

Information från Läkemedelsverket

Årgång 28 • nummer 3 • juni 2017

sid 23

Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna – behandlingsrekommendation

Långvarig smärta är vanligt hos både barn och vuxna och kan ha stor påverkan på den drabbades livskvalitet. I denna behandlingsrekommendation beskrivs en övergripande strategi för läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos vuxna och hos barn och ungdomar, som en del av en multimodal behandlingsstrategi. Den tar också upp läkemedelsbehandlingen av några utvalda smärttillstånd som är vanliga orsaker till att patienter söker hjälp från sjukvården.

sid 12

Rapport från Patient- och konsumentrådets första möte

Representanter från Läkemedelsverket och ledamöter från ett brett urval av patient- och konsumentorganisationer i Sverige har samlats för ett första rådsmöte. Ledamöterna fick möjlighet att ställa frågor och generaldirektören med flera berättade om myndighetens uppdrag. Man samtalade också om formerna för samverkan. Frågan hur man kan förbättra informationen om generiskt utbyte diskuterades utifrån ett regeringsuppdrag, och ledamöternas svar beaktades i den nu inlämnade slutrapporten.

sid 4

Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen 2016

Det har i mer än tjugo år funnits möjlighet att rapportera läkemedelsbiverkningar hos djur till Läkemedelsverket. Rapporteringen har visat en ökande trend och förra året inkom 616 rapporter om misstänkta biverkningar av veterinära läkemedel. De flesta rapporterna rör hund och därefter följer katt, häst, nöt, svin, kanin och får. I artikeln redogörs för läkemedelsbiverkningarna hos de olika djurslagen och även negativa reaktioner som rapporterats hos personer som kommit i kontakt med läkemedlen i samband med att de behandlat djur.

sid 58

Läkemedelsmonografier

Belkyra (deoxicholsyra)
Opdivo (nivolumab)
Pexion (imepitoin)
Wakix (pitolisant)

sid 71

TLV informerar

Behandlingsrekommendation, Brexit och egenvård

Att drabbas av återkommande eller långvarig smärta har en stor och negativ påverkan för många människor. En andel så stor som cirka 40 procent av den vuxna befolkningen och 5–10 procent av alla barn och ungdomar har långvarig smärta i någon grad. Smärtdiagnos är en av de vanligaste orsakerna för en patient att besöka primärvården.

Läkemedelsverkets senaste behandlingsrekommendationer inom området behandling vid långvarig smärta publicerades 2007 för neuropatisk smärta och för opioder vid långvarig smärta 2002. I det här numret av Information från Läkemedelsverket publiceras nya behandlingsrekommendationer för både barn och vuxna med långvarig eller återkommande smärta.

Vad är vad i egenvårdshyllan?

Många kan känna en osäkerhet kring vad som är vad i egenvårdshyllan. Hur svarar man på ett enkelt sätt på frågor från patienten om skillnaden mellan vad som är ett receptfritt läkemedel, ett naturläkemedel och ett växtbaserat läkemedel? Hur definieras vad som är en medicinteknisk produkt och vad utmärker ett traditionellt växtbaserat läkemedel? Vad innebär det att det står kosttillskott på förpackningen? Längre fram i tidskriften hittar du en användbar snabbguide till vad som är vad i egenvårdshyllan.

Veterinära biverkningsrapporter

I över 20 år har det varit möjligt att rapportera läkemedelsbiverkningar hos djur. Rapporteringen görs främst av veterinärer, men även av djurägare och personer som på andra sätt hanterar djur. I detta nummer finns en sammanfattande beskrivning av de biverkningar som rapporterades under 2016.

Brexit

Läkemedelsverket står tillsammans med sina europeiska systemmyndigheter inför en utmaning. Bakgrunden är att Storbritannien genom att aktivera artikel 50 påbörjat processen att lämna EU. Den brittiska läkemedelsmyndighetens roll inom det täta europeiska samarbetet på läkemedelsområdet kan inte överskattas.

Mycket av den mediala diskussionen har handlat om var EMA, som idag ligger i London, ska ligga efter Brexit. Det är förstås en viktig fråga, men minst lika viktig är frågan om vem som ska hantera alla de ärenden som fram tills nu sköts av britterna.

På EU-nivå pågår diskussioner om hur medlemsstaterna ska möta den nya situationen. Men även nationellt på Läkemedelsverket pågår ett arbete för att lösa frågan och då handlar det framför allt om att öka kapaciteten på kort och lång sikt. Arbetet sker i dialog med Socialdepartementet.

De formella förhandlingarna mellan Storbritannien och resterande EU har, när den här texten skrivs, ännu inte inletts. Hur förhandlingarna kommer att falla ut i frågan om samarbete på läkemedelsområdet, som är en av många sakfrågor som ska förhandlas, är förstås omöjligt att veta. Men det är bra att arbetet har påbörjats med att minimera de negativa effekterna av Brexit på läkemedelsområdet och att hitta långsiktiga mer effektiva samarbetsformer. Målet är att garantera ett fungerande regulatoriskt system och i förlängningen patientsäkerheten.



Fotograf: Helena Möhlin

Catarina Andersson Forsman

Generaldirektör

Catarina.Andersson.Forsman@mpa.se

Glad sommar!

Catarina Andersson Forsman



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

Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2016	4
Nyhetsbrev från Läkemedelsverket	10
Biverkningsrapportering för humanläkemedel 2016.....	11
Uppskattat första möte för Läkemedelsverkets nybildade Patient- och konsumentråd.....	12
Rättelse och förtydliganden i behandlingsrekommendationen "Antikoagulantibehandling vid förmaksflimmer"	15
Snabbguide till apotekets egenvårdshylla	16
Indragning av ytterligare EpiPen och EpiPen Jr adrenalinpennor.....	16
Risk för att hjul lossnar på rollator Dolomite Futura.....	17
Restsituation för piperacillin/tazobactam 4 g/0,5 g	17
Ny granskning av valproatanvändning under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder	18
Sommarfrågor och vaccinationer – hitta samlad information och tips på lv.se	18
Kosmetika till barn brister i märkning och varningstexter	19
PRAC bedömer att det inte finns övertygande evidens för skillnader i antikroppsutveckling mellan olika klasser av faktor VIII-läkemedel	19
Tillfällig återkallelse av godkännanden för försäljning för läkemedel på grund av otillförlitliga studier vid Micro Therapeutic Research Labs	20
Aktuella möten och konferenser	21
Läkemedelsverkets expertmöten 2017–2018	21
Uppdaterade kapitel i Läkemedelsboken	21

Frågor till Läkemedelsverket

Frågor till Läkemedelsverket	22
------------------------------------	----

Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna

– Inledning.....	23
– Behandlingsrekommendation, barn och ungdomar.....	25
– Behandlingsrekommendation, vuxna	31
– Bakgrundsdokumentation, sammanfattningar	54

Långvarig smärta hos barn och ungdomar – inledning och övergripande behandlingsstrategier	54
Frekvent och kronisk huvudvärk hos barn och ungdomar	54

Behandling av funktionella buksmärter hos barn och ungdomar	54
Kronisk muskuloskeletal smärta hos barn och ungdomar	55
Generaliserad smärta och CRPS hos barn och ungdomar	55
Långvarig postoperativ smärta hos barn och ungdomar	55
Långvarig smärta – avgränsning, definitioner och övergripande behandlingsstrategier	55
Långvarig smärta i ett primärvårdsperspektiv	56
Behandling av långvarig smärta med icke-opioider	56
Opioidbehandling vid långvarig smärta – etiska överväganden och rekommendationer	56
Generaliserad smärta och fibromyalgi.....	56
Långvarig ryggsmärta.....	57
Långvarig smärta efter kirurgi, neuropatisk smärta, CRPS	57

Läkemedelsmonografier

Belkyra (deoxicholsyra).....	58
Opdivo (nivolumab).....	61
Wakix (pitolisant).....	64
Pexion (imepitoin).....	68

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket informerar

TLV informerar	71
----------------------	----

Biverkningsblanketter

Informationsblad om patientsäkerhet för medicintekniska produkter	73
Anmälan om negativa händelser och tillbud med medicintekniska produkter	74
Uppgift om biverkningar hos djur	77
Biverkningsrapport från sjukvården	78

Tidigare utgivna nummer

Tidigare utgivna nummer	80
-------------------------------	----

Nyheter och rapporter

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

Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen under 2016

Under 2016 kom 616 rapporter om misstänkta biverkningar av läkemedel till djur in till Läkemedelsverket. Här beskrivs biverkningar som rapporterats hos olika djurslag, både produktionsdjur och sällskapsdjur, och även negativa reaktioner hos människor som kommit i kontakt med läkemedel i samband med behandling av djur. I många fall diskuteras även mekanismerna bakom biverkningsreaktionerna.

Bakgrund

Det har i mer än tjuo år funnits möjlighet att rapportera läkemedelsbiverkningar hos djur till Läkemedelsverket. Rapporteringen görs främst av veterinärer, men även djurägare och andra personer som har hand om djur har denna möjlighet. På Läkemedelsverket görs kontinuerligt en analys av de inkomna rapporterna och sammanställningar publiceras på Läkemedelsverkets webbplats, lv.se/biverkningsrapporter, och i Svensk Veterinärtidning, svf.se/tidningen. Sedan flera år tillbaka sker även en vidarerapportering av de svenska biverkningsrapporterna till den europeiska läkemedelsmyndigheten i London (*European Medicines Agency*, EMA). Biverkningarna från de olika EU-länderna läggs in i den databas (*EudraVigilance Veterinary*, EVVet) som finns vid EMA och de analyseras och diskuteras sedan regelbundet av en arbetsgrupp (*Veterinary Pharmacovigilance Working Party*) med medlemmar från de olika EU-länderna, som arbetar med dessa frågor. Sammanställningen av ett stort antal biverkningsrapporter i EVVet-databasen ger ökade möjligheter att upptäcka nya biverkningar samt att få en överblick av de biverkningsproblem som kan vara förenade med den veterinärmedicinska läkemedelsanvändningen. EMA publicerar årligen sammanställningar av de biverkningar hos djur som rapporterats för de läkemedel som är godkända i alla EU-länder (centralt godkända läkemedel). Sammanställningen för 2016 (*Veterinary pharmacovigilance 2016*, Public bulletin) återfinns på EMA:s webbplats, www.ema.europa.eu.

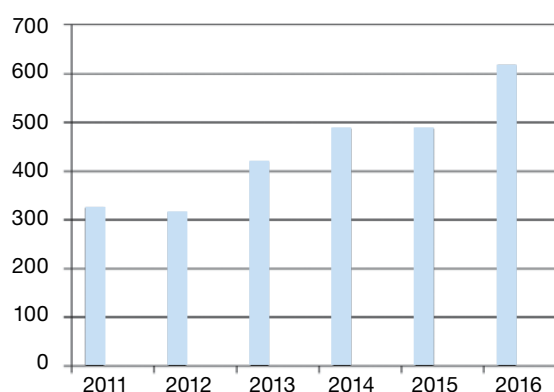
Rapporterade läkemedelsbiverkningar hos djur under 2016

Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen har visat en ökande trend och 2016 inkom till Läkemedelsverket 616 rapporter om misstänkta biverkningar av läkemedel till djur (Figur 1).

I Tabell I anges hur biverkningarna fördelas på djurslag och läkemedelsgrupper (läkemedlen har grupperats enligt ATCvet-systemet). Det framgår att de flesta rapporterna rör hund och därefter följer katt, häst och nöt. För sällskapsdjur är det oftast ett djur i varje biverkningsrapport, medan en biverkningsrapport för produktionsdjur ofta innefattar flera djur.

I denna artikel redogörs endast för en del av de biverkningsrapporter hos djur som anmälts under 2016. De biverkningar som tagits med i sammanställningen är sådana som är frekvent förekommande, som är allvarliga samt som av andra skäl bedömts vara intressanta att diskutera.

Figur 1. Antal biverkningsrapporter för veterinärmedicinska läkemedel skickade till Läkemedelsverket 2011–2016.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lakemedelsverket.se

Tabell I. Rapporterade läkemedelsbiverkningar hos djur 2016, grupperade enligt ATCvet-systemet.

ATCvet-grupp	Häst	Nöt	Får	Svin	Hund	Katt	Kanin	Männ- iska	Summa
QA Matsmältningsorganen					1				1
QC Hjärta och kretslopp					4	4			8
QD Hud					3				3
QG Urin- och könsorgan		1		4	7	2			14
QH Hormoner	1				9	8			18
QI Immunologiska medel	34	11	1	6	123	59	7	1	242
QJ Infektionssjukdomar	12	4		1	4	4			25
QL Immunsystemet					10	1			11
QM Rörelseapparaten	18	1			38	11			68
QN Nervsystemet	23	3			20	8		1	55
QP Antiparasitära medel	1	4	1		140	15		4	165
QR Andningsorganen					1				1
QS Ögon och öron					5				5
Summa	89	24	2	11	365	112	7	6	616

Häst

Immunologiska medel

Liksom tidigare år hör reaktioner efter vaccinationer (ATCvet-grupp QI) till de biverkningar som rapporterats oftast hos häst under 2016. Biverkningar har rapporterats hos hästar som vaccinerats mot hästinfluensa, tetanus, botulism, virusabort och mjältbrand. I de flesta fallen sågs nedsatt allmäntillstånd och feber, oftast i kombination med lokala reaktioner på injektionsplatserna (ömheter och svullnader som i några fall utvecklades till bölder) samt stelhet och ovilja att röra sig och att äta, särskilt från marken. Det finns ett par rapporter om lokala svullnader på injektionsplatserna hos hästar som vaccinerats mot mjältbrand. Hästarnas allmäntillstånd har inte påverkats. Vaccineringarna föranleddes av det utbrott av mjältbrand som sommaren 2016 inträffade i området kring Omberg i Östergötland då totalt tio nötkreatur, ett får, en häst och tre älgar insjuknade och dog. I samband med detta vaccinerades drygt 3 000 djur, de flesta nötkreatur men även en del får och några hästar.

Vaccinationsbiverkningar är oftast immunmedierade reaktioner orsakade av vaccinantigenet eller av någon annan vaccinkomponent, såsom adjuvans eller konserveringsmedel.

Infektionssjukdomar

Det finns sju rapporter om hästar som reagerade akut efter intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain (penicillinchock) (ATCvet-grupp QJ). Penicillinchock hos häst är ett välkänt fenomen. Hästarna reagerar i nära anslutning till injektionerna med symtom såsom avsaknad av koordination, vingslappighet och tecken på att de är upprörda eller skrämde. De återhämtar sig som regel inom cirka 30 minuter. Troligen orsakas de flesta fallen av penicillinchock av prokain, som efter injektio-

nen spjälkas loss från bensylpenicillin. Experimentella studier har visat att då prokain ges till häst i doser motsvarande dem som ges vid injektion av bensylpenicillinprokain, erhålls CNS-effekter som liknar dem som ses vid penicillinchock. Det är även möjligt att penicillinchock (men mera sällan) kan bero på en anafylaktisk allergireaktion. Sådana reaktioner kan i sällsynta fall även ses efter intravenösa injektioner av vattenlösliga kalium- eller natriumsalter av bensylpenicillin. Bensylpenicillin innehåller en β -laktamenhet och har, liksom ett par metaboliter, affinitet för proteiner och kan bilda komplex (konjugat) som kan ge en immunisering och framkalla en anafylaktisk chock.

”Penicillinchock hos häst är ett välkänt fenomen”

Rörelseapparaten

Det finns 17 biverkningsrapporter för hästar som fått NSAID oralt eller intravenöst (ATCvet-grupp QM). De aktuella substanserna är meloxicam, flunixin och fenylobutazon. Av de hästar som finns med i biverkningsrapporteringen har de flesta behandlats med NSAID på grund av fäng. Exempel på andra indikationer är hälta, muskelinflammation och postoperativ smärtlindring.

Den gemensamma verkningsmekanismen för NSAID är att preparaten hämmar cyklooxygenas (COX-1 och COX-2), som är aktivt i bildningen av prostaglandiner från arakidon-syra. Vid inflammationer bildas och frigörs prostaglandiner som, tillsammans med bland annat histamin och bradykinin, ger effekter på kärl och nociceptiva receptorer. Detta leder till vasodilatation, ökad kärlpermeabilitet och smärta.

Genom COX-hämningen minskar bildningen av prostaglandiner och man får en antiinflammatorisk och analgetisk effekt.

Hämningen av prostaglandinsyntesen ligger också bakom de flesta biverkningar som NSAID kan ge. Hos häst är de vanligaste biverkningarna av NSAID skador på slemhinnan i mag-tarmkanalen och njurskador. Vid intravenös tillförsel av NSAID till häst kan man även få akuta överkänslighetsreaktioner.

Beträffande de gastrointestinala biverkningarna: Hos hästar kan skador förekomma i slemhinnan längs hela mag-tarmkanalen och även i munnen och matstrupen. Det är dock vanligast att skador ses i kolon, mage och duodenum. I mag-tarmslemhinnan är COX-1 ansvarigt för syntesen av prostaglandiner, som ger en hämning av syrasekretion och en ökning av mukusproduktion och därigenom skyddar slemhinnan. När denna effekt störs genom inverkan av NSAID kan inte normal slemhinnefunktion uppehållas. Inflammation och ulceration i tarmväggen gör att stora mängder vätska och proteiner utsöndras, samtidigt som man får ett reducerat upptag av elektrolyter och näringsämnen. Huvudsymtommet är oftast diarré, följt av letargi och feber. Proteinförlusten kan leda till subkutana ödem, framför allt under buken. I en del fall kan avföringen vara normal och de andra symtomen överväga.

Beträffande njurskadorna: I njurarna har NSAID under normala förhållanden relativt liten effekt. Om blodflödet genom njurarna är nedsatt (till exempel om hästen är dehydrerad) erhålls emellertid en ökad syntes av vasodilaterande prostaglandiner. Ger man i sådana fall NSAID hämmas bildningen av de vasodilaterande prostaglandinerna och man får en vasokonstriktion, som kan ge njurskador. NSAID ger således främst njurskador om det renala blodflödet är sänkt.

Beträffande de akuta överkänslighetsreaktionerna: Det finns två rapporter för hästar som reagerat med akuta chockreaktioner efter intravenös behandling med NSAID. En av hästarna hade fått flunixin, den andra hästen meloxicam. För flunixin finns tidigare i Sverige ett stort antal sådana biverkningsrapporter och det finns även några rapporter för meloxicam. Det anges i den av FDA (*Food and Drug Administration*) godkända produktbeskrivningen för flunixin, som sammanställdes då preparatet först introducerades på marknaden, att anafylaxilika reaktioner, som kan vara fatala, observerats hos häst, främst vid intravenös tillförsel. Det är inte känt vad som orsakar reaktionerna.

Nervsystemet

Det finns åtta biverkningsrapporter för hästar i samband med sedering och analgesi. Aktuella preparat är alfa-2-receptoragonister (såsom detomidin), opioider (såsom butofanol) och fentiazinderivat (såsom acepromazin). Exempel på reaktioner är att hästarna blivit kraftigare sederade än väntat, blivit okontakthästar, ramlat omkull och fått kramper. Det finns två

rapporter för hästar, som vid eutanasi fick ett preparat som innehåller en kombination av sekobarbital (en barbiturat) och cinkokain (ett lokalanestetikum), där de rekommenderade doserna var otillräckliga för att ge en snabb avlivning. Bristande effekter kan i sällsynta fall förekomma vid farmakologisk avlivning av häst. Orsaken till detta är oklar. Avlivning av hästar är en krävande uppgift och tillgängliga metoder har både fördelar och nackdelar. Vid eutanasi av häst bör alltid alternativa avlivningsmetoder finnas till hands.

”Den veterinärmedicinska biverkningsrapporteringen har visat en ökande trend”

Nöt

Immunologiska medel

Det finns fyra rapporter där det meddelats att kalvar fått bölder på injektionsplatserna efter vaccinationer mot ringorm med ett vaccin som innehåller försvagade mikrokondier av *Trichophyton verrucosum* (Trichoben vet.). Djuren drabbades cirka en månad efter injektionerna. Bölderna gav inte någon allmänpåverkan. Även 2014 och 2015 rapporterades bölder hos kalvar efter vaccinationer med Trichoben vet. Orsaken till bölderna är oklar. Det anges i produktresumén för Trichoben vet. att det i sällsynta fall på injektionsstället kan förekomma bölder upp till 20 cm i diameter.

Det finns fyra rapporter där det meddelas att kalvar som vaccinerades med Bovilis Ringvac vet., som är ett annat vaccin mot ringorm, efter cirka 30 minuter–2 timmar drabbades av akuta anafylaktiska reaktioner och dog. Det finns i den tidigare biverkningsrapporteringen flera meddelanden om akuta reaktioner och dödsfall hos kalvar som vaccinerats mot ringorm. Eftersom ett mycket stort antal kalvar vaccineras årligen mot ringorm i Sverige blir den rapporterade incidensen för biverkningarna låg (baserat på antalet anmälda rapporter). Reaktionerna antas ha en allergisk genes, men det är oklart varför enstaka djur reagerar med en så allvarlig akut anafylaxi.

Infektionssjukdomar

Det finns två rapporter där kor efter intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain reagerat akut, med symptom såsom ataxi, hypersalivation, kolik, cirkulationspåverkan och tecken på kraftig oro. Bensylpenicillinprokain kan hos nöt, liksom hos häst men mera sällan, framkalla akuta anafylaktiska reaktioner. De tänkbare mekanismerna är desamma som hos häst, det vill säga toxicitet av prokain, som frisatts från bensylpenicillinprokainet, eller en anafylaktisk allergireaktion, troligen riktad mot bensylpenicillindelen av preparatet.



Foto: Anna Bergqvist, Uppsala

Får

För får finns en rapport för ett polyvalent klostridievaccin, som innehåller klostridieantigener mot bland annat *Clostridium perfringens* typ D (gasbrand) och *Clostridium tetani* (tetanus). Det meddelas i rapporten att flera lamm till de vaccinerade tackorna dog vid 1–2 månaders ålder. Det fanns en misstanke att lammen drabbats av klostridieinfektioner men inga undersökningar gjordes för att verifiera denna misstanke.

Svin

Vaccinationer mot galtlukt

Det finns två rapporter om biverkningar hos grisar i besättningar där man vaccinerar grisar mot galtlukt med ett vaccin som innehåller en syntetisk peptidanalogue av GnRF (gonadotropinfrisättande faktor), konjugerad med en difteritoxoid (Improvac). Okastrerade hanggrisar vaccineras från åtta veckors ålder med två doser med minst fyra veckors mellanrum. I båda rapporterna meddelas att några grisar reagerade med symtom på chock några minuter efter vaccinationerna. Det anges i produktresumén för preparatet att det i mycket sällsynta fall kan förekomma anafylaktiska reaktioner (inklusive enstaka dödsfall).

Vaccinationer mot infektionssjukdomar

I rapporteringen finns grisar som vaccinerats med olika vacciner. En rapport rör smågrisar (16–21 dagar) som vaccinerades med ett vaccin mot circovirus typ 2, som orsakar *post weaning multisystemic wasting syndrome* (PMWS) och ett vaccin mot mykoplasma (*Mycoplasma hyopneumoniae*), som orsakar *swine enzootic pneumonia* (SEP; ”grishosta”). En rapport rör grisar (cirka 12 veckor; 30 kg) som vaccinerades med ett vaccin mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, som orsakar elakartad lungsjuka hos svin. Två rapporter rör suggor som vaccinerades mot rödsjuka och sjukdom orsakad av parvovirusinfektion. Alla vaccinationerna gjordes i besättningar med många djur.

För suggorna rapporterades att några djur fick rödsjuka trots att de vaccinerats mot denna sjukdom. Utebliven skyddseffekt vid vaccinationer kan ha olika orsaker. Ibland kan således vaccinationer ge en försämrad skyddseffekt på grund av den variation i immunsvaret som normalt finns i en djurpopulation. Nedsatt immunsvaret orsakad av infektion, stress eller undernäring är andra möjligheter till en försämrad skyddseffekt. I besättningen med smågrisar som vaccinerades mot PMWS och SEP reagerade några grisar med kräkningar, skakningar och kramp och ett par grisar dog. Bland de grisar som vaccinerades mot *A. pleuropneumoniae* reagerade några grisar med nedsatt allmäntillstånd och hög feber.

Hund

Immunologiska medel

Under 2016 anmäldes till Läkemedelsverket 365 rapporter rörande biverkningar hos hund. Av dessa utgjorde 123 rapporter vaccinationsbiverkningar. De basvacciner som finns för hund inkluderar vacciner mot valpsjuka, infektiös hepatit (HCC, *hepatitis contagiosa canis*) och parvovirusinfektion. Till detta kommer vacciner mot kennelhosta (vaccin mot parainfluensavirus eller kombinationsvaccin mot parainfluensavirus och *Bordetella bronchiseptica*-bakterier), rabies, borrelios, herpesvirusinfektion, leptospiros och leishmania. Alla vacciner utom kombinationsvaccinet mot kennelhosta ges subkutant. Det senare vaccinet ges intranasalt.

För de olika vacciner som ges subkutant ses liknande spektra av symtom. Hundarna får som regel ett nedsatt allmäntillstånd och ibland även feber. De reaktioner som ses i övrigt består av lokala reaktioner på injektionsplatserna, svullnad kring nosen och runt ögon och öron, klåda i olika delar av kroppen, kräkningar, urtikaria, diarré och ataxi. I en del fall kan reaktionerna bli mycket allvarliga och dödsfall förekommer. Det antas att reaktionerna oftast har en allergisk genes. Antigenet som framkallar biverkningarna kan vara någon av de aktiva vaccinkomponenterna eller någon annan komponent som ingår i vaccinet. För det vaccin mot kennelhosta som ges intranasalt ses biverkningar främst från de övre luftvägarna i form av hosta, nysningar och rosslingar. Dessa biverkningar är som regel relativt lindriga. Biverkningar för vaccinet mot borrelior rör främst lokala reaktioner på injektionsställena.

Ett brett spektrum av hundraser finns med i biverkningsrapporteringen, men de sammanställningar som gjorts indikerar att det finns en överrepresentation för små hundraser. Det är möjligt att det dessutom kan finnas en genetisk predisposition hos en del hundraser, såsom chihuahua.

Antiparasitära medel

Fluralaner och afoxalaner

Det finns 89 rapporter för hundar som fått tuggtablettor (Bravecto) där den aktiva substansen är fluralaner (tillhör substansgruppen isoxazoliner), som är ett systemiskt verkande medel mot loppor och fästingar. Fluralaner verkar som en antagonist till GABA- och glutamatreglerade klorid-

jonkanaler i parasiternas neuron, medan mammala GABA-reglerade kloridjonkanaler inte påverkas. I de flesta rapporterna meddelas att hundarna reagerat med diarré, som kunde vara vattnig eller slemmig och i något fall blodig, samt inappetens (ovilja att äta) och kräkningar, som kunde vara intensiva. Symtomen kom oftast kort tid efter tillförseln (upp till ett dygn) men ibland efter en längre tidsperiod och de varade som regel ett par dagar, varefter hundarna återhämtade sig. Det anges i produktresumén för fluralaner att det kan förekomma milda och övergående gastrointestinala reaktioner såsom diarré, kräkning, aptitlöshet och dreglande. Försäljningen av fluralaner är mycket stor och tillgänglig information indikerar att trots det avsevärda antalet biverkningsrapporter är biverkningsincidensen låg.

”Hos däggdjur begränsar blod-hjärnbarriären upptaget av de makrocycliska laktonerna i CNS”

Det finns tretton biverkningsrapporter för ett preparat där den aktiva substansen är afoxalaner (NEXGARD tabletter), som liksom fluralaner, tillhör substansgruppen isoxazoliner. De flesta rapporterna rör hundar som reagerat med kräkningar och diarré. Det finns även flera rapporter där hundarna reagerat med tecken på allergi (hudrodnad, svullnad i huvudet, klåda).

Pyretroider

Det finns tolv biverkningsrapporter för hundar som reagerat på halsband som innehåller pyretroider. Nio rapporter rör hundar som reagerat på ett halsband som innehåller deltametrin (Scalibor vet.); tre rapporter rör hundar som reagerat på ett halsband som innehåller flumetrin och även imidakloprid som aktiva komponenter (Seresto vet.). En del av hundarna reagerade med neurologiska symtom såsom oro, beteendeförändringar och ataxi. Andra hundar reagerade med symtom såsom kräkningar, diarré och klåda på huvudet samt lokala reaktioner på platsen för halsbanden (eksem, klåda, alopeci). Då halsbanden togs av upphörde symtomen snabbt.

Pyretroiderna används hos husdjur för att bekämpa artropoder (fästingar, loppor, löss, knott, myggor). Pyretroiderna verkar hos artropoder genom att öppna spänningsberoende natriumjonkanaler i nerver, vilket leder till neuronal membranpolarisation. Det är troligt att de hundar som har fått neurologiska biverkningar har fått en så stor hudabsorption av pyretroiderna att systemeffekter erhöles. Mekanismerna för dessa effekter kan vara liknande dem som föreligger hos artropoderna. Hudlesionerna kan antas ha en allergisk genes. Imidakloprid (som ingår i Seresto vet. tillsammans med flumetrin) har en affinitet för specifika kolinerga nikotinreceptorer som finns hos parasiter men saknas hos däggdjur, hos vilka substansen har en mycket god säkerhetsmarginal.

Makrocycliska laktoner

Det finns 15 biverkningsrapporter för hundar som fått preparat som innehåller makrocycliska laktoner, som är verksamma både mot rundmaskar (nematoder) och ektoparasiter (artropoder) och därför kallas endektocider. Tolv av rapporterna rör biverkningar hos hundar som behandlats med selamektin (Stronghold spot-on); en rapport rör en hund som behandlats med milbemycin (Interceptor tabletter) och två rapporter rör hundar som behandlats med milbemycin + prazikvantel (Milbemax vet. tabletter). De flesta hundarna reagerade med neurologiska symtom såsom nedstämdhet, vinglighet, ataxi och kramper. Hos ett par hundar som fått spot-on-lösningen sågs lokala reaktioner på applikationsplatsen (alopeci, eksem, sår).

Selamektin och milbemycin är makrocycliska laktoner, som verkar som agonister till glutamatreglerade inhibitoriska kloridjonkanaler i nerver hos parasiterna. Hos däggdjur begränsar blod-hjärnbarriären upptaget av de makrocycliska laktonerna i CNS. I de fall där hundar reagerar med neuronala symtom antar man att det har tagits upp så mycket av substanserna över blod-hjärnbarriären att detta framkallat en agonistisk effekt på de inhibitoriska GABA-reglerade kloridjonkanaler som finns i hjärnan hos däggdjur. Prazikvantel (som ingår i Milbemax vet. tillsammans med milbemycin) är huvudsakligen verksamt mot bandmask. Prazikvantel ändrar kalciumpermeabiliteten över parasiternas tegment och har generellt en låg toxicitet hos däggdjur.

”2016 inkom till Läke-medelsverket 616 rapporter om misstänkta biverkningar av läkemedel till djur”

Rörelseapparaten

Alla rapporter som finns inom ATCvet-grupp QM rör NSAID-preparat. De NSAID som finns med i rapporteringen är meloxicam (24 rapporter), karpfen (5 rapporter), firocoxib (5 rapporter), robenacoxib (2 rapporter), cimicoxib (2 rapporter) och pentosanpolysulfat (1 rapport). Hos de flesta hundar sågs kräkningar och diarréer, som i många fall var blodblandade. Hundarna återhämtade sig som regel, ofta efter intensivbehandling, men fem av hundarna dog eller avlivades.

Hundar kan vara mycket känsliga för de negativa effekter som NSAID kan ge. Skador på mag-tarmslemhinnan är därvid de vanligaste biverkningarna. Som nämnts tidigare kan denna biverkan härledas till en hämning av cyklooxygenas (COX), som är den primära verkningsmekanismen för dessa substanser. Denna mekanism kan således vid sidan av de farmakologiska (positiva) effekterna, även ge biverkningar, bland annat på mag-tarmslemhinnan. Andra biverkningar som kan ses hos hund som behandlas med NSAID är njurskador, leverskador och blödningar.

Nervsystemet

Biverkningarna inom ATCvet-grupp QN rör hundar som fått sedativa, såsom alfa-2-receptoragonisterna medetomidin och dexmedetomidin, analgetika, såsom opioiderna butorfanol och buprenorfin eller antiepileptika, såsom fenemal, gabapentin och imepitoin. Exempel på biverkningar som rapporterades är letargi, krampor, beteendeförändringar, cirkulationssvikt, bleka slemhinnor och andningsuppehåll. Det finns i den tidigare biverkningsrapporteringen ett avsevärt antal rapporter om allvarliga reaktioner hos hundar som fått preparat som verkar på nervsystemet.

Ögon och öron

Inom ATCvet-grupp QS finns fem rapporter om hundar som fått kraftigt nedsatt hörsel eller blivit döva efter behandling med antiinfektiva örondroppar. Det finns i den tidigare svenska biverkningsrapporteringen flera rapporter om hörselnedsättning och dövhet efter behandling med antiinfektiva örondroppar. Orsaken till hörselnedsättningen är inte klarlagd, men det är möjligt att preparaten i de flesta fall framkallar reaktioner i ytter- eller mellanörat som gör att ljud inte förmedlas in till innerörat (konduktiv hörselnedsättning).

Katt

Immunologiska medel

Av de biverkningsrapporter som anmäldes för 2016 för katt rör de flesta vaccinationsbiverkningar. De basvacciner som finns för katt är vaccin mot kattens parvovirus, även kallat panleukopenivirus, vaccin mot kattens herpesvirus, även kallat rinotraqueitisvirus och vaccin mot kattens calicivirus. Kattens parvovirus orsakar kattpest. Virus angriper och skadar slemhinnan i gastrointestinalkanalen (gastroenterit) och kan även ge en kraftig minskning av antalet vita blodkroppar (panleukopeni). Kattens herpesvirus ger en infektion i de övre luftvägarna. Kattens calicivirus orsakar konjunktivit, näsflöde och stomatit och kan även ge polyartrit. Kattsnuva är en övre luftvägsinfektion som ofta involverar flera infektionsagens såsom herpesvirus och calicivirus och bakterier såsom *Bordetella bronchiseptica* och kattens klamydia (*Chlamydophila felis*).

De flesta rapporterna rör katter som reagerat med överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner). Oftast var de dominerande symtomen nedsatt allmäntillstånd, kräkningar och diarré. Andra symtom var hudreaktioner såsom angioödem, erytem, urtikaria och klåda samt lokala reaktioner på injektionsställena. I några fall blev katterna mycket dåliga och flera katter dog.

Det finns flera rapporter där kattungar fått tecken på artrit efter att ha vaccinerats med vacciner som innehåller en caliciviruskomponent. Det finns i den tidigare svenska biverkningsrapporteringen, liksom i litteraturen, många meddelanden om att kattungar kan drabbas av artrit i samband med vaccinering mot calicivirusinfektion. Det är också välkänt att infektioner med calicivirus kan ge artrit hos kattungar ("limping syndrome"). Symtomen försvinner som regel inom ett par dagar utan kvarstående effekter. Undersökningar tyder på att virusproteiner bundna till antikroppar deponeras i synovialmembranen i lederna och ger upphov till en inflammatorisk process, med artrit som följd.

Antiparasitära medel

Det finns åtta biverkningsrapporter för katter som fått preparat som innehåller selamektin eller milbemycin som är makrocycliska laktoner. Katterna visade främst neurologiska biverkningar, såsom letargi, darrningar, balansproblem, och håla. Som nämnts ovan antar man att de makrocycliska laktoner ger neuronala symtom om det tas upp så mycket av substanserna över blod-hjärnbarriären att man får en agonistisk effekt på de inhibitoriska GABA-reglerade kloridjonkanaler som finns i hjärnan hos däggdjur.

Rörelseapparaten

Alla elva rapporterna inom ATCvet-grupp QM rör katter som behandlats med NSAID-preparatet meloxicam. I nio av rapporterna sågs kräkningar som huvudsakligt symtom. I två av rapporterna visade katterna tecken på njurskador. Hos katt, liksom hos andra djurslag (och även människa) ger NSAID biverkningar främst i tarmar och njurar.

Hormoner

Biverkningsrapporterna inom ATCvet-grupp QH rör främst katter som behandlats med tiamazol, som är ett preparat mot hypertyreoidism. Symtom som katterna visade var främst hudbiverkningar i form av klåda och sår. Det anges i produktresumén för tiamazol att sådana biverkningar kan ses i sällsynta fall.

Kanin

Sju biverkningsrapporter rör kaniner som vaccinerats med ett vaccin (Nobivac Myxo-RHD) mot akut virushepatit (*rabbit viral haemorrhagic disease*) och myxomatos. Vaccinet innehåller levande myxomavirus som uttrycker kapsidproteinogenen för virushepatit. I de flesta rapporterna meddelas att kaninerna fick nedsatt allmäntillstånd samt svullnader och sår runt ögon, nos och genitalia några dagar efter vaccinationerna. Det anges i produktresumén för Nobivac Myxo-RHD att kaniner i mycket sällsynta fall kan få lindriga tecken på myxomatos. I symtombilden hos kaniner med myxomatos ingår svullnad runt ögonen och svullna könsdelar.



Foto: Mostphotos

Reaktioner hos människa

Det finns sex rapporter där människor fått negativa reaktioner i samband med läkemedelsbehandling av djur. En djurägare som sov i samma säng som en hund som hade ett Scalibor vet.-halsband fick stickningar och klåda i huden i huvudet och övre delen av bålen. En djurägare blev yr och kräktes efter att ha försett sin hund med ett Scalibor vet.-halsband. En djurägare fick blåsor på händerna efter att ha klappat en hund som hade ett Seresto vet.-halsband. En djurägare fick klåda, rodnad och svullnad i ansiktet, på halsen och på fingrarna efter att ha behandlat sina katter med Stronghold spot-on. Efter att exponeringarna upphört avklingade symtomen. Det är i dessa fall troligen fråga om allergier.

”Biverkningarna från de olika EU-länderna läggs in i EMA:s databas Endra Vigilance Veterinary, EVVet”

En djurägare som kom i kontakt med ett läkemedel innehållande gabapentin (ett antiepileptikum) i samband med behandling av sin hund upplevde en konstig sträv smak i munnen. Det skedde då kapseln med gabapentinpulver öppnades för att hunden skulle få rätt dos.

En djurägare stack sig i ett finger med en injektionsnål som användes i samband med vaccinering av får med Miloxan (ett klostridievaccin). Stickskadan läkte utan komplikationer efter några dagar.

Avslutning

Godkännande och registrering av läkemedel föregås av omfattande farmakologiska och toxikologiska undersökningar. Det är emellertid endast möjligt att vid godkännandet av nya läkemedel ha klarlagt de vanligaste biverkningarna. Sådana som inträffar sällan eller som är specifika för vissa djurslag eller raser inom ett djurslag kan ibland endast upptäckas i samband med den kliniska verksamheten. Vid granskningen av biverkningsrapporterna är man därför särskilt observant på nya preparat under de första åren efter introduktionen.

Vid granskningen av biverkningsrapporterna görs också en kausalitetsbedömning, det vill säga en uppskattning av hur troligt det är att de symtom som man ser hos djuret är relaterade till det läkemedel som getts eller om symtomen kan ha annan orsak. Man tar då hänsyn till flera faktorer, såsom förekomst av kliniska och patologiska karakteristika (baserat på tidigare kunskap om preparatet), association i tid mellan behandling och negativa reaktioner samt uteslutning av andra orsaker än läkemedlet till de iakttagna symtomen (till exempel en fortsatt sjukdomsutveckling).

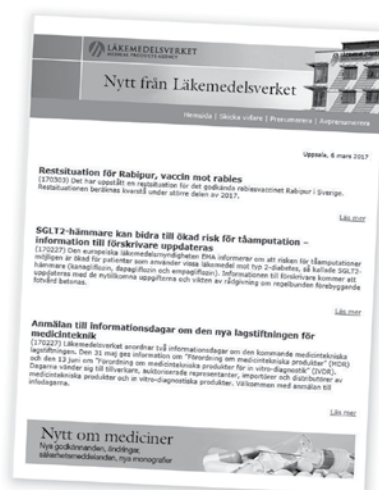
Det finns för veterinärer, liksom för viss personal inom human hälso- och sjukvård, en författningsmässig skyldighet att rapportera vissa biverkningar. För veterinärer anges detta i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2012:15) om säkerhetsövervakning av läkemedel som används till djur, 13 §. Även djurägare och andra personer som har hand om djur kan rapportera biverkningar. Rapporteringen av läkemedelsbiverkningar innebär möjligheter att upptäcka nya biverkningar hos djur och att beakta kända negativa läkemedelseffekter. Rapporteringen av biverkningar utgör således ett viktigt instrument för att minimera riskerna för negativa läkemedelseffekter.

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



Biverkningsrapportering för humanläkemedel 2016

Biverkningsrapporteringen är ett viktigt verktyg för att identifiera tidigare okända potentiella risker med godkända och marknadsförda läkemedel. Målsättningen är att patienten och hälso- och sjukvården ska få tillgång till säkra och effektiva läkemedel. Det är särskilt viktigt att hälso- och sjukvården rapporterar allvarliga och/eller okända biverkningar. Även konsumenter kan biverkningsrapportera.

Under år 2016 tog Läkemedelsverket emot totalt 8 465 initiala spontana biverkningsrapporter för humanläkemedel. Av dessa kom drygt 75 % från den svenska hälso- och sjukvården och resterande från konsumenter. Av de bearbetade biverkningsrapporterna är knappt hälften allvarliga rapporter och de presenteras i sammanställningen av biverkningsrapporter för 2016 som finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, lv.se/biverkningsrapporter.

Allvarliga biverkningsrapporter 2016

De tre vanligast förekommande läkemedelssubstanserna i allvarliga biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården under 2016 var warfarin, apixaban och rivaroxaban. Den mest frekvent rapporterade allvarliga biverkningen för dessa tre substanser var blödning, vilket bekräftar tidigare kända biverkningsprofiler för dessa läkemedel. Den fjärde vanligast förekommande läkemedelssubstansen i biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården 2016 var paracetamol, där den mest rapporterade allvarliga biverkningen var intoxikation/förgiftning.

De två vanligast förekommande läkemedlen/substanserna i allvarliga biverkningsrapporter från konsumenter 2016 var levotyroxin och intrauterint preventivmedel med gestagen.

För de intrauterina preventivmedlen rapporterades mest frekvent ont i buken, yrsel och nedstämdhet. Trötthet, bristande effekt och viktökning var de vanligast rapporterade biverkningarna för levotyroxin. Dessa biverkningar är kända och överensstämmer med tidigare års rapportering.

”Det räcker med en misstanke om biverkning för att rapportera”

Rapporter kan leda till uppdaterad produktinformation

Den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, har rekommenderat införandet av 21 nya allvarliga biverkningar* i produktinformationen för olika läkemedel, samt även två läkemedelsinteraktioner och en varning för interferens i laboratorietester. Information från den spontana biverkningsrapporteringen har huvudsakligen varit ursprunget till uppdateringen av produktinformationen. Svenska rapporter har bidragit i några av de aktuella fallen.

Den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården ska, enligt Läkemedelsverkets föreskrift LVFS 2012:14, rapportera misstänkta läkemedelsbiverkningar till Läkemedelsverket. Det räcker med en misstanke om biverkning för att rapportera.

Läs årsrapporten för humanläkemedel 2016 i sin helhet på Läkemedelsverkets webbplats, lv.se/biverkningsrapporter. Årsrapporten kommer även att publiceras i nästa nummer av *Information från Läkemedelsverket*, nummer 4 den 20 oktober 2017.

*www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1c



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Uppskattat första möte för Läkemedelsverkets nybildade Patient- och konsumentråd

Det första mötet med Läkemedelsverkets Patient- och konsumentråd hölls den 22 mars. Rådet diskuterade bland annat former för samverkan och kom fram till att framöver använda sig av Europarådets kod för samverkan. Läkemedelsverkets generaldirektör Catarina Andersson Forsman var med under hela mötet och stödjer helhjärtat arbetet med rådet.

Inledning

Ledamöterna fick möjlighet att ställa frågor om Läkemedelsverkets roll och uppdrag till en panel bestående av bland annat direktörerna för de olika verksamhetsområdena. Dessutom gav ledamöterna återkoppling på Läkemedelsverkets regeringsuppdrag om att förbättra informationen kring generiskt utbyte. En slutrapport för regeringsuppdraget, där rådets synpunkter beaktats, lämnades till Socialdepartementet den 31 maj. Under mötet diskuterades också utformningen av höstens möte.

Återkopplingen från rådsledamöterna efter mötet var positiv:

- "Ovanligt att alla kunde och vågade komma till tals på mötet, tyder på att det var ett bra möte."
- "Jag har känt mig värdefull och viktig."
- "Uppskattar hög representation från er. Frågestunden med panelen var väldigt bra".
- "Viktigt att Catarina Andersson Forsman var med under hela mötet".

Agenda för det första mötet samt minnesanteckningar finns på webbplatsen, lv.se/patient-konsument-rad.

Nästa möte

Nästa möte kommer att vara den 10 oktober på Läkemedelsverket i Uppsala. Agendan för detta möte utformas tillsammans med Patient- och konsumentrådets ledamöter. Några förslag på ämnen som kan komma att diskuteras på framtida rådsmöten är

- medicinteknik
- jämlik tillgång till och användning av läkemedel
- tillvaratagande av patienters erfarenheter av sjukdom och läkemedelsanvändning
- patient- och konsumentorganisationers roll vid kunskaps- och informationsspridning om läkemedel.

Ledamöter i Patient- och konsumentrådet

Alla patient- och konsumentorganisationer som var intresserade av att delta med en ledamot i Läkemedelsverkets Patient- och konsumentråd var välkomna att skicka in en ansökan. Totalt valdes 16 organisationer ut som sedan i sin tur fick utse varsin ledamot till rådet. En av organisationerna (Ung Cancer) kunde inte delta i första rådsmötet och valde sedan att dra tillbaka sin medverkan. I nuläget ingår 15 ledamöter i rådet och de representerar en bredd av patient- och konsumentorganisationer i Sverige, av vikt för Läkemedelsverkets uppdrag, se presentation av ledamöterna i Tabell I.

Läkemedelsverkets Patient- och konsumentråd



Längst fram från vänster (en rad i taget): Henrik Götesson (Synskadades riksförbund), Sten Sevborn (WED-Förbundet), Catarina Andersson Forsman (Generaldirektör, LV), Emese Gerentsér (Sköldkörtelförbundet), Björn Håkansson (FfdN), Ulf Brändström (Astma- och Allergiförbundet), Carina Wide (Svenska Diabetesförbundet), Bo Karlsson (ILCO), Ulf Jönsson (Mun- och halscancerförbundet), Inger Forsgren (NSPH), Bernt Åslund (Prostatacancerförbundet), Lena Ring (samordnare och ordförande för Patient- och konsumentrådet LV), Anna Schéle (Reumatikerförbundet), Lena Gustafsson (SPF Seniorerna).








Frånvarande rådsledamöter: Allan Larsson (Riksförbundet HjärtLung), Magnus Lindahl (Barnplantorna), Peter Måneshall (HIV-Sverige).

Foto: Läkemedelsverket

Tabell I. Presentation av rådets ledamöter 2017–2019.

Organisation och representant	Beskrivning	
Astma- och Allergiförbundet Ulf Brändström	Generalsekreterare i Astma- och Allergiförbundet. Har arbetat för förbundet i mer än 25 år, framför allt med intressepolitiska frågor. Har deltagit i utformandet av etiska regler för kontakterna mellan patient/funktionshindersorganisationer och läkemedelsindustrin. http://astmaochallergiforbundet.se/	
Barnplantorna Magnus Lindahl	Styrelseledamot i Barnplantorna. Förälder och medlem sedan 2006. Barnplantorna är ett riksförbund för barn med cochleaimplantat och barn med hörapparat. http://www.barnplantorna.se/	
Föreningen för de Neurosedynskadade (FfdN) Björn Håkansson	Sedan 2004 ordförande i föreningen. Arbetar främst med handikappolitiska frågor nationellt och internationellt. Har ett stort internationellt nätverk. Initiativtagare till den första internationella organisationen för neurosedynskadade. Har suttit med i den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s expertgrupp i arbetet med säkerheten runt thalidomid. Är själv Neurosedynskadad. http://www.thalidomide.org/	
HIV-Sverige Peter Månehall	Ombudsman på HIV-Sverige sedan 6 år tillbaka. Har mångårig erfarenhet utifrån att ha arbetat med hiv sedan 1989. HIV-Sverige arbetar direkt med och för målgruppen, det vill säga personer som lever med hiv i Sverige. Målet är att dessa har och får en förbättrad livskvalitet samt att deras rättigheter i samhället säkerställs. http://www.hiv-sverige.se/	
ILCO (Tarm- uro- och Stomiförbundet) Bo Karlsson	Förbundsordförande. ILCO arbetar för att förbättra situationen för dem med inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD), tarm- och urocancer, medfödda missbildningar i tarm- eller urinsystem samt för stomiopererade. Har en aktiv barn-, ungdoms- och familjeverksamhet. Samverkar med de nordiska stomiorganisationerna och är styrelserepresentant i den Europeiska organisationen. http://www.ilco.nu/	
Mun- och halscancerförbundet Ulf Jönson	Vice ordförande i förbundet. Numera pensionär, har tidigare arbetat inom kommunal socialtjänst samt inom äldre- och handikappomsorg. Vill prioritera förebyggande insatser och en jämlik vård och behandling. Den som drabbats av mun- eller halscancer ska också ha rätt till en effektiv rehabilitering, social trygghet och stöd för återgång till ett meningsfullt liv. http://www.mhcforbundet.se	
Nationell Samverkan för Psykisk Hälsa (NSPH) Inger Forsgren	Styrelseledamot i NSPH samt förbundsordförande i Riksförbundet för rättigheter, frigörelse, hälsa och lika-behandling, RFHL. Var tidigare ordförande i organisationen HIV-Sverige. Sitter även med i Vårdanalys Patient- och brukarråd. Arbetar för delaktighet och inflytande inom det psykiatriska området. http://www.nsph.se/	
Prostatacancerförbundet Bernt Åslund	Sitter med i förbundets styrelse och är läkemedelsansvarig i förbundet. Uppgiften är att följa läkemedelsutvecklingen, ha kontakter med myndigheter, professionen och politiker för att främja en jämlik vård. Har en bakgrund inom universitet och från apotek. Har suttit i styrelsen för Röda Korset i Uppsala. Har egen erfarenhet av prostatacancer. http://www.prostatacancerforbundet.se/	

Tabell I. Presentation av rådets ledamöter 2017–2019, fortsättning.

Organisation och representant	Beskrivning	
Reumatikerförbundet Anna Schéle	Styrelseledamot i förbundet. Erfarenhet av reumatiska sjukdomar hos barn och vuxna, diagnosråd och patient- och närståendefrågor. Driver reumatikernas frågor i samhället. Informerar och ger stöd så att alla ska kunna leva ett fullvärdigt liv med en reumatisk sjukdom. https://www.reumatikerforbundet.org/	 Reumatikerförbundet
Riksförbundet HjärtLung Allan Larsson	Har ingått i styrelsen i tio år, nu som 2:e vice ordförande. Har arbetat med bland annat förbundets forskningsfond och den nya sjukhusenkäten om eftervården av hjärtpatienter. Har deltagit i flera lung- och hjärtprojekt samt läkemedelsprojekt. Förbundet informerar, utbildar och arbetar med opinionsbildning för att hjärt- och lungsjuka personer ska kunna leva ett så bra liv som möjligt. http://www.hjart-lung.se	 Riksförbundet HjärtLung
Sköldkörtelförbundet Emese Gerentsér	Vice ordförande i Sköldkörtelförbundet som arbetar för ökad forskning, bästa möjliga hälsa hos sköldkörtelpatienter och för att alla ska ha rätt till en individanpassad vård. Har lång erfarenhet av ideellt arbete och har suttit i flera olika styrelser. Medicinjournalist till yrket och har de senaste sju åren arbetat med medicinska kunskapsstöd. http://skoldkortelforbundet.se/	
SPF Seniorerna Lena Gustafsson	Ledamot i förbundsstyrelsen, ordförande i SPF Seniorerna, Göteborg. Arbetar för att Sverige ska ha bästa tänkbara äldrepolitik och bildar opinion i alla viktiga äldre frågor. Prioriterade frågor är äldres ekonomi, hälsa och omsorg, boende och rätt att arbeta. Var tidigare i arbetslivet HR-chef/personalchef. http://www.spfseniorerna.se/	
Svenska Diabetesförbundet Carina Wide	Intressepolitisk strateg i Diabetesförbundet. Har fokus på att sprida kunskap om diabetesrelaterade frågor och ge inspiration om egenvård, exempelvis om kost och motion. Ger stöd till forskningen via Diabetesfonden. Har lång erfarenhet av folkrörelsearbete, är statsvetare i botten med inriktning mot offentlig förvaltning och politisk kommunikation. https://www.diabetes.se/	 Diabetesförbundet
Synskadades Riksförbund (SRF) Henrik Götesson	Handläggare på Synskadades Riksförbund med IT- och konsumentfrågor som specialområden. Har kontakt med många synskadade personer som använder läkemedel. Fokus på synskadades rätt till delaktighet och jämlikhet på alla områden för att göra livet bättre för personer med synnedsättning. http://www.srf.nu/	 Synskadades Riksförbund
WED-Förbundet (Willis-Ekbom Disease/restless legs syndrom, RLS) Sten Sevborn	Controller WED-Förbundet. Engagerad i Sverige och internationellt. Är författare och föreläsare och har lång internationell erfarenhet inom läkemedelsindustrin. Drabbades av WED som barn. http://www.wedforbundet.se/	 WED FÖRBUNDET


 Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lakemedelsverket.se

Rättelse och förtydliganden i behandlingsrekommendationen "Antikoagulantia-behandling vid förmaksflimmer"

Rättelse

I nummer 1 av tidskriften som publicerades i februari 2017 beskrevs en något missvisande hantering av antikoagulantia-behandling vid akut konvertering av förmaksflimmer hos patienter utan riskfaktorer för stroke. Hos dessa patienter kan antikoagulantia-behandling i samband med och under fyra veckor efter konverteringen övervägas. Avsnittet har rättats i den webbpublicerade versionen (lv.se/antikoagulantia-formaksflimmer) och återfinns på sidan 25 under rubriken *Förmaksflimmer med duration < 48 timmar*, andra stycket och punktlistan därefter.

Den korrekta skrivningen lyder:

"För samtliga patienter som genomgår konvertering ska antikoagulantia övervägas, företrädesvis NOAK, då den antikoagulerande effekten inträder redan inom några timmar.

Rutiner inför akut konvertering

- Akut konvertering är indicerat hos patienter med hemodynamisk påverkan (Rekommendationsgrad I/B). I frånvaro av hemodynamisk påverkan bör elektiv konvertering efter adekvat förbehandling med OAK övervägas istället för akut konvertering, särskilt hos patienter med hög stroke-risk.
- Vid beslut om akut konvertering kan patienter med klar debut inom 48 timmar konverteras utan förbehandling med antikoagulantia.
- Antikoagulantia-behandling, företrädesvis NOAK, ska hos patienter med riskfaktor för stroke initieras vid beslut om akut konvertering (Rekommendationsgrad IIa/B). Vid insättning av warfarin ges initialt samtidigt LMH tills terapeutiskt PK(INR) uppnåtts.
- Antikoagulation ska fortgå tills vidare efter konverteringen oavsett dess utfall hos patienter med riskfaktorer för ischemisk stroke, och kan övervägas i fyra veckor hos patienter utan riskfaktorer för stroke (Rekommendationsgrad I/C)."

Förtydliganden

I samma behandlingsrekommendation har även två förtydliganden gjorts i den webbpublicerade versionen (lv.se/antikoagulantia-formaksflimmer).

På sidan 13, under rubriken *Stroke-risk vid förmaksflimmer*, första stycket efter punktlistan, förtydligas korrekt diagnostik av förmaksflimmer hos patienter med pacemaker.

Den korrekta skrivningen lyder:

"Vid kontinuerliga registreringar via till exempel pacemaker kan man visserligen identifiera episoder som varat mer än 30 sekunder. Dock behöver enligt *ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation (2016)* förmaksflimmer verifieras med EKG."

På sidan 17, under rubriken *Metoder för bedömning av njurfunktion*, har texten uppdaterats för att bättre beskriva betydelsen av Cockcroft-Gault-formeln.

Den korrekta skrivningen lyder:

"Njurfunktionen skattas genom beräkning av eGFR från plasma-koncentrationen av kreatinin eller cystatin C. Olika laboratorier och läkemedelsmoduler i landet använder olika formler för beräkning av eGFR. Det bör beaktas att man i samtliga pivotala, randomiserade kontrollerade studier av NOAK använde den kreatininbaserade Cockcroft-Gault-formeln för att skatta njurfunktion. Denna formel anger njurfunktionen som absolut skattat kreatininclearance (eCrCl) i ml/min. Olika metoder för estimering av njurfunktion kan ge olika värden hos samma individ och är inte automatiskt identiska eller utbytbara. Användning av andra skattningsmetoder än Cockcroft-Gault-formeln vid dosering av NOAK kan teoretiskt innebära en risk för överdosering, särskilt hos äldre. Därför rekommenderas att Cockcroft-Gault-formeln används för att skatta njurfunktionen vid dosering av NOAK, främst hos äldre och personer med låg kroppsvikt, som ett komplement till andra skattningsmetoder."



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lakemedelsverket.se


Snabbguide till apotekets egenvårdshylla

Egenvårdsprodukter används av många. Det kan vara svårt att se att de olika produkterna tillhör olika grupper som skiljer sig åt på avgörande sätt. Denna snabbguide sammanfattar de viktigaste skillnaderna och ger dig som förskrivare ett stöd i samtalet med patienten.

- **Receptfria läkemedel** innehåller substanser med bevisad farmakologisk effekt och är godkända för att behandla sjukdomar. Detta gäller också **naturläkemedel** och **växtbaserade läkemedel**. Läkemedelsverket gör alltid en noggrann bedömning vid godkännandet av läkemedlet, det vill säga om nyttan med läkemedlet är större än riskerna. Tillverkningen är också noggrant kontrollerad.
- **Medicintekniska produkter** i egenvårdssortimentet kan vara allt ifrån plåster och stödstrumpor till luftfuktare och kryckor. De är avsedda att användas vid sjukvårdande behandling men tas oftast inte upp av kroppen. De kan till exempel användas för att skölja ögonen eller näsan, smörja huden eller lägga sig som en hinna i halsen. Det är företagen själva som ansvarar för att produkten lever upp till vad som påstås.

- **Traditionella växtbaserade läkemedel** är produkter som innehåller substanser från växtriket. Det finns inga vetenskapliga bevis för att produkterna är effektiva mot sjukdomar, däremot har växterna använts som huskurer under lång tid. Tillverkningen kontrolleras på samma sätt som för andra läkemedel.
- **Kosttillskott** är livsmedel, bestående av vitaminer och/eller mineraler och är inte avsedda att behandla sjukdomar. Produkterna kontrolleras inte av någon myndighet innan de får säljas.

Så känner du igen produkterna

- Naturläkemedel är märkta "Naturläkemedel"
- Medicintekniska produkter är märkta med symbolen:
- Traditionella växtbaserade läkemedel har texten:  "Indikationerna för ett traditionellt växtbaserat läkemedel grundar sig uteslutande på erfarenhet av långvarig användning"
- Kosttillskott är märkta "Kosttillskott"

Indragning av ytterligare EpiPen och EpiPen Jr adrenalinpennor

Då Meda AB inte kan utesluta risken att vissa adrenalinpennor inte fungerar dras ytterligare fem tillverkningssatser av EpiPen adrenalinpennor in. Indragningen omfattar tre satser EpiPen Jr 150 mikrogram och två satser EpiPen 300 mikrogram.

Läkemedelsverket har tidigare meddelat att en tillverknings-sats av EpiPen adrenalinpennor, med batchnummer (LOT)-5FA665P har dragits in av Meda AB den 16 mars 2017 efter två reklamationer.

Meda AB bedömer fortfarande att risken är mycket liten att EpiPen/EpiPen Jr inte fungerar, då inga nya reklamationer av felaktiga EpiPen adrenalinpennor har rapporterats och indragningen är baserad på endast två rapporterade fall i världen.

Som en försiktighetsåtgärd utökas indragningen med ytterligare fem tillverknings-satser av EpiPen adrenalinpennor, eftersom företaget inte kan utesluta att det finns risk för att vissa adrenalinpennor inte fungerar, vilket kan leda till allvarliga konsekvenser.

Alla förpackningar med adrenalinpenna från de aktuella tillverknings-satserna ska lämnas till valfritt apotek för gratis utbyte mot ny EpiPen/EpiPen Jr.

EpiPen/EpiPen Jr används vid akutbehandling av allergiska reaktioner (anafylaxi) orsakade av exempelvis födoämnen,

läkemedel, insektsstick eller bett. Patienter som är ordinerade detta läkemedel bör alltid ha med sig två pennor.

Patienter som redan använt EpiPen från dessa tillverknings-satser, där autoinjektorn redan har löst ut, har ingen anledning till oro.

För ytterligare information se www.lv.se.

Tabell I. Indragningen omfattar enbart tillverknings-satser med följande (LOT) batchnummer:

Förpackning	Batch (LOT)	Utgångsdatum
EpiPen Jr 1 pack, 150 mikrogram	5ED824AM	04-2017
EpiPen Jr 1 pack, 150 mikrogram	6ED117W	08-2017
EpiPen Jr 2 pack, 150 mikrogram	5ED824T	04-2017
EpiPen 1 pack, 300 mikrogram	6FA293J	09-2017
EpiPen 2 pack, 300 mikrogram	6FA293H	09-2017

Risk för att hjul lossnar på rollator Dolomite Futura

Läkemedelsverket uppmanar kunder och användare att i samverkan med tillverkaren snarast uppgradera berörda rollatorer. Den uppföljning tillverkaren tidigare gjort visar att endast en knapp fjärdedel av berörda rollatorer har åtgärdats.

Tillverkaren Invacare REA AB har tidigare identifierat en risk för att rollator Dolomite Futura tappar ett hjul och därför kan orsaka skada om brukaren tappar balansen och faller. Tillverkaren genomför därför ett stort utbytesprogram av framgafflar på rollatorer av märket Dolomite Futura tillverkade mellan den 1 september 2012 och den 30 april 2014. I Sverige berörs cirka 45 000 rollatorer och utbytet sker i samarbete med kunderna.

Enligt information från tillverkaren till Läkemedelsverket har det dock gått trögt att genomföra utbytet av gafflar/lager på berörda rollatorer.

Följande problem har framkommit:

- Kunderna, hjälpmedelscentraler kommuner/landsting, har inte uppfattat/prioriterat att tillverkaren rekommenderar årlig kontroll och att de i samband med detta ska utföra utbytet av gaffel/lager.

- Svårigheter med att spåra berörda rollatorer till slutanvändare, det vill säga brukare och patienter. Lands- tings och kommuner har kommit olika långt med rutiner för att registrera rollatorer på slutanvändare.
- Läkemedelsverket fortsätter att få in ett stort antal rapporter om incidenter med den berörda produkten och ser allvarligt på att utbytet av framgafflar går långsamt med tanke på risken för allvarlig skada.

Läkemedelsverket uppmanar därför kunder och användare att i samverkan med tillverkaren snarast uppgradera berörda rollatorer.

Det är också viktigt att fortsätta rapportera incidenter till tillverkaren. Hälso- och sjukvården ska rapportera negativa händelser eller tillbud både till tillverkaren och till Läkemedelsverket enligt anvisningarna i SOSFS 2008:1. Patienter/konsumenter kontaktar i första hand hälso- och sjukvården/förskrivaren eller försäljaren för att man därifrån ska kunna föra vidare information om det inträffade.

För mer information se www.lv.se.

Restsituation för piperacillin/tazobactam 4 g/0,5 g

Läkemedelsverket har uppmärksammat på att det uppstått en restsituation för läkemedel innehållande piperacillin/ tazobactam i styrkan 4 g/0,5 g (pulver till infusionsvätska, lösning).

Läkemedlet är ett antibiotikum och används inom sjukvården vid behandling av allvarliga infektioner, till exempel vid lunginfektion (pneumoni), komplicerade urinvägsinfektioner och komplicerade infektioner i huden och mage/tarm.

Orsak till restsituationen har rapporterats vara försenade leveranser till tillverkare av läkemedlet på grund av en explosion

i en råvarufabrik som inträffade i oktober 2016. Läkemedelsverket webbpublicerade den 27 april information om läkemedlets tillgänglighet som då rapporterats av marknadsförande läkemedelsföretag.

Det finns möjlighet att ansöka om licens för läkemedel godkänt i annat land för att täcka behov av läkemedel under restsituationen. Förskrivare rekommenderas att vända sig till ett apotek för att få information om tillgänglighet för sådana produkter.

Följ informationen på Läkemedelsverkets webbplats www.lv.se.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lakemedelsverket.se

Ny granskning av valproatanvändning under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) inledde i mars 2017 en granskning av användningen av läkemedel som innehåller valproat för behandling av flickor och kvinnor som är eller kan bli gravida. Dessa läkemedel är godkända nationellt inom EU för behandling av epilepsi, bipolär sjukdom och i vissa länder migrän, och har tidigare granskats av EMA.

En EMA-granskning 2014 resulterade i åtgärder för att stärka varningar och begränsningar för användningen av valproat hos kvinnor och flickor, på grund av risken för missbildningar och försenad utveckling hos barn som exponeras för valproat i livmodern. Även om det i vissa fall saknas alternativ till behandling med valproat, syftade åtgärderna till att säkerställa att patienterna är medvetna om riskerna, och att man behandlar med valproat bara när det är absolut nödvändigt. Granskningen 2014 ledde också fram till rekommendationer om studier på EU-nivå för att mäta hur effektiva de föreslagna åtgärderna var.

Några EU-länder har sedan förra granskningen utvärderat effekterna av dessa åtgärder på nationell nivå. Vissa farhågor har framförts om hur effektiva åtgärderna varit i att öka

medvetenheten och i att begränsa valproatanvändningen. EMA har därför blivit ombett att granska åtgärdernas effekt och att överväga om ytterligare rekommendationer bör ges för att minimera riskerna för flickor och kvinnor som är eller kan bli gravida.

EMA:s säkerhetskommitté PRAC granskar tillgängliga data och samråder med berörda intressegrupper. Det inkluderar så kallade offentliga utfrågningar (*public hearings*) som är ett nytt verktyg för EMA att engagera EU-medborgare i övervakningen av läkemedel och lyssna på deras synpunkter och erfarenheter. Medan granskningen pågår bör patienter som använder valproat, och som har frågor om sin medicinering, rådgröa med sin läkare.

Mer om läkemedlen

Valproat används bland annat vid behandling av epilepsi och vid bipolär sjukdom. Valproatläkemedel förekommer med olika former och benämningar av den aktiva substansen, till exempel valproinsyra och natriumvalproat.

Mer information på lv.se och EMAs websida ema.europa.eu.

Sommarfrågor och vaccinationer – hitta samlad information och tips på lv.se

De sommarrelaterade frågorna är många och vi har försökt samla dem bekvämt på ett ställe. Sidan *Aktuella frågor under vår och sommar* tar upp diverse ämnen som är aktuella den varmare delen av året. Bland sommarfrågorna kan man läsa om exempelvis pollenallergi, insektsbett och andra sommarplågor. Läs mer på lv.se/sommarfragor.

Vaccinationer är också något som blir extra aktuellt i semestertider, vare sig det gäller skydd vid resor utomlands eller mot våra inhemska fästingar. På lv.se/vaccin finns mycket information om vaccinationer samlad. På dessa sidor finns flera bra tips om vad man bör tänka på när man reser, såsom läkemedel, solskydd och vaccinationer.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lakemedelsverket.se

Kosmetika till barn brister i märkning och varningstexter

Nästan hälften av de kontroller som landets kommuner genomförde 2016 i samverkan med Läkemedelsverket visade på olika brister i bland annat varningstexter och funktionstexter. I 32 produkter hittades otillåtna innehållsämnen vilket myndigheten ser som extra allvarligt. Rapporten Barnkoll 2016 publicerades i mars i år.

Hälften (49 %) av de kontroller som genomförts påvisade en eller flera brister på de punkter som kontrollerats. Alla brister är dock inte av allvarlig art men Läkemedelsverket anser att det är ett dåligt resultat med en så hög andel brister på produkter som riktar sig till barn och som har stor spridning i handeln. Den vanligaste bristen var att det saknades märkning på svenska rörande beskrivning av produktens funktion eller varningstext och i några fall saknades märkning helt. Kontrollerna inriktades på produkter såsom maskeradsmink, tillfälliga tatueringar och sminklådor till barn.

– Dålig märkning kan leda till att produkterna används på fel sätt. Det kan också innebära att man inte får rätt information om produktens innehåll, det såg man i mer än var tionde kontroll, säger Tomas Byström, utredare på Läkemedelsverket.

I 3,5 % av kontrollerna påträffades otillåten användning av färgämnen och vissa konserveringsmedel. Dessa produkter togs bort från marknaden.

– I 32 av de kontrollerade produkterna hittade vi ämnen som inte är tillåtna i kosmetiska produkter vilket är det allvarligaste felet och de ämnen som påträffats kan i värsta fall leda till svåra allergiska reaktioner, säger Tomas Byström.

Kommuninspektörerna och Läkemedelsverket har påtalat de upptäckta bristerna för ansvariga butiksägare och distributörer. Felaktiga produkter ska därefter ha tagits bort från försäljning, eller korrigerats där så har varit möjligt. Tomas Byström avslutar med ett råd till föräldrar och andra som funderar på att köpa kosmetiska produkter till barn:

– Det är bra att vara en medveten konsument när det gäller produkter man använder på barnens hud. Tänk på att det alltid ska vara tydligt hur produkterna ska användas och vad de innehåller. Välj gärna produkter och de tillfällen som de används med omsorg.

Fakta Barnkoll 2016

Inspektörer från 95 av landets kommuner har i Läkemedelsverkets samarbetsprojekt Barnkoll 2016 besökt nära 470 butiker och genomfört 1 665 kontroller. Totalt kontrollerades cirka 800 produkter.

Läkemedelsverket startade projektet Barnkoll 2016 i syfte att kontrollera kosmetiska produkter riktade till barn, i synnerhet sminkprodukter, på den svenska marknaden. Kontrollerna gällde märkningstexter samt granskning av innehållsförteckning för att se om det förekom otillåten användning av färgämnen och vissa konserveringsmedel.

Projektet hade som ett av sina mål att öka kommuninspektörernas kunskap om reglerna för kosmetiska produkter.

Läs rapporten Barnkoll 2016 Slutrapport på www.lv.se.

PRAC bedömer att det inte finns övertygande evidens för skillnader i antikroppsutveckling mellan olika klasser av faktor VIII-läkemedel

EMA:s säkerhetskommitté PRAC har slutfört en granskning av läkemedel innehållande koagulationsfaktor VIII, i syfte att utvärdera risken för utveckling av antikroppar hos patienter med hemofili A som påbörjar behandling. Det finns inte några tydliga eller konsistenta belegg för skillnader

i förekomsten av antikroppsutveckling mellan faktor VIII-preparat framställda med rekombinant DNA-teknologi jämfört med dem som tillverkas ur blodplasma.

För mer information se www.lv.se.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lakemedelsverket.se

Tillfällig återkallelse av godkännanden för försäljning för läkemedel på grund av otillförlitliga studier vid Micro Therapeutic Research Labs

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA rekommenderar tillfällig återkallelse av godkännanden för försäljning för ett antal nationellt godkända läkemedel för vilka bioekvivalensstudier genomförts vid Micro Therapeutic Research Labs i Indien. Bioekvivalensstudier ligger vanligtvis till grund för godkännandet av generiska läkemedel. Återkallelsen kan upphävas om andra data som visar bioekvivalens tillhandahålls.

Läkemedelsverket kommer att invänta Europeiska kommissionens slutgiltiga beslut innan nationella beslut om tillfälligt återkallande av marknadsföringstillstånd genomförs. Fram till dess att nationella beslut trätt i kraft är marknadsföringstillstånden fortsatt giltiga och de berörda läkemedlen kan marknadsföras utan inskränkningar. När beslut fattats av Europeiska kommissionen kommer information om detta på Läkemedelsverkets webbsida www.lv.se.

Alternativa studier som visat bioekvivalens har redan tillhandahållits för flera av läkemedlen som granskats. EMA rekommenderar därför att dessa läkemedel kan finnas kvar på marknaden.

EMA rekommenderar även att pågående ansökningar om godkännande av läkemedel som förlitar sig på bioekvivalensstudier från dessa forskningscentra inte bör godkännas i EU förrän bioekvivalens visats med hjälp av alternativa data.

Micro Therapeutic Research Labs är ett CRO-företag (*Contract research organisation*) som på uppdrag av läkemedelsföretag har som uppgift att genomföra bioekvivalensstudier som kan ligga till grund för ansökan om godkännande av läkemedlet inom EU.

Granskningen av läkemedel för vilka studier genomförts vid Micro Therapeutic Research Labs, påbörjades efter inspektioner för att kontrollera att studierna utförts i enlighet med god klinisk sed (*Good Clinical Practice*, GCP). Dessa identifierade flera problem vid företagets anläggningar beträffande förvanskade studiedata och brister i dokumentation och datahantering. Granskningen utfördes av EMA:s vetenskapliga kommitté CHMP.

CHMP konstaterar nu att data från studier som genomförts vid dessa anläggningar mellan juni 2012 och juni 2016 är otillförlitliga och kan därmed inte godtas som underlag till försäljningsgodkännandet i EU. Det finns dock inget som talar för att de aktuella läkemedlen kan orsaka skada eller sakna effekt på grund av studier utförda vid dessa anläggningar.

Inga av de läkemedel som berörs av återkallelsen i Sverige bedöms som kritiska för patienter eftersom andra likvärdiga läkemedel med samma aktiva substans finns tillgängliga i landet. CHMP:s rekommendation gällande dessa läkemedel kommer nu att överlämnas till Europeiska kommissionen, som kommer att fatta ett slutgiltigt beslut som gäller i hela EU.

Läkemedel som marknadsförs i Sverige och som rekommenderas att tillfälligt återkallas:

- Atyxine (hydroxyzin) tablett 25 mg
- Betahistin 2care4 (betahistin) tablett 8 mg, 16 mg, 24 mg
- Clindamycin Alternova (klindamycin) kapsel 150 mg
- Hydroxyzine EQL Pharma (hydroxyzin) tablett 25 mg
- Metoklopramid Alternova (metoklopramid) tablett 10 mg

Läkemedel som berörs av återkallelsen men inte marknadsförs för närvarande i Sverige:

- Bupropion Orion (bupropion) tablett 300 mg
- Bupropion Sandoz (bupropion) tablett 300 mg
- Ibuprofen 2care4 (ibuprofen) tablett 200 mg, 400 mg, 600 mg
- Naproxen Orion (naproxen) tablett 250 mg, 500 mg
- Tadalafil Orion (tadalafil) tablett 5 mg, 10 mg, 20 mg

Information till patienter och vårdpersonal

- Ett antal läkemedel som är godkända för användning inom EU har sitt godkännande baserat på studier som utförts vid Micro Therapeutic Research Labs anläggningar i Indien. Det har nu konstaterats att dessa studier är otillförlitliga på grund av problem med hur data och dokument har hanterats vid anläggningarna. Därför rekommenderas att godkännandet tillfälligt återkallas för flera läkemedel i EU.
- Det finns dock inget som talar för att de aktuella läkemedlen kan orsaka skada eller sakna effekt på grund av studier utförda vid Micro Therapeutic Research Labs.
- Flera läkemedel som är godkända baserade på studier utförda vid Micro Therapeutic Research Labs kan finnas kvar på marknaden i EU. Detta beror på att alternativa data har tillhandahållits för dessa läkemedel.
- Inga av de läkemedel som berörs av återkallelsen i Sverige bedöms som kritiska för patienter eftersom andra likvärdiga läkemedel med samma aktiva substans finns tillgängliga.
- Patienter bör fortsätta att ta sina läkemedel enligt ordination och kontakta sin läkare om de har några frågor.

Observera att beslutet är tillfälligt och kan komma att ändras. Se www.lv.se för uppdaterad information.

Aktuella möten och konferenser

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

Möte	Datum och ort
Apotek & Egenvård 2017	7–8 september i Stockholm
Veterinärkongressen	9–10 november i Uppsala
Läkemedelsverkets Farmakovigilansdag för hälso- och sjukvård	15 november i Uppsala

Läkemedelsverkets expertmöten 2017–2018

Ämne	Ungefärlig tidpunkt	Planerad publicering
Diabetes typ 2	1–2 februari 2017	Oktober 2017
Veterinärmöte: Njursjukdom hos katt	5–6 april 2017	Oktober 2017
Urinvägsinfektioner	26–27 april 2017	December 2017
Vätskebehandling till barn	27–28 november 2017	2018
Hud- och mjukdelinfektioner (samarbete med Strama)	15–16 november 2017	2018
Osteoporos	2018 (datum inte fastställt)	Ej fastställt

Observera att listan fylls på då nya expertmöten beslutas.

Uppdaterade kapitel i Läkemedelsboken

På 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 första halvåret har uppdaterade versioner av följande kapitel publicerats:

- Sömnstörningar
- Sjukdom i manliga genitalia
- Venös tromboembolism
- Ögonsjukdomar
- Njursjukdomar
- Alkohol – riskbruk, skadligt bruk och beroende
- Hudsjukdomar
- Tobaksberoende

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



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 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.

Skiljer sig mängden aktiv substans per tablett mellan olika generika? Kan vi garantera patienterna att den aktiva mängden är densamma i utbytbara läkemedel? Och vad är egentligen bioekvivalens?

Alla läkemedel som ingår i samma grupp av utbytbara läkemedel innehåller samma aktiva substans i samma mängd (styrka) och läkemedlen har också samma beredningsform. Det är strikt reglerat hur mycket aktiv substans ett läkemedel ska innehålla per tablett. Samma krav gäller för alla läkemedel, både originalläkemedel och generiska läkemedel.

Bioekvivalens innebär att upptaget av aktiv substans i blodet har bevisats vara lika stort för två läkemedel med samma styrka av den aktiva substansen. Därmed har eventuella skillnader i de båda läkemedlens *övriga* sammansättning (hjälpämnen) ingen betydelse för effekten. Vid godkännande av generiska läkemedel ligger vanligtvis bioekvivalensstudier till grund för jämförelsen mellan det generiska läkemedlets och originalläkemedlets formuleringar.

Det generiska utbytet påverkar många patienters dagliga läkemedelsanvändning. Det är viktigt att patienter får korrekt och samstämmig information genom hela vårdkedjan för att känna trygghet. Som stöd till dialogen med patienter om utbytet har Läkemedelsverket tillsammans med TLV tagit fram ett informationsmaterial (patientbroschyr på flera språk, informationsmaterial för forskrivare och apotekspersonal) om generiskt utbyte och vad som ligger till grund för godkännande av generika, <http://www.tlv.se/apotek/informationsmaterial-om-det-generiska-utbytet/>.

Jag arbetar som barnmorska med förskrivningsrätt och undrar om man kan förskriva kombinerade preventivmedel till kvinnor som snusar och är över 35 år. Enligt behandlingsrekommendation för antikonception är det enbart rökning som är kontraindicerat vid förskrivning av kombinerade preventivmedel.

Snusning togs inte upp i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation om antikonception 2014 och kunskapsunderlaget är mycket mindre för snusning än för tobaksrökning. Det finns dock viss evidens för att snuset kan ge negativa hälsoeffekter, men inte i lika stor utsträckning som tobaksrökning. Frågan om att förskriva kombinerade p-piller (p-medel) till kvinnor över 35 år som snusar är aktuell i

länder där snus marknadsförs. Bristen på stora kliniska studier om snus i kombination med p-piller kan bero på att många företag som producerar p-piller finns i länder där snus inte marknadsförs. En försiktighetsprincip kan vara att vid förskrivning av kombinerade p-medel hantera snusning på samma sätt som rökning.

Tar Läkemedelsverket hänsyn till var läkemedlen tillverkas utifrån miljöpåverkan? Vad vet ni om själva tillverkningen av läkemedel och hur förhållandena ser ut i dessa tillverkningsorter?

Vid godkännande av läkemedel får Läkemedelsverket uppgifter om tillverkare från företagen. Ansvarig tillverkare är offentlig uppgift och finns sist i läkemedlens bipacksedlar, tillsammans med innehavare av godkännande av försäljning. Namn på *substansstillverkare* eller andra *deltillverkare*, det vill säga leverantörsledet, får vi däremot inte lämna ut. En stor del av de läkemedel som används i Europa tillverkas i tredje land, i syfte att få fram billigare läkemedel. Studier har visat att fabrikernas rening kan vara mycket bristfällig eller saknas.

Läkemedelsverket har idag inte möjlighet att ställa miljökrav på produktionen av läkemedel men det är en mycket viktig fråga som Sverige arbetar för att förändra inom EU-lagstiftningen. EU:s regler tillåter inte heller ett tvingande nationellt system för miljöklassificering av läkemedel. I Sverige har ett system för frivillig miljöinformation av läkemedel tagits fram som dock inte täcker tillverkningen och inte alla läkemedel. Denna miljöinformation publiceras på fass.se. Mycket arbete pågår också för att kunna ställa miljökrav vid upphandling av läkemedel inom landstingen. Läkemedelsverket ingår i arbetsgruppen som håller på att utarbeta miljökriterier vid upphandling av läkemedel.

Läkemedelsverket har tagit fram en handlingsplan som heter **"Handlingsplan för hur Läkemedelsverket fram till 2020 ska verka för att nå miljömålen"**. I avsnitt 3.4 beskrivs handlingsplanen för att minska miljöpåverkan av själva läkemedelstillverkningen. Läs mer på Läkemedelsverkets webbplats, lv.se/miljo, om läkemedel och miljö.

Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna – behandlingsrekommendation

Inledning

Denna behandlingsrekommendation, som avspeglar kunskapsläget 2017, har utarbetats efter ett expertmöte om läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna som arrangerades av Läkemedelsverket den 26–27 oktober 2016. Behandlingsrekommendationen består av två separata delar; en för barn och ungdomar och en för vuxna. Behandlingsrekommendationen för barn ingår i ett regeringsuppdrag som syftar till att öka kunskapen om barns läkemedel och deras användning. Vid mötet deltog representanter för berörda medicinska specialiteter, tillsammans med experter från Läkemedelsverket.

Behandlingsrekommendationen riktar sig till alla förskrivare utanför den specialiserade smärtvården, som möter patienter med långvarig smärta som inte är cancerrelaterad. Rekommendationen fokuserar på läkemedel och deras plats i en multimodal behandlingsstrategi av långvarig smärta.

I rekommendationen beskrivs dels en övergripande strategi för läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och ungdomar och vuxna, dels läkemedelsbehandlingen av några utvalda smärttillstånd som är vanliga orsaker till att patienter söker hjälp i sjukvården.

Behandlingsrekommendationen är baserad på 13 bakgrundsdokument, som innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser avseende de olika delarna av detta terapiområde, samt på produktresuméerna för de läkemedel som nämns i dokumentet. Sammanfattningarna av bakgrundsdokumentet publiceras i tidskriften. Bakgrundsdokumentet i sin helhet kan läsas på Läkemedelsverkets webbplats, lv.se/langvarig-smarta.

För att ge sjukvården bästa möjliga underlag för beslut om behandling innehåller denna behandlingsrekommendation även information om behandling med vissa läkemedel utanför godkänd indikation, se Faktaruta 1. I dessa fall ligger annan information än Läkemedelsverkets värdering av läkemedlets nytta och risker till grund för rekommendationerna, som har tillkommit genom konsensus i expertgruppen efter noggrant övervägande.

Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer är främst avsedda som praktiska, i den kliniska vardagen tillämpbara, kunskapsstöd till förskrivare.

På sidan 25 kan du läsa behandlingsrekommendationen för läkemedelsbehandling vid långvarig smärta hos barn och ungdomar och på sidan 31 den för vuxna.

Faktaruta 1. Behandling med läkemedel utanför godkänd indikation.

Ett godkännande för marknadsföring av ett läkemedel för en viss indikation innebär att Läkemedelsverket har gjort bedömningen att det finns en dokumenterad kvalitets-, effekt- och säkerhetsprofil som stödjer en positiv nytta-riskbalans. Denna bedömning sker efter det att ansökan om godkännande för en indikation har inkommit till Läkemedelsverket.

Avsaknad av godkänd indikation för ett läkemedel kan bero på att ingen ansökan för godkännande av ett läkemedel för denna indikation har inkommit, varför bakomliggande dokumentation inte är granskad och nytta-riskbalansen inte är bedömd av Läkemedelsverket. Ansökan för godkännande av en indikation kan ha inkommit, men kan efter granskning av bakomliggande dokumentation ha underkänts av Läkemedelsverket.

Vid förskrivning av läkemedel utanför godkänd indikation vilar ett särskilt ansvar på förskrivaren att noggrant informera patienten/föräldrarna, att dokumentera i journalen och att uppmärksamma och rapportera biverkningar.

I denna behandlingsrekommendation markeras läkemedel som helt eller delvis används utanför godkänd indikation, med en förklarande fotnot.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Rekommendationernas styrka och underliggande evidens

Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt ESC:s skala (*European Society of Cardiology. Recommendations for Guidelines Production*), se http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/about/ESC_Guidelines_for_Guidelines_Update_2012_for_web.pdf.

Rekommendationsklass	Definition
Klass I	Vetenskaplig evidens för och/eller allmän konsensus angående nyttan, lämpligheten och effektiviteten av given behandling eller procedur.
Klass II	Motsägande vetenskaplig evidens och/eller delad opinion angående nyttan/effektiviteten med given behandling eller procedur.
Klass IIa	Vetenskaplig evidens/opinion talar mer till fördel av nytta/effektivitet.
Klass IIb	Nyttan/effektiviteten är mindre väl förankrad i vetenskaplig evidens/opinion.
Klass III	Vetenskaplig evidens eller allmän konsensus om att given behandling eller procedur inte är till nytta/effektiv, och i vissa fall kan vara till skada.
Evidensnivå	
Evidensnivå A	Data från flera randomiserade kliniska studier eller metaanalyser.
Evidensnivå B	Data från en randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier.
Evidensnivå C	Konsensus bland experter och/eller små studier, retrospektiva studier, registerdata.



Foto: Mostphotos

Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och ungdomar

– behandlingsrekommendation

Behandlingsrekommendationerna om långvarig smärta hos barn och ungdomar riktar sig till alla som behandlar barn och ungdomar med långvarig smärta utanför den specialiserade smärtsjukvården för denna grupp. Smärtbehandling i samband med palliativ vård tas inte upp här. Som framgår av [inledningen](#) finns [bakgrundsdocument](#), som författarna själva står för och som innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser för de olika terapiområdena.

Huvudbudskap

- Långvarig, icke-malign smärta är vanligt förekommande bland barn och ungdomar. Huvudvärk, buksmärta och muskuloskeletal smärta är vanligast. Hos en mindre grupp förekommer smärtan i flera kroppsdelar.
- Problematiken vid långvarig smärta hos barn och ungdomar är komplex och därför bör multimodal behandling eftersträvas.
- Bakomliggande behandlingsbar sjukdom som orsak till långvarig smärta ska vid behov utredas och/eller behandlas på adekvat vårdnivå. Det är dock viktigt att utredning inte fortgår längre än nödvändigt.
- Oavsett om orsaken till långvarig smärta är känd eller inte är det viktigt att:
 - Bekräfta att smärtan är verklig och förklara att långvarig smärta saknar funktion som varningssignal, för att barnet och familjen ska våga ändra fokus.
 - Uppmuntra patienten och familjen till hanteringsstrategier som bidrar till att öka eller behålla fysiska och sociala aktiviteter även i närvaro av smärta.
- Läkemedelsbehandling bör provas när det finns en underliggande nociceptiv eller neuropatisk etiologi och ska, som all behandling, utvärderas avseende effekt på smärta, funktionsnivå och biverkningar. Ineffektiv behandling avslutas.
- Nociceptiv smärta behandlas i första hand med paracetamol och/eller COX-hämmare (NSAID).
- Vid långvarig smärta finns ytterst sällan indikation för opioider. De få fall då indikation föreligger ska alltid skötas av specialist med vana av långvarig smärta hos barn och/eller i samråd med smärtspecialist.
- Läkemedelsbehandling vid neuropatiska smärttillstånd hos barn bör initieras av och handläggas i samråd med smärt-specialist eller annan specialist med vana av behandling av neuropatisk smärta hos barn.

Den farmakologiska terapins plats i behandlingen av långvarig smärta hos barn

Inledning

En viktig uppgift för sjukvården är att i ett tidigt skede försöka identifiera den subgrupp av barn och ungdomar som utvecklar komplexa smärttillstånd med stor påverkan på livet och vardagen. En noggrann anamnes och smärtanalys är avgörande för att kunna kartlägga smärtslag och identifiera dessa barn. Den vanligaste smärtslagtypen vid långvarig smärta hos barn och ungdomar är smärta av *okänd orsak*, vilket bland annat kan förklaras av att barn i mindre utsträckning än vuxna har degenerativa förändringar, till exempel artros. Vid smärta av *okänd orsak* har farmakologisk behandling en mycket liten plats. När smärtanalysen visar på nociceptiv eller neuropatisk smärta bör denna behandlas på lämpligt sätt med avsedda läkemedel. Neuropatisk smärta är ovanlig hos barn och ungdomar.

Oavsett typ av smärta så påverkar långvarig smärta livskvalitet, fysisk och psykosocial funktion, varför farmakologisk behandling endast utgör en del av omhändertagandet även när läkemedel är indicerade.

Bakgrund

Prevalens och samsjuklighet

Långvarig eller återkommande smärta hos barn och ungdomar är vanligt: 5–10 % har kontinuerlig eller ofta återkommande smärta av hög intensitet. De vanligaste smärttillstånden är huvudvärk, magsmärtor och muskuloskeletal smärta. Spridd regional och generaliserad smärta är inte ovanligt. Samsjuklighet med ångest, depression, sömnsvårigheter och neuropsykiatriska problem förekommer ofta. Långvarig smärta hos barn och ungdomar förekommer hos både pojkar och flickor men prevalensen skiljer sig beroende på ålder och smärtlokalisering.

Etiologi och riskfaktorer

Till skillnad från akut smärta är långvarig smärta varken skyddande eller viktig för vår överlevnad.

Den nociceptiva smärtans orsak är väl känd men mekanismen bakom utvecklingen av långvarig smärta av *okänd orsak* är inte helt kartlagd. Genesen är odiskutabelt multifaktoriell och påverkas av såväl fysiologiska som psykosociala faktorer.

Den vetenskapliga kartläggningen av riskfaktorer för utveckling av långvarig smärta är bristfällig vad gäller barn och ungdomar. Faktorer som har kopplats till ökad prevalens och vidmakthållande av långvarig smärta hos barn och ungdomar inkluderar oro, ångest, depression, stress, traumatiska händelser tidigare i livet, kvinnligt kön, föräldrars oro för sitt barns smärta och föräldrars katastrofiering.

”Evidens saknas eller är mycket svaga för att läkemedel har effekt på lång sikt på smärtintensitet, livskvalitet eller funktion”

Behandling

Icke-farmakologisk behandling är grundstenen vid långvarig smärta hos barn

Evidens saknas eller är mycket svaga för att läkemedel har någon effekt på vare sig smärtintensitet, livskvalitet eller funktion på lång sikt. Farmakologisk behandling rekommenderas därför inte som första linjens behandling. Generellt rekommenderas i första hand icke-farmakologisk behandling med fysioterapi och kognitiv beteendeterapi (KBT). Problematiken vid långvarig smärta hos barn och ungdomar är komplex och därför bör *multimodal behandling* eftersträvas (se Faktaruta 2).

Oavsett om orsaken till långvarig smärta är känd eller inte, är det viktigt att uppmuntra patienten och familjen till hanteringsstrategier som bidrar till att öka eller behålla fysiska och sociala aktiviteter även i närvaro av smärta.

Det är sannolikt avgörande för den långsiktiga prognosen att tidigt i processen motverka att patient och föräldrar fastnar i ett letande efter smärtreducerande strategier som leder till ökade begränsningar. I de fall där smärtan har resulterat i en påtaglig funktionsnedsättning är det viktigt att familjen erbjuds adekvat behandling.

När ska man överväga läkemedelsbehandling?

Nociceptiv smärta

Nociceptiv smärta behandlas i första hand med paracetamol och/eller COX-hämmare (Rekommendationsklass I). Vid långvariga smärtproblem finns det ytterst sällan någon indikation för användande av opioider (Rekommendationsklass III). Om opioider används bör det ske i samråd med smärtspecialist. Kodein ska inte användas till barn och ungdomar på grund av säkerhetsproblem och varierande effekt (Rekommendationsklass III).

Faktaruta 2. Viktiga punkter i omhändertagandet av barn och ungdomar med långvarig smärta.

- En viktig del av sjukvårdens insatser utgörs av den återkoppling som ges till patienten i samband med att smärtan utreds.
- Bekräfta att smärtan är verklig och att vi tror på den.
- Bekräfta att läkemedel och andra behandlingar som prövats mot smärtan inte haft önskad effekt (om så är fallet) och att detta är vanligt vid smärta av *okänd orsak*.
- Arbeta för att patienten ska förstå situationen och våga ändra fokus från smärtreduktion som mål till att sätta sig själv och livet i fokus.
- Utredningen ska självfallet bestå av relevanta insatser som bedöms kunna klargöra eventuell bakomliggande sjukdom.
- Det är dock viktigt att utredningen inte pågår längre än nödvändigt. När frågeställningen om fortsatt somatisk utredning kommer upp, bör man ställa frågan om det är rimligt att en hittills oidentifierad strukturell och påvisbar somatisk orsak till smärta, kan ge så svår smärta och så stor funktionspåverkan.
- I de fall en relevant smärtutredning är gjord och ingen tydlig eller behandlingsbar orsak står att finna, är det viktigt att tydligt förklara att ytterligare utredning av smärtorsaken inte är meningsfull. Irrelevanta undersökningar medför risk för obehag, skada och kan försena adekvat behandling.
- Förklara på ett lättförståeligt sätt skillnaden mellan akut och långvarig smärta: Att akut smärta är en varningssignal medan långvarig smärta inte har någon varnande funktion.
- Förklara långvarig smärta ur ett multifaktoriellt perspektiv. Att smärtan påverkar och påverkas av såväl fysiologiska, psykologiska och sociala faktorer som ökad smärtskänslighet, inaktivitet, rädsla, oro, tankar, svårigheter att vara med vänner, skolfrånvaro, mobbning och oroliga föräldrar.
- Sätt tydliga mål tillsammans med patienten, och när så är lämpligt föräldrarna, för hjälp till ökad funktion i vardagen. Detta underlättar förståelsen för och ökar motivationen till behandling.
- Oavsett vilka interventioner som prövas är det av yttersta vikt att de utvärderas.
- Skatta smärta (eller den variabel som står i fokus för interventionen) före, under och efter behandling. Använd dessa skattningar som grund för diskussion och beslut.
- Sätt ut läkemedelsbehandling som inte fungerar. Det hjälper patienten att fokusera på andra insatser, även i de fall där alternativet främst utgörs av egen smärthantering. Detta för att öka förmågan att hantera smärtan på ett bättre sätt än genom smärtreduktion, och möjliggöra en aktiv och meningsfull vardag.

Farmakologisk behandling bör prövas i behandlingen när det finns en underliggande nociceptiv eller neuropatisk etiologi. Behandlingen ska utvärderas avseende effekt på smärta, funktionsnivå och biverkningar och avslutas om önskad effekt uteblivit.

Neuropatisk smärta

Läkemedelsbehandling vid neuropatiska smärttillstånd hos barn och ungdomar bör initieras av och handläggas i samråd med smärtspecialist eller annan specialist med vana av behandling av neuropatisk smärta hos barn och ungdomar. För närvarande finns inga läkemedel som är utvärderade och godkända för behandling av neuropatisk smärta hos barn. Dessa barn behandlas i princip med samma typ av läkemedel som vuxna. Betydande klinisk erfarenhet finns för amitriptylin och gabapentin.

”Det är viktigt att patienten vågar ändra fokus från smärtreduktion som mål till att sätta sig själv och livet i fokus”

Föräldrar

Föräldrarna har stort inflytande över barnets sätt att hantera smärta. Ofta bygger föräldrars hanteringsstrategier på egna erfarenheter från akut smärta, vilket kan vara ett hinder för barn och ungdomar som drabbats av långvarig smärta. När föräldrarnas budskap präglas av försiktighet och fokus på att minimera smärtan, kan detta öka barnets svårigheter att våga pröva nya beteenden och utveckla mer effektiva strategier för att hantera sin smärta och sin vardag.

Föräldrar behöver kunskap om och stöd i hur de bäst kan hjälpa sitt barn att minimera smärtans inverkan på livet. De behöver också lära sig hur man som förälder kan understödja och förstärka positiva hanteringsstrategier och beteenden för att hjälpa barnet tillbaka till en normal vardag.

Frekvent och kronisk huvudvärk hos barn och ungdomar

Bakgrund

Prevalens

Huvudvärk hos barn och unga är ett vanligt fenomen, upp emot 85 % av ungdomarna i högstadie- och gymnasieåldern uppger att de har huvudvärk minst en gång per månad. Vid strikt användning av de kriterier som används internationellt för huvudvärksdiagnostik (enligt *The International Classification of Headache Disorders*, ICHD), finner man att cirka 7–10 % av barn och ungdomar har migrän, upp till 15 % har trolig migrän och 20–50 % har spänningshuvudvärk. Cirka 1/3 av patienterna med migrän har en så pass svår situation att förebyggande behandling med läkemedel kan vara aktuell.

Behandling

Sällan förekommande migrän och spänningshuvudvärk kan med fördel behandlas med COX-hämmare och/eller paracetamol. Det föreligger dock en stor risk för utveckling av huvudvärk på basen av läkemedelsöveranvändning om patienten har mer frekventa besvär. Dessa läkemedel ska därför ordinerars med stor omsorg i denna patientgrupp.

Innan förebyggande läkemedelsbehandling påbörjas ska patientens huvudvärkssituation ha penetrerats (till exempel utlösande faktorer, huvudvärksdagbok) och bakomliggande behandlingsbara tillstånd uteslutits. Livsstilsförändringar, sjukgymnastik och eventuell KBT ska ha påbörjats.

Förstahandsval vid förebyggande läkemedelsbehandling vid migrän hos barn och ungdomar är propranolol, som är det enda läkemedel som har denna indikation godkänd för barn. Evidensgraden är relativt låg, men biverkningsprofilen gynnsam (Rekommendationsklass IIa). Behandling med propranolol kan hos barn över 12 år med fördel initieras i pediatrik öppenvård, efter noggrann anamnes och kroppsundersökning. Diagnosen migrän är svårare att ställa hos yngre. Utredning och initiering av behandling bör därför ske hos läkare med särskild kunskap och erfarenhet inom området. Vid utebliven effekt bör patienten också remitteras för ställningstagande till annan behandling. Vid svår eller kronisk spänningshuvudvärk finns bara ett fåtal studier (icke placebokontrollerade) som visar effekt med profylaktisk behandling. Om denna typ av behandling blir aktuell bör den initieras och följas upp av läkare med kunskap, intresse och erfarenhet av huvudvärk hos barn.

Funktionell buksmärta hos barn och ungdomar

Bakgrund

Prevalens

Prevalensen för funktionella buksmärtor hos barn och ungdomar anges i olika studier vara 5–24 % och den är relativt lika i olika delar av världen. Den varierar med barnets ålder och är något vanligare hos flickor. Riskfaktorer är hereditet och genomgången gastroenterit och det föreligger samsjuklighet med ångest, huvudvärk och/eller muskuloskeletal smärta.

Definition/utredning

För diagnos av funktionell buksmärta krävs symtom minst fyra gånger per månad sedan minst två månader tillbaka. Symtomen ska efter lämplig medicinsk utvärdering inte kunna förklaras av något annat medicinskt tillstånd. Långvarig buksmärta av organisk orsak kan vara till exempel Mb Crohn, celiaki eller endometrios.

Det finns tre huvudtyper av funktionell buksmärta:

- **Irritabel tarm (IBS):** Smärta eller obehag var som helst i magen med samtidigt påverkade avföringsvanor.
- **Ospecificerad funktionell buksmärta:** Smärta i buken utan avföringsrubbing och utan att uppfylla kriterier för funktionell dyspepsi eller IBS.
- **Funktionell dyspepsi:** För tidig mättnadskänsla (med eller utan illamående) eller epigastriell smärta, utan avföringsrubbing.

Utredningen vid funktionella buksmärtor kan för de flesta barn vara mycket begränsad och styrs huvudsakligen av anamnes och barnets tillväxtkurva. Vid låg misstanke om organisk sjukdom rekommenderas en begränsad provtagning med IgA-transglutaminas och eventuellt blodstatus, CRP eller SR, samt urinsticka. Familjen bör helst träffa samma läkare vid två olika tillfällen för att säkerställa diagnosen funktionell buksmärtor.

Majoriteten av barn med funktionella buksmärtor har inte någon ökad psykosocial belastning. Funktionell buksmärtor förekommer ofta periodvis och varierar i intensitet. Tidsperioder när symtomen är intensiva eller påverkar livet mer uttalat, sammanfaller sannolikt med att patienten söker läkarvård.

”Skatta smärta (eller den variabel som står i fokus för interventionen) före, under och efter behandling”

Behandling

Icke-farmakologisk behandling:

Vid funktionella buksmärtor hos barn är den huvudsakliga behandlingen icke-farmakologisk. Det innebär först och främst att läkaren ställer diagnos och benämner tillståndet för barn och föräldrar, samt erbjuder dem den uppföljning av frågor och oro som behövs i det individuella fallet. I många fall är detta tillräckligt, men familjen kan behöva återkomma, till exempel under perioder med ökade symtom.

- Det finns stöd för att probiotika minskar buksmärtan vid irriterad tarm (Rekommendationsklass IIa) men det är oklart vilken bakteriestam som bör användas, i hur stor mängd och under hur lång tid.
- Kognitiv beteendeterapi (KBT), även internetförmiddad, designad för att behandla buksmärtor och de typiska symtomen vid irriterad tarm, har visat sig effektivt i ett stort antal prövningar. Tillgången på terapeuter som kan ge KBT-behandling för mag-tarmsymtom hos barn är dock mycket begränsad.

Läkemedelsbehandling

Det finns ingen evidens för farmakologisk behandling av funktionella buksmärtor hos barn. Vid förstoppningsdominerad IBS ger förstoppningsbehandling minskade symtom på förstoppning (Rekommendationsklass I) och ibland försvinner även buksmärtan helt efter framgångsrik förstoppningsbehandling. Antidepressiv behandling ges till vuxna med funktionella buksmärtor, men evidens saknas för behandling av barn och ungdomar.

Muskuloskeletal smärta hos barn och ungdomar

Bakgrund

Prevalens

Muskuloskeletal smärta hos barn är vanligt och kan ha många orsaker, både inflammatoriska och icke-inflammatoriska. Vanliga exempel är juvenil idiopatisk artrit, autoinflammatoriska tillstånd, hypermobilitet, överanvändning/skador i samband med idrott samt idiopatisk muskuloskeletal smärta, till exempel så kallad växtvärk. En norsk studie med över 7 000 tonåringar fann att nära hälften av ungdomarna upplevt smärta minst en gång i veckan under den gångna tremånadersperioden. Muskuloskeletal smärta var vanligast och rapporterades av en tredjedel av ungdomarna.

”Oavsett vilka interventioner som prövas är det av yttersta vikt att de utvärderas”

Utredning

I första hand utreds barnen med tanke på bakomliggande behandlingsbar sjukdom och remitteras vid behov till specialist för fortsatt utredning och ställningstagande till behandling. När bakomliggande behandlingsbar sjukdom inte kan påvisas bör utredningen begränsas, eftersom det hjälper patient och föräldrar att flytta fokus från smärtreduktion till smärthantering och ökad funktionsnivå.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Behandling

Muskuloskeletal smärta utan känd orsak

Icke-farmakologisk behandling:

Vid muskuloskeletal smärta utan känd orsak hos barn är den huvudsakliga behandlingen icke-farmakologisk, se avsnittet *Icke-farmakologisk behandling är grundstenen vid långvarig smärta hos barn*. Man bör beakta om smärtan överhuvudtaget ska behandlas utöver allmänt omhändertagande.

Tabell I. Doseringsrekommendation för COX-hämmare till barn.

Substans	Dos (mg/kg/dygn)
Ibuprofen	20–30
Naproxen	10

Läkemedelsbehandling av smärta

Otillräckliga bevis finns för effekt av behandling.

COX-hämmare saknar indikation *långvarig smärta* hos barn, men ibuprofen och naproxen används trots det även vid långvarig smärta. Erfarenheten av långvarig behandling med dessa två läkemedel är stor då de används både för sin antiinflammatoriska effekt och smärtstillande egenskaper vid barns reumatiska sjukdomar (Rekommendationsklass I), se Tabell I för doseringsrekommendationer. Om COX-hämmare provas bör behandlingen utvärderas efter 2–3 veckor. Om effekt saknas sätts behandling ut. Om effekt finns och man väljer att fortsätta behandlingen bör uppföljning ske avseende effekt och biverkningar minst var tredje månad. Särskild observans bör ägnas åt gastrointestinala biverkningar, som är vanliga. Utöver avvägning av nytta gentemot biverkan, kan tillägg av protonpumpshämmare övervägas (Rekommendationsklass II a).

Topikala COX-hämmare rekommenderas inte då evidens saknas.

Evidens saknas för användning av paracetamol vid långvarig muskuloskeletal smärta.

Muskuloskeletal smärta med känd orsak

I första hand behandlas grundsjukdomen. Vid behov av smärtlindring används COX-hämmare i dosering som vid muskuloskeletal smärta *utan* känd orsak, se avsnittet *Läkemedelsbehandling vid muskuloskeletal smärta utan känd orsak*.

Generaliserad smärta, *widespread pain* (WSP), hos barn och ungdomar

Bakgrund

Istället för *generalized pain* används i engelsk nomenklatur termen *widespread pain* (WSP), som är den term som vanligen förekommer i artiklar om barn med generaliserad smärta. WSP har en specifik definition som är användbar hos barn och ungdomar (se bakgrundsdocumentet [Generaliserad smärta och CRPS hos barn och ungdomar](#)) och används därför i denna behandlingsrekommendation.

Definition och diagnostik

WSP kan definieras som smärta som varat minst tre månader och är lokaliserad såväl bilateralt som över och under diafragma samt affekterar det axiala skelettet. Flertalet barn med WSP har smärta av okänd orsak. Fibromyalgi kan betraktas som en undergrupp av WSP men då föreligger även ökad känslighet för tryck (ömheter), vilket påvisas genom att undersöka förekomsten av *tender points*. Definitionen säger inget om etiologin och organisk sjukdom ska alltid utredas för att utesluta bakomliggande tillstånd, till exempel reumatism eller neurologisk sjukdom. Utvärdera även psykosociala omständigheter vid WSP.

Prevalens

Prevalensen av WSP varierar mellan olika studier, troligen beroende på olika kriterier, men den förefaller vara på ungefär samma nivå som hos vuxna, med siffror kring 10 %.

Behandling

Läkemedelsbehandling rekommenderas inte i normalfallet. Det finns ingen indikation för användning av opioider vid WSP. Behandlingen bör följa samma principer som vid smärta av *okänd orsak*, och sträva efter att öka patientens förmåga att hantera smärtan på ett konstruktivt sätt och öka fysisk, psykisk och social funktionsförmåga och livskvalitet (se avsnittet *Icke-farmakologisk behandling är grundstenen vid långvarig smärta hos barn*).

Prognosen för WSP hos barn och unga förefaller bättre än hos vuxna.

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type 1 hos barn och ungdomar

Bakgrund

Definition och diagnostik

Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) *type 1* är ett ovanligt smärttillstånd som drabbar en extremitet, hos barn vanligen nedre extremiteten. Det kan uppträda efter mindre skada eller operation men kan även uppkomma spontant. Smärtan är vanligen kontinuerlig, ibland med stora svårigheter att belasta, och allodyn (smärta vid lätt beröring trots avsaknad av skada eller inflammation) föreligger också ofta. Dessutom ska det finnas symtom på autonom dysfunktion som temperaturskillnader och färgskillnader mellan afficerad extremitet och den kontralaterala. Man ser ofta diffusa ödem och även motorisk påverkan.

Patienter med misstänkt CRPS-1 bör snarast remitteras till smärtspecialist.

Prevalens

Prevalensen av CRPS hos barn och ungdomar är ökad.

Behandling

Behandling av CRPS-1 följer de rekommendationer (icke-farmakologiska) som beskrivs i avsnittet *Icke-farmakologisk behandling är grundstenen vid långvarig smärta hos barn*. Fysisk aktivering och gradvis ökande beröring och belastning (exponering) av det drabbade området utgör en utmaning för det drabbade barnet, men är viktigt för symtomreduktion och funktionshöjning.

Sympatikusblockad förefaller ha bättre effekt hos barn än hos vuxna, men det vetenskapliga underlaget är begränsat (Rekommendationsklass II).

Fallserier finns publicerade där ryggmärgsstimulering har använts med goda resultat på barn med CRPS-1. Ryggmärgsstimulering kan vara aktuell när övrig behandling inte gett tillräcklig effekt (Rekommendationsklass II).

Övrig läkemedelsbehandling är inte indicerad (Rekommendationsklass II).

Prognosen för CRPS-1 hos barn och unga förefaller bättre än hos vuxna.

”Sätt ut läkemedelsbehandling som inte fungerar”

Långvarig postoperativ smärta (LPOS) hos barn och ungdomar

Bakgrund

Långvarig postoperativ smärta (LPOS) kallas med engelsk terminologi CPSP, (*Chronic Post Surgical Pain*). LPOS hos vuxna definieras som kvarstående smärta mer än tre månader efter kirurgi, och andra anledningar till smärta måste vara exkluderade. Ingen allmänt accepterad definition finns för LPOS hos barn.

Prevalens

Det finns få studier om LPOS hos barn, men befintliga studier indikerar att prevalensen efter större kirurgi (till exempel skolioskorrigering, femurbäckenosteotomi, större buk- och thoraxkirurgi) är 11–22 %.

Riskfaktorer för utveckling av långvarig postoperativ smärta

Riskfaktorer för att barn ska utveckla långvarig postoperativ smärta är preoperativ smärta, hög smärta postoperativt, oro hos barnet samt föräldrars oro och katastrofering.

Förebyggande insatser och behandling

Bedömning och behandling av LPOS följer samma principer som vid annan långvarig smärta hos barn och ungdomar, det vill säga utifrån smärtmekanism och påverkan på funktion och livskvalitet.

I möjligaste mån bör problemen förebyggas, exempelvis genom att:

- Öka kunskapen och medvetenheten om LPOS.
- Identifiera riskfaktorer för LPOS preoperativt.
- Noggrant värdera indikation för kirurgi.
- Ge åldersadekvat information preoperativt om ingreppet, förväntad smärta och planerad smärtlindring.
- Planera pre- och postoperativ behandling väl med lämpliga preparat och doser utifrån ingreppet, barnets ålder, sjukdomar och tillstånd.
- Ge adekvat smärtlindring efter hemgång.
- Följa nationella riktlinjer för behandling av postoperativ smärta hos barn, som kan nås via hemsidan för *Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård*, www.sfai.se.
- Följa upp patienter med riskfaktorer för långvarig postoperativ smärta genom återbesök eller telefonkontakt.

Patienter med komplicerad LPOS bör remitteras till en smärtmottagning. Prognosen för LPOS hos barn och unga förefaller bättre än hos vuxna.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lakemedelsverket.se

Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos vuxna – behandlingsrekommendation

Huvudbudskap

- Med långvarig smärta avses smärta som kvarstår efter tre månader eller efter ett normalt läkningsförlopp.
- För patienter med långvarig smärta är ett multimodalt omhändertagande och ett biopsykosocialt synsätt det viktigaste. Målet är att med hjälp av strukturerade psykologiska och fysioterapeutiska metoder stärka patientens friska sidor, uppmuntra fysisk och ändamålsenlig aktivitet, stödja normala sysslor och tona ner den livsstörning som den långvariga smärtan medför.
- Läkemedelsbehandling är inte en självklar del i behandlingen av långvarig smärta. När läkemedel används ska de ses som en del i det multimodala omhändertagandet och ska i möjligaste mån väljas utifrån smärtmekanism och smärtgenererande strukturer.
- Insatt läkemedelsbehandling av långvarig smärta ska alltid noggrant utvärderas. Vid utebliven eller otillräcklig effekt på smärtlindring, funktion och livskvalitet ska behandlingen omprövas.
- Vid nociceptiv smärta baseras läkemedelsvalet på ett stegvist förfarande som innebär att behandling av lindrig nociceptiv smärta påbörjas med paracetamol och/eller COX-hämmare (NSAID). I nästa steg, vid måttlig smärta, övervägs kodein, tramadol eller buprenorfinplåster, och vid svår smärta kan morfin eller andra opioider övervägas.
- Vid perifer och central neuropatisk smärta rekommenderas i första hand gabapentinoider, tricykliska antidepressiva eller SNRI. I andra hand finns en svag rekommendation för tramadol och i tredje hand en svag rekommendation för morfin eller oxikodon. I vissa fall är lokalbehandling med plåster innehållande kapsaicin eller lokalbedövning att föredra.
- Nociplastisk smärta uppstår till följd av förändrad nociception orsakad av störd smärtmodulering, och i avsaknad av tecken på vävnadsskada eller skada eller sjukdom i det somatosensoriska nervsystemet. Den farmakologiska behandlingen liknar den vid neuropatisk smärta, det vill säga SNRI och gabapentinoider, medan opioider bör undvikas.
- Innan behandling med opioider inleds ska risken för beroendutveckling och problematiskt bruk värderas och en vårdplan upprättas. Den förskrivare som påbörjar opioidbehandling är skyldig att följa upp medicineringen till dess att den formellt överlämnas och accepteras av annan förskrivare.

Långvarig smärta

Definition

Den internationella organisationen *International Association for the Study of Pain (IASP)* definierar smärta som: *”en obehaglig sensorisk och känslomässig upplevelse förenad med vävnadsskada eller hotande vävnadsskada eller beskriven i termer av sådan skada”*. Smärtupplevelsen är med andra ord en individuell upplevelse förknippad med både sensoriska aspekter, som intensitet och lokalisering, och emotionella och psykologiska dimensioner.

Det finns dock ingen allmänt accepterad definition av långvarig smärta. Den beskrivs oftast som kvarstående smärta efter en tidsperiod, vanligen tre månader, eller efter ett normalt läkningsförlopp. Till skillnad från den akuta smärtan har den långvariga smärtan vanligen inget värde som varningssignal för pågående vävnadsskada och är därför ofta att betrakta som en sjukdom i sig snarare än ett symptom på att något annat är fel.

Epidemiologi

Ungefär 40 % av befolkningen har långvarig eller återkommande smärta i någon grad. De flesta söker dock inte vård utan upplever att smärtorna orsakar måttliga inskränkningar i det dagliga livet, som i bästa fall kan hanteras med hjälp av egenvård. Ungefär en fjärdedel av personerna med långvarig smärta har smärtor som leder till en mycket besvärlig livssituation med sänkt livskvalitet, till exempel med avseende på arbete, sjukskrivning, vårdsökande, upplevt vårdbehov och livsföring. Epidemiologiska studier visar att förekomsten av långvarig smärta är högre bland kvinnor än män för vissa diagnoser, exempelvis fibromyalgi, migrän, irritabel tarm (*irritable bowel syndrome*, IBS) och temporomandibulär ledsmärta. Långvarig eller återkommande smärta är även vanlig hos barn och ungdomar, där 5–10 % har kontinuerlig eller ofta återkommande smärta av hög intensitet.

Smärtdiagnoser är en av de vanligaste orsakerna till besök i primärvården och utgör, efter psykisk ohälsa, den näst vanligaste orsaken till långtidssjukskrivning. Ofta finns dessutom samsjukligheter mellan långvarig smärta och olika former av psykisk ohälsa, där förstärkningseffekter finns i båda riktningarna.

Smärtpatienter har en rad olika försämringar i livskvalitet, ökad frekvens av relationsproblem, högre dödlighet och högre självmordsfrekvens än befolkningen i allmänhet. Barn till smärtpatienter riskerar i högre grad än andra att utveckla långvarig smärta. Sålunda utgör problematiken kring långvarig smärta ett påtagligt folkhälsoproblem. Enligt WHO:s mått *years lost due to disability* (YLD), som speglar graden av sjukdomsbörda i ett internationellt perspektiv, utgör långvarig smärta en ledande orsak till varaktigt lidande och funktionsnedsättning både i Sverige och globalt.

”Till skillnad från akut smärta har långvarig smärta inget värde som varningssignal för pågående vävnadsskada”

Förklaringsmodeller för långvarig smärta

Långvarig smärta kan inte ses som ett enhetligt begrepp utan kan ha många bakomliggande orsaker. Således krävs en väl genomförd differentialdiagnostik för att rätt behandling ska kunna ges till rätt patient.

Sjukdomsinriktad förklaringsmodell – smärtemekanismer

Att klassificera smärta i termer av bakomliggande orsak härrör från en sjukdomsinriktad förklaringsmodell och innebär både en etiologisk indelning och en indelning av smärtemekanismer enligt nedanstående. Det är viktigt att påpeka att en patient kan ha flera smärtemekanismer samtidigt. Oavsett smärtemekanism kan sensitiseringsfenomen i det perifera och centrala nervsystemet förklara mycket av den långvariga smärtans patofysiologi.

Nociceptiv smärta

Den nociceptiva smärtan orsakas av pågående eller hotande vävnadsskada och beror på en pågående stimulering av smärthereptorer i somatisk eller visceral vävnad hos en individ med ett normalt fungerande nervsystem. Ofta finns inslag av inflammation vid akut nociceptiv smärta, till exempel efter kirurgi.

Neuropatisk smärta

Den neuropatiska smärtan beror på skada eller sjukdom som innefattar det perifera och/eller centrala somatosensoriska nervsystemet.

Nociplastisk smärta

Termen nociplastisk smärta har nyligen blivit föreslagen att bilda en tredje smärtegrupp för de smärttillstånd som orsakas av dysfunktionell smärte reglering. Dessa smärttillstånd uppstår till följd av förändrad nociception orsakad av störd smärtemodulering, kombinerat med avsaknad av tecken på pågående eller hotande vävnadsskada, eller skada eller sjukdom i det somatosensoriska nervsystemet. De smärttillstånd som man nu föreslår ska benämnas nociplastiska faller således utanför de vedertagna definitionerna för nociceptiv eller neuropatisk smärta.

Smärta av okänd orsak

Smärta av okänd orsak är den smärte typ för vilken vi saknar förklaringsmodell enligt nuvarande medicinsk kunskap.

Hälsolinriktad förklaringsmodell – ett biopsykosocialt perspektiv

Vid långvariga smärttillstånd uppstår behovet av en kompletterande förklaringsmodell, som inkluderar individens subjektiva uppfattning om det egna hälsotillståndet och innefattar såväl biologiska som sociala och psykologiska faktorer. Den hälsolinriktade förklaringsmodellen fokuserar på hur vi hanterar situationer som är påfrestande, hur våra resurser utvecklas och hur vi hanterar det som hindrar normal livsföring. Smärta klassificeras då som *konsekvenser* eller *anpassningsgrad* hos den drabbade.

Långvariga smärttillstånd som leder till en för individerna hälsosam anpassning (förmåga att utföra normala fysiska och psykosociala aktiviteter) ska skiljas från de långvariga smärttillstånd som leder till ohälsa, bristande hantering och dålig självkontroll. Bristen på kontroll över hur smärtan påverkar olika livsdomäner förklarar patienters stora konsumtion av vård i alla dess former.

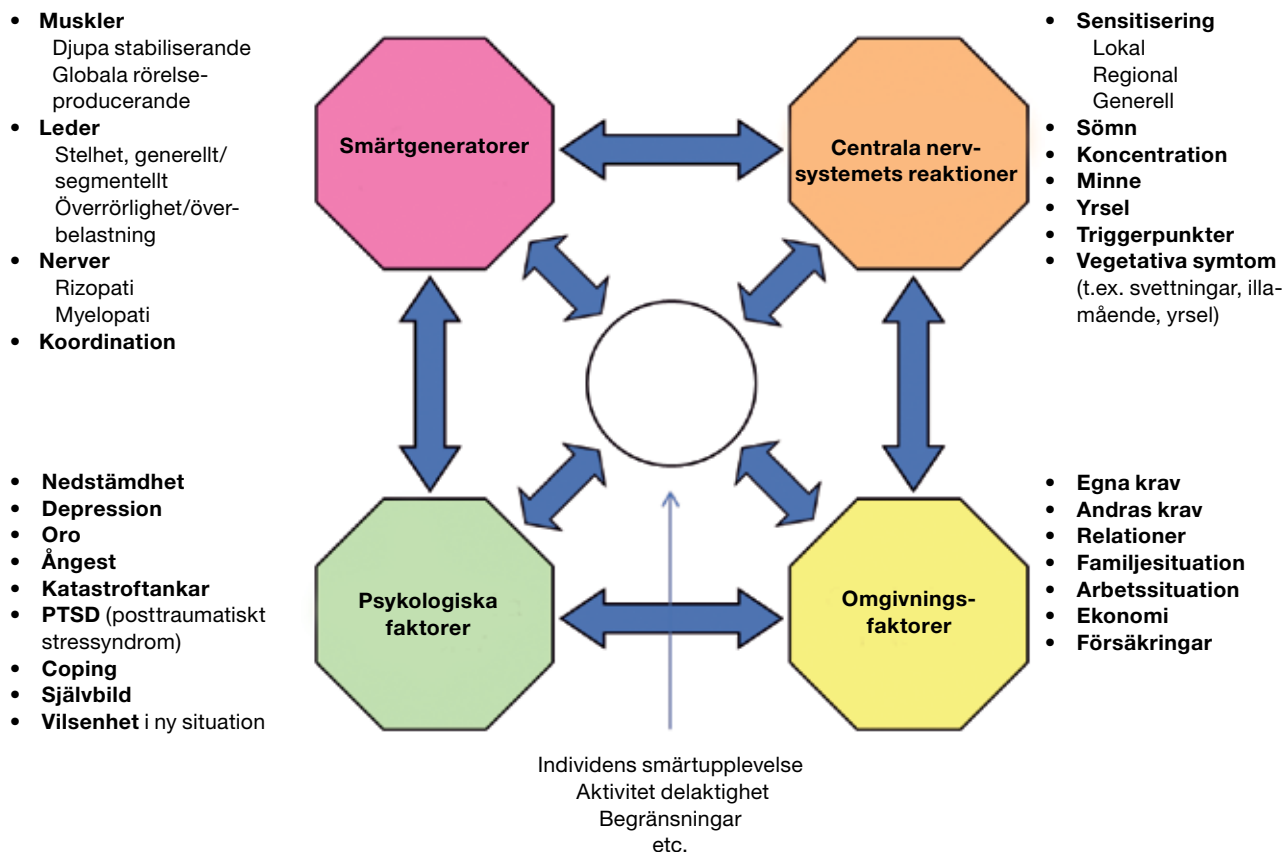
Det finns därför konsensus om att smärte rehabilitering bör utgå från ett biopsykosocialt perspektiv, som tar hänsyn till hur individen hanterar ett långvarigt smärttillstånd.

”Problematiken kring långvarig smärta utgör ett påtagligt folkhälsoproblem”

Diagnostik

Grunden för all smärtebehandling är en smärtanalys, vars syfte är att fastställa vilka smärtemekanismer och andra faktorer som påverkar smärtan samt hur patienten påverkas av den, se även bakgrundsdokument [Långvarig smärta i ett primärvårdsperspektiv](#). Smärtanalysen är avgörande för val av behandlingsstrategi och innefattar underliggande orsak (till exempel artros), smärtemekanism samt duration, utbredning och intensitet.

Figur 1. Nyckelområden för utredning av långvarig komplex smärta enligt Smärtrehab i Lund.



Figur från: Sektionen för smärtrehabilitering, Skånes universitetssjukhus, Lund (från Westergren H, et.al. *The whiplash enigma: Still searching for answers*. Scand J Pain 2014;(4):226–8).

Dessutom integreras individens smärtproblematik som en del av patientens psykologiska och sociala situation (se Figur 1). Smärta ger ofta upphov till depression och/eller sömnstörningar, som ytterligare förvärrar smärtproblemet och kan ha stor betydelse för behandlingen.

Utredningens uppgift vid nyttillkommen smärta är också att identifiera, utesluta och korrekt handlägga allvarliga bakomliggande orsaker och behandlingsbara sjukdomar som malignitet, fraktur eller diskbräck (röda flaggor – varningssignaler för allvarlig sjukdom, se Faktaruta 3), samt till exempel reumatiska tillstånd, osteoporos och artros.

Behandlingsstrategier

För patienter med långvarig smärta är ett multimodalt omhändertagande med ett biopsykosocialt synsätt det viktigaste, och det når bästa effekt om det genomförs i ett team där läkare, sjukgymnast och psykolog samverkar. Behandling med läkemedel kan ses som en del i denna process.

Läkemedel

Många patienter med långvarig smärta har läkemedelsbehandling som bas för sin smärtlindring, ibland med god effekt. Läkemedelsbehandling av smärta ska i möjligaste mån väljas utifrån smärtmekanism och smärtgenererande strukturer. Insatt behandling ska alltid noggrant utvärderas.

Hos patienter med svårare former av långvarig smärta leder dock enbart läkemedelsbehandling sällan till smärtfrihet, och det finns risk för oönskade biverkningar eller beroendeproblematik. På individnivå ser man ofta *responders* som svarar mycket bra på läkemedelsbehandling, och *non-responders* som inte svarar alls. I praktiken står behandlare och patient ofta i en *trial and error*-situation där man systematiskt får prova igenom de evidensbaserade behandlingsalternativ som står till buds.

Principer för läkemedelsbehandling av långvarig smärta och val av läkemedel vid olika smärtmekanismer beskrivs i avsnittet *Läkemedelsbehandling av långvarig smärta*, se sidan 35.

Faktaruta 3. Röda flaggor – varningssignaler för allvarlig sjukdom.

- Känd malignitet
- Progredierande neurologiska fynd
- Ålder över 50 år
- Benskör patient
- Infektionstecken
- Viktförlust
- Våldsamt trauma

Från Cheatle M. *Biopsychosocial approach to assessing and managing patients with chronic pain*. Med Clin North Am. 2016;100(1):43–5.

Opioider

Hos allmänheten och även hos sjukvårdspersonal finns ofta en föreställning om att morfinpreparat (opioider) borde vara effektiva mot svår långvarig smärta. Det stämmer för ett fåtal, men de flesta med långvarig smärtproblematik får endast marginell smärtlindring och riskerar dessutom att hamna i ett läkemedelsberoende som ytterligare kan komplicera deras tillstånd.

Aktuella data tyder på att ungefär 5 % av befolkningen i Europa och cirka 10 % av invånarna i USA i någon grad har ett problematiskt opioidbruk (termen substansbrukssyndrom enligt DSM-5 ersätter de tidigare termerna beroende och missbruk). Mortalitet orsakad av överdosering av opioider är hög. Det finns en omfattande illegal handel med opioider, även över internet, vilket medför att situationen är mycket svårhanterlig och svår att analysera. Inte sällan har dock opioidbrukssyndromet börjat i samband med utskrivning av smärtstillande läkemedel från sjukvården.

Icke-farmakologiska metoder

Fysioterapeutiska metoder utgörs av strukturerad träning/fysisk aktivitet, stretching, ergonomi, akupunktur, värme/kyla (vetekudde), avspännings-/avslappningsövningar och transkutan elektrisk nervstimulering (TENS).

Neuromodulation genom elektrisk stimulering av ryggmärgen via en epidural elektrod (*Spinal Cord Stimulation*, SCS) är en behandlingsmetod som kan användas mot neuropatisk och refraktär ischemisk smärta (vid angina pectoris och perifer arteriell insufficiens). Metodiken är under utveckling och det är möjligt att även nociceptiva tillstånd i framtiden kan komma att behandlas med SCS.

Psykologiska metoder utgörs av diagnostik och behandling av psykologiska och sociala faktorer med olika typer av beteendebeteendeterapi (kognitiv beteendeterapi [KBT], *acceptance*

and commitment therapy [ACT], operant inlärning), men även icke-farmakologiska interventioner mot till exempel sömnstörning.

Smärtrehabilitering

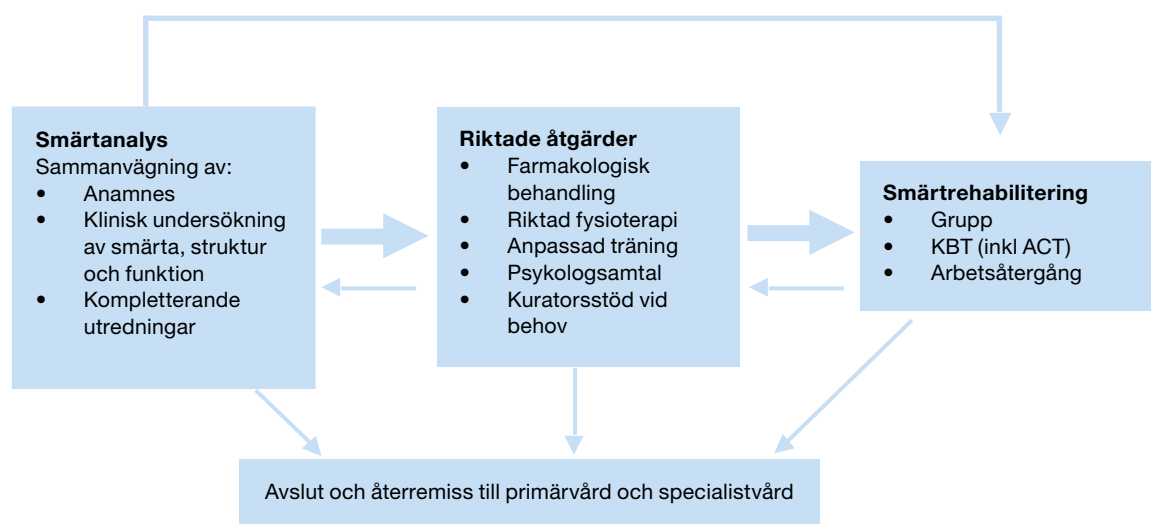
Många patienter med långvarig behandlingsresistent smärta uppfattar att deras smärta ska behandlas som akut smärta. Detta bekräftas tyvärr inte så sällan av sjukvården, som gång på gång, trots bristande effekt, försöker lindra symtomen med läkemedel och/eller invasiva metoder som om de vore akuta, ofta med ringa framgång.

Rehabiliteringens stora utmaning ligger i att stödja patienten i att acceptera att långvarig och akut smärta är skilda fenomen som oftast bör hanteras på olika sätt: den akuta smärtan som ett problem att lösa, den långvariga behandlingsresistenten som en del av livet att leva med. Det rehabiliteringsmedicinska förhållningsättet avseende långvarig smärta syftar till att stärka patientens friska sidor med hjälp av strukturerade psykologiska och fysioterapeutiska metoder, att uppmuntra fysisk och ändamålsenlig aktivitet, stödja normala sysslor och tona ner den livsstörning som den långvariga smärtan medför (se Figur 1 och Figur 2).

Att förklara dessa mekanismer för smärtpatienter har visat sig vara en viktig del i ett förlopp mot förbättring. Patientundervisning om smärta har visat sig vara mer värdefull om den baseras på neurobiologiska modeller (det vill säga att symtomen inte förklaras med att smärtan kopplas ihop med skada) än om den grundas på till exempel ortopediska modeller (det vill säga att symtomen förklaras med att smärtan kopplas ihop med skada).

Rehabiliteringsmedicinska behandlingsmetoder kan ge mycket goda resultat när exempelvis farmakologisk behandling och kirurgiska ingrepp inte är indicerade eller inte har varit framgångsrika.

Figur 2. Patientflöde i smärtrehabiliteringsprocess efter remiss från primär- eller specialistvård.



Förkortningar: KBT – kognitiv beteendeterapi, ACT – *acceptance and commitment therapy*

Vårdorganisation

Goda kunskaper om smärta måste finnas överallt inom sjukvården, inom alla specialiteter. De flesta sjukdomar har en smärtaspekt som de berörda bör kunna hantera. Varje patient har rätt till en god smärtlindring, om det är medicinskt möjligt. Det gäller vid såväl akuta smärtsituationer på sjukhus som vid långvarig smärta inom öppenvården. I de allra flesta fall är detta mål möjligt att uppnå om kompetens och struktur finns på plats.

Otillräcklig adekvat smärtbehandling beror främst på bristande smärtutbildning för läkare och vårdpersonal, vilket innebär att smärtproblemen tenderar att "försvinna" i sjukvårdens komplexa vardag. De dyker dock upp igen om de inte tas omhand från början. Trots att de flesta patienter med långvarig smärta hanteras inom primärvården saknas där alltför ofta kompetens och struktur för handläggning av dessa patienter. De smärtkliniker som finns är alltför få och för små för att kunna hjälpa de svårast drabbade och fungera som kunskapsstöd för primärvården.

Inte sällan kan det, trots optimal medicinsk handläggning, vara svårt att uppnå en tillfredsställande smärtlindring vid långvarig smärta. Bristande kunskaper eller svagheter i organisationen är dock inte godtagbara skäl. Därför behöver smärtutbildningen förbättras och organisationen av smärtbehandlingen förstärkas ytterligare.

"I den kliniska situationen är det praktiskt att tänka i termerna nociceptiv, neuropatisk och nociplastisk smärta"

Läkemedelsbehandling av långvarig smärta

Läkemedel används ofta vid behandling av långvarig smärta, även om det inte alltid är indicerat. För patienter med långvarig smärta är ett multimodalt omhändertagande och ett biopsykosocialt synsätt det viktigaste, och läkemedel kan ses som en del i denna process. Behandling med en opioid kan dämpa smärtan, men kan också försvåra behandlingen med psykologiska metoder och fysioterapi. Det är viktigt att upplysa patienten om att enbart farmakologisk behandling sällan är framgångsrik.

Grundläggande principer

Följande punkter bör diskuteras tillsammans med patienten innan en läkemedelsbehandling av långvarig smärta påbörjas.

- Fastställ så långt som möjligt smärtmekanism och smärtgenererande struktur eller strukturer.
- Kartlägg patientens förväntningar och avtala syftet med behandlingen.
- Gå igenom patientens tidigare erfarenheter av läkemedelsbehandling.
- Undersök samsjuklighet och psykosociala faktorer.
- Värdera risk för problematiskt bruk av opioider (se avsnittet *Problematiskt bruk av opioider*, sidan 42).

I den kliniska situationen är det praktiskt att tänka i termerna nociceptiv, neuropatisk och nociplastisk smärta. I görligaste mån bör de smärtgenererande strukturerna identifieras, där en muskulär komponent ofta ingår vid långvarig smärta. Det är viktigt att göra en kroppsundersökning, som även innefattar palpation av rygg, leder och muskulatur. Man bör även utföra en neurologisk bedömning med prövning av sensibiliteten som kan ge ledtrådar till en neuropatisk smärta.

Insättning och uppföljning av läkemedelsbehandling

Följande handlingsprinciper rekommenderas vid insättning och uppföljning av läkemedelsbehandling vid långvarig smärta:

- Ta en läkemedelsanamnes där följande uppgifter kartläggs: Tidigare läkemedelsbehandling mot smärta, inklusive doser, biverkningar och orsak till att behandlingsförsök avbröts. Gör en lista över övriga läkemedel.
- Upprätta en vårdplan för hur läkemedelsbehandlingen och uppföljningen ska utföras.
- Gör endast en ändring i läkemedelsbehandlingen åt gången för att kunna utvärdera effekten.
- Börja med den lägsta rekommenderade dosen enligt produktresumén, eller för tricykliska antidepressiva (TCA) enligt samma rekommendation som för neuropatisk smärta, se [på sidan 38](#), och titrera försiktigt uppåt i samverkan med patienten. Det är inte ovanligt att patienter är biverkningskänsliga och då kan det vara lämpligt att börja med en ännu lägre dos (Rekommendationsklass I, evidensnivå C).
- Informera patienten om hur länge behandlingen ska pågå innan effekten förväntas komma, och om vanliga biverkningar. Det är lämpligt att utvärdera effekten inom 2–4 veckor.
- Efter dositering till effekt, bedöm hur länge behandlingen ska fortgå. Följ upp enligt vårdplanen. Omprövning av behandlingen bör ske minst en gång per år.

Läkemedelsval vid olika smärtmekanismer

Val av läkemedel vid behandling av långvarig smärta baseras på vilken smärtmekanism som föreligger: nociceptiv, neuropatisk eller nociplastisk.

Nociceptiv smärta hos vuxna

Långvariga tillstånd som kan svara bra på läkemedel är de med etablerad vävnadsskada, som artros, artrit, trauma eller inflammatoriska sjukdomar.

Läkemedelsvalet vid nociceptiv smärta baseras på ett stegvis förfarande:

- Steg 1: Lindrig nociceptiv smärta påbörjas med paracetamol och/eller COX-hämmare (NSAID).
- Steg 2: Vid måttlig smärta övervägs kodein, tramadol eller buprenorfinplåster.
- Steg 3: Vid svår smärta kan morfin och andra opioider övervägas.

För översikt över opioider, se [Tabell II](#), sidorna 37–38.

Det måste betonas att valet av läkemedel ska fattas på grundval av en helhetsbedömning av patientens tillstånd, inkluderande en utförlig smärtanalys med bedömning av underliggande smärtmekanism och tillståndets svårighetsgrad, och inte enbart på basen av uppgiven subjektiv smärtintensitet.

”Läkemedelsvalet vid nociceptiv smärta baseras på ett stegvis förfarande”

Steg 1: Lindrig smärta Paracetamol och COX-hämmare

Många patienter har provat dessa medel på egen hand. Det finns dock anledning att med just dessa läkemedel utprova effekten av högsta rekommenderade dos under en till två veckor. Om effekt uppnås av hög dos, kan det vara lämpligt att pröva om en lägre dos kan vara tillräcklig. Behandlingseffekt bör omprövas över tid. Det finns inget stöd för en rekommendation av långvarig kontinuerlig behandling. Ineffektiv behandling ska sättas ut.

Paracetamol: Kliniska studier talar för att effekten av paracetamol vid långvarig smärta är svag på gruppnivå. Vissa patienter kan dock få god lindring (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå C).

COX-hämmare: I hög dos kan dessa läkemedel vid muskuloskeletala smärttillstånd ha bättre effekt än paracetamol i fulldos. Effekten vid långvarig smärta är ganska måttlig och biverkningar eller risk för allvarliga biverkningar begränsar ofta användningen till högst 7–10 dagar i följd (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå A). Enstaka patienter kan behöva längre tids behandling. COX-hämmare kan läggas till eller ersätta paracetamol om det inte har effekt.

Vid val av COX-hämmare bör man ta hänsyn till risken för allvarliga gastrointestinala och kardiovaskulära biverkningar. COX-hämmare är kontraindicerade vid svår hjärt-, njur- eller leversvikt.

Naproxen kan vara ett lämpligt förstahandsval, eftersom dess biverkningsprofil avseende kardiovaskulära händelser är gynnsam. Dock ska risken för gastrointestinal blödning, ulceration och perforation beaktas.

Selektiva COX-2-hämmare kan vara ett lämpligare alternativ vid hög risk för magsår eller blödning från mag-tarmkanalen. Vid aktivt ulcus eller pågående gastrointestinal blödning är de dock kontraindicerade. COX-2-hämmare ökar även risken för kardiovaskulära händelser.

Steg 2: Måttlig smärta

Kodein, tramadol och låg dos buprenorfin transdermalt

Användningen av de ”svaga” opioiderna kodein och tramadol vid långvarig smärta är kontroversiell, bland annat eftersom deras doseffekt är svår att förutsäga.

Kodein och tramadol metaboliseras till aktiva metaboliter via CYP2D6 i levern. På grund av genetiska skillnader i metaboliseringsgrad sker bioaktiveringen i olika grad, och hos 7–10 % av patienterna i så låg grad att en kraftigt nedsatt eller ingen analgetisk effekt uppnås. Hypermetabolisering hos en mycket liten andel patienter kan istället leda till en överdosering.

Bland expertmötets deltagare med expertis i behandling av vuxna råder dock konsensus om att kodein kan vara indicerat intermittent vid kortvariga men återkommande smärttillstånd, och att tramadol kan övervägas vid nociceptiv smärta med neuropatisk komponent eller vid samsjuklighet med fibromyalgi. Baserat på klinisk erfarenhet anser de att dessa medel medför lägre risk för substansbrukssyndrom än övriga opioider genom att det förefaller ta längre tid att utveckla vid behandling med dessa läkemedel (Rekommendationsklass II, evidensnivå C).

Risk för problematiskt bruk finns dock fortfarande och det är därför viktigt att även för dessa opioider vara noga med riskbedömning, vårdplan och uppföljning.

För en översikt över opioider, se [Tabell II](#). För praktiskt handhavande av opioider, se avsnitt *Opioider vid långvarig smärta*.

”Användningen av de ”svaga” opioiderna kodein och tramadol vid långvarig smärta är kontroversiell”

Steg 3: Svår smärta

Morfin, oxikodon, ketobemidon, tapentadol¹, buprenorfin² sublinguallt, metadon, fentanyl transdermalt

Att patienten uppger en svår smärta innebär inte per automatik att smärtan ska behandlas med någon av dessa opioider, utan beslutet att tillämpa *steg 3* måste vara grundat i en helhetsbedömning, se ovan. Alla opioider är beroendeframkallande och oxikodon, ketobemidon och fentanyl har utmärkt sig genom att de kan ge snabb beroendeutveckling i många fall. Unga vuxna är särskilt sårbara för att utveckla ett opioidberoende.

Metadon har en komplicerad farmakologi och behandling bör därför endast inledas av smärtspecialist.

Fentanylplåster har ingen självklar plats i behandlingen av långvarig icke-cancersmärta, annat än i mycket speciellt utvalda fall och då i samråd med smärtspecialist.

För en översikt över opioider, se [Tabell II](#). För praktiskt handhavande av opioider, se avsnittet *Opioider vid långvarig smärta*.

¹Tapentadol är godkänt för måttlig till svår akut smärta där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt. Användning vid långvarig smärta sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1 på sidan 23.

²Buprenorfin sublinguallt är godkänt för postoperativ smärta under högst 6–7 dagar. Användning vid långvarig smärta sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1 på sidan 23.

Övriga läkemedel vid nociceptiv smärta

Muskelrelaxantia (till exempel orfenadrin, klorzoxazon) är otillräckligt dokumenterade men kan prövas vid smärta med inslag av muskelspänning i enskilda fall (Rekommendationsklass IIb, evidensnivå C).

Otillräckligt kunskapsunderlag

Cannabinoider: Cannabis består av torkat växtmaterial från växten *Cannabis sativa*. Ett stort antal olika substanser,

cannabinoider, står för de farmakologiska effekterna av cannabis. Till följd av att man vid kliniska prövningar har använt olika cannabinoider eller cannabistyper är det svårt att jämföra resultat från olika prövningar. Effektdata av cannabinoider för långvarig smärta är därför begränsade och därtill heterogena (1). Den enda cannabinoidprodukt som för närvarande är godkänd i Sverige är enbart godkänd för symtomlindring hos vuxna patienter med måttlig till allvarlig spasticitet orsakad av multipel skleros.

Tabell II. Översikt över opioider.

För fullständig förskrivningsinformation om läkemedlen hänvisas till produktresuméerna. Produktresuméer är levande dokument som uppdateras fortlöpande, till exempel då ny säkerhetsinformation blir känd. Inför insättning eller byte av läkemedel, konsultera alltid aktuell version av respektive läkemedels produktresumé som nås via söktjänsten Läkemedelsfakta på Läkemedelsverkets webbplats, via lv.se/lmf samt på fass.se.

För alla opioider finns risk för beroendeutveckling.**Observera biverkningar gemensamma för alla opioider:**

- Obstipation och muntorrhet. För dessa biverkningar sker ingen toleransutveckling och de måste förebyggas.
- Illamående, yrsel, trötthet och klåda kan vara vanliga i inledningsskedet men brukar gå över med tiden.
- Hormonrubbling, kognitiv påverkan, svettning och opioidhyperalgesi ses oftast efter en längre tids behandling, framför allt med långverkande preparat. För kroniska buksmärter som förvärras under ökande opioidbehandling ("ond cirkel"), och där opioidhyperalgesi misstänks föreligga, har begreppet *Narcotic Bowel Syndrome* använts.

Läkemedel	Generell kommentar	Lämpligt vid	Observanda
Kodein	<ul style="list-style-type: none"> • Effekt främst via den aktiva metaboliten morfin. • 7–10 % <i>non-responders</i> på grund av genetiska skillnader i metaboliseringsgrad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Intermittent vid tillfälliga men återkommande smärttillstånd. 	<ul style="list-style-type: none"> • På grund av individuella skillnader i metaboliseringsgrad ska noggrann titrering av kodein-dosen genomföras. • Kodein i fast kombination med annan substans försvårar optimerad dosering av de enskilda läkemedlen. • Maximal dygnsdos om 240 mg ska inte överskridas.
Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> • Svag opioideffekt i kombination med en mycket svag återupptagshämning av serotonin och noradrenalin. • Aktiv metabolit O-desmetil-tramadol med högre affinitet för μ-receptorerna än modersubstansen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Övervägs särskilt vid neuropatisk smärtkomponent eller blandsmärta, eller vid samsjuklighet med fibromyalgi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk för serotonergt syndrom vid kombination med serotonerga antidepressiva. • Risk för generella krampor vid doser > 400 mg.
Buprenorfin transdermalt	<ul style="list-style-type: none"> • Lämplig dos vid långvarig smärta 5–20 μg/timme. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vid daglig långvarig smärta. • Kan ges till äldre. • Kan ges vid gravt nedsatt njurfunktion. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plåstret byts en gång i veckan. • Full effekt av dosändring erhålls efter 3 dygn.
Buprenorfin sublingualt	<ul style="list-style-type: none"> • Godkänt för kortvarig behandling av postoperativ smärta, men vid vissa av landets smärtkliniker finns erfarenhet av användning vid långvarig smärta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kan särskilt övervägas för patienter med risk för opioidbrukssyndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Försiktighet vid gravt nedsatt njurfunktion.
Morfin	<ul style="list-style-type: none"> • Morfinets aktiva metabolit morfin-6-glukuronid (M6G) utsöndras via njuren. 	<ul style="list-style-type: none"> • Förstahandsval vid svår, långvarig och opioidkänslig smärta, med beaktande av alla riskfaktorer inklusive ålder, samsjuklighet och beroenderisk. 	<ul style="list-style-type: none"> • Undviks vid gravt nedsatt njurfunktion. Kontraindicerat vid akut leversjukdom.

Tabell II. Översikt över opioider, fortsättning.

Läkemedel	Generell kommentar	Lämpligt vid	Observanda
Oxikodon	<ul style="list-style-type: none"> Vid peroral tillförsel högre biotillgänglighet än morfin. 	<ul style="list-style-type: none"> Andrahandsval vid svår långvarig opioidkänslig smärta vid biverkningar av morfin eller vid nedsatt njurfunktion. 	<ul style="list-style-type: none"> Försiktighet vid gravt nedsatt njur- eller leverfunktion. Risk för metabola interaktioner via enzymerna CYP2D6 och CYP3A4.
Tapentadol	<ul style="list-style-type: none"> Stark opioideffekt i kombination med en återupptagshämning av noradrenalin. 	<ul style="list-style-type: none"> Vid neuropatisk smärtskomponent eller blandsmärta. Till äldre patienter. Till skillnad från tramadol ingen risk för serotonergt syndrom. 	
Ketobemidon	<ul style="list-style-type: none"> Marknadsförs i peroral beredningsform endast som tabletter 5 mg. Finns inte i depotberedning. 	–	<ul style="list-style-type: none"> Försiktighet vid gravt nedsatt njur- eller leverfunktion.
Fentanyl transdermalt	–	<ul style="list-style-type: none"> Ingen plats i behandlingen av långvarig icke-cancersmärta, annat än i speciellt utvalda fall i samråd med smärtspecialist. 	<ul style="list-style-type: none"> Plåstret bytes vart 3:e dygn. Fentanyl är i sig en mycket snabbverkande opioid när den injiceras, men plåsterberedningen ger ett långsamt anslag (24 timmar till full effekt). Det finns stora mängder fentanyl kvar i plåstret efter 3 dygn, och begagnade plåster kan därför missbrukas (t.ex. rökas). Många interaktioner.
Metadon	<ul style="list-style-type: none"> Komplicerad kinetik med stora variationer i halveringstid (och därmed stora variationer i tid till steady state). 	<ul style="list-style-type: none"> Vid svår neuropatisk smärta där TCA, SNRI, gabapentiner eller tramadol inte varit effektiva eller tolererats. Vid kraftig toleransutveckling och opioidberoende. 	<ul style="list-style-type: none"> Behandling bör inledas i samråd med smärtspecialist. Många interaktioner.

Neuropatisk smärta

Behandlingen av perifer och central neuropatisk smärta är väsentligen densamma. Den centrala neuropatiska smärtan anses allmänt svara sämre på behandling än den perifera. Lokaliserad perifer neuropatisk smärta med allodyni och hyperalgesi är en särskild grupp som kan behandlas med lokalt verkande medel, såsom kapsaicin- eller lidokainplåster.

Sedan Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för neuropatisk smärta publicerades 2007 har pregabalin och amitriptylin formellt godkänts för behandling av perifer och central neuropatisk smärta, och duloxetin har godkänts för indikationen smärtsam diabetesneuropati. Även lidokainplåster och kapsaicinplåster har formellt godkänts efter 2007. I Sverige saknar för närvarande nortriptylin, klomipramin och venlafaxin godkänd indikation för neuropatisk smärta.

År 2015 publicerade *Special Interest Group* för neuropatisk smärta (NeuPSIG) inom *International Association for the Study of Pain* (IASP) uppdaterade rekommendationer, med tre linjer för läkemedelsbehandling av neuropatisk smärta. Rekommendationerna baseras på en systematisk litteratursökning och utvärdering av tillgängliga randomiserade studier av läkemedel mot neuropatisk smärta. Här redovisas en sammanfattning av dessa rekommendationer.

Om inget annat anges doseras läkemedlen enligt doseringsuppgifterna i respektive produktresumé. För såväl tri-cykliska antidepressiva (TCA) som för serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) samt antiepileptika gäller att det finns risk för utsättningssymtom när behandling avslutas, varför de bör sättas ut gradvis.

Vid förskrivning av läkemedel utanför godkänd indikation vilar ett särskilt ansvar på förskrivaren att noggrant informera patienten, att dokumentera i journalen samt att uppmärksamma och rapportera biverkningar.

Linje 1 – stark rekommendation för (Rekommendationsklass I, evidensnivå A)

- **Gabapentinoider** binder till spänningsreglerande kalciumkanaler i CNS och antas hämma deras funktion. Långsam dositering rekommenderas för att minska biverkningar. Dosen ska justeras vid nedsatt njurfunktion.
 - **Pregabalin**. Lyrica är för närvarande (juni 2017) den enda pregabalinprodukten som är godkänd för behandling av neuropatisk smärta. Observera att det kan finnas viss risk för beroendutveckling/missbruk vid långvarig behandling med pregabalin.
 - **Gabapentin**³ är godkänd för lindring av perifer neuropatisk smärta, men det finns evidens även för användning vid central neuropatisk smärta. Även för gabapentin kan det finnas viss risk för beroendutveckling/missbruk vid långvarig behandling.
- **Tricykliska antidepressiva (TCA)**:
 - **Amitriptylin** är för närvarande förstahandsval. Observera att doseringen vid behandling av neuropatisk smärta är lägre än doseringen vid behandling av depression som anges i produktresumén: Startdosen 10 mg till natten ökas successivt till vanligtvis en maxdos på 80 mg till natten. Det föreligger stor variabilitet i tolererbar dos på grund av interindividuella skillnader i metaboliseringsförmåga. Iakttta försiktighet vid förskrivning till äldre och hjärtsjuka patienter.
 - **Nortriptylin**⁴ och **klomipramin**⁴ kan också användas, och doseras på motsvarande sätt som **amitriptylin**.
- **SNRI**:
 - **Duloxetin**⁵ är godkänt för behandling av smärtsam diabetesneuropati, men god dokumentation och flerårig erfarenhet stödjer dess användning även vid andra typer av neuropatisk smärta.
 - **Venlafaxin**³ är mindre väldokumenterat för användning vid smärta, men har genom omfattande användning inom psykiatri en välkänd biverkningsprofil. I låga doser dominerar läkemedlets hämning av serotoninåterupptagning, och en ökande effekt av en hämrad noradrenalinåterupptagning inträder vid högre doser.

Linje 2 – svag rekommendation för

- **Tramadol** (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå B). Använd depotberedning. Börja med låg dos. Observera risken för beroendutveckling.
- Vid **lokaliserad perifer neuropatisk smärta** med allodyn eller hyperalgesi och kvarvarande sensibilitet i området, som inte svarat på icke-farmakologiska metoder, kan lokalbehandling provas:
- **Kapsaicinplåster** (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå A). Observera att applikation kräver särskilda kunskaper, se produktresumén.

- **Lidokainplåster**⁶ (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå B) har få systemiska biverkningar. Versatis är godkänt för symtomlättnad vid postherpetisk neuralgi.

Linje 3 – svag rekommendation för

- **Morfin** eller **oxikodon** (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå B) har en liten andel *responders* men kan, i samråd med smärtspecialist, provas till utvalda patienter med till exempel diabetesneuropati, postoperativ neuropatisk smärta eller postherpetisk neuralgi.

Övriga läkemedel

- **Metadon** i låg dos bör på grund av riskerna med läkemedlet endast initieras i samråd med smärtspecialist.
- Vid ytlig nervsmärta på ett mindre område kan lokal subkutan behandling med **Botulinumtoxin typ A**⁷ provas (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå B). Behandlingen bör utföras av specialist.

Otillräckligt kunskapsunderlag

- **Karbamazepin** är ett välbeprövat förstahandsmedel vid trigeminusneuralgi, men saknar evidens för användning vid annan neuropatisk smärta.
- **Tapentadol** är en opioid med noradrenalinåterupptagshämmande egenskaper. Kunskapsunderlaget för användning vid neuropatisk smärta är dock fortfarande begränsat.
- **Cannabinoider**: Effektdata av cannabinoider för neuropatisk smärta är begränsade och därtill heterogena (2). Den enda cannabinoidprodukten som för närvarande är godkänd i Sverige är enbart godkänd för symtomlindring hos vuxna patienter med måttlig till allvarlig spasticitet orsakad av multipel skleros.

Kombinationsbehandling

Kombinationer av två preparat från olika läkemedelsgrupper kan ibland ge större effekt med mindre biverkningar, och kan prövas om monoterapi har otillräcklig effekt eller oacceptabla biverkningar. En vanlig kombination vid diabetesneuropati är duloxetin och pregabalin. Data saknas dock för vilka kombinationer som bör användas i första hand (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå C).

Nociplastisk smärta

Begreppet nociplastisk smärta är relativt nytt och omfattar tillstånd som fibromyalgi och irritabel tarm (*irritable bowel syndrome*, IBS). Den farmakologiska behandlingen liknar den vid neuropatisk smärta, det vill säga SNRI och gabapentinoider, medan opioider bör undvikas.

³Användning av gabapentin vid central neuropatisk smärta sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1 på sidan 23.

⁴Användning av nortriptylin, klomipramin och venlafaxin vid neuropatisk smärta sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1. på sidan 23.

⁵Användning av duloxetin vid annan neuropatisk smärta än smärtsam diabetesneuropati sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1 på sidan 23.

⁶Användning av lidokainplåster vid annan neuropatisk smärta än postherpetisk neuralgi sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1 på sidan 23.

⁷Användning av Botulinumtoxin typ A vid neuropatisk smärta sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1 på sidan 23.

Läkemedelsbehandling vid långvarig smärta och psykiatrisk samsjuklighet

Psykiatrisk samsjuklighet är vanligt förekommande vid långvarig smärta. Depression, ångestsyndrom och sömnstörningar behöver ofta behandlas samtidigt med smärtan, vilket kan föranleda särskilda överväganden vid val av läkemedel. Med ett strategiskt val kan man uppnå effekt på både smärta och depression, ångesttillstånd eller sömn med ett och samma läkemedel.

Depression

Lindrig depression behandlas i första hand med icke-farmakologiska metoder, som adekvat rådgivning angående livsstil och psykoterapi. Vid läkemedelsbehandling av medelsvår depression är förstahandsläkemedel SSRI. Vid svår depression finns anledning till sjukhusvård/psykiatrisk specialistbedömning. Om smärtan är neuropatisk eller generaliserad kan istället duloxetin vara ett lämpligt val.

Ångestsyndrom

Även ångestsyndrom behandlas i första hand med icke-farmakologiska metoder och därefter SSRI-preparat. Benzodiazepiner är starkt beroendeframkallande och rekommenderas därför inte, men används i klinisk praxis kortvarigt mot ångest innan patienten fått effekt av SSRI. De bör inte ingå som del i behandling av långvarig smärta.

Sömnstörning

För att förbättra insomnandet används i smärtmedicinsk praxis ofta amitriptylin⁸ sederande biverkan. Det är lämpligt att ge hela eller merparten av dygnsdosen till kvällen.

Till patienter med neuropatisk eller generaliserad smärta kan pregabalin⁸ övervägas, då det ökar andelen djupsömn.

För äldre kan det antidepressiva medlet mirtazapin⁸ vara ett lämpligt val. Detta medel har sederande effekt, men är inte beroendeframkallande och har mindre uttalade antikolinerga effekter än amitriptylin.

Zopiklon och zolpidem kan användas för tillfälligt bruk, men från kontinuerligt bruk avråds. För äldre rekommenderas i första hand zopiklon som sömnmedel. Propiomazin bör undvikas till äldre, på grund av den långvariga effekten och ökad risk för *restless legs*.

Opioidbehandling vid långvarig smärta

Behandling med opioider vid långvarig smärta baseras på ofullständig evidens och allt fler studier påvisar problem och tveksam effekt. Ändå finns det vissa patienter där opioider kan ge god smärtlindring utan toleransutveckling över tid.

Smärttillstånd känsliga för opioider

Smärttillstånd som är känsliga för opioider är nociceptiva tillstånd som artros, reumatiska och inflammatoriska sjukdomar, omfattande degenerativa förändringar och skador i ryggkotpelaren, tillstånd efter trauma och komplicerade operationer. Neuropatisk smärta kan också svara på opioider i vissa fall av till exempel diabetesneuropati, postoperativ neuropatisk smärta och postherpetisk neuralgi.

”Man bör vara särskilt restriktiv med behandling med opioider till unga vuxna med långvarig smärta”

Smärttillstånd där behandling med opioider inte är lämplig

Opioider är olämpliga för behandling av smärta av okänd orsak, som till exempel ospecifik muskuloskeletal smärta. Opioider är även olämpliga vid primär huvudvärk och vid dysfunktionella tillstånd i mag-tarmkanalen, som till exempel IBS eller dyspepsi.

Primära psykiatriska tillstånd som depression, ångest och posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) har ofta smärta som symtom, men denna smärta bör inte behandlas med opioider. Vid samsjuklighet med smärta och ångest finns det en särskild risk för dosökning, då opioiden kan ge en tillfällig ångestdämpning.

Man bör även vara särskilt restriktiv med opioidbehandling till unga vuxna med långvarig smärta på grund av risk för beroendeutveckling, kognitiva och hormonella störningar. I denna grupp kan opioider vara motiverade vid palliativ vård, eller kortvarigt i samband med akuta smärttillstånd eller vid akut försämring av ett långvarigt smärttillstånd.

⁸ Användning av amitriptylin, pregabalin och mirtazapin vid sömnstörning sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1 på sidan 23.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Faktaruta 4. Riskgruppering för substansbruksyndrom (se även Faktaruta 6).**Låg risk**

- Ålder > 45 år
- Ingen anamnes eller hereditet för beroende
- Ingen psykiatrisk samsjuklighet
- Stabil social situation

Medelhög risk

- Ålder < 45 år
- Tidigare behandlad depression
- Hereditet för beroendesjukdom
- Tidigare beroendesjukdom

Hög risk

- Äldre tonåringar/unga vuxna
- Pågående beroendesjukdom
- Instabil och otillräckligt behandlad psykiatrisk sjukdom
- Obehandlat neuropsykiatriskt tillstånd
- Instabil och antisocial personlighetsstörning
- Utsatt psykosocial situation

Opioidbehandling i praktiken

När beslut har tagits om att en opioidbehandling ska inledas ska följande aspekter alltid beaktas för att den ska ske på ett tydligt och säkert sätt:

*Planering**Förberedelser*

- Bedöm risken för substansbrukssyndrom – se Faktaruta 4 och Faktaruta 6.
- Upprätta en vårdplan och anpassa den efter riskbedömningen – se Faktaruta 5.

Val av läkemedel

- Välj opioid efter bedömning om att opioidkänslig smärta föreligger. För val av opioid, se **Tabell II**, sidorna 37–38.
- Välj opioid med kortverkande eller långverkande beredning utifrån patientens behov och förutsättningar.
 - Vid intermittent återkommande smärta är kortverkande beredningar att ta vid behov lämpligast.
 - Äldre patienter har ofta mest ont vid aktivitet. Därför är det lämpligt att de i förbyggande syfte vid behov tar låg dos i kortverkande beredningsform.
 - Vid kontinuerlig smärta kan långverkande beredning vara lämplig.

Patientinformation

- Informera patienten om förväntad effekt och vanliga biverkningar, om risker för kognitiva störningar, hormonrubbing, trötthet och svettningar, samt om att muntorrhet kan öka risken för karies.
- Informera patienten om hämtningsintervall och säker förvaring av opioidläkemedlet.
- Avtala med patienten rätt att ta del av ”Nationell patientöversikt” (NPÖ), inklusive läkemedelsförteckningen.

Behandlingsstart

- Titra dosen och följ inledningsvis upp patienten med täta intervall. Förskriv minsta förpackning från början och med korta expeditivintervall vid fortsatt förskrivning.
- Beakta att den dagliga dosen inte bör överstiga 100 mg orala morfinekvivalenter (OME) (se Tabell III för ekvipotensbedömning). Vid högre doser ökar risken för biverkningar, riskbruk och ökad smärta i form av opioidhyperalgesi.
- Förebygg förstoppning och illamående. Observera att behovet av laxantia som regel består under hela behandlingsperioden (ingen toleransutveckling för opioidernas förstoppande effekt). Illamående uppträder däremot främst i inledningsskedet och brukar vara övergående.

Behandlingsuppföljning

- Följ upp effekt och biverkningar, initialt efter 2–4 veckor.
 - Om behandlingen inte har avsedd effekt avseende smärtlindring, funktion och livskvalitet bör den trappas ut, helst inom 3 månader.
 - Om behandlingen bedöms ha god effekt, förnya vårdplanen och följ upp med givna intervall som var tredje till var sjätte månad.
- Vid otillräcklig effekt eller besvärliga biverkningar kan ett övervägande göras att pröva byte av opioid (se Tabell III).
- Den som påbörjar opioidförskrivning är skyldig att följa upp medicineringen tills ansvaret för patientens smärtbehandling accepterats av annan förskrivare, till exempel vid (åter)remittering till annan klinik eller primärvården.
- Den som tar över en påbörjad opioidbehandling bör göra en egen bedömning om opioidförskrivningen rymms inom den egna verksamheten och i så fall upprätta en ny vårdplan med patienten.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Faktaruta 5. Vårdplan vid opioidbehandling.**Rubriker vårdplan**

- Datum för upprättande
- Deltagare
- Utvärdering av föregående vårdplan
- Tid i behandling
- De tre A, ett B
 - Analgetisk effekt
 - Biverkningar
 - Avvikelse (såsom borttappade läkemedel/recept, dosökning med mera)
 - Aktiviteter i det dagliga livet
- Problemformulering
- Resurser i vården: husläkare, fysioterapi, andra vårdinstanser
- Målsättning
- Åtgärder
- Datum för uppföljning

Lämpliga uppföljningsvariabler

- Grad av smärtlindring
- Biverkningar
- Aktivitets- och funktionsnivå
- Avvikelse vad gäller tabletthantering
- Status vid besök
- Resultat av provtagningar

Problematiskt bruk av opioider

Tecken på problematiskt bruk av opioider kan vara oplanerad dosökning, att läkemedel förkommer och att förskrivna mängder tar slut i förtid. I den nya upplagan av DSM (DSM-5) har termerna missbruk och beroende ersatts av en ny gemensam term: substansbrukssyndrom. Om patienten har flera förskrivare, uppträder påverkat eller gör upprepade akuta besök kan man misstänka ett opioidbrukssyndrom, se Faktaruta 6.

När tecken på problematiskt bruk upptäckts är det viktigt att försöka förstå vad som ligger bakom problematiken. Det kan röra sig om psykisk ohälsa, ökad psykosocial stress, utveckling av ett (mer eller mindre allvarligt) opioidbrukssyndrom eller att läkemedlet kommer i orätta händer och sprids till andra än den som har fått receptet.

Man bör ta ställning till om smärttillståndet kan ha förvärrats och dosökningen avspeglar ett ökat behov av smärtlindring (*pseudoaddiction*). Rådfråga eller remittera vid behov till smärtspecialist eller beroendeklinik. För byte av opioid, se Tabell III.

Tabell III. Värdering av ekvivalente doser vid opioidbyte.

Byte från en opioid till en annan görs för att uppnå bättre effekt och färre biverkningar med en lägre jämförbar dos. Då det finns stora skillnader gällande farmakokinetik, farmakodynamik och biverkningsprofil mellan de olika opioiderna, mellan olika administrationsätt och mellan individer, är en omvandlingsfaktor enbart vägvisande vad gäller storleksordning på jämförbar dos. Vid opioidbyte är det klokt att lägga sig i underkant av den rekommenderade ekvivalente dosen. Metadon bör inte användas vid opioidbyte med tanke på dess uttalat variabla individuella farmakokinetik.

Omvandling mellan perorala opioider och peroralt morfin

Opioid peroralt	motsvarar	Morfin peroralt
Ketobemidon 5 mg		5 mg
Oxikodon 5 mg		7,5–10 mg
Kodein 30 mg		3–5 mg ^a
Tramadol 50 mg		5–10 mg ^a
Tapentadol 50 mg		15–20 mg

Omvandling av transdermalt buprenorfin till motsvarande peroral dygnsdos av morfin

Buprenorfin transdermalt (µg per timme)	motsvarar	Morfin (mg per dygn)
5		10
15		30
30		60

Nielsen S, Degenhardt L, Hoban B, et al. *A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies*. Pharmacoevidenc Drug Saf. 2016;25:733–7.

^aStora interindividuella skillnader på grund av genetiska variationer i metaboliseringsgrad till aktiv metabolit.

Faktaruta 6. Substansbrukssyndrom enligt DSM-5.

1. Bruk i större mängd/under längre tid än avsett (kontrollförlust)
2. Misslyckade försök att begränsa/avstå intag
3. Mycket tid ägnas åt substansbruk
4. Sug
5. Konsekvenser för arbete, skola, i hemmet
6. Konsekvenser för relationer, social funktion
7. Substansbruk prioriteras
8. Upprepat bruk som medfört risk för fysisk skada
9. Fortsatt bruk trots konsekvenser för fysisk/psykisk hälsa
10. Tolerans
11. Abstinens

2–3 kriterier uppfyllda = milt opioidbrukssyndrom

4–5 kriterier uppfyllda = moderat opioidbrukssyndrom

6 eller fler kriterier uppfyllda = allvarligt opioidbrukssyndrom

Observera att kriterierna tolerans och abstinens inte gäller om patienten följer given opioidordination på smärtindikation!

Så snart problematiskt bruk uppstått behöver vårdplanen omvärderas och strukturen ökas. Det innebär tätare återbesök och att patienten ska ha mindre mängder läkemedel hemma. Detta kan åstadkommas genom kortare förskrivningsintervall. Dosdispensering kan också vara en möjlighet. I vissa fall behövs hämtning dagligen eller flera gånger per vecka på mottagning eller på apotek. Patienter med problematiskt bruk av opioider eller måttlig till hög risk att utveckla problem bör inte ha läkemedel för mer än en eller två veckor hemma åt gången.

För att kartlägga en problematisk läkemedelsanvändning behövs även provtagning med alkoholmarkörer, såsom PEth (fosfatidyletanol) eller CDT (*carbohydrate deficient transferin*), och urinscreening för droger. Ange vilka substanser som misstänks i första hand. "Opiatscreening" identifierar normalt enbart substanser som finns naturligt i opium eller derivat av dessa, inte syntetiska opioider.

Om man trots allt inte uppnår en stabilisering av opioidbehandlingen kan den behöva avslutas av medicinska skäl. Det är dock viktigt att följa upp och försöka se till att patienten får hjälp och rätt behandling inklusive nedtrappning. Opioidabstinens är obehaglig men inte farlig.

Vanliga långvariga smärttillstånd hos vuxna
Generaliserad smärta och fibromyalgi

Långvarig lokaliserad smärta utgör den huvudsakliga riskfaktorn för utveckling av generaliserad smärta och fibromyalgi.

Fibromyalgi kännetecknas av generaliserad smärta, framför allt lokaliserad till muskler och leder, med ömhet, trötthet och sömnstörning. En störd funktion i kroppsegna smärtreglerande system leder till förstärkt signalering i smärtbanorna, vilket innebär att sådant som normalt inte gör ont blir smärtsamt.

Myofasciellt syndrom är ett begrepp som används framför allt i engelsk litteratur för patienter med belastningsrelaterad muskelsmärta (ICD-10: myalgi M79.1). Man har beskrivit förekomst av triggerpunkter (ömma punkter som vid palpation ger smärtutstrålning), något som också har rapporterats gällande palpation av *tender points* (lokal smärta vid digital palpation) hos fibromyalgipatienter. Det finns evidens för att generaliserad myofasciell smärta och fibromyalgi är överlappande tillstånd. Det saknas behandlingsstudier och djupare kunskap om långvarig generaliserad smärta annat än vid fibromyalgi, varför vi fokuserar på den diagnosen här.

Fibromyalgi

Det är visat att långvarig lokaliserad smärta, såsom reumatoid artrit, artros, whiplash och långvarig ryggsmärta, och sömnstörning ökar risken för uppkomst av generaliserad smärta och att depressiva episoder tidigare i livet ökar risken för långvarig smärta överlag. Vidare finns viss evidens för att stress kan förvärra symtomen. Fibromyalgi är således ett heterogent tillstånd där en komplex interaktion mellan perifera och centralnervösa mekanismer förklarar symtomen. Spontan tillfrisknande från fibromyalgi finns beskrivet, men oftast rör det sig om ett långvarigt smärttillstånd med ett skovvist förlopp.

Epidemiologi

Prevalensen är cirka 2–4 % i befolkningen, varav cirka 80 % är kvinnor. Liknande prevalenssiffror har rapporterats från olika länder och världsdelar.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lakemedelsverket.se

Symtom

Kardinalsymtom:

- Utbredd djup somatisk smärta, mestadels muskulär men ledsmärta kan förekomma.
- Ömhet (ont när någon tar i patienten, ”känns som blåmärken”).

Övriga vanliga symtom:

- Störd sömn som yttrar sig genom att patienten sällan vaknar utvilad och ofta rapporterar frekventa nattliga uppvaknanden. EEG-undersökningar har visat ett ytligare sömnmönster med störd djupsömn.
- Trötthet
- Morgonstelhet
- Ökad känslighet i huden (t.ex. svårt att fördrå tryck från kläder).
- Parestesier
- Kognitiva svårigheter (sämre minne, koncentrationsförmåga, simultankapacitet).
- Depression och ångest.
- Stressintolerans
- Irritabel tarm (IBS)
- Irritabel blåsa.

Patofysiologi

Fibromyalgi utgör ett primärt smärttillstånd kännetecknat av störd smärtreglering, vilket innebär att smärtan ska betraktas som en sjukdom i sig och inte ett symtom på annan patologi. Eftersom patologiska avvikelser har rapporterats från såväl CNS som perifera vävnader är fibromyalgi att betrakta som en systemsjukdom. Enligt den nyligen föreslagna terminologin skulle smärta vid fibromyalgi klassificeras som nociplastisk, det vill säga smärta till följd av förändrad nociception på grund av störd smärtmodulering.

Centrala mekanismer

Fibromyalgi kännetecknas av en ökad smärtekänslighet för alla modaliteter (tryck, värme, kyla) och en bristande funktion av kroppsegna nedåstigande smärthämmande system. Patienter med fibromyalgi uppvisar en avvikande smärterelaterad hjärnaktivering. Samma grad av smärterelaterad hjärnaktivering uppnås med betydligt lägre stimulusintensitet hos patienter med fibromyalgi jämfört med hos friska personer, vilket tyder på en förstärkning av smärtsignaler. Vidare uppvisar patienter med fibromyalgi vid smärtprovokation en bristande aktivering av hjärndelar associerade till endogen smärtreglering, vilken även tycks vara förknippad med en reducerad funktion av smärthämmande opioida mekanismer i hjärnan. Dessutom har tecken på neuroinflammation påvisats, vilket kan tyda på gliacellsaktivering vid fibromyalgi. Patienter med fibromyalgi har också en autonom obalans, med en ökad basal sympatikusaktivering men en minskad sympatikusreaktivitet.

Faktaruta 7. ACR 1990-kriterierna för klassificering av fibromyalgi.

För att ställa diagnosen fibromyalgi med ACR 1990-kriterierna krävs:

A) Utbredd smärta i minst tre månader. Smärtan ska finnas i höger och vänster kroppshalva, ovan och nedan midjan samt axiellt (det vill säga minst någon av följande lokalisationer: halsrygg, främre brösttrygg, brösttrygg eller ländrygg).
B) Smärta vid digital palpation av minst 11 av 18 punkter med en kraft motsvarande cirka 40 N/cm² (cirka 4 kg), så kallade *tender points*.

Tender points enligt ACR 1990.

- 1) Suboccipitala muskelfästen.
- 2) Lågt cervikalt: transversalutskottet vid C5–C7 framifrån.
- 3) *M. trapezius*: mitten av pars descendens.
- 4) *M. supraspinatus*: vid ursprunget nära mediala randen av skapula.
- 5) 2:a revbenet: strax lateralt om andra kostokondrala övergången.
- 6) Lateral epikondylen: 2 cm distalt om denna.
- 7) Glutealt: övre yttre kvadranten.
- 8) Trokanter major: baksidan.
- 9) Knät: medialt–proximalt om ledspringan.

Perifera mekanismer

Sämre muskulär genomblödning, speciellt under fysisk aktivitet, har påvisats hos patienter med fibromyalgi. I muskulaturen ses morfologiska tecken till syrebrist (*ragged-red* och *moth eaten fibers*), låga halter av energirika fosfater och ökade koncentrationer av metaboliter (pyruvat, laktat) och algogena substanser. Vidare har tecken till störd funktion och atrofi av icke-myliniserade perifera nervtrådar i huden rapporterats hos en undergrupp av patienter med fibromyalgi.

Diagnostik

Fibromyalgi diagnosticeras enligt *American College of Rheumatology's* (ACR) 1990-kriterier. Diagnosen baseras på förekomsten av generaliserad smärta i mer än tre månader och ökad känslighet för tryck (ömhet), vilket fastställs genom att man undersöker förekomsten av *tender points* (se Faktaruta 7). Det senare kan ses som ett screeningförfarande för att detektera den ökade smärtekänsligheten som är karaktäristisk för fibromyalgi.

Nyare kriterier, där man inkluderar andra symtom men har tagit bort kravet på *tender points*, har föreslagits och reviderats (ACR 2010). Dessa är preliminära och kontroversiella. Farmakologiska behandlingsstudier har tillämpat ACR 1990-kriterierna och det är tveksamt om resultaten kan generaliseras till patienter som diagnosticeras med de preliminära ACR 2010-kriterierna.

Behandling

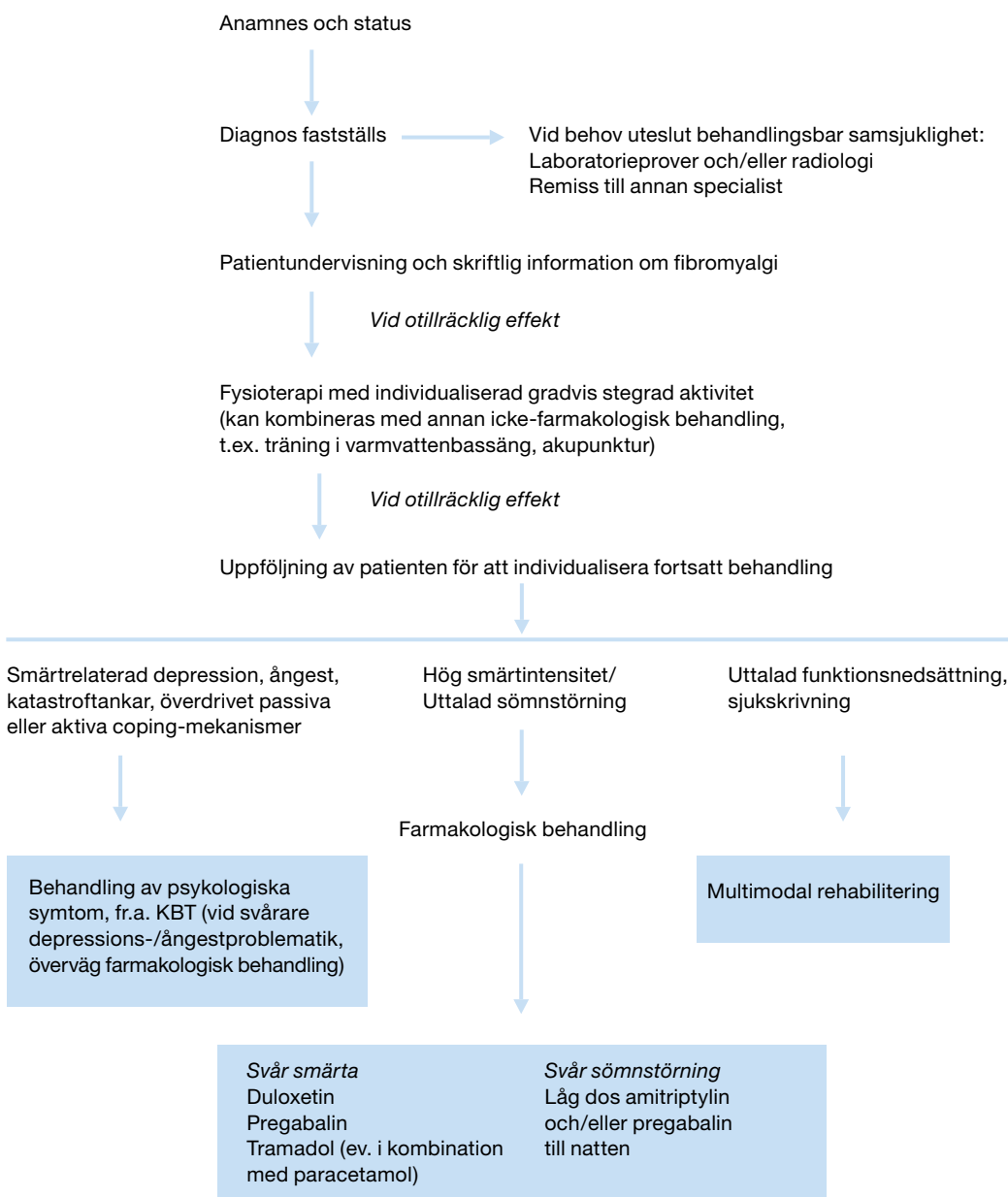
European League Against Rheumatism (EULAR) har nyligen publicerat uppdaterade behandlingsrekommendationer för fibromyalgi. Algoritmen återges i Figur 3.

Samtliga patienter ska få information om fibromyalgi och rekommendationer avseende lämpliga livsstilsförändringar i form av motion, goda sömnvanor och en balans mellan aktivitet och vila. Vid svårigheter att komma igång med träning/fysisk aktivitet på egen hand rekommenderas kontakt med fysioterapeut. Det finns stark evidens för att individuellt anpassad konditions- och styrketräning minskar smärta och ökar funktion vid fibromyalgi.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) är indicerad för patienter med katastroftänkande, överaktiv eller överdrivet passiv *coping* och patienter med depression/ångest. Vid svårare depressions- och/eller ångestproblematik kan sedvanlig farmakologisk behandling vara indicerad. Om möjligt bör serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) föredras framför selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (se nedan under avsnittet *Läkemedelsbehandling*).

Patienter med uttalad funktionsnedsättning och nedsatt arbetsförmåga bör erbjudas deltagande i ett multimodalt, teambaserat smärtherehabiliteringsprogram. Farmakologisk behandling bör erbjudas patienter med svår smärta eller uttalad sömnstörning.

Figur 3. Algoritm över gradvis upptrappning av fibromyalgibehandlingen enligt de nya europeiska behandlingsrekommendationerna (23,22).



Från MacFarlane GJ, et al. *EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia*. Ann Rheum Dis. 2017 Feb;76(2):318–28.

Läkemedelsbehandling

I Sverige finns inga läkemedel som är godkända för behandling av fibromyalgi. Tre läkemedel som har prövats för behandling av fibromyalgi är de två SNRI-preparaten duloxetin och milnacipran (marknadsförs ej i Sverige) samt ett antikonvulsivt läkemedel, pregabalin. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA underkände ansökan för behandling av fibromyalgi för samtliga med motiveringen att kliniskt relevant effekt ej kunde visas och att nytta-riskbalansen bedömdes vara ogynnsam. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har dock godkänt dessa läkemedel för behandling av fibromyalgi i USA.

År 2017 publicerade *European League Against Rheumatism* (EULAR) uppdaterade rekommendationer för behandling av fibromyalgi, baserade på en systematisk litteratursökning med fokus på systematiska översikter inom området. En sammanfattning av dessa rekommendationer redovisas här.

Läkemedelsbehandling vid fibromyalgi liknar den vid neuropatisk smärta. De läkemedel som beskrivs här saknar indikation för fibromyalgi, men används i klinisk praxis.

Behandlingseffekterna är varierande. En minoritet av patienterna får mycket god effekt av läkemedel medan effekten hos flertalet är relativt blygsam och kortvarig, eller ingen alls. Patienten bör informeras om att behandlingen är symptomatisk. Insatta läkemedel ska alltid följas upp och vid bristande effekt ska läkemedlen sättas ut.

Vid förskrivning av läkemedel utanför godkänd indikation vilar ett särskilt ansvar på förskrivaren att noggrant informera patienten, dokumentera i journalen och att uppmärksamma och rapportera biverkningar.

Antidepressiva läkemedel

Den smärtlindrande effekten av antidepressiva läkemedel förklaras huvudsakligen av att dessa läkemedel förbättrar funktionen av nedåtgående smärthämmande system. Smärtlindringen kan inte förklaras av eventuella förbättringar av depression/ångest under behandlingstiden och ses även hos patienter som inte har några symptom på depression eller ångest vid insättning. Kort smärtduration tycks ge bättre behandlingsutfall.

Tricykliska antidepressiva läkemedel

Amitriptylin⁹ (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå A) har funnits länge. Äldre studier gjorda på små patientkohorter har visat positiv effekt på smärta, sömn och trötthet vid fibromyalgi. Läkemedlet hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin, men verkar även på flera receptorer, bland annat med blockad av histaminreceptorer, vilket förklarar dess sedativa effekt. Amitriptylin bör sättas in gradvis, till exempel 10 mg 2–4 timmar före sänggående och kvälldosen kan sedan gradvis ökas.

Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)

Duloxetin⁹ (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå A) har i stora randomiserade placebokontrollerade studier uppvisat positiv effekt på smärta, sömn, funktion och livskvalitet i doserna 60–120 mg på morgonen. Effekten är oberoende av eventuell förekomst av depression/ångest och medieras inte av en eventuell förbättring av psykiska symptom. Duloxetin ges som engångsdos på morgonen för att minska risken för sömnsvårigheter, och bör sättas in gradvis med 30 mg på morgonen i en vecka innan man ökar till 60 mg.

”Då fibromyalgi är ett långvarigt smärttillstånd är det av extra stor vikt att systematiskt följa upp effekten av läkemedel”

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

Evidensläget för den smärtlindrande effekten av SSRI-preparat vid fibromyalgi är motsägelsefullt (Rekommendationsklass IIb, evidensnivå A). SNRI är därför alltid att föredra för smärtbehandling såvida det inte föreligger kontraindikationer eller biverkningar som omöjliggör detta.

Antikonvulsiva läkemedel

Det finns evidens för att behandling med pregabalin⁹ (300–600 mg/dygn) har en positiv effekt på smärta, sömn och trötthet vid fibromyalgi oberoende av dess effekter på psykologiska parametrar (ångest) (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå A). Observera att det finns risk för beroendutveckling/missbruk vid långvarig behandling med pregabalin.

Gabapentin⁹ (1 200–2 400 mg/dygn) har liknande effekt men evidensen är sämre (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå B).

Kombinationsbehandling med SNRI och pregabalin kan provas hos patienter som är biverkningskänsliga eller behöver en liten dos pregabalin till natten för att uppnå en bättre sömn.

Analgetika

Tramadol har, ensamt eller i kombination med paracetamol, rapporterats ha en smärtlindrande och funktionshöjande effekt vid fibromyalgi (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå A). Tramadol kan vara ett lämpligt alternativ vid fibromyalgi om man behöver smärtlindring som patienten kan ta sporadiskt eller under kortare perioder. Patienten bör informeras om risken för toleransutveckling och beroende. Depotberedningarna rekommenderas vid långvarig behandling.

⁹ Användning av amitriptylin, pregabalin, duloxetin och gabapentin vid fibromyalgi sker utanför godkänd indikation. Se Faktaruta 1 på sidan 23.

Behandling av sömnstörning vid fibromyalgi

I första hand rekommenderas icke-farmakologisk behandling (sömnhygien, beteendeförändring, kognitiv beteendeterapi). Amitriptylin¹⁰ 10–50 mg och/eller låg dos pregabalin (50–150 mg till natten) kan vara farmakologiska alternativ (Rekommendationsklass IIa, evidensnivå C).

Läkemedel som bör undvikas vid fibromyalgi

Få studier har gjorts avseende effekten av COX-hämmare vid fibromyalgi och de som gjorts har inte visat någon positiv effekt. Fibromyalgipatienter bör därför inte behandlas med COX-hämmare såvida det inte finns en ko-morbiditet i form av ett smärttillstånd som är känsligt för COX-hämmare (till exempel fibromyalgipatient med artrossmärta).

Det saknas behandlingsstudier avseende effekten av opioider (inklusive kodein) på smärta vid fibromyalgi. Tramadol, som har en svag opioideffekt, utgör ett undantag, sannolikt för att läkemedlet även har en serotonin- och noradrenalinäneruptagshämmande effekt. Baserat på klinisk erfarenhet och med tanke på riskerna för biverkningar, tillvänjning och missbruk avråds från att behandla smärta vid fibromyalgi med opioider, särskilt ”starka” opioider. Slutligen avråds från behandling med kortikosteroider, kapsaicin, tillväxthormon och MAO-hämmare (Rekommendationsklass III, evidensnivå C).

Behandlingsuppföljning

Eftersom fibromyalgi är ett långvarigt smärttillstånd kan behandlingstiderna potentiellt bli långa. Det är därför av extra stor vikt att systematiskt följa upp effekten av insatta läkemedel. Patienten bör informeras om att all läkemedelsbehandling vid fibromyalgi är symtomatisk och man bör ha en överenskommelse med patienten om att läkemedel som inte visat sig ha avsedd effekt kommer att sättas ut. Vid behandlingsuppföljning bör man inte enbart värdera en eventuell symtomlindring, utan också beakta om behandlingen möjliggjort en ökad funktion och livskvalitet för patienten.

Långvarig ryggsmärta

Bakgrund

Detta avsnitt omfattar smärta i halsrygg på degenerativ basis och efter trauma, smärta i bröst- och ländrygg på degenerativ basis och inkluderar även överbelastningstillstånd. För primära artriter samt diskbräck med nervpåverkan och neuropatisk smärta, se *Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2012*, <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2012/2012-5-1> samt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för neuropatisk smärta från 2007, iv.se/neuropatisk-smarta.

Man ska sträva efter att vara så specifik som möjligt gällande smärtgeneratorer och smärtmekanismer i den kliniska undersökningen med smärt- och funktionsanalys.

Smärtgeneratorer

- **Muskler:** Ett dysfunktionellt samspel mellan djupa/lednära/stabiliserande och ytligare/rörelseproducerande muskler kan generera muskulär smärta. Smärtan kan ge lokal och/eller refererad smärta ut i arm/ben. Att smärtan strålar ut i en extremitet är således inte liktydigt med att den per automatik är av neuropatisk genes.
- **Leder och ligament:** Stelhet, överrörlighet och/eller en ogynnsam rörelsefördelning kan generera lokal eller refererad smärta.
- **Nerver:** Smärta genereras av irritationstillstånd eller sjukdom/skada i nervvävnad, vilket kan ge upphov till neuropatisk smärta (till exempel radikulopati).

Funktionsanalys

Funktionsnedsättning och ogynnsamma belastningsmönster, särskilt i ytterlägen (både statiskt och dynamiskt), ter sig olika i de tre ryggsegmenten.

- **Halsrygg:** Ofta med huvudvärk, koncentrationssvårigheter, uttrötthet vid till exempel datorarbete och vid belastning av armar/axlar. Kan förvärras av stress.
- **Bröstrygg:** Ofta andningsrelaterat och vid upprepade lyft.
- **Ländrygg:** Provoceras ofta av stillasittande eller fysiskt tungt arbete.

I **Figur 1** på sidan 33 (Nyckelområden för utredning av långvariga smärttillstånd) visas även faktorer som kan inverka vid ryggbesvär enligt den biopsykosociala modellen.

Diagnostik

Anamnes

Följande faktorer är viktiga att skaffa sig en uppfattning om hos patienter med ryggsmärtor:

- Symtomdebut och förlopp.
- Belastningsrelaterad? Vilosmärta? Dygnsvariation?
- Lindrande/provocerande faktorer.
- Aktivitetsnivå, fysisk samt social.
- Svar på tidigare behandling.
- Patientens egen skattning av smärta och funktionspåverkan.
- Person- och omgivningsfaktorer (till exempel personliga erfarenheter, förväntningar, smärthanteringsstrategier, socialt nätverk).
- Andra sjukdomar. Sjukdomar i inre organ (hjärta, lungor, organ i buken) kan ge smärta refererad till ryggen.
- Röda flaggor – varningssignaler för allvarlig sjukdom, se **Faktabruta 3** på sidan 33.

¹⁰ Användning av amitriptylin vid sömnstörning sker utanför godkänd indikation. Se Faktabruta 1 på sidan 23.

Klinisk undersökning

Utöver en grundläggande smärtanalys bör särskilt följande parametrar undersökas hos patienter med ryggsmärtor:

- Inspektion av ryggradskurvaturen, muskulaturen samt hållningen – avvikelser.
- Bedömning av rörelseutförande (rörelsefördelning och muskulär stabilisering) och belastning i aktuella och närliggande leder.
- Rörlighetsundersökning: omfång, ytterlägessmärta?
- Palpation: *tender points* (lokal smärta vid digital palpation), triggerpunkter (ömmande punkter som vid palpation ger smärtutstrålning), muskelspänning, lokal ledsmärta, andra ömmande strukturer.
- Orienterande neurologiskt status.

Radiologisk undersökning

Använd det radiologiska utlåtandet som stöd och vägledning. Jämför de kliniska undersökningsfynden med röntgenbilderna. Korrelationen mellan radiologiska fynd och vägledande klinisk presentation är ofta osäker. Radiologiska undersökningsmetoder kan ge följande information:

- Ryggens konfiguration (slätröntgen, CT eller MRT).
- Halsryggens rörelsefördelning (slätröntgen med flexion/extension).
- Vid hög (segmentell) belastning ses ofta olika grad av diskförändringar (MRT).
- Degenerativa processer (slätröntgen, CT eller MRT).
- Nervrotspåverkan eller spinal stenosis (MRT).

Behandling

Alla åtgärder bör vila på en grundlig anamnes och klinisk undersökning. Detta bör leda fram till en förklaring, arbetshypotes och en process där patienten görs delaktig i den fortsatta behandlingen.

Läkemedelsbehandling

Syftet med läkemedelsbehandling vid ryggsmärta är att ”öppna dörren” för andra åtgärder, till exempel fysioterapi. De långsiktiga effekterna av enbart läkemedelsbehandling är mycket begränsade.

Följande principer bör beaktas vid läkemedelsbehandling av ryggsmärta:

- Det ska finnas en tydlig och avgränsad målsättning med behandlingen.
- Läkemedelsbehandlingen bör utformas utifrån aktuella smärtgeneratorer och smärtmekanismer (nociceptiv, neuropatisk eller nociplastisk smärta), se avsnittet *Läkemedelsval vid olika smärtmekanismer* under *Läkemedelsbehandling vid långvarig smärta*, sidan 35.
- COX-hämmare och/eller paracetamol väljs enligt regionala/lokala rekommendationer och får inte ges slentrianmässigt. Utvärdera alltid effekten!
- Opioider är aldrig förstahandsalternativ. Se avsnittet *Opioidbehandling vid långvarig smärta* under *Läkemedelsbehandling vid långvarig smärta*, sidan 40.

- Vid behov ges behandling av relaterade symtom eller samsjuklighet, till exempel smärttillstånd i andra lokaler eller ångest/depression.
- Muskelavslappnande läkemedel (till exempel orfenadrin, klorzoxazon) kan provas vid muskulära spänningstillstånd. Observera att detta inte innefattar bensodiazepiner!
- Hos äldre och personer med komplexa sjukdomstillstånd bör särskild hänsyn tas till polyfarmaci och hur detta påverkar interaktioner och farmakokinetik.

Andra smärtlindrande åtgärder

Icke-farmakologiska åtgärder som kan övervägas vid ryggsmärta är anpassad fysisk aktivitet (eventuellt på recept), TENS, akupunktur och rökstopp. I särskilda fall kan invasiva metoder såsom nervrots- eller facettledsblockader övervägas (diagnostiskt och/eller terapeutiskt, till exempel med radiofrekvensbehandling), eller *Spinal Cord Stimulation*, SCS (gäller främst vid neuropatisk smärta).

Fysioterapeutiska metoder

Fysioterapeutisk behandling av ryggsmärta bör ske enligt följande principer:

- Information och råd kring egna åtgärder.
- Individanpassad behandling utgående från symtompresentation, struktur- och funktionsanalys (riktade åtgärder, anpassad träning under ledning av fysioterapeut).
- Utvärdering av insatta behandlingsåtgärder genom skattning av smärta och funktion, samt återkoppling till läkare.

Psykologiska och sociala åtgärder

Följande psykologiska och sociala åtgärder kan vara indicerade:

- Åtgärder på arbetsplatsen, vid behov i samråd med företagshälsovård.
- KBT i öppenvård.
- Samverkan med Försäkringskassan/Arbetsförmedlingen.
- Kuratorsstöd

Multimodal smärtrehabilitering

Multimodal smärtrehabilitering är särskilt angelägen:

- När flera nyckelområden är involverade (**Figur 1**).
- När tillståndet kräver mer omfattande beteendeförändringar och acceptans av den uppkomna situationen.

Kirurgiska interventioner

Hos enstaka patienter med svår smärta associerad med degenerativa förändringar i hals- eller ländrygg (till exempel diskdegeneration, spinal stenosis, degenerativ skolios) bör möjligheten till kirurgisk behandling övervägas.

Långvarig postoperativ smärta (LPOS)

Definition

I litteraturen pågår en diskussion om hur långvarig postoperativ smärta (LPOS) exakt ska definieras, och nyligen föreslog Werner och Kongsgaard (3) att följande kriterier ska vara uppfyllda:

1. Smärtan har uppkommit efter kirurgi, eller har ökat i intensitet efter kirurgi.
2. Smärtan har funnits i åtminstone 3–6 månader och påverkar livskvaliteten avsevärt.
3. Smärtan har funnits hela tiden efter kirurgi eller har utvecklats efter en symptomfri period.
4. Smärtan lokaliseras till det opererade området, eller projiceras till innervationsområdet av en nerv som passerar genom det opererade området, eller är av refererad natur (gäller kirurgi i visceral eller djup somatisk vävnad).
5. Andra orsaker har uteslutits, till exempel infektion eller cancer.

Epidemiologi

Prevalensen av LPOS varierar mellan olika typer av kirurgi, men generellt uppges att 2–10 % av alla kirurgiska ingrepp resulterar i LPOS. Ingrepp med hög incidens av LPOS är till exempel amputationer (30–50 %), sternotomi (30–50 %), torakotomi (30–40 %), mastektomi (20–30 %) och ljumsk-bråckskirurgi (10 %). Nyare typer av ingrepp som till exempel *gastric bypass*, bör utvärderas inte bara med tanke på till exempel viktutveckling utan även avseende accentuerad eller nytillkommen smärta.

“Det är viktigt att tidigt fånga upp LPOS, helst redan i det subakuta skedet”

Patogenes

Vid många av de ingrepp som i hög grad associeras med LPOS löper en större nerv i operationsområdet, och det anses därför allmänt att nervskada spelar stor roll för utvecklingen av LPOS. Nervskada är en av de klassiska riskfaktorerna för LPOS; välkända riskfaktorer för LPOS listas i Faktaruta 8.

Diagnostik

Avgörande är att analysera om LPOS i det enskilda fallet är att betrakta som ett neuropatiskt smärttillstånd. Om LPOS inte bedöms vara av neuropatisk natur, förefaller det rimligt att betrakta den som en kronisk nociceptiv/inflammatorisk smärta tillsammans med med en förmodad central sensitisering, eller möjligen som ett nociplastiskt smärttillstånd.

Faktaruta 8. Riskfaktorer för långvarig postoperativ smärta.

Pre-operativa riskfaktorer

- Genetisk predisposition
- Yngre patienter (gäller vuxna)
- Kvinnligt kön
- Långvarig smärta innan ingreppet
- Upprepade kirurgiska ingrepp i det aktuella området
- Defekt endogen smärtmodulering
- Psykosocial skörhet, till exempel oro och katastrofiering

Intra-operativa riskfaktorer

- Kirurgisk teknik, nervskada

Post-operativa riskfaktorer

- Svår akut postoperativ smärta
- Radioterapi i det opererade området
- Neurotoxisk kemoterapi
- (Post-operativ infektion)

Behandling

Det är viktigt att tidigt fånga upp LPOS, helst redan i det subakuta skedet. Därför är det avgörande att det finns rutiner för uppföljning av den kirurgiska verksamheten och att patienten bereds möjlighet att träffa ansvarig operatör för uppföljning och information om ingreppet och möjliga förklaringar till den aktuella situationen.

Läkemedelsbehandling

Vid läkemedelsbehandling av LPOS bör följande principer beaktas:

- Behandlingen bör väljas utifrån en analys av möjliga smärtgeneratorer och smärtmekanismer.
- Paracetamol och/eller COX-hämmare kan provas. Se aktuellt avsnitt.
- Om smärtan bedöms vara neuropatisk – se avsnittet *Neuropatisk smärta under Läkemedelsbehandling vid långvarig smärta*, sidan 38. Det bör betonas att de flesta läkemedelsprövningar för långvarig neuropatisk smärta är utförda på icke-LPOS.
- Vid beröringsallodyni bör speciellt möjligheten att provbehandla med lidokainplåster beaktas.
- Diskussionen om opioidernas plats i smärtbehandlingen tas upp i avsnittet *Opioidbehandling vid långvarig smärta*, sidan 40. Vid långvariga smärtor efter bukkirurgi bör den negativa effekten på tarmfunktionen särskilt beaktas.
- Sekundära muskulära komponenter kan bidra till smärtan. Om det bedöms vara fallet kan orfenadrin eller klorzoxazon eventuellt provas, men inte bensodiazepiner.
- Vid långvarig neuropatisk och viss nociceptiv smärta i en extremitet efter ryggkirurgi eller annat trauma kan *Spinal Cord Stimulation*, SCS, vara aktuellt.
- Multimodal smärtrehabilitering kan övervägas.

Komplext regionalt smärtsyndrom – CRPS

Patofysiologi

CRPS är ett multifaktoriellt tillstånd, vanligen i en extremitet, där man inte kunnat fastslå en enskild underliggande patofysiologisk mekanism. I patientfall med kombinationen immobilisering, svullnad och smärta bör möjligheten till CRPS uppmärksammas. Det är viktigt att förstå att CRPS inte kan reduceras till att handla enbart om ”sympatikusdysfunktion”, då även CRPS som *inte* är sympatikusunderhållen förekommer (*sympathetically independent pain*, SIP).

Definition och diagnostik

Följande fyra kriterier ska vara uppfyllda:

1. Kontinuerlig smärta som är oproportionerligt intensiv i relation till debutorsaken (till exempel mindre trauma eller immobilisering).
 2. Minst ett *tecken* i två eller fler av följande fyra kategorier: a) sensorisk (allodyn eller hyperalgesi); b) vasomotorisk (temperatur eller hudfärg); c) sudomotorisk (förändrad svettning eller ödem); d) motorisk/trofisk (minskat rörelseomfång, motordysfunktion, eller trofiska förändringar i hud/hår/naglar).
 3. Minst ett *symtom* i åtminstone tre av de fyra kategorierna enligt punkt 2 ovan.
 4. Ingen annan diagnos förklarar symtom och tecken bättre.
- Vid CRPS typ 1, tidigare kallad sympatisk reflexdystrofi, föreligger *inte* skada av en större nervstruktur och därför betraktas CRPS typ 1 formellt inte som ett neuropatiskt smärttillstånd.

Vid CRPS typ 2, tidigare kallad kausalg, föreligger däremot definitionsmässigt en nervskada.

Behandling

- Analys, uteslutande av andra differentialdiagnoser och förklaring av tillståndet är viktigt.
- Försiktig, graderad mobilisering i samråd med specialistklinik (inklusive arbetsterapeut/fysioterapeut). *Graded motor imagery* och spegelterapi kan leda till klinisk förbättring.
- Specifik evidens saknas för farmakologisk behandling men traditionellt har både sympatikusblockader, anti-epileptika, tricykliska antidepressiva och SNRI prövats. Opioider bör undvikas.
- Farmakologisk behandling inklusive eventuella ”sympatikusblockader” syftar till att möjliggöra ovan nämnda mobilisering.
- SCS kan provas i svåra fall.

Referenser

1. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2015; 313(24):2456–73.
2. Petzke F, Enax-Krumova EK, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies. Schmerz. 2016 Feb;30(1):62–88.
3. Werner MU, Kongsgaard UE. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? Br J Anaesth. 2014;113(1):1–4.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Deltagarlista

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

Emmanuel Bäckryd
Universitetsöverläkare, specialist i anestesi och smärt-
lindring, med. dr
Smärtenheten i Linköping
Smärt- och Rehabiliteringscentrum
Universitetssjukhuset i Linköping
Region Östergötland

Ulla Caverius
Överläkare
VO Smärtrehabilitering
Barn och ungdomssmärtenheten för långvarig smärta
Skånes universitetssjukhus
221 85 Lund

Erik Eklund
Överläkare, docent
Sektionen för barnneurologi
VO Barnmedicin
Skånes universitetssjukhus, Lund
221 85 Lund

Leif Ekmark
Bitr. överläkare
Barnsmärtenheten Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Susan Erichsen
Specialistläkare anestesi/intensivvård, med. dr, utredare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Anders Fasth
Professor i pediatrik immunologi, med. dr
Göteborgs universitet
Drottning Silvias barnsjukhus
Avdelningen för pediatrik
416 85 Göteborg

Torsten Gordh
Professor, överläkare
Smärtcentrum, Akademiska sjukhuset
Institutionen för kirurgiska vetenskaper
Uppsala Universitet
751 85 Uppsala

Ebba Gregory*
Medicinsk utredare, leg. apotekare, med. dr
TLV
Box 225 20
104 22 Stockholm

Ninna Gullberg
Med. dr, specialist i anestesi och intensivvård med inriktning
på barnintensivvård
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Sara Holm**
Forskare, med. dr, leg. fysioterapeut, specialist i pediatrik
Centrum för forsknings- & bioetik (CRB)
Uppsala universitet
Box 564
751 22 Uppsala

Eva Kosek
Professor, överläkare
Institutionen för klinisk neurovetenskap Karolinska Institutet
Nobels väg 9
171 77 Stockholm
och
Stockholm Spine Center
Löwenströmska sjukhuset
194 89 Upplands Väsby

Helén Liljeqvist
Assistent
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Karin Lundbäck
Specialistsjuksköterska/sektionsledare
Smärtmottagning/smärtrehab
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Stefan Lundeberg
Överläkare, med. dr
Smärtbehandlingsenheten
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
171 76 Stockholm

Eva-Maj Malmström

Leg. sjukgymnast, specialist ortopedi, smärta och smärtrehabilitering, dr med. vet, OMTII

Smärtrehabilitering

Skånes universitetssjukhus

Lasarettsgatan 13

221 85 Lund

Kia Melin

Specialistläkare psykiatri och smärtlindring, överläkare

Beroendecentrum Stockholm

Smärtteamet Syd

141 86 Stockholm Huddinge

Monica Millisdotter Krantz

Leg. sjukgymnast, specialist ortopedi och smärtrehabilitering, MSc, OMTII

Smärtrehabilitering

Skånes universitetssjukhus

Lasarettsgatan 13

221 85 Lund

Ola Olén**

Barnläkare, bitr. överläkare

Institutionen för klinisk forskning och utbildning, Södersjukhuset (KI SÖS)

Sjukhusbacken 10

118 83 Stockholm

Gunnar L. Olsson

Överläkare, docent

Beteendemedicin, medicinsk psykologi

Smärtcentrum, ANOPIVA

Karolinska universitetssjukhuset, Solna

171 76 Stockholm

Annica Persson Rhodin

Överläkare, specialistläkare smärtmedicin och anestesi, med. dr

Smärtcentrum och beroendepsykiatri

Akademiska sjukhuset

751 85 Uppsala

och

Smärtavdelningen

Karolinska Universitetssjukhuset

141 86 Huddinge

Magnus Peterson

Leg. läkare, specialist i allmänmedicin och smärtlindring, med. dr

Uppsala universitet/BMC

Inst. för folkhälso- och vårdvetenskap

Enheten för allmänmedicin

Box 564

752 37 Uppsala

Marcelo Rivano Fischer

Leg. psykolog, fil. dr, verksamhetschef

Smärtrehabilitering

Skånes universitetssjukhus

Lasarettsgatan 13

221 85 Lund

och

HSC, Medicinska Fakulteten

Lunds Universitet

Peter Rosenberg

Gruppchef, leg. läkare, med. dr

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Hans Sjögren

Specialistläkare i anestesi med inriktning på smärta, utredare

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Anna Skogh Andrén

Leg. apotekare

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Lars Ståhle

Överläkare, specialistläkare klinisk farmakologi och smärtmedicin, docent

Karolinska universitetssjukhuset

Smärtmottagningen

Huddinge

och

CLINTEC

Karolinska institutet

171 77 Stockholm



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Agneta Uusijärvi
Specialistläkare
Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Huddinge
Barnmedicin 1, B57
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Hans Westergren
Med. dr, överläkare, medicinskt ledningsansvarig
Smärtrehabilitering
Skånes universitetssjukhus
Lasarettsgatan 13
221 85 Lund

Rikard Wicksell
Docent i psykologi, leg. psykolog
Sektionen för Beteendemedicinsk Smärtbehandling,
Smärtcentrum,
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm
och
Funktionsområdeschef Medicinsk Psykologi
Funktion Hälsoprofessioner
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Ellen Vinge
Specialistläkare klinisk farmakologi, docent
Läkemedelskommittén
Landstinget i Kalmar län
Box 601
391 26 Kalmar

Kerstin Åberg
Allmänläkare
Primärvårdsrehab, Multimodala smärtrehabteamet,
Smärtrehabiliteringen Säter
och
Falu lasarett
791 82 Falun

Muzaffer Özalp
Specialist i allmänmedicin och leg. apotekare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

*Närvarade vid mötet men har inte medverkat i framtagandet av behandlingsrekommendationen

**Närvarade ej vid mötet men har bidragit med bakgrundsdokument och i framtagandet av behandlingsrekommendationen



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på www.lakemedelsverket.se

Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna – bakgrundsdocumentation

Här följer sammanfattningar av alla bakgrundsdocument som ligger till grund för behandlingsrekommendationen. Alla bakgrundsdocument kan läsas i sin helhet på lv.se/langvarig-smarta.

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

Långvarig smärta hos barn och ungdomar – inledning och övergripande behandlingsstrategier

Ulla Caverius, Sara Holm, Rikard Wicksell

Långvarig, icke-malign smärta (LVS) är vanligt förekommande bland barn och ungdomar. Utöver huvudvärk och buksmärta är muskuloskeletal smärta vanligt, och för en mindre grupp förekommer smärtan i flera kroppsdelar. Samtidig förekomst av andra symtom som sömnproblem, ångest och depression, är vanligt. Inte sällan medför dessa symtom en påtagligt försämrad funktion och livskvalitet. En av de viktigaste uppgifterna för sjukvården är att identifiera patienter med hög påverkan på vardaglig funktion. Behandlingsinsatser bör primärt syfta till att bibehålla eller öka funktionen i vardagen genom lindring av symtom i de fall detta är möjligt, samt genom att öka patientens förmåga att effektivt hantera smärtan. LVS hos barn är alltid komplex och såväl bedömning som behandling bör därför vara multimodal och inkludera föräldrar/vårdnadshavare och/eller andra vårdgivare. Farmakologisk behandling har en mycket liten plats i hanteringen av långvarig smärta hos barn och ungdomar.

Frekvent och kronisk huvudvärk hos barn och ungdomar

Erik Eklund

Huvudvärk hos barn och unga är lika vanligt som hos vuxna och uppemot 85 % av gymnasieeleverna upplever huvudvärk åtminstone varje månad. En mindre grupp (cirka 7–10 %) uppfyller kriterierna för migrän, 15 % har trolig migrän och 20–50 % har spänningshuvudvärk. Grundbulten i all huvudvärksbehandling är icke-farmakologisk och innefattar identifiering av utlösande faktorer och att undvika dem, liksom sömnreglering, stressreduktion, sjukgymnastisk intervention och kognitiv beteendeterapi. Hos vissa barn och ungdomar med särskilt besvärliga symtom (hög frekvens, långdragna attacker, obehagliga aurafenomen) kan man också överväga förebyggande farmakologisk behandling. Det

vetenskapliga underlaget för behandling av huvudvärk hos barn och unga i allmänhet och migrän i synnerhet är dock ytterligt magert. Det innefattar mestadels extrapolering av data från studier på vuxna samt icke placebokontrollerade behandlingsstudier. Inga läkemedel har visat sig vara signifikant bättre än placebo som profylax vid migrän i studier på barn. Ett fåtal farmakologiska substanser kan ändå provas, huvudsakligen baserat på klinisk erfarenhet, vilket redovisas i detta bakgrundsdocument.

Behandling av funktionella buksmärtor hos barn och ungdomar

Agneta Uusijärvi, Ola Olén

Funktionella buksmärtor förekommer hos 5–24 % av alla barn och ungdomar. Prevalensen är högre hos flickor. Diagnoskriterier enligt Rome IV-kriterierna är uppfyllda när smärta eller obehagskänsla i magen förekommer minst fyra gånger per månad sedan minst två månader tillbaka. Dessutom ska symtomen efter lämplig medicinsk utvärdering inte kunna förklaras av något annat medicinskt tillstånd.

Rekommenderad utredning består i anamnes, tillväxtdata och en begränsad provtagning: IgA-transglutaminas, blodstatus, CRP och urinsticka samt, vid misstanke om inflammatorisk tarmsjukdom, f-kalprotektin. Familjen bör också få minst två läkarbesök, helst hos samma läkare.

Den viktigaste delen av behandlingen anses vara icke-farmakologisk och består i att läkaren ställer diagnos, förklarar patofysiologi, ger lugnande besked och benämner diagnosen som funktionella buksmärtor eller irriterad tarm. Uppföljning bör ske en tid efteråt hos samma läkare.

Hittills finns ingen evidens för att farmakologiska behandlingar eller dietbehandlingar av barn och ungdomar med funktionella buksmärtor är bättre än placebo.

Probiotika har visat sig vara effektivare än placebo för barn med irriterad tarm, men optimal bakterietyp, dos och behandlingstid är fortfarande oklart.

Vid förstoppning, vilket förekommer som ett delsymtom i irriterad tarm, finns god evidens för att laktulos, makrogol och tarmreglerande bulkmedel minskar förstoppningsbesvären.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) designad för att behandla buksmärta och andra symtom vid irritable tarm har visat sig effektivt i ett stort antal prövningar. Tillgången på terapeuter är dock mycket begränsad.

Hypnos anses ha god evidens för vuxna med irritable tarm och verkar lovande för barn med funktionella buksmärter, men tillgången på hypnosterapeuter för barn är i det närmaste obefintlig i Sverige.

Kronisk muskuloskeletal smärta hos barn och ungdomar

Anders Fasth

Ungefär en tredjedel av norska tonåringar anger att de haft muskuloskeletal smärta minst en gång i veckan under en tremånadersperiod. Orsakerna till långvarig muskuloskeletal smärta är många. Behandlingen riktas i första hand mot grundsjukdomen. För information om oklara generaliserade smärttillstånd hänvisas till bakgrundsdocumentet **Generaliserad smärta och CRPS hos barn och ungdomar**. I en omfattande databassökning av läkemedelsbehandling av långvarig muskuloskeletal smärta fanns enbart studier rörande juvenil idiopatisk artrit som kan ligga till grund för evidensbaserade rekommendationer. Vid smärta på grund av inflammation rekommenderas COX-hämmare (NSAID) genom deras kombination av smärtstillande och inflammationsdämpande effekt. För övriga tillstånd med långvarig muskuloskeletal smärta rekommenderas COX-hämmare på basen av klinisk erfarenhet och behov av smärtstillning. Få COX-hämmare har barnindikation och i första hand rekommenderas ibuprofen och naproxen.

Generaliserad smärta och CRPS hos barn och ungdomar

Gunnar L. Olsson

Generaliserad smärta är ett ganska diffust och ospecificerat begrepp. I den vetenskapliga litteraturen använder man begreppet *widespread pain* som har etablerade diagnoskriterier. Etiologin är inte känd men sociala och psykologiska faktorer förefaller spela roll. Prevalensen är cirka 10 %. Läkemedel har vanligen ingen eller otillräcklig effekt. Behandlingen bör baseras på ett beteendemedicinskt synsätt. *Complex Regional Pain Syndrome type 1* (CRPS-1) utgör ett smärttillstånd som drabbar en extremitet, hos barn vanligen

undre extremiteten. Det kan uppträda efter mindre skada eller operation men kan även komma spontant. Smärtan är vanligen kontinuerlig med svårighet/omöjlighet att belasta men det föreligger även ofta en allodyni. Dessutom ska det finnas symtom på autonom dysfunktion. Beteendemedicinsk behandling utgör bas i behandlingen. Det saknas evidens för läkemedelsbehandling, sympatikusblockad och ryggmärgsstimulering men fallbeskrivningar och viss erfarenhet finns.

Långvarig postoperativ smärta hos barn och ungdomar

Ulla Caverius

Det finns få studier om långvarig postoperativ smärta hos barn. Prevalensen efter större kirurgi är 11–22 %. Preoperativ smärta, hög smärta postoperativt, oro hos barnet och föräldrars oro samt katastrofiering utgör riskfaktorer. Evidensen för läkemedelsbehandling vid långvarig postoperativ smärta (CPSP, *Chronic Post Surgical Pain*) hos barn är låg. Prevention av CPSP är utgångspunkten för behandling. Patienter med komplicerad CPSP bör remitteras till närliggande smärtmottagning.

Långvarig smärta – avgränsning, definitioner och övergripande behandlingsstrategier

Torsten Gordh och Marcelo Rivano-Fischer

Smärta är en upplevelse och därför subjektiv. Akut och långvarig smärta är skilda fenomen även om upplevelsen verkar vara densamma. Långvarig smärta är vanligt förekommande, orsakar stort individuellt lidande och leder till stora kostnader. Smärtanalys och analys av konsekvenser av smärta är mycket viktiga för planering av behandling. Långvarig smärta innebär inte att alla ska ha samma behandling, dock finns det ett antal gemensamma behandlingsprinciper. Fysiska, psykologiska och sociala aspekter samverkar vid smärtupplevelsen och därför rekommenderas ett biopsykosocialt perspektiv. Läkemedelsbehandling är oftast en hörnsten i behandlingen hos många patienter med långvarig smärta. Effekten varierar, men är ofta måttlig, ibland obefintlig, och beroendeproblematik är inte ovanlig. Läkemedelsterapi som enda behandlingsinsats vid långvarig smärta är ofta otillräcklig. Hos många patienter är fysisk aktivering och adekvata hanteringsstrategier inom en rehabiliteringsmodell den bästa behandlingen.



Alla bakgrundsdocument kan läsas i sin helhet på www.lv.se/langvarig-smarta

Långvarig smärta i ett primärvårdsperspektiv

Kerstin Åberg, Magnus Peterson

Långvarig smärta är ett vanligt och mångfacetterat problem och en utmaning inte bara för den enskilda vårdgivaren, utan för vårdens hela organisation. För en optimal handläggning behövs en fungerande primärvård med möjlighet till fasta vårdkontakter vilket på många håll är en bristvara. Möjlighet till teambedömning och teamomhändertagande finns idag på vissa håll, men denna verksamhet är hotad. Primärvården behöver också hjälp med mer avancerad bedömning och behandling av patienter med komplex smärtproblematik. Enkla och tydliga remissvägar till smärtspecialistvård, skulle göra att patienten inte riskerar att slussas runt mellan olika enheter inom sjukvården.

Behandling av långvarig smärta med icke-opioider

Ellen Vinge, Lars Ståhle

Paracetamol kan ge tillfällig smärtlindring vid nociceptiv smärta, men i placebokontrollerade studier som har utvärderat längre tids behandling med paracetamol har effekten visat sig varit begränsad. COX-hämmare (NSAID) kan ha bättre effekt än paracetamol vid nociceptiv smärta från rörelseapparaten. Vid längre tids behandling med COX-hämmare finns belägg för bättre effekt än placebo men biverkningar ger ofta problem. Paracetamol och COX-hämmare i kombination kan ge bättre effekt än var för sig, möjligen med ökad risk för biverkningar. Muskelrelaxerande medel med trolig centralnervös verkan har länge använts för smärtlindring, men dokumentationen är svag. Antidepressiva som är oselektiva aminupptagshämmare av noradrenalin och serotonin kan ge smärtlindring vid perifer neuropatisk smärta, till exempel postherpetisk smärta och smärtsam diabetesneuropati. Anti-epileptika av gabapentinoidtyp har dokumenterad effekt vid perifer och central neuropatisk smärta. Karbamazepin används vid trigeminusneuralgi, men vid andra neuropatiska smärttillstånd är effekten tveksam.

Opioidbehandling vid långvarig smärta – etiska överväganden och rekommendationer

Annica Persson Rhodin, Kia Melin

Opioidbehandling vid långvarig smärta kan vara effektiv men det finns risker med biverkningar som förstärker lidandet, beroendeutveckling och läckage. Smärtan som behandlas med opioider bör vara väldefinierad och ha ett somatiskt underlag. Innan opioidbehandling sätts in ska en riskbedömning avseende beroende göras, dokumenteras och behandlingen anpassas därefter. Injektionsbehandling är särskilt riskabel för beroende och bör inte ges i öppenvård. Ungdomar och unga vuxna är särskilt sårbara för beroendeutveckling och kognitiva biverkningar. I denna grupp kan opioider vara motiverade vid palliativ vård, eller kortvarigt i samband med akuta smärttillstånd eller vid akut försämring av ett långvarigt smärttillstånd. En vårdplan med planerad uppföljning ska upprättas. Provbehandling under två till fyra veckor ska genomföras, beakta maxdos 100 orala morfin-ekvivalenter (OME) per dygn. Analgetisk effekt, biverkningar, avvikelser och aktiviteter i det dagliga livet ska följas upp. Vid avvikelser från vårdplanen ska orsaken utredas. Vid fortsatta problem ska patienter remitteras till smärt- eller beroendeklinik eller behandlingen avslutas. Kontinuitet och ett respektfullt bemötande är viktigt, inte minst vid behandling av riskgrupper.

Generaliserad smärta och fibromyalgi

Eva Kosek

Långvarig lokaliserad smärta utgör den huvudsakliga riskfaktorn för utveckling av generaliserad smärta och fibromyalgi. Fibromyalgi kännetecknas av generaliserad smärta, framför allt lokaliserad till muskler och leder, samt ömhet, trötthet och sömnstörning. Många patienter med fibromyalgi har även symtom på depression och ångest. Fibromyalgi kännetecknas av störd funktion i kroppsegna smärtreglerande system ledande till förstärkt signalering i smärtbanorna, det vill säga sådant som normalt inte gör ont blir smärtsamt. Behandlingen är symtomatisk, i första hand att ge information om diagnosen och råd om lämplig fysisk aktivitet. I andra hand fysioterapi med individuellt utprovad gradvis stegrad belastning. Den farmakologiska behandlingen liknar den vid neuropatiska smärttillstånd. Patienter med framträdande psykiska symtom bör efter bedömning erbjudas kognitiv beteendeterapi (KBT). Patienter med stora funktionsnedsättningar och sjukskrivningsproblematik bör bli föremål för multimodal rehabilitering.



Alla bakgrundsdocument kan läsas i sin helhet på www.lv.se/langvarig-smarta

Långvarig ryggsmärta

Hans Westergren, Eva-Maj Malmström,
Monica Millisdotter Krantz

Långvarig ryggsmärta är inte bara ett ekonomiskt samhällsproblem som orsakar lidande inom befolkningen, frågan är ofta medicinskt komplex och kan ge stora konsekvenser för individen. Mycket av sjukvårdens resurser har dessutom lagts på den lilla andel av rygglidande som kan behandlas kirurgiskt.

Litteraturen om långvarig ryggsmärta tenderar att antingen grundas på studier av större grupper, eller vara baserade på behandlingskoncept riktade mot specifika och ofta radiologiska diagnoser. Vi vill i detta avsnitt introducera begreppet *clinical reasoning*, där behandlingsmetoderna kan tas från flera olika behandlingskoncept, men som alltid baseras på en systematisk analys av den rygglidande individens symtombild. Denna analys av struktur och funktion kräver kunskap om de smärtgenererande komponenterna i ryggraden men också om de olika funktioner och potentiella svagheter som finns i ryggens olika delar.

Den somatiska analysen omfattar undersökning i vila och aktivitet, radiologisk undersökning och patientens svar på provbehandling. I detta koncept har de farmakologiska behandlingsstrategierna rollen av dörröppnare för fortsatt analys och behandling och är därmed inte ett mål i sig. Man botar sällan långvarigt rygglidande med enbart medicinering.

För att optimera behandlingen måste individen också betraktas ur ett holistiskt perspektiv med en multiprofessionell, interdisciplinär analys. Syftet är att kartlägga, inte bara struktur/ funktion och aktivitet/delaktighet, utan också mer specifikt det centrala nervsystemets reaktion på långvarig överbelastning. Psykologiska reaktioner på långvarig smärta och funktionsnedsättning samt omgivningens stöd och krav på individen bör också undersökas. För en eventuell fortsatt smärtrehabiliteringsprocess är det fundamentalt att biomekaniska förutsättningar och begränsningar förankras och förstås av den rygglidande patienten.

I detta bakgrundsdocument fokuserar vi på den somatiska analysen och den fysioterapeutiska behandlingen, med målet att ge stöd för formulering av arbetshypoteser som kan förankras både hos behandlare och patienter.

Långvarig smärta efter kirurgi, neuropatisk smärta, CRPS

Emmanuel Bäckryd

Neuropatisk smärta orsakas definitionsmässigt av en skada eller sjukdom i det somatosensoriska nervsystemet. Långvarig postoperativ smärta (LPOS) är tämligen vanligt, framför allt efter ingrepp som exempelvis amputation, torakotomi, eller mastektomi. I många fall anses LPOS vara av neuropatisk karaktär, och den farmakologiska behandlingen utgår då i stor utsträckning från rekommendationerna för behandling av neuropatisk smärta, med fokus på vissa antidepressiva läkemedel (amitriptylin, duloxetin) och gabapentinoider (gabapentin, pregabalin). Topikal behandling med till exempel lidokainplåster kan vara av stort värde när smärtan utlöses av lätt beröring av huden (allodyn). Överlag bör stor försiktighet råda angående långtidsanvändning av opioider. Vid LPOS efter bukkirurgi bör man speciellt beakta opioidernas negativa effekter på tarmfunktionen, eftersom en ”ond cirkel” kan uppkomma mellan ökade doser opioider och ökad smärta. Komplext regionalt smärt syndrom (CRPS) kan uppkomma i en extremitet efter trauma av lindrig karaktär och/eller immobilisering (till exempel gipsning). Även om CRPS typ 1 definitionsmässigt inte är ett neuropatiskt smärttillstånd, är de farmakologiska behandlingsprinciperna ändå i stor utsträckning desamma som för neuropatisk smärta. Mer forskning behövs för att på sikt kunna få fram bättre, mer mekanism-baserade behandlingsmetoder.



Alla bakgrundsdocument kan läsas i sin helhet på www.lv.se/langvarig-smarta

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.

Belkyra (deoxicholsyra)

ATC-kod: D11AX24

Läkemedelsform, styrka: Injektionsvätska, lösning, 10 mg/ml

Innehavare av godkännande för försäljning: Allergan Pharmaceuticals International Ltd

Datum för godkännande: 5 oktober 2016

Godkännandeprocédur: Decentral procedur

Indikation

Belkyra är indicerad för behandling av måttlig till svår utbuktning eller utfyllnad kopplad till submentalt fett (så kallad dubbelhaka) hos vuxna när förekomsten av submentalt fett har en psykologisk inverkan på patienten.

Dosering

Den totala injicerade volymen och antalet behandlingstillfällen ska anpassas till den enskilda patientens submentala fettfördelning och behandlingsmål.

Injicera 0,2 ml (2 mg) per injektionsställe med 1 cm mellanrum. Den maximala dosen på 10 ml (100 mg motsvarande 50 injektioner) får inte överskridas under ett behandlingstillfälle.

Som mest kan upp till 6 behandlingstillfällen genomföras. De flesta patienter upplever en förbättring efter 2–4 behandlingstillfällen.

Tidsintervallet mellan varje behandlingstillfälle ska vara minst 4 veckor.

Se produktresumén, avsnitt 4.2, för utförlig doseringsanvisning med förklarande bilder.

Bakgrund

Submentalt fett under hakan delas in i olika kategorier efter svårighetsgrad: 0 = avsaknad av fett, 1 = mild, 2 = måttlig, 3 = svår samt 4 = extrem utbuktning eller utfyllnad kopplad till submentalt fett. Individerna i de kliniska studier som ligger till grund för godkännandet av Belkyra hade grad 2 och 3 (se avsnittet *Effekt* nedan). En mindre andel individer med submentalt fett grad 1 och 4 har också studerats.

Belkyra innehåller en cytolytisk substans, deoxicholsyra, som förstör adipocyternas cellmembran när den injiceras i subkutant fett. Andra estetiska behandlingar eller tekniker för att minska oönskat submentalt fett under hakan är ansiktslyft/nacklyft, fettsgugning samt icke-kirurgiska metoder med injektioner av fettreducerande substanser, fosfatidylkolin och deoxicholsyra.

Deoxicholsyra är en endogen substans och tillförsel av exogen deoxicholsyra med Belkyra beräknas öka den endogena poolen med cirka 3 %. Endogen deoxicholsyra är en produkt av kolesterolmetabolismen och utsöndras intakt i feces.

Verkningsmekanism och farmakodynamik

Deoxicholsyra är en substans med cytolytisk effekt, som fysiskt förstör adipocyternas cellmembran när det injiceras i en ansamling av subkutant fett. När adipocyterna spricker framkallas ett vävnadssvar och makrofager dras till området för att eliminera cellrester och lipider, vilka sedan utsöndras tillsammans med endogen deoxicholsyra.

Några primära eller sekundära farmakodynamiska studier med deoxicholsyra har inte utförts, eftersom den endogena betydelsen av substansen är välkänd.

Effekt

Fyra randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier utfördes, varav två i EU och två i Nordamerika. Studierna rekryterade vuxna individer (19–65 år) med måttlig eller svår utbuktning eller utfyllnad förknippad med submentalt fett (SMF). Detta motsvarade grad 2 eller 3 på en 5-gradig skattningsskala, bedömt genom både läkares och försökspersoners skattning. Den psykologiska påverkan som SMF hade på individen skattades genom en av sökanden utvecklad skala, PR-SMFIS, som bestod av sex frågor relaterade till nöjdhet med utseendet i relation till mängd submentalt fett. Resultatet av de sex frågorna räknas ihop till ett sammantaget PR-SMFIS värde. En minskning med 3 enheter på denna 11-gradiga skala bedömdes som kliniskt relevant. Förutom PR-SMFIS användes i två av studierna DAS-24, vilket är en validerad skala som mäter psykologisk nöjdhet i relation till utseendet samt BIQLI, en validerad skala som mäter livskvalitet i relation till kroppsuppfattning.

Tabell I. Läkares och patienters skattning av SMF, patientnöjdhet och psykologisk inverkan 12 veckor efter sista behandling.

Endpoint	Studier utförda i EU ^a		Studier utförda i Nordamerika ^b	
	BELKYRA (n = 243)	Placebo (n = 238)	BELKYRA (n = 514)	Placebo (n = 508)
1-gradigt läkarsvar (CR-SMFRS) ^c	64 %	29 %	78 %	35 %
1-gradigt patientsvar (PR-SMFRS)	63 %	34 %	80 %	38 %
Patientnöjdhetssvar (SSRS) ^d	65 %	29 %	69 %	30 %
Psykologisk inverkan (PR-SMFIS) ^e	45 %	18 %	49 %	17 %

^aUpp till 4 behandlingstillfällen medgavs.

^bUpp till 6 behandlingstillfällen medgavs.

^cEn minst 1-gradig sänkning av läkarrapporterad skattning (CR-SMFRS) av SMF 12 veckor efter sista behandling.

^dPatientskattning ”ytterst nöjd”, ”nöjd” eller ”ganska nöjd” på SSRS 12 veckor efter sista behandling.

^eProcentuell genomsnittlig förbättring från baseline beräknat som genomsnittlig förändring av PR-SMFIS från baseline delat med genomsnittligt värde vid baseline.

Patienterna fick upp till 4 behandlingar i de studier som utfördes i EU och upp till 6 behandlingar i de studier som utfördes i Nordamerika med antingen Belkyra (n = 757 för alla 4 studierna) eller placebo (n = 746) med 28-dagarsintervaller. Behandlingen avbröts när det önskade svaret uppnåddes. Injektionsvolymen var 0,2 ml per injektionsställe med 1 cm mellanrum i SMF-vävnaden, vilket också kan uttryckas som dos per area som 2 mg/cm². Den maximala behandlingsmängden/volymen vid varje behandlingstillfälle var 100 mg (10 ml).

Den genomsnittliga åldern i EU-studierna var 46 år och genomsnittlig BMI var 26 kg/m². Majoriteten av patienterna var kvinnor (75 %) och kaukasier (94 %). Vid studiernas början (baseline) hade 68 % av patienterna SMF av måttlig grad (skattad av läkare), och 32 % hade svår SMF. I de studier som utfördes i Nordamerika var den genomsnittliga åldern 49 år och genomsnittlig BMI var 29 kg/m². De flesta av patienterna var kvinnor (85 %) och kaukasier (87 %). Vid baseline hade 51 % av patienterna SMF av måttlig grad (skattad av läkare), och 49 % hade svår SMF.

Primära effektskattningar i EU-studierna var de sammansatta läkarrapporterade skattningarna av SMF (CR-SMFRS) och patienternas skattning av nöjdhet (*Subject Self Rating Scale* [SSRS]). Patientrapporterad skattning av SMF (PR-SMFRS) utvärderades också. Psykologisk inverkan av SMF utvärderades med flera skattningsskalor (bland andra PR-SMFIS, se ovan). Statistiskt signifikanta förbättringar av ovanstående parametrar observerades oftare i Belkyragruppen

jämfört med i placebogruppen (se Tabell I). Resultaten visar även att injektion med lösning utan deoxicholsyra (placebo) leder till ett betydande kliniskt svar. Minskningen av submentalt fett bekräftades genom skjutmåttsmätningar.

I de studier som utfördes i Nordamerika baserades de primära effektskattningarna på minst 2-gradiga förbättringar av submental utbuktning eller utfyllnad av CR-SMFRS och minst 1-gradiga förbättringar av PR-SMFRS-skattningarna av submentalt fett 12 veckor efter sista behandlingen. Psykologisk inverkan av SMF skattades på samma sätt som i EU-studierna. Dessutom utvärderades förändring av submental fettvolym i en undergrupp av patienter (n = 449, kombinerade studier) genom magnetresonanstomografi (MRT). Minskning av submental fettvolym bekräftades med både MRT och skjutmåttsmätningar.

Tabell I visar förbättringar av 1-gradigt läkar- (CR-SMFRS) respektive patientsvar (PR-SMFRS), patientnöjdhet (SSRS) och psykologisk inverkan (PR-SMFIS) i alla fyra fas 3-studier.

Den långsiktiga säkerheten och behandlingseffektens varaktighet efter behandling med Belkyra har studerats i uppföljande studier. Bibehållen behandlingseffekt har visats i upp till 5 år. Återbehandling med produkten verkar inte behövas eftersom verkningsmekanismen leder till en permanent förstörelse av fettcellerna.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på lv.se/monografier

Säkerhet

Belkyra är endast avsedd för administrering i subkutant fett, och ska endast administreras av vårdpersonal som har erfarenhet och kunskaper om den submentala anatomin. Denna försiktighetsåtgärd syftar till att minimera risken för skada på *ramus marginalis mandibularis*, en motorisk gren av ansiktsnerven. Skada på *ramus marginalis mandibularis* kan leda till motorisk neuropraxi, vilket resulterar i ett asymmetriskt leende eller svag ansiktsmuskulatur. Försiktighet bör iakttagas för att undvika injektion i andra vävnader än subkutana. En utförlig beskrivning av hur och var produkten ska administreras finns i produktresuméns doseringsavsnitt.

De vanligaste biverkningarna vid behandling med Belkyra var symtom vid injektionsstället såsom smärta, ödem, svullnad, anestesi, knutor, hematom, parestesi, induration, erytem och klåda. För att minska injektionsrelaterad smärta kan perorala analgetika eller NSAID, topikal och/eller injicerbar lokal-anestesi (t.ex. lidokain) och/eller nedkylning med hjälp av gel-fyllda kylpåsar på injektionsområdet ges. Nervskada vid injektionsstället förekom i de kliniska studierna med en incidens av 2 % i behandlingsgruppen. Durationen av dessa kunde vara upp till ett par månader, men var alla av övergående natur.

Behandling med Belkyra orsakar inga biverkningar som tyder på en systemisk exponering, såsom påverkan på blodfetter.

Den kliniska säkerhetsdatabasen innefattade vid godkännandet 1 118 individer som fått behandling med Belkyra, varav 700 individer fått det maximala antalet behandlingar. För en fullständig förteckning över biverkningar, se tabell i produktresumén, avsnitt 4.8. Långtidsdata gällande säkerhet tre respektive fem år efter avslutad behandling finns tillgängliga för ett begränsat antal patienter (cirka 200 patienter).

Läkemedelsverkets värdering

Belkyra är ett tillskott till den existerande behandlingsarsenalen inom estetikområdet när det av psykologiska skäl finns behov av minskning av submentalt fett (s.k. dubbelhaka). Belkyra får endast administreras av utbildad vårdpersonal med kunskap om den submentala anatomin. Sedvanlig säkerhetsuppföljning kommer att ske.

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet.

Följande kliniska studier var pivotala vid godkännandet:
Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ATX-101 (sodium deoxycholate injection) versus placebo for the reduction of localized subcutaneous fat in the submental area, ATX-101-10-16.

Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ATX-101 (sodium deoxycholate injection) versus placebo for the reduction of localized subcutaneous fat in the submental area, ATX-101-10-17.

Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ATX-101 (Sodium Deoxycholate Injection) Versus Placebo for the Reduction of Localized Subcutaneous Fat in the Submental Area, ATX-101-11-22.

Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of ATX-101 (Sodium Deoxycholate Injection) Versus Placebo for the Reduction of Localized Subcutaneous Fat in the Submental Area, ATX-101-11-23.

Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns i *Public Assessment Report* (PAR) www.lakemedelsverket.se.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på lv.se/monografier

Opdivo (nivolumab)

ATC-kod: L01XC17

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

Innehavare av godkännande för försäljning: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Ombud: Bristol-Myers Squibb AB

Datum för första godkännandet: 1 juni 2015

Datum för godkännande av indikation: 22 november 2016

Godkännandeprocédur: Central procedur

Indikation, dosering

Ny indikation: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktärt klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximabvedotin.

Rekommenderad dos av Opdivo är 3 mg/kg nivolumab administrerad intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Behandling med Opdivo bör fortsätta så länge som klinisk nytta ses eller tills behandlingen inte längre tolereras av patienten.

Upptäppning eller nedtrappning av dosen rekommenderas inte. Dosuppehåll eller permanent utsättning kan krävas baserat på individuell säkerhet och tolerans (för rekommenderade behandlingsjusteringar hänvisas till produktresumén, sektion 4.2).

Bakgrund

Nivolumab (Opdivo) är tidigare godkänt för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom, med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemo-terapi, eller med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling (se produktresumén).

Denna läkemedelsmonografi avser indikationen behandling av vuxna med recidiverande eller refraktärt cHL efter ASCT och behandling med brentuximabvedotin (Adcetris). Histologiskt karaktäriseras cHL av förekomst av spridda maligna Hodgkin- och Reed-Sternbergceller i ett omfattande inflammatoriskt infiltrat. Flertalet patienter med cHL blir botade efter första linjens behandling. För de patienter som får återfall utgörs behandlingsalternativen av kemoterapi och, om möjligt, högdos kemoterapi och ASCT. För patienter som får återfall efter ASCT är behandlingsalternativen begränsade och medelöverlevnaden var tidigare < 1 år, men tillgång till nyare terapier som brentuximabvedotin har ökat medelöverlevnaden för dessa patienter till närmare två år. Opdivo är avsett för patienter som har fått återfall efter kemoterapi, ASCT och behandling med brentuximabvedotin och som därmed har få andra behandlingsalternativ.

Verkningsmekanism

Nivolumab är en human monoklonal antikropp av immunoglobulin G4 (IgG4)-typ som binder till receptorn för programmerad celledöd, PD1, och blockerar dess interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2. Dessa ligander kan uttryckas på antigenpresenterande celler, tumörceller eller andra celler i tumörens närområde. Bindning av PD-L1 och PD-L2 till PD-1 uttryckt på effektorceller resulterar i att T-cellsproliferation och cytokinsekretion hämmas. Genom att blockera denna bindning främjar nivolumab ett immunologiskt svar mot tumören.

Effekt

Effekten av nivolumab 3 mg/kg som monoterapi för behandling av recidiverande eller refraktärt cHL har utvärderats i två singel-armade multicenterstudier (CA209205 och CA209039). Antalet patienter som tidigare fått behandling med brentuximabvedotin efter ASCT var 80 i fas 2-studien CA209205 (Kohort B) och 15 i fas 1-studien CA209039. Medianåldern hos dessa patienter var 37 år (intervall 18–72 år), 64 % var män och 36 % var kvinnor. Mediantiden sedan senaste transplantation till start av behandling med nivolumab var 3,5 år (intervall 0,2 till 19 år).

Av de 95 utvärderade patienterna erhöll 6 (6 %) fullständig remission (CR) och 57 (60 %) partiell remission (PR). För 22 patienter (23 %) var bästa utfallet stabil sjukdom (Tabell I). Data för progressionsfri överlevnad och varaktighet av respons är endast preliminära, eftersom studie CA209205 fortfarande pågick vid den interimanalys som ligger till grund för godkännandet av indikationen.

I studien CA209205 hade 37 patienter inte svarat på föregående behandling med brentuximabvedotin. Hos dessa 37 patienter gav behandling med nivolumab en objektiv responsfrekvens (CR + PR) på 59,5 %.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på lv.se/monografier

Tabell I. Effektsresultat för patienter med recidiverande/refraktärt klassiskt Hodgkins lymfom.

	CA209205 kohort B ^{a,b} och CA209039 (n = 95)
Objektiv responsfrekvens; (95 % KI)	63 (66 %); (56; 76)
Fullständig remissionsfrekvens; (95 % KI)	6 (6 %); (2; 13)
Partiell remissionsfrekvens; (95 % KI)	57 (60 %); (49; 70)
Stabil sjukdom, n (%)	22 (23)
Varaktighet av respons (medianvärde i månader)^c	13,1
(95 % KI)	(9,5; NE)
Min; Max	0,0+; 23,1+
Tid till respons (medianvärde i månader)	2,0
Min; Max	0,7; 11,1
Uppföljningslängd (medianvärde i månader)	15,8
Intervall (månader)	1,9–27,6
Progressionsfri överlevnad vid 12 månader	57
(95 % KI)	(45, 68)

KI: konfidensintervall; NE: kan ej uppskattas.

^aKohort B: Patienter som tidigare fått behandling med brentuximabvedotin efter autolog stamcellstransplantation.

^bUppföljning pågick vid tidpunkten för den interimanalys som ligger till grund för godkännandet, då mediantiden för uppföljning av patienter var 8,9 månader (minimum 6 månader).

^cData är omogna på grund av begränsad uppföljningstid.

Säkerhet

Säkerhetsprofilen hos patienter med cHL som behandlades med nivolumab var i stora drag densamma som den som observerats för tidigare godkända indikationer. Baserat på data från alla registreringsstudier med nivolumab som monoterapi var de vanligast förekommande negativa effekterna* trötthet (32 %), hudutslag (18 %), klåda (13 %), diarré (13 %) och illamående (13 %). Infusionsrelaterade reaktioner sågs hos 5 % av patienterna. Majoriteten av effekterna var milda till måttliga (CTCAE grad 1 eller 2).

Nivolumab är associerat med immunrelaterade biverkningar. Exempel på observerade biverkningar som bedömts kunna vara immunrelaterade är pneumonit och interstitiell lungsjukdom, diarré, kolit och ökad avföringsfrekvens, onormala leverfunktionsvärden, nefrit och nedsatt njurfunktion, sköldkörtelrubbing (inklusive hypotyreos och hypertyreos), samt hudutslag. Patienter med aktiv autoimmun sjukdom och symtomatisk interstitiell lungsjukdom exkluderades från de aktuella studierna. I frånvaro av data ska nivolumab användas med försiktighet hos dessa populationer, och först efter noggrant övervägande av den möjliga nyttan och den eventuella risken för den enskilda individen.

Vid en tidig uppföljning av 17 patienter med cHL som genomgick allogen stamcellstransplantation efter svar på nivolumab sågs ett högre antal fall av akut *graft-versus-host-disease* (GVHD) och transplantationsrelaterad dödlighet än förväntat

baserat på jämförelse med historiska data. Akut GVHD av grad 3 eller 4 rapporterades hos 5 av 17 patienter (29 %) och akut GVHD av okänd grad hos två patienter (1 %). Tiden från transplantation till akut GVHD, grad 3–4 eller av okänd grad, varierade mellan 14 dagar (hyperakut GVHD) och 162 dagar. Sex av 17 patienter (35 %) dog till följd av komplikationer av allogen stamcellstransplantation efter nivolumabbehandling. Vid en senare uppföljning fanns data från ytterligare 23 patienter med cHL som genomgått allogen stamcellstransplantation efter exponering för nivolumab. I det totala datasetet (40 patienter) sågs inte någon tydligt högre frekvens än förväntat av transplantationsrelaterade komplikationer, och inga nya transplantationsrelaterade dödsfall eller fall av hyperakut GVHD rapporterades. Det initiala datasetet på 17 patienter ansågs vara för litet och uppföljningstiden för de ytterligare 23 patienterna (median 41 dagar) ansågs vid godkännandet av indikationen vara för kort för att definitiva slutsatser skulle kunna dras. En registerstudie ska genomföras för att ytterligare utvärdera om behandling med nivolumab kan öka risken för transplantationsrelaterade komplikationer vid en efterföljande allogen stamcellstransplantation.

Äldre patienter: Data för patienter 65 år eller äldre med klassiskt Hodgkins lymfom är i nuläget alltför begränsade för att tillåta några slutsatser för denna population.

*De angivna, totala frekvenserna av negativa effekter kan spegla såväl läkemedelsrelaterade biverkningar som sjukdomsrelaterade effekter.

Läkemedelsverkets värdering

Nivolumab utgör ett värdefullt tillskott till de annars begränsade behandlingsalternativen för patienter med recidiverande eller refraktärt cHL som tidigare genomgått autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin. Vid tiden för godkännandet gick det inte att säkert avgöra om behandling med nivolumab ökar risken för transplantationsrelaterade komplikationer vid efterföljande allogen stamcellstransplantation.

Underlag för godkännandet

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet.

Följande kliniska studier var pivotala vid godkännandet:

Studie CA209205 (Data från Cohort B, patienter behandlade med brentuximab vedotin): *Non-comparative, multi-cohort, single-arm, open-label Phase 2 study of nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) subjects after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) – Interim Clinical study report February 5, 2016.*

Studie CA209039: *A phase 1 dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, immunoregulatory activity, and preliminary antitumor activity of anti-programmed-death 1 (PD-1) antibody (nivolumab, BMS-936558) and the combinations of nivolumab and ipilimumab or nivolumab and lirilumab in subjects with relapsed of refractory hematologic malignancy – Interim Clinical study report January 15 2016.*

Litteratur

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



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på lv.se/monografier

Wakix (pitolisant)

ATC-kod: N07XX11

Läkemedelsform, styrka: Filmdragerade tabletter, 4,5 mg och 18 mg
 innehavare av godkännande för försäljning: Bioproject Pharma

Datum för godkännande: 31 mars 2016

Godkännandeprocédur: Central procedur

Marknadsförs ej vid publiceringstillfället.

Indikation

Wakix är avsett för vuxna för behandling av narkolepsi, med eller utan kataplexi.

Dosering

Behandlingen ska sättas in av läkare med erfarenhet av behandling av sömnstörningar. Wakix ska användas vid lägsta effektiva dos, beroende på individuellt patientsvar och tolerans. Den totala dagliga dosen ska administreras som en enda dos på morgonen i samband med frukost.

Initial dos är 9 mg/dag som efter en vecka kan minskas till 4,5 mg/dag eller ökas till 18 mg/dag. Från och med tredje veckan kan dosen vid behov justeras i dosintervallet 4,5 mg/dag–36 mg/dag.

För utförligare beskrivning, se produktresumén avsnitt 4.2.

Inledning

Narkolepsi är en sällsynt, kronisk sjukdom som påverkar sömn och vakenhet. De två huvudsakliga kännetecknen på narkolepsi är abnorm dagsömnighet och kataplexi. Prevalensen av narkolepsi med kataplexi är uppskattad till 25–50 per 100 000 individer. Sjukdomen debuterar vanligen under tonåren och fram till 30 års ålder. 10 % av fallen debuterar redan före tio års ålder.

Den tillgängliga läkemedelsbehandlingen är symtomatisk och indikationerna för de tidigare godkända substanserna, modafinil och natriumoxibat, är begränsade till behandling av abnorm sömnighet respektive till patienter med kataplexi. Andra läkemedel som används är centralstimulantia och antidepressiva. De godkända läkemedlen är för närvarande inte avsedda för behandling av barn, men barnstudier pågår för både modafinil och natriumoxibat.

Wakixs aktiva substans, pitolisant, är en histamin H3-receptorantagonist/inverterad agonist som verkar genom att förbättra aktiviteten av histaminerga neuron och öka frisättningen av acetylcolin, dopamin och noradrenalin i hjärnan. Verkningsmekanismen för Wakix skiljer sig från de tillgängliga behandlingarna.

Effekt

Design och metoder

Klinisk effekt av pitolisant har studerats i två pivotala, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier (Harmony I och Harmony Ibis). Ytterligare effektdata har rapporterats i två stödjande studier; en dubbelblind, placebokontrollerad studie som inkluderat patienter med hög kataplexifrekvens (Harmony CTP) och en okontrollerad långtidsstudie (Harmony III). I de pivotala studierna ingick förutom placebo en tredje behandlingsarm med modafinil.

I de pivotala studierna inkluderades kvinnor och män som uppfyllde kraven:

- ålder ≥ 18 år
- diagnoskriterier för narkolepsi, med eller utan kataplexi, enligt *International Classification of Sleeping Disorder* (ICSD-2)
- minst 14 poäng på *Epworth Sleepiness Scale* (ESS, max-poäng 24)
- ingen komorbiditet vid sidan av narkolepsi
- inget drogberoende
- ingen psykostimulerande medicinering senare än 14 dagar före behandlingsstart, med undantag av stabil dosering av antikataleptika till patienter med svår kataplexi.

Behandlingen initierades med tre veckors dositering och följdes av fem veckors fast individuell dosering. Harmony I startade med 10 mg/dag följt av doseringsintervallet 10–40 mg/dag. En lägre dosering, som startade med 5 mg/dag följt av doseringsintervallet 5–20 mg/dag, studerades i Harmony Ibis.

Primärt effektmått i de pivotala studierna var ESS, en subjektiv skala där patienterna skattar risken för att de skall slumra till eller somna i åtta vardagliga situationer. Bland sekundära effektmått fanns andelen individer som svarade på behandlingen (responders) ($ESS \leq 10$ i Harmony I och $ESS \leq 10$ eller minskad $ESS \geq 3$ mellan första och sista skattning i Harmoni Ibis) och en objektiv skala av patientens förmåga att hålla sig vaken (*Maintenance of Wakefulness Test* [MWT]) som mäter tiden till insomnande under fyra tysta, stillsamma 40-minutersperioder under en dag).

I Harmony CTP var frekvensen kataplexiattacker per vecka (*Weekly Rate of Cataplexi episodes*, WRC) primärt effektmått följt av ESS och andelen responders som sekundära effektmått.

Disposition

Bortfallet är relativt begränsat i de två pivotala studierna och skillnaderna mellan behandlingsgrupperna har bedömts inte ifrågasätta effektsresultaten (se Tabell I).

Resultat

I de pivotala studierna redovisades, sammantaget i de primära och sekundära analyserna, kliniskt relevanta effekter av pitolisant jämfört med placebo (se Tabell II och III).

Även om det formella ekvivalenskravet (± 2 ESS-poäng) inte uppnåddes var resultaten vid godkänd dosering (Harmony I-studien) relativt jämförbara för pitolisant och modafinil. I Harmony Ibis-studien var den lägre pitolisantdoseringen otillräcklig för att uppnå en effekt jämförbar med modafinil.

Kliniskt relevanta positiva effekter har visats specifikt för kataplexi. I Harmony CTP-studien för patienter med hög kataplexifrekvens (i genomsnitt cirka åtta attacker per vecka) reducerades antalet attacker med 64 % för pitolisantpatienter jämfört med 7 % för placebopatienter (se Tabell IV). De sekundära resultaten (ESS-poäng och responders) var jämförbara

med resultaten i de pivotala analyserna vid godkänd dosering. Ytterligare stöd för effekt av pitolisant vid kataplexi presenterades i Harmony I-studien i en subgruppsanalys med kataplexipatienter (se Tabell V).

Långtidsstudien (Harmony III) inkluderade 102 patienter som fullföljt kortidsstudier. Även om studien var okontrollerad, gavs efter 12 månaders behandling ett visst stöd för bibehållen positiv effekt jämförbar med korttidseffekten.

Sammanfattning av effektsresultat

I dubbelblinda, placebokontrollerade studier har klara positiva symtomatiska effekter på abnorm dagsömnighet och kataplexi redovisats för pitolisant vid behandling av vuxna med narkolepsi.

Data saknas för närvarande för att rekommendera användning till barn och ungdom. En pediatrik utvecklingsplan med en preklinisk, en kinetisk och en klinisk studie har presenterats av företaget och godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA.

Tabell I. Summa av dispositionen i de pivotala studierna (Harmony I, Harmony Ibis).

	Pitolisant Antal (%)	Modafinil Antal (%)	Placebo Antal (%)
Randomiserade patienter	99 (100)	99 (100)	63 (100)
ITT-patienter	98 (99,0)	98 (99,0)	63 (100)
Fullföljande patienter	86 (87,8)	90 (91,8)	56 (88,9)
Behandlingsavbrott	12 (12,2)	8 (8,2)	7 (11,1)
Biverkningar	4 (4,1)	5 (5,1)	3 (4,8)
Andra orsaker	8 (8,2)	3 (3,1)	4 (6,3)

Tabell II. Primärt effektmått: Förändring av ESS-poäng från behandlingsstart till och med vecka 8 (studie Harmony I och Harmony Ibis, ITT-analys).

Studie	Pitolisant	Modafinil	Placebo
Harmony I (pitolisant upp till 40 mg/dag)	N = 31	N = 33	N = 30
ESS-poäng*			
Vid behandlingsstart	17,8	18,5	18,9
Förändring vecka 8	– 5,8	– 6,9	– 3,4
Skillnad mot pitolisant		0,12	– 3,33
P-värde/95 % KI**		[– 2,5; 2,7]	< 0,05
Harmony Ibis (pitolisant upp till 20 mg/dag)	N = 66	N = 65	N = 32
ESS-poäng*			
Vid behandlingsstart	18,3	18,1	18,2
Förändring vecka 8	– 4,6	– 7,8	– 3,6
Skillnad mot pitolisant		2,75	– 1,94
P-värde/95 % KI**		[1,02; 4,48]	0,065

*Medelvärde.

**P-värde för skillnaden mellan pitolisant och placebo, 95 % konfidensintervall för skillnaden mellan pitolisant och modafinil.

Tabell III. Sekundära effektmått: Responders och vakenhetsförmåga (MWT) (studie Harmony I och Harmony Ibis, ITT-analys).

Studie	Pitolisant	Modafinil	Placebo
Harmony I (pitolisant upp till 40 mg/dag)	N = 31	N = 33	N = 30
Responders, antal (%) Skillnad mot pitolisant P-värde	14 (45,2)	15 (45,5) – 0,3 0,894	4 (13,3) 31,9 < 0,001
MWT, minuter till insomnande* Före behandling Efter behandling P-värde vid jämförelse med pitolisant	7,37 9,73	8,78 15,12 0,173	8,44 7,57 0,044
Harmony Ibis (pitolisant upp till 20 mg/dag)	N = 66	N = 65	N = 32
Responders, antal (%) Skillnad mot pitolisant P-värde	46 (68,7)	50 (76,9) – 8,2 0,331	14 (43,8) 24,9 0,007
MWT, minuter till insomnande* Före behandling Efter behandling P-värde vid jämförelse med pitolisant	6,74 7,88	5,84 7,4 0,701	7,90 6,51 0,009

*Geometriskt medelvärde

Tabell IV. Primärt effektmått: Antal kataplexiattacker per vecka (WRC) och sekundära effektmått: ESS-poäng och responders (Studie Harmony CTP, ITT-analys).

	Pitolisant N = 54	Placebo N = 51	P-värde
WRC (antal kataplexiattacker per vecka)* Före behandling, vecka – 2 och – 1 Förändring till vecka 4–7	9,15 – 5,87	7,31 – 0,52	< 0,001
ESS-poäng Vid behandlingsstart Förändring vecka 8 Skillnad mot pitolisant	17,4 – 7,4	17,3 – 1,8 – 5,6	< 0,0001
Responders (ESS < 10)	20 (37,0)	9 (17,6)	< 0,05

*Geometriskt medelvärde

Tabell V. Procentuell reduktion av antalet kataplexiepisoder. Subgruppsanalys: Patienter med kataplexi i Harmony I-studien.

	Pitolisant N = 20	Modafinil N = 23	Placebo N = 14
Reduktion av kataplexiepisoder Skillnad mot pitolisant P-värde	65 %	35 % 30 %-enheter 0,138	8 % 57 %-enheter 0,034

Säkerhet

Vid tidpunkten för ansökan om marknadsgodkännande hade 291 friska försökspersoner och 1 094 patienter exponerats för pitolisant, varav 342 i narkolepsistudierna och 752 med andra indikationer (Parkinson, obstruktiv sömnapné, epilepsi, demens och adhd). I säkerhetsdatabasen ingick även 354 placebo- och 98 modafinilpatienter i Harmony-studierna.

I narkolepsistudierna rapporterades minst en biverkan för ett likvärdigt antal pitolisant- och modafinilpatienter (52,3 % respektive 55,1 %) och något lägre för placebopatienter (41,1 %). För de andra indikationerna med längre studieduration var rapporteringen högre (68,6 %). De vanligaste biverkningarna i narkolepsistudierna var huvudvärk (pitolisant 16 %, modafinil 12 %, placebo 13 %), sömnsvårigheter (8 %, 0 %, 2 %), ångest/irritabilitet (7 %, 6 %, 1 %) och illamående (6 %, 2 %, 3 %). De högre incidenserna för pitolisant kan delvis förklaras av längre behandlingsduration och vid justering för antalet behandlingsmånader ses inga uttalade skillnader. De flesta biverkningar var av mild till måttlig intensitet och kunde oftast behandlas med individuell dosjustering. Incidensen behandlingsavbrott på grund av biverkan var 5 % för pitolisant och modafinil och 3,2 % för placebo.

Pitolisants effekt på kroppsvikt är oklar. Förutom en viktökning för tio patienter (2,9 %) observerades även ett mindre antal patienter (< 1 %) med viktnedgång. Vid viktförändringar av betydelse skall behandlingen utvärderas på nytt. Allvarliga händelser rapporterades för totalt 17 narkolepsi-patienter, något fler för pitolisantbehandlade (3,8 %) jämfört med modafinil- och placebobehandlade patienter (2,0 % respektive 1,3 %). En händelse (ett missfall) bedömdes möjligen vara relaterad till pitolisant, medan övriga händelser bedömdes ej relaterade till studieläkemedlen. Inga dödsfall rapporterades.

Sammantaget har säkerhetsprofilen för pitolisant bedömts vara acceptabel för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi. Som vanligt för särskilda läkemedel är dock säkerheten ofullständigt belyst, särskilt vid längre tids behandling.

Litteratur

Resultaten och värderingen i denna monografi baseras på fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet och finns summerat i *European Public Assessment Report* (EPAR) på www.ema.europa.eu.

Läkemedelsverkets värdering

Narkolepsi är en ovanlig, livslång, ofta invalidiserande sjukdom med otillräckliga behandlingsalternativ, där tillgängliga produkter har begränsad indikation eller missbrukspotential. För Wakix, ett nytt läkemedel med en ny verkningsmekanism, har relevanta symtomatiska effekter visats på såväl abnorm dagsömnighet som kataplexi. Wakix har en bredare indikation, ingen förväntad missbrukspotential och bedöms ha ett klart kliniskt värde för behandling av narkolepsi med eller utan kataplexi. För en långsiktig värdering har en uppföljande säkerhetsstudie begärts.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på lv.se/monografier

Veterinära läkemedel

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.

Pexion (imepitoin)

ATC-kod: QN03AX90

Läkemedelsform, styrka: Tablett, 100 mg och 400 mg

Innehavare av godkännande för försäljning: Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

Ombud: Boehringer Ingelheim Vetmedica, Malmö

Datum för godkännande: 25 februari 2013

Godkännandeprocédur: Central procedur

Indikation, dosering

För reduktion av frekvensen av generaliserade anfall orsakade av idiopatisk epilepsi hos hundar vid användning efter noggrann utvärdering av alternativa behandlingsmöjligheter.

Oral administrering med ett doseringsintervall på 10 mg till 30 mg imepitoin per kg kroppsvikt två gånger dagligen, med cirka tolv timmars mellanrum. Varje tablett kan delas för lämplig dosering enligt den individuella hundens kroppsvikt. Varje delad tablett ska användas vid nästföljande dosering. Den dos som krävs varierar mellan hundar och beror på sjukdomens svårighetsgrad. Den rekommenderade initiala dosen av imepitoin är 10 mg per kg kroppsvikt två gånger per dag.

Påbörja behandlingen genom att använda kroppsvikt i kg och doseringstabellen. Om inte anfällen reduceras tillräckligt efter minst 1 veckas behandling med aktuell dos, ska hunden åter undersökas av den behandlande veterinären. Förutsatt att det veterinärmedicinska läkemedlet tolereras väl av hunden, kan dosen ökas med 50 till 100 % åt gången upp till en maxdos på 30 mg per kg, två gånger dagligen.

Biotillgängligheten är större när det ges till fastande hundar. Tidpunkten för tablettadministreringen i förhållande till utfodring bör vara samma.

För fullständig information om dosering, se produktinformationen.

Verkningsmekanism (och farmakodynamik)

Pexion innehåller substansen imepitoin, som hämmar kramp-anfall genom förstärkning av de GABAA-receptormedierade hämmande effekterna på neuronerna. Dessutom har imepitoin en svag kalciumkanalblockerande effekt, vilket kan bidra till dess antikonvulsiva egenskaper.

Effekt

Dosbestämning

Lämplig dos fastställdes i laboratoriestudier och studier med patienthundar. Förmågan att förebygga experimentellt utlösta krampanfall hos friska hundar samt tendens till toleransutveckling, utvärderades i doser mellan 5 mg/kg och 40 mg/kg kroppsvikt givna två gånger dagligen. En dosrelaterad förebyggande effekt mot krampanfall noterades. Tecken på toleransutveckling sågs inte. I en klinisk pilotstudie gavs Pexion i doser upp till 30 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen till tolv hundar, som nyligen diagnostiserats med epilepsi. Hos dessa minskade medianen av anfall från 1,6 till 0,7 anfall per månad. Tre av de tolv hundarna svarade inte på behandlingen. I ytterligare en studie som inkluderade 17 hundar med epilepsi av olika svårighetsgrad, och som inte svarat på tidigare behandling med fenobarbital eller primidon, gavs Pexion som tilläggsbehandling. Tio av hundarna betraktades som responders och hos dessa minskade antalet anfall per månad från 2,4 till 1,1.



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på lv.se/monografier

I en randomiserad och dubbelblindad multicenterstudie som inkluderade 127 hundar med epilepsi, jämfördes dosen 30 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen med dosen 1 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen (negativ kontroll saknades). Medelantalet anfall skiljde sig signifikant mellan grupperna vid studiens start, vilket försvårar tolkningen av denna studie. Ingen skillnad sågs mellan de två grupperna efter att behandlingen inletts. En signifikant minskning av antalet anfall per månad (−0,9 anfall) jämfört med ingångsvärdet, sågs i gruppen som fått den högre dosen. En del av hundarna, från båda grupperna, följdes under 84 dagar efter att behandling med 30 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen inletts hos alla. En kvarstående minskning i antal anfall per månad sågs hos alla hundar under behandlingstiden.

Ytterligare en klinisk studie genomfördes. Den gav visst stöd för läkemedlets förmåga att förebygga kramper, men då den saknade kontrollgrupp är värdet begränsat.

De två kliniska studier som nämns ovan användes till stöd för startdosen 10 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen, med möjlighet till dosökning med en veckas intervall upp till maximalt 30 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen beroende på kliniskt svar. Studierna ansågs däremot ha begränsat värde för att bekräfta effekt och säkerhet under fältförhållanden, då de inte genomförts enligt god klinisk sed och då inte den finala formuleringen av läkemedlet använts.

Fältstudier

I en fältstudie inkluderande 221 hundar med idiopatisk epilepsi, som genomfördes i USA, jämfördes behandlingseffekten av Pexion med ett i EU icke godkänt läkemedel innehållande primidon. *Non-inferiority* mellan Pexion och primidon kunde inte verifieras i denna studie. En reduktion av antalet anfall med ≥ 50 % jämfört med perioden före behandlingens början sågs hos 62,4 % av hundarna som behandlades med Pexion och hos 84,2 % av hundarna som behandlades med primidon. Säkerhetsprofilen föreföll dock bättre för Pexion jämfört med primidon (se avsnittet *Säkerhet*).

Avgörande stöd för klinisk effekt söktes i en pivotal europeisk multicenterstudie med non-inferiority-design, inkluderande hundar av olika raser med nyligen diagnostiserad idiopatisk epilepsi. Totalt 226 hundar av olika raser behandlades med antingen Pexion (n = 116) eller ett i flera europeiska länder godkänt antiepileptikum innehållande fenobarbital (n = 110). Studien innehöll en inledande åtta veckor lång titreringsfas (startdos 10 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen, maxdos 30 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen) följt av en tolv veckor lång utvärderingsfas. Kontrollgruppen gavs fenobarbital två gånger dagligen i dosen 2–6 mg/kg kroppsvikt vid varje doseringstillfälle. Basnivån av anfall fastställdes under sex veckor före studiens början. Av *screenade* hundar inkluderades de med minst två anfall under sex veckor. Av de hundar som fick Pexion exkluderades 52 stycken (45 %) under studien och av dem som fick fenobarbital exkluderades 22 stycken (20 %). I per protokoll (PP)-populationen (de hundar som deltog i utvärderingsfasen under minst sex veckor och de som exkluderades tidigare på grund av okontrollerade anfall trots administrering av högsta dos) minskade under studietiden antalet anfall per månad (primär effektparameter) från 2,3 (Pexion) respektive 2,4 (fenobarbital) till 1,1 anfall

i båda grupperna. *Non-inferiority* verifierades. 75 % av de hundar som behandlades med Pexion visade en minskad anfallsfrekvens på minst 50 % under uppföljningsfasen, medan motsvarande andel av de fenobarbitalbehandlade var 83 %. Andelen hundar som inte drabbades av något generaliserat anfall var 47 % (n = 30) i Pexiongruppen och 58 % i fenobarbitalgruppen.

Flera metodologiska svagheter noterades i denna studie; primär effektanalys genomfördes bara på PP-populationen och inte på *intended to treat* (ITT)-populationen; en stor och obalanserad andel av hundarna, av vilka flera bedömdes ha svarat otillfredsställande på behandlingen, exkluderades under studien; acceptansgränsen i *non-inferiority*-analysen var hög (ett anfall per månad) i förhållande till hundarnas baslinjevärde (2,5 anfall per månad) och konfidensintervallet låg nära denna gräns. Mot bakgrund av dessa brister gjordes en deskriptiv analys *post hoc* av de hundar som gick in i utvärderingsfasen. I denna grupp visade 57 % (53 av 93) av dem som behandlats med Pexion och 79 % (81 av 92) av dem som fått fenobarbital en minskad månatlig anfallsfrekvens om minst 50 %. Andel utan generellt anfall var 33 % (n = 31) i Pexiongruppen och 55 % (n = 56) i fenobarbitalgruppen. Den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga kommitté för veterinärläkemedel (CVMP) konstaterade att studien var svår att tolka; generellt förefaller effekten sämre för Pexion jämfört med fenobarbital, medan vissa hundar svarar tillfredsställande. I produktinformationen framgår att behandlingssvaret kan variera och att effekten ibland är ofullständig eller uteblir. Av detta skäl ska det noggrant övervägas innan beslut tas att byta till Pexion för en hund som är stabiliserad på annan behandling.

Säkerhet

Följande milda och vanligtvis övergående biverkningar, ordnade efter fallande förekomst, har observerats i prekliniska och kliniska studier: polyfagi i början av behandlingen (mycket vanligt), hyperaktivitet, polyuri, polydipsi, trötthet, hypersalivering, kräkning, ataxi, apati, diarré, blinkhinneframfall, nedsatt syn samt ljudkänslighet.

Aggressivitet noterades med frekvensen mindre vanligt. Aggressiviteten kan vara behandlingsrelaterad, även om sådant beteende också kan förekomma under den postiktala perioden (tiden omedelbart efter ett anfall) eller som en primärt sjukdomsrelaterad beteendeförändring.

En svag ökning av plasmakoncentrationen av kreatinin och kolesterol observerades; dock översteg de inte normala värden och de hade inte samband med några relevanta kliniska observationer eller händelser.

I de kliniska studierna uteslöts hundar som vägde mindre än 5 kg och hundar med sjukdom relaterad till njurar, lever, hjärta eller mag-tarmkanal. Därför ska försiktighet iaktas vid behandling av hundar tillhörande dessa grupper. Behandling av hundar med allvarlig sjukdom i njurar, lever eller hjärta ska inte behandlas.

I kliniska studier, där effekten och säkerheten jämfördes med fenobarbital, föreföll Pexion ge färre biverkningar än fenobarbital. I den pivotala europeiska fältstudien var det färre Pexionbehandlade hundar jämfört med fenobarbitalbehandlade, som visade polyuri (10 % vs 91 %), polydipsi

(14 % vs 23 %) och påtaglig sedering (14 % vs 25 %), medan ett omvänt förhållande noterades för hyperaktivitet (16 % vs 6 %). I denna studie sågs en dosrelaterad stegring av ALAT, ALP, AST, GGT och GLDH hos de hundar som fick fenobarbital, medan motsvarande fenomen inte noterades hos dem som fick Pexion.

Vid upprepad överdos med upp till fem gånger högsta rekommenderade dos, noterades effekter på centrala nervsystemet (CNS), mag-tarmkanalen och en reversibel förlängning av QT-intervallet. CNS-effekterna inkluderade förlust av upprättningsreflex, minskad aktivitet, framfall av tredje ögonlocket, tårsekretion, ögontorrhet och nystagmus. Vid fem gånger den rekommenderade dosen sågs minskad kroppsvikt. Vid överdosering sågs förändringar i testiklarna hos hanhund och hos behandlade laboratoriedjur sågs embryotoxiska/foetotoxiska effekter. Därför bör inte avelshannar och tikar i dräktighet och laktation behandlas.

För att minska risken för oavsiktligt intag är ytterförpackningen försedd med barnsäkert lock.

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.

Läkemedelsverkets värdering

Pexion är ett behandlingsalternativ vid generaliserade krampanfall orsakade av idiopatisk epilepsi hos hund. Kliniska studier antyder att läkemedlet kan vara mindre effektivt jämfört med tidigare godkänt antiepileptikum (fenobarbital), men att det kan tolereras bättre. Mot bakgrund av detta är Pexion endast ett alternativ i de fall annan antiepileptisk behandling gett upphov till oacceptabla biverkningar.

Litteratur

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



Samtliga läkemedelsmonografier finns publicerade på 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.

Truberzi (eluxadolin) ingår i högkostnads-skyddet med begränsad subvention

Subventionen av Truberzi begränsas till patienter med svår *Irritable Bowel Syndrome* (IBS)-diarré (IBS-D) som inte har fått effekt av eller inte tolererat behandling med loperamid. IBS delas in i flera undergrupper, varav en är IBS med diarré (IBS-D). Truberzi är det första läkemedlet som är godkänt för behandling av IBS-D hos vuxna i Sverige. Det är en tablett-behandling och rekommenderad dos är 200 mg dagligen, men dosen kan minskas till 150 mg dagligen.

Effekten av Truberzi har studerats i två kliniska studier. Resultaten visar att Truberzi reducerar smärta och samtidigt förbättrar avföringskonsistensen jämfört med ingen behandling. Truberzi är godkänt för behandling av en bred patientgrupp. TLV bedömer att för tillstånd med milda IBS-D-symtom är svårighetsgraden låg och för tillstånd med svårare IBS-D-symtom är svårighetsgraden medelhög. TLV bedömer att kostnaden för behandling av hela den patientgrupp som omfattas av Truberzis godkända indikation inte motsvarar den nytta som behandlingen ger. För de patienter som lider av svår IBS-D och som inte fått effekt av eller inte tolererat behandling med loperamid bedömer TLV att kostnaden för behandling med Truberzi är rimlig i förhållande till nyttan med behandlingen, varför Truberzi subventioneras med begränsning till denna patientgrupp. TLV:s beslut är förenat med ett uppföljningsvillkor där företaget senast den 1 april 2019 ska komma in med data som redovisar hur Truberzi används i Sverige samt hur väl subventionsbegränsningen följs.

Beslutet trädde i kraft den 21 april 2017 och subventionen av Truberzi är begränsad i tid till och med den 31 oktober 2019.

Olumiant (baricitinib) ingår i högkostnads-skyddet med begränsad subvention

Subventionen för Olumiant begränsas till behandling av måttlig till svår reumatoid artrit hos vuxna med otillräckligt behandlingssvar på eller intolerans mot ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs). Baricitinib som är den aktiva substansen i Olumiant hämmar januskinaserna JAK1 och JAK2, vilket leder till minskad inflammation i lederna. Detta är en ny verkningsmekanism för behandling av reumatoid artrit. Olumiant föreligger i tablettform, till skillnad från många andra läkemedel med samma indikation.

Olumiant ökar därmed sortimentet av läkemedel på området och även möjligheterna till individuell behandling. TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är den TNF-hämmare med samma indikation som i nuläget har lägst behandlingskostnad. Vid måttlig till svår reumatoid artrit är det läkemedlet Benepali. TLV bedömer, i likhet med Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), att det inte finns stöd för att det föreligger betydande skillnader i effekt och biverkningar mellan TNF-hämmare på gruppnivå för gemensamma indikationer. Baricitinib har i fyra välde signerade studier uppvisat signifikant och kliniskt relevant effekt jämfört med placebo. I en direkt jämförande studie mot TNF-hämmaren adalimumab uppvisar baricitinib jämförbar effekt.

Beslutet gäller från den 21 april 2017.

För dessa sidor ansvarar TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Helena Roslund, Box 22520, 104 22 Stockholm

Kontakt vid frågor: registrator@tlv.se

Xeljanz (tofacitinib) ingår i högkostnads-skyddet med begränsad subvention

Subventionen för Xeljanz begränsas till behandling av vuxna patienter med måttlig till svår reumatoid artrit när ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARDs) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar. Xeljanz är en tablett med ny verkningsmekanism. Den hämmar janus-kinaserna JAK1, JAK2 och JAK3, vilket leder till minskad inflammation i lederna. Xeljanz ökar därmed sortimentet av läkemedel på området och även möjligheterna till individuell behandling. TLV bedömer att det mest relevanta jämförelsealternativet är den TNF-hämmare med samma indikation som i nuläget har lägst behandlingskostnad. Vid måttlig till svår reumatoid artrit är det Benepali. TLV bedömer, i likhet med Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, SBU, att det inte finns stöd för att det föreligger signifikanta skillnader i effekt och biverkningar mellan TNF-hämmare på grupp-nivå vid gemensamma indikationer. I en fas III-studie utvärderades effekt och säkerhet för tofacitinib samt för TNF-hämmaren adalimumab jämfört med placebo. Tofacitinib uppvisar jämförbar klinisk effekt med adalimumab i jämförelse mot placebo.

Beslutet gäller från den 21 april 2017.

Cerdelga (eliglustat) ingår inte i högkostnads-skyddet

Cerdelga ingår inte i högkostnadsskyddet för patienter med Gauchers sjukdom typ 1, eftersom priset är för högt i förhållande till nyttan av behandlingen. Gauchers sjukdom typ 1 är en sällsynt sjukdom (cirka 30 patienter i Sverige) som orsakas av en ärftlig brist på enzymet glukosylceramidasa. Cerdelga är ett substratreducerande läkemedel som hämmar enzymet glukosylceramidsyntetas, vilket leder till att kroppen producerar mindre glukosylceramid. Cerdelga finns i kapselform och tas via munnen. Kliniska studier visar att behandling med Cerdelga minskar mjält- och levervolym, hämmar blodbrist och bristen på blodplättar samt förbättrar parametrar relaterade till skelettsjuklighet. I en studie där patienter som sedan tidigare var stabila med enzymsättningsbehandling bibehöll efter 52 veckor cirka 85 % sjukdomsstabilitet efter byte till behandling med Cerdelga. Motsvarande andel som bibehöll sjukdomsstabilitet på fortsatt behandling med Cerezyme var 94 %. TLV har jämfört kostnad och effekt av Cerdelga med Cerezyme.

TLV jämför med det pris på Cerezyme som beslutades efter det att subventionen för Cerezyme omprövades. Jämfört med det priset är priset för Cerdelga väsentligt högre. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Cerdelga inte ska ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet fattades den 3 mars 2017.

Cabometyx (cabozantinib) ingår inte i högkostnadsskyddet

TLV har beslutat att Cabometyx inte ska ingå i högkostnadsskyddet eftersom priset är för högt i förhållande till nyttan av behandlingen. Cabometyx används för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcancer (njurcellscancer) som har fått annan tidigare behandling. I en studie (METEOR) har effekt och säkerhet av Cabometyx utvärderats och jämförts med läkemedlet Afinitor (everolimus) hos patienter med avancerad njurcancer som förvärrats efter annan tidigare behandling. Studien visar att Cabometyx har fördel när det gäller effekt jämfört med Afinitor. Företagets hälsoekonomiska analys av Cabometyx jämfört med Afinitor visar att kostnaden för Cabometyx är mycket hög i förhållande till nyttan. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att Cabometyx inte ska ingå i högkostnadsskyddet eftersom kostnaden för läkemedlet inte är rimlig i förhållande till nyttan.

Beslutet fattades den 20 april 2017.

Lumigan (bimatoprost) ögondroppar 0,3 mg/ml i flaskor om 3 ml och 9 ml utträdde ur förmånen den 1 maj på företagets begäran

Utbytbara alternativ finns kvar inom förmånerna i form av generika och paralleldistribuerade läkemedel. För recept som är utfärdade före den 1 maj 2017 kan apoteket expediera ett utbytbar alternativ som fortfarande ingår i förmånerna, medan för recept som utfärdats efter den 1 maj måste något av de generika eller paralleldistribuerade läkemedel som ingår i förmånerna förskrivas för att utbyte på apotek och expedition inom förmånerna ska kunna ske.

Besök denna sida på TLV:s webbplats för att ta del av månadsvisa sammanställningar över utträden [www.tlv.se/Beslut/Beslut läkemedel/Begärda utträden ur läkemedels-förmånerna](http://www.tlv.se/Beslut/Beslut_lakemedel/Begärda_utträden_ur_lakemedels-förmånerna).

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. 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

Hjälp oss att utveckla patientsäkerheten

*- för de medicintekniska och
in vitro-diagnostiska produkterna!*

Rapportera negativa händelser och tillbud med medicintekniska och in vitro-diagnostiska produkter som upptäcks i din verksamhets avvikelshantering.

- Vårdgivaren är skyldig att anmäla olyckor och tillbud.
- Verksamhetschefen ska utse en anmälningsansvarig.
- Använd blankett SOSFS 2013:6 Bilaga 2 (2013-05) www.ivo.se
- Tillverkaren är ansvarig för att utreda de medicintekniska och de in vitro-diagnostiska produkterna som varit inblandade i en olycka eller ett tillbud.
- Vårdgivaren ska, vid behov, biträda tillverkaren och Läkemedelsverket.

Rapport ska göras

vid funktionsfel eller försämring av en medicinteknisk eller in vitro-diagnostisk produkts prestanda som har lett till, eller skulle kunna leda till, död, skada eller sjukdom.

Rapport ska skickas till

- Tillverkaren
- Läkemedelsverket
- Inspektionen för vård och omsorg (beträffande s.k. egentillverkade produkter).

Olika orsaker till negativa händelser och tillbud kan vara t.ex.

- Inkorrekt eller felaktig märkning
- Fel i bruksanvisning eller felaktig användning
- Testkit innehållande fel komponent
- Produktfel
- Interferens ej angiven i bruksanvisning
- Felaktiga men trovärdiga analysresultat.

OBS!

Vid osäkerhet till orsak anmäl ändå och se till att alltid tillvarata alla materiel som varit involverade i olyckor och tillbud så att de kan ställas till utredarnas förfogande.

Läs mer i Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2008:1) om användning av medicintekniska produkter i hälso- och sjukvården <http://www.socialstyrelsen.se/sosfs/2008-1>

I SAMARBETE MELLAN:





ANMÄLAN om negativa händelser och tillbud med medicintekniska produkter

1. Anmälan om medicintekniska produkter

Denna anmälan har sänts till	Vårdenhetens dnr
<input type="checkbox"/> Tillverkaren/leverantören	Datum
<input type="checkbox"/> Läkemedelsverket	Datum
<input type="checkbox"/> Inspektionen för vård och omsorg, som information	Datum

2. Anmälan om egentillverkade medicintekniska produkter

Denna anmälan har sänts till	Datum
<input type="checkbox"/> Inspektionen för vård och omsorg	

3. Vårdenhet eller motsvarande

Enhetens namn	
Utdelningsadress	
Postnummer	Postort
Telefon (inkl. riktnummer)	Fax (inkl. riktnummer)
Kontaktperson	
Telefon (inkl. riktnummer)	E-postadress

4. Medicinteknisk produkt

Tillverkare/fabrikat	
Produktnamn/benämning	
Artikelnr/typbeteckning/programversion	Inköpsår
Lot-nr/batch-nr/serie-nr	
CE-märkning	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej
	Produkten är inte CE-märkt därför att den är <input type="checkbox"/> upphandlad före 1998-06-14 <input type="checkbox"/> specialanpassad (jfr LVFS 2001:5, 2003:11) <input type="checkbox"/> under klinisk prövning (jfr LVFS 2001:5, 2003:11) <input type="checkbox"/> avsedd för utvärdering av prestanda (jfr LVFS 2001:7) <input type="checkbox"/> egentillverkad Annan orsak till att produkten inte är CE-märkt:

Utdelningsadress			
Postnummer		Postort	
Telefon (inkl. riktnummer)		Fax (inkl. riktnummer)	
Kontaktperson		Telefon (inkl. riktnummer)	
E-postadress		Datum för ev. kontakt med tillverkare/leverantör	

6. Den negativa händelsen eller tillbudet

Datum	Plats
Händelseförlopp	
<p>Händelsens eller tillbudets följd</p> <p><input type="checkbox"/> Dödsfall</p> <p><input type="checkbox"/> Allvarligt försämrad hälsa</p> <p><input type="checkbox"/> Hade kunnat orsaka dödsfall eller allvarligt försämrad hälsa</p> <p><input type="checkbox"/> Annan:</p>	
<p>Händelsens eller tillbudets troliga orsak/-er</p> <p><input type="checkbox"/> Produktfel</p> <p><input type="checkbox"/> Felaktig eller ofullständig märkning/bruksanvisning</p> <p><input type="checkbox"/> Bristande underhåll</p> <p><input type="checkbox"/> Handhavandefel</p> <p><input type="checkbox"/> Använd för fel ändamål</p> <p><input type="checkbox"/> Annan:</p>	
Kommentar	

7. Vidtagna och planerade åtgärder

Den produkt som har varit inblandad i en negativ händelse eller ett tillbud har

- ☐ skickats till tillverkare/leverantör den (datum)
- ☐ tillvaratagits och finns kvar på vårdenheten
- ☐ tillvaratagits och finns kvar på hjälpmedelscentral, medicinteknisk verksamhet eller motsvarande
- ☐ Annan åtgärd:

Kommentar

8. Anmälare

Namnteckning		Titel/funktion	
Namnförtydligande		Telefon (inkl. riktnummer)	
E-postadress		Fax (inkl. riktnummer)	
Utdelningsadress			
Postnummer	Postort		

Blanketten skickas till
IVO (inspektionen för vård och omsorg)
Box 45184
104 30 Stockholm

Blanketten skickas till:

 Läkemedelsverket
 Enheten för läkemedelssäkerhet
 Biverkningsgruppen
 Box 26
 751 03 Uppsala
 Tel: 018-17 46 00
 Fax : 018- 54 85 66
 E-post: registrator@mpa.se
Uppgift om biverkningar hos djur

Datum för inrapportering till Läkemedelsverket

Rapportör	<input type="checkbox"/> Veterinär (Vet)	<input type="checkbox"/> Djurägare (DÅ)	<input type="checkbox"/> Annan vårdpersonal (AV)
Rapportörens namn:		Klinikens namn, adress, telefonnummer, e-post.	
Djurägare, namn, adress, telefonnummer:		e-post:	

Uppgifter om djur som behandlats (Ett djurslag per rapport)			
Djurslag:	Ras:	Kön:	Ålder (år/mån eller vecka):
		<input type="checkbox"/> Hona <input type="checkbox"/> Kastrat	
Antal behandlade djur:	Antal djur med reaktion:	<input type="checkbox"/> Hane <input type="checkbox"/> Kastrat	Vikt (kg):

Biverkning/Reaktion	Reaktionens varaktighet	
	Fr.o.m.	T.o.m.

Beskrivning av händelseförloppet (eller bifoga kopia av journalanteckning)

Följder av reaktionen:	Allvarlighetsgrad
<input type="checkbox"/> Tillfrisknat utan men <input type="checkbox"/> Ännu ej tillfrisknat <input type="checkbox"/> Återställd med funktionsnedsättning <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Djuret avled: Datum Orsak <input type="checkbox"/> Djuret avlivades: Datum Orsak	<input type="checkbox"/> Dödsfall <input type="checkbox"/> Livshotande reaktion <input type="checkbox"/> Funktionsnedsättning <input type="checkbox"/> Missbildning

Misstänkt läkemedel (Ex. på form = tablett, ex.på dos = 2 tabl. dagligen, ex. på adm. sätt = oralt, indikation = vad djuret behandlas för).

Namn	Läkemedelsform			Dos	Adm. sätt	Behandlingstid		Indikation	Adm. av		
	Form	Styrka	Batch nr.			Fr.o.m.	T.o.m.		Vet	DÅ	AV
									<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
									<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
									<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Övriga läkemedel som använts (i samband med reaktion)Inga övriga läkemedel ☐

Namn	Läkemedelsform			Dos	Adm. sätt	Behandlingstid		Indikation	Adm. av		
	Form	Styrka	Batch nr.			Fr.o.m.	T.o.m.		Vet	DÅ	AV
									<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
									<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
									<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



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

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

2: 2017

Tema:
Säkrare ordination och läkemedelshantering till barn – kunskapsdokument

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

Information från Läkemedelsverket 2017;28(2)

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)