ansökte läkemedlet. I normalfallet räknar TLV med kort handläggningstid för att fatta beslut om tillfällig subvention och på så sätt kan subventionsglappet för patienterna minimeras.

## TLV:s slutgiltiga beslut upphäver den tillfälliga subventionen

Det är viktigt att förskrivare är medvetna om att när TLV slutligen fattar beslut om pris och subvention för det godkända läkemedlet, ersätter detta beslutet om tillfällig subvention. TLV kan också besluta att den tillfälliga subventionen ska upphöra vid tidigare tillfälle. Det nya beslutet gäller från och med dagen efter det att beslutet är fattat och TLV:s beslut om tillfällig subvention upphör därmed.

## Beslut om tillfällig subvention kan upphöra omgående

Beslut om tillfällig subvention kan upphöra omgående. Detta kan inträffa när TLV avslår en ansökan, begränsar subventionen till en viss patientgrupp som den aktuella patienten inte tillhör eller avskriver beslutet om tillfällig subvention. För att inte patienten eller landstingen ska drabbas av kostnader behöver därför förskrivare ha beredskap för att vid behov sätta över patienter på annan behandling som ingår i läkemedelsförmånerna, se faktaruta 1.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: [registrator@tlv.se](mailto:registrator@tlv.se)



Blanketten skickas till:

Läkemedelsverket  
Enheten för läkemedelssäkerhet  
Biverkningsgruppen  
Box 26  
751 03 Uppsala

vx: 018-174600

## Biverkningsrapport från sjukvården

För rapportering av biverkningar som har uppkommit vid behandling med läkemedel och/eller växtbaserade läkemedel eller om biverkningarna uppkommit på grund av medicineringsfel, missbruk, exponering i arbetet eller användning vid sidan av de villkor som angivits i produktinformationen (SPC)

OBS! Patienter/konsumenter ska rapportera biverkningar via e-tjänst eller annan blankett, se [www.lakemedelsverket.se/biverkningar](http://www.lakemedelsverket.se/biverkningar)

Alla uppgifter i rapporten behandlas med full sekretess

Rapportör		
Rapportörens namn		Datum
Titel		
Sjukvårdsinrättning/Aptek	Klinik/avdelning/enhet	
Adress	Postnummer	Ort
Telefon	E-postadress	

Patient och biverkning	
Patientens namn	
Personnummer	Kön <input type="checkbox"/> Man <input type="checkbox"/> Kvinna
Biverkningens diagnos	
Datum då biverkningen uppträdde	Om patienten är gravid, ange när i graviditeten preparatet gavs
Grundsjukdom	
Beskrivning av det inträffade (eller kopia av epikris inklusive labdata)	

Förlopp	Allvarlighetsgrad
<input type="checkbox"/> Tillfrisknat utan men <input type="checkbox"/> Ännu ej tillfrisknat <input type="checkbox"/> Återställd med funktionsnedsättning <input type="checkbox"/> Patienten avled Datum: Orsak <input type="checkbox"/> Okänt	<input type="checkbox"/> Dödsfall <input type="checkbox"/> Livshotande <input type="checkbox"/> Sjukhusinläggning eller förlängd sådan <input type="checkbox"/> Bestående funktionsnedsättning <input type="checkbox"/> Missbildning <input type="checkbox"/> Övrig medicinsk viktig händelse <input type="checkbox"/> Inget av ovanstående

Upphörde reaktionen vid utsättning?	Återkom reaktionen vid insättning?
<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Ej utsatt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Ej återinsatt
Tidigare läkemedelsreaktioner	

Misstänkt läkemedel/preparat (för vacciner och biologiska lm även batchnr.)	Admin. väg	Läkemedelsform		Dosering	Behandlingens varaktighet		Indikation (om annan än grundsjukdom)
		Form	Styrka		Fr.o.m.	T.o.m.	

**Övriga läkemedel/preparat**
☐ Inga andra läkemedel/preparat


**Bilagor**

- ☐ Journalanteckning
- ☐ Epikris
- ☐ Lablista
- ☐ Läkemedelslista

## Tidigare nummer

### 1: 2017

Tema:

**Antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer- behandlingsrekommendation**

Monografier:

**Cosentyx (sekukinumab)**

Information från Läkemedelsverket 2017;28(1)

### 6: 2016

Tema:

**Läkemedelsbehandling av depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna**

Monografier:

**Oktenidindihydroklorid/Fenoxietanol FGK (oktenidindihydroklorid/Fenoxietanol)**  
**Zavicefta (ceftazidim/avibaktam)**

Information från Läkemedelsverket 2016;27(6)

### Supplement: 2016

Tema:

**Dosering av antibiotika till hund**

Information från Läkemedelsverket 2016;27(supplement)

### 5: 2016

Tema:

**Läkemedelsinformation**

Monografier:

**Briviact (brivaracetam)**  
**Episalvan (extrakt från björkbark motsvarande 0,5–1,0 g björkbark)**  
**Soolantra (ivermektin)**  
**Zurampic (lesinurad)**  
**Betahistin 2care4 (betahistindihydroklorid)**  
**Vertisan (betahistindihydroklorid)**

Information från Läkemedelsverket 2016;27(5)

### 4: 2016

Tema:

**Neuroleptika vid vissa barnpsykiatriska tillstånd hos barn och ungdomar**

Monografier:

**Entresto (sakubitril/valsartan)**  
**Gardasil 9 (vaccin mot humant papillomvirus [typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] [rekombinant, adsorberat])**

Information från Läkemedelsverket 2016;27(4)

### 3: 2016

Tema:

**Läkemedelsbehandling av gikt**

Monografier:

**Cresemba (isavuconazol)**  
**Intuniv (guanfacinhydroklorid)**  
**Invicorp (aviptadil och fentolaminmesilat)**  
**Praxbind (idarucizumab)**  
**Kalydeco (ivakaftor)**  
**Orkambi (lumakaftor/ivakaftor)**

Information från Läkemedelsverket 2016;27(3)



**LÄKEMEDELSVERKET**  
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • direct  
• efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • informa  
• inspection laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical dev  
• narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific • standardise  
• transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialo  
• directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopat  
• information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcoti