

Information från Läkemedelsverket

ÅRGÅNG 19 • NUMMER 4 • JUNI/JULI 2008

Generika – vad är det? 4

För generika, kopior av originalläkemedel, krävs en fullständig kemisk/farmaceutisk dokumentation för ett godkännande. Normalt behövs utöver detta en jämförande biotillgänglighetsstudie där bioekvivalens har visats med originalläkemedlet

Läkemedelsverket kartlägger olaglig Internethandel med läkemedel 6

Två tredjedelar av de granskade webbplatserna i Läkemedelsverkets kartläggning visade sig bedriva olaglig läkemedelsförsäljning riktad till svenska konsumenter.

Läkemedel eller kosttillskott – var går gränsen? 9

En ny EU-förordning öppnar för att kosttillskott inom en nära framtid kan marknadsföras med argument som liknar medicinska påståenden.

Medicintekniska produkter – brister hos tolkningsprogram i EKG-utrustning 13

Användare av alla automatiska tolkningsprogram i EKG-utrustning bör uppmärksamma tillverkarnas information om programmets begränsningar. Begränsningarna kan leda till feldiagnos om de inte omhändertas.

Biverkningsnytt 14

Att hantera risker för läkemedel i användning – nytt system infört inom EU

En ny EU-strategi för riskhantering innebär bland annat ett krav på läkemedelsföretag om att presentera en plan för ett riskhanteringssystem för produkten.

Rapporterade biverkningar 2007

Under 2007 tog Läkemedelsverket emot 4 785 rapporter om biverkningar från den svenska hälso- och sjukvården.

Nya läkemedel 20

Circadin (melatonin)
Galvus (vildagliptin)
Eucreas (vildagliptin + metformin)
Inovelon (rufinamid)
Invega (paliperidon)
Nevanac (nepafenak)
Pletal (cilostazol)
Thalidomide Pharmion (talidomid)
EU-gemensam monografi för ispagulafroskal

LFN informerar 50



Foto: Spjoberg Bild

Lika som bär. Läs mer om generika, kopior av originalläkemedel, på sidan 4.

Innehåll

Observanda

Generika – vad är det?	4
Läkemedelsverket kartlägger olaglig Internethandel med läkemedel	6
Läkemedel eller kosttillskott – var går gränsen?	9
Tatuering med svart henna kan ge svåra hälsoproblem	11
Godkända metadonprodukter ska användas	12
Oklara hälsoeffekter av zinkoxid i solkrämer	13
Brister hos tolkningsprogram i EKG-utrustning	13

Biverkningsnytt

Rapporterade biverkningar 2007	14
Att hantera risker för läkemedel i användning – nytt system infört inom EU	16
Alphagan kontraindiceras för små barn	19

Läkemedelsmonografier

Circadin (melatonin)	20
Galvus (vildagliptin), Eucreas (vildagliptin + metformin)	24
Inovelon (rufinamid)	29
Invega (paliperidon)	32
Nevanac (nepafenak)	36
Pletal (cilostazol)	38
Thalidomide Pharmion (talidomid)	43
EU-gemensam monografi för ispagulafärskal	48

Läkemedelsförmånsnämnden informerar

LFN får utökat uppdrag och byter namn till TLV	50
Beslut om blodtrycksläkemedel träder i kraft den 1 september	50
Följande läkemedel mot högt blodtryck förlorar sin subvention helt den 1 september 2008	51
Läkemedel som får begränsad subvention	51
LFN begränsar subventionen för ARB och betablockerare mot högt blodtryck	51
Alla ARB-läkemedel får begränsad subvention	52
Alla betablockerare får begränsad subvention	52
Beslut om läkemedel mot depression och höga blodfetter i höst	52
H ₂ -blockerare och Andapsin ut ur förmånen	53
Bonviva mot benskörhet nekades subvention i länsrätten	53
Metvix mot hudcancer beviljas subvention	53
Snabbguide till LFNs beslut	54



LÄKEMEDELVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Information från LäkeMedelsverket

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

Ansvarig utgivare:
Gunnar Alvan

Redaktion:

Fredrik Brounéus, Kristina Bergström,
Christina Brandt, Christina Hamblin och
Martina Tedenborg

Ytterligare exemplar kan rekvideras från:
Kommunikationsenheten,
Medicinsk information

ISSN 1101-7104
Alfa Print AB 2008

I arkivet



Du vet väl att samtliga nummer av *Information från Läkemedelsverket* sedan 2001 finns tillgängliga på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se



Generika – vad är det?

För generika, kopior av originalläkemedel, krävs en fullständig kemisk/farmaceutisk dokumentation för ett godkännande. Normalt behövs utöver detta en jämförande biotillgänglighetsstudie där bioekvivalens har visats med originalläkemedlet.

För att få ett nytt läkemedel med en ny kemisk substans godkänt krävs en omfattande kemisk/farmaceutisk, preklinisk och klinisk dokumentation. De grundläggande kraven för godkännande av nya läkemedel utgår från EU-direktivet 2001/83/EG (1). Ett forskande företag har exklusiv rätt i cirka tio år till den dokumentation som tagits fram inför ett godkännande. Efter att exklusivitetstiden löpt ut kan andra företag producera och marknadsföra kopior av originalläkemedlet, så kallad generika (förutsatt att eventuella patent på substans eller formulering har löpt ut). En ansökan för ett generikum bygger på antagandet att om två produkter har likvärdig koncentration av den aktiva substansen över tid (koncentrations-tidsprofil) i plasma förväntas koncentrationerna även vara likvärdig där läkemedlet utövar sin effekt. Därmed förväntas också den terapeutiska effekten vara likvärdig. En farmakokinetisk studie där man försöker visa likvärdig koncentrations-tidsprofil (biotillgänglighet) för två produkter kallas bioekvivalensstudie.

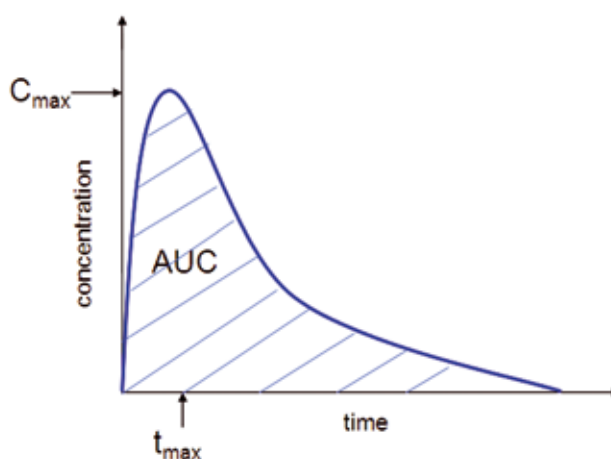
Likhetskrav och godtagbara skillnader

Enligt EU-direktivet [Artikel 10(2)(b)] definieras generika som läkemedel som har samma farmaceutiska beredningsform och samma innehåll av aktiv substans som ett originalläkemedel och, där så krävs, bioekvivalens har visats med originalläkemedlet. Det företag som ansöker om godkännande av den generiska produkten måste presentera en fullständig kemisk/farmaceutisk dokumentation som omfattar syntes och kontroll av den aktiva substansen, det farmaceutiska utvecklingsarbetet (inklusive till exempel val av ingående inaktiva beståndsdelar och jämförande *in vitro*-upplösningssdata) och metoder för tillverkning och kontroll av den färdiga produkten (det vill säga likvärdiga krav på dokumentation som för en ny produkt som innehåller en ny substans). Ingen ytterligare preklinisk eller klinisk dokumentation behövs normalt utöver en jämförande biotillgänglighetsstudie där bioekvivalens har visats med originalläkemedlet.

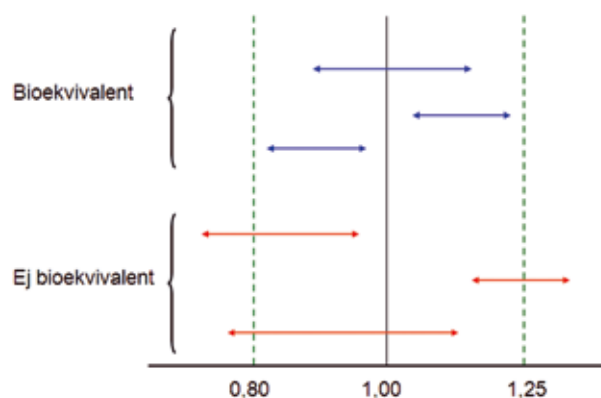
En viss skillnad i aktiv beståndsdel, som olika salter av en aktiv substans, kan utgöra generika (förutsatt att bioekvivalens har visats). Generika kan också skilja sig mot originalläkemedlet avseende inaktiva beståndsdelar, men skillnader i inaktiva beståndsdelar eller föroreningar får inte vara så stor att den signifikant kan påverka effekt eller säkerhet. Olika perorala läkemedelsformer med snabb frisättning kan utgöra generika. Till exempel kan ett generikum vara i tablettform även då originalet är en kapselformulering, förutsatt att bioekvivalens har visats.

Jämförande studier ska visa bioekvivalens

För att visa bioekvivalens görs farmakokinetiska studier på friska försökspersoner, så kallade jämförande biotillgänglighetsstudier. Rekommendationer för design, genomförande och utvärdering av dessa studier ges i den europeiska riktlinjen för bioekvivalensstudier (2). I en sådan studie intas generikum och originalläkemedel normalt vid två olika tillfällen av cirka 20–30 friska försökspersoner. Både män och kvinnor ingår som regel i dessa studier. Studien utförs under standardiserade förhållanden där alla försökspersoner vid båda försökstillfällen får likartad mängd vätska och föda och har likartad fysisk aktivitet. Allt för att



Figur 1. Schematisk beskrivning av de farmakokinetiska parametrar som tas fram från plasmakoncentrations-tidskurvan.



Figur 2. Exempel på 90-procentigt konfidensintervall för fall där bioekvivalens har visats (blå) respektive där bioekvivalens inte har visats (röda).

minska variabilitet som inte har med läkemedlen att göra. Normalt tar försökspersonerna läkemedlet fasta, men i vissa fall bör läkemedlen tas med föda, som när originalläkemedlet rekommenderas att tas med måltid. I vissa fall kan studier behövas både vid fasta och med föda. Detta gäller till exempel för mag-saftresistenta beredningar. Vanligen räcker det med en studie där läkemedlet tagits i enkeldos. Men för formuleringar med långsam frisättning (depotberedningar) krävs dessutom studier med upprepat intag.

Upprepade blodprover tas efter intag så att koncentrationen av aktiv substans under absorption och elimination av läkemedlet nog kan följas. För varje individ och för varje intag bestäms maximalt uppmätt koncentration (C_{\max}), tid till C_{\max} (t_{\max}) och ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) utifrån de uppmätta koncentrationerna i plasma (se figur 1). AUC är ett mått på hur stor mängd substans kroppen absorberar från produkten. C_{\max} och t_{\max} kan ses som mått på absorptionshastighet (hur snabbt plasmakoncentrationen stiger och når sitt maxvärde). Statistiska test genomförs för att visa att medelvärden för AUC och C_{\max} inte skiljer sig mer än 20 procent mellan generika och originalläkemedel. Detta mål anses som regel uppfyllt om 90-procentigt konfidensintervall för ett generikums medelvärde (i förhållande till originalprodukten) ligger inom vissa acceptansgränser; normalt 0,80–1,25. Bioekvivalens anses visat om det 90-procentiga konfidensintervallet ligger inom acceptansgränserna oavsett om konfidensintervallet innefattar ratiot 1,0. Detta exemplifieras i Figur 2 med de tre blå konfidensintervallen.

När bioekvivalens visats för AUC och C_{\max} förväntas inte t_{\max} skilja sig markant mellan generika och originalläkemedel och normalt krävs inte en statistisk utvärdering av t_{\max} . Men i vissa situationer, till exempel för läkemedel där snabb effekt är viktigt – som smärtstillande läkemedel – kan en statistisk utvärdering behövas som visar att t_{\max} är likvärdig för generika och originalläkemedel.

Acceptanskriterierna 0,80–1,25, vilket innebär högst 20 procent skillnad på gruppnivå, är godtyckligt framtagna. Inom detta intervall förväntas det inte finnas någon kliniskt relevant skillnad i effekt och säkerhet. Eftersom sambandet mellan koncentration och effekt ofta kan vara relativt flackt kommer en 20-procentig skillnad i koncentration då att innebära en betydligt mindre skillnad i effekt. För läkemedel med brant koncentrations-effektsamband, eller där skillnaden mellan den koncentration som ger effekt och den koncentration som resulterar i biverkningar är liten, kan andra snävare acceptanskriterier vara nödvändiga.

Enligt nuvarande riktlinje för bioekvivalensstudier kan en 25-procentig skillnad i C_{\max} på gruppnivå accepteras i vissa speciella situationer. Tolkning av

riktlinjen för när detta är applicerbart och vad som krävs för att motivera det kan dock skilja sig mellan läkemedelsmyndigheter i olika länder inom EU. En uppdatering av den europeiska riktlinjen pågår i syfte att ta fram rekommendationer som tolkas lika av läkemedelsmyndigheterna i Europa.

I vissa fall kan generika godkännas utan stödjande bioekvivalensstudie. Det gäller till exempel injektionsvätskor för intravenös administrering och orala lösningar som inte innehåller tillsatssämnen som kan påverka absorption av aktiv substans. Vissa tablettformuleringar med snabb upplösning kan också godkännas utan bioekvivalensstudie förutsatt att vissa kriterier, som fullständig absorption av aktiv substans och *in vitro*-upplösningprofil uppfylls.

Vidare kan det räcka med en bioekvivalensstudie som stöd för godkännande av flera styrkor av ett generikum, förutsatt att vissa kriterier för sammansättning, tillverkning, *in vitro*-upplösningprofil och farmakokinetiska egenskaper är uppfyllda.

För lokalt administrerade produkter med lokal verkan, till exempel topikala läkemedel eller inhalationsläkemedel, förväntas inte plasmakoncentrationen spegla effekten. I dessa situationer kan inte en bioekvivalensstudie som jämför plasmakoncentrationer användas för att visa likvärdighet. Andra typer av studier, som farmakodynamiska jämförande studier eller kliniska effektstudier kan behövas.

Generika och utbytbarhet

Då bioekvivalens visats på gruppnivå kan ett generikum normalt bedömas som utbytbar mot originalläkemedlet och andra generika. Patienten får då det billigaste alternativet som är tillgängligt på apoteket, oavsett vad läkaren skrivit på receptet. Men läkemedel kan också godkännas som generikum utan att bedömas som utbytbar. Till exempel är oftast läkemedel med snävt terapeutiskt intervall inte utbytbara då det inte kan uteslutas att ett byte mellan olika generika och originalläkemedel hos en enskild individ skulle kunna resultera i en kliniskt relevant skillnad i effekt eller säkerhet.

Monica Edholm
Senior Expert, utredare farmakokinetik
Läkemedelsverket

Artikeln är tidigare publicerad i Pharma Industry, nr 2 2008.

Referenser

1. EU-direktiv 2001/83/EG
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/sv/consleg/2001/L/02001L0083-20070126-sv.pdf>
2. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98
www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf

Läkemedelsverket kartlägger olaglig Internethandel med läkemedel

Två tredjedelar av de granskade webbplatserna i Läkemedelsverkets kartläggning visade sig bedriva olaglig läkemedelsförsäljning riktad till svenska konsumenter. Kartläggningen är en del i förberedelserna inför den stora informationskampanj som Läkemedelsverket ska genomföra med start 2008.

Det är snart tio år sedan Läkemedelsverket första gången varnade för den olagliga läkemedelshandeln som sker via Internet. Handeln har sedan dess ökat och det finns i dag mängder med svenskspråkiga webbplatser där det i princip går att köpa det mesta från potensmedel och bantningpreparat till antibiotika.

I syfte att få en bättre överblick över olagliga Internetapotek som vänder sig till svenska kunder har Läkemedelsverket gjort ett försök att kartlägga svenskspråkiga webbplatser som säljer eller upplyser om hur man köper läkemedel via Internet. Kartläggningen är en del i förberedelserna inför den stora informationskampanjen om riskerna med olagliga läkemedel som Läkemedelsverket ska genomföra med start 2008.

Bakgrund

I Sverige är det i dagsläget endast Apoteket AB som får sälja läkemedel (med vissa undantag – se faktaruta) till konsumenter. All annan försäljning av läkemedel riktad till svenska konsumenter är olaglig, enligt svensk lag.

Enligt Världshälsoorganisationen WHO består uppskattningsvis mer än 50 % av all oseriös läkemedelshandel på Internet av förfalskade läkemedel. Detta medför betydande hälsorisker för patienten eftersom analyser efter tullbeslag har visat att läkemedlen i en del fall innehåller helt andra aktiva substanser än vad förpackningen anger och i andra fall helt saknar aktiv substans. Det är också en stor risk att läkemedlen har försämrade hållbarhet, till exempel om de har lagrats på fel sätt, eller att utgångsdatum har passerat. Konsumenter som blir skadade av illegala läkemedel kan heller inte få någon ersättning från den svenska Läkemedelsförsäkringen. Läkemedelsverket och Livsmedelsverket analyserade i ett samarbetsprojekt 2007

ett antal bantningsmedel inköpta via Internet. Resultaten visade att många av de försålda preparaten innehöll otillåtna och hälsofarliga substanser (läs mer om analysen på Läkemedelsverkets webbplats, under rubriken "Farliga ämnen i flera bantningsmedel på Internet"). I ett liknande pågående projekt håller Läkemedelsverket på att analysera olika potensmedel inköpta via Internet. Resultatet från dessa analyser kommer att redovisas till hösten 2008.

Illegal läkemedelshandel via Internet uppmuntrar till självdiagnos och självbehandling, även för sjukdomstillstånd och för läkemedel där detta kan vara rent hälsovådligt. Ingen professionell vårdpersonal ställer diagnos, kontrollerar läkemedelsvalet eller informerar om biverkningar och interaktioner.

Det är Läkemedelsverkets uppgift att se till att den enskilde patienten får tillgång till säkra och effektiva produkter och att dessa används ändamålsenligt. Den olagliga läkemedelshandeln ger rakt motsatt effekt: osäkra produkter med okänd effekt, som används på ett sätt som allvarligt kan skada den enskilde patientens hälsa.

Att stävja den olagliga läkemedelshandeln och att informera konsumenter om riskerna är därför viktiga uppgifter för Läkemedelsverket.

Metod

Läkemedelsverket identifierade Internetapoteken via olika sökmotorer exempelvis Google och AltaVista. Sökord var "internetapotek", "internethandel" eller "läkemedel" + "köpa", "kostillskott", "naturmedel" eller specifika läkemedelsnamn som till exempel "Viagra", "Acomplia", "Zyban".

För kartläggningens syfte blev det enklaste sättet att avgöra om försäljningen och informationen var

Olaglig läkemedelshandel

Alla läkemedel måste godkännas/registreras av Läkemedelsverket innan de får säljas.

Enligt svensk lag får endast Apoteket AB bedriva detaljhandel med läkemedel till konsumenter. Undantag gäller för naturläkemedel, traditionella växtbaserade läkemedel, homeopatiska läkemedel, vissa utvärtens läkemedel och nikotinläkemedel, som även får säljas av andra aktörer.

Läkemedel som säljs utanför dessa distributionsled – på svarta marknaden – har inte undergått någon kontroll, vare sig när det gäller innehåll eller tillverkningsätt, och kan därför innehålla i stort sett vad som helst.

De som olovligen säljer läkemedel till konsumenter gör sig skyldiga till olaga handel med läkemedel. Konsumenten riskerar att bli av med sina varor i tullen och tar också stora hälsorisker. Riskerna orsakas både av den stora förekomsten av förfalskade läkemedel och av faran med att själv behandla allvarliga sjukdomar med receptbelagda läkemedel utan vägledning av läkare eller annan professionell hälso- och sjukvårdspersonal.

riktad till svenska konsumenter att använda inklusionskriteriet att *marknadsföringen på webbplatsen är på svenska*.

För att komma fram till vilka webbplatser som skulle ingå i kartläggningen granskade Läkemedelsverket dem utifrån nedanstående kriterier.

- Förekommer läkemedelsförsäljning på webbplatsen?
- Förekommer reklam för receptbelagda läkemedel på webbplatsen?
- Behöver besökaren recept för att handla receptbelagda läkemedel från webbplatsen?
- Behöver besökaren fylla in någon form av hälsodeklaration innan han/hon kan genomföra köpet av läkemedel?
- Kommenterar försäljaren huruvida läkemedels handeln som förmedlas via webbplatsen är förenlig med svensk lagstiftning?
- Informerar försäljaren om varningar och biverkningar för de marknadsförda läkemedlen?
- Går det att komma i kontakt med försäljaren – finns kontaktuppgifter angivna?

Resultat

Genom ovanstående förfarande har 72 olika webbplatser granskats. Av dessa exkluderades 21 på grund av att de inte uppfyllde kriterierna – de flesta var så kallade "hälsokostbutiker" där det inte gick att hitta direkta läkemedelspåståenden, andra var webbplatser som inte vände sig till svensk kundkrets.

De kvarstående 51 webbplatserna indelades i tre olika grupper:

Grupp 1 består av webbplatser som i ett tidigare skede redan varit polisanmälda. Gruppen innehåller elva olika webbplatser varav fyra numera är stängda och en har efter påpekande från Läkemedelsverket tagit bort alla sina beskrivningar om preparaten eftersom de innehöll läkemedelspåståenden. För denna grupp kommer Läkemedelsverket att följa upp polisanmälningarna och se vad som hänt.

Grupp 2 innehåller 34 olika webbplatser. Alla dessa säljer inte läkemedel själva – en del länkar direkt till andra Internetapotek för själva transaktionen – men de har reklam för olika receptbelagda läkemedel på sin webbplats. I Sverige är det olagligt att göra reklam för receptbelagda humanläkemedel till allmänheten så även om läkemedelsförsäljning inte förekommer på webbplatsen så bryter de mot marknadsföringsreglerna (med undantag för vaccinationskampanjer mot infektionssjukdomar).

På några av webbplatserna säljer man kosttillskott med läkemedelspåståenden och vissa webbplatser är guider till hur man köper läkemedel på Internet. Cirka hälften av webbplatserna i grupp 2 är Internetapotek där det går att beställa läkemedel direkt på webbsidan. Hos vissa måste en hälsodeklaration fyllas i före köpet medan andra anger att detta inte behövs.

Det förekommer att man lägger ut biverkningstexter från FASS eller länkar till Läkemedelsverkets hemsida för mer information om läkemedlet. Några webbplatser säljer bara ett eller enstaka läkemedel men det finns också Internetapotek som säljer "allt". Bland de mest populära preparaten återfinns bantningspreparat, medel mot erektionsproblem samt rökavvänjningspreparat.

Grupp 2 är den största gruppen och här kommer Läkemedelsverket att gå vidare med olika åtgärder till exempel polisanmälningar, vitesföreläggande och nationellt/internationellt samarbete för att förhindra den olagliga handeln.

Grupp 3 är webbplatser med nordisk anknytning där vi har eller kommer att ha samarbete med de nordiska kontrollmyndigheterna om uppföljande åtgärder.

Uppföljning och åtgärder

Internetapoteken är färskvara – de kommer och går, och byter namn och adresser. I de fall det finns kontaktuppgifter meddelar Läkemedelsverket aktörerna om att den aktuella läkemedelsförsäljningen och/eller marknadsföringen är olaglig och motiverar varför så är fallet. Om aktiviteterna inte upphör trots påstötningarna från Läkemedelsverket är vitesförelägganden nästa steg – att aktörerna föreläggs att betala en straffavgift om de inte upphör med sin verksamhet. Polisanmälan är också en möjlig väg att gå.

Ett brett nätverk är viktigt i kampen mot den olagliga handeln. Läkemedelsverket har därför ett omfattande samarbete med olika myndigheter, intresseorganisationer, privata näringslivet, branschorganisationer med mera, både nationellt och internationellt.

Eftersom Internetförsäljningen når kunder över hela världen är det internationella samarbetet av mycket stor betydelse för att stävja den olagliga handeln. Läkemedelsverket deltar i ett samarbete inom EU där det går att ge och få hjälp och tips om utländska Internetapotek.

Om Läkemedelsverkets informationskampanj

På regeringens uppdrag ska Läkemedelsverket under 2008 genomföra en informationskampanj om riskerna med olaga läkemedelshandel. Inför kampanjen har Läkemedelsverket kartlagt svenskarnas attityder till läkemedelsinköp via Internet. Under september och oktober 2007 intervjuades 1 000 personer och resultaten visar att cirka 3 % (150–200 000 personer mellan 18–65 år) har köpt läkemedel eller liknande preparat via Internet. På frågan om intervjupersonerna "skulle kunna tänka sig att i framtiden köpa via Internet" svarade var fjärde person i undersökningen "ja". Detta är oroande siffror som tydligt belyser behovet av kunskap angående riskerna med olaglig läkemedelshandel.

Lagar och förordningar

Enligt 1 § Läkemedelslagen (1992:859) definieras läkemedel som ”varje” substans eller kombinationer av substanser

- som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom hos människor eller djur, eller
- som kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos.”

Läkemedelsklassificering – bedömning om en produkt är att betrakta som ett läkemedel eller inte – görs utifrån en helhetsbedömning av varje enskild produkt och grundas framför allt på två faktorer: dels produktens *syfte* och dels dess *innehåll*, som till exempel:

- Om en produkt innehåller ett ämne som har *medicinska effekter* (till exempel inflammationsdämpande effekt).
- Om säljaren i sin marknadsföring av en produkt använder sig av *medicinska påståenden* (till exempel ”mot huvudvärk”).
- Om produkten innehåller *medicinalväxter utan känd livsmedelsanvändning*.

Marknadsföring

Enligt läkemedelslagen 21 § gäller följande marknadsföringsregler för läkemedel:

- Marknadsföring av humanläkemedel (läkemedel till människa) som inte har godkänts för försäljning är förbjuden.
- Marknadsföring av humanläkemedel får inte riktas till barn.
- Marknadsföring som riktas till allmänheten är förbjuden för receptbelagda läkemedel (med undantag för vaccinationskampanjer mot infektionssjukdomar).

Dessa regler gäller om du köper läkemedel via Internet

- Du får beställa läkemedel för personligt bruk från ett EU/EES-land motsvarande högst ett års förbrukning.
- Läkemedlen måste vara godkända både i Sverige och i exportlandet och ha köpts på apotek eller motsvarande.
- Om läkemedlet är receptbelagt i det ena eller i båda länderna måste det vara utskrivet av en behörig förskrivare (läkare, farmaceut eller liknande) inom EU/EES.
- Du måste själv kunna visa att de ovan nämnda kraven är uppfyllda. Att ett läkemedel är för personligt bruk kan visas till exempel genom att det är försett med en apoteketikett med ditt namn.
- Det är förbjudet att föra in läkemedel från ett land utanför EU/EES via post. Narkotikaklassade läkemedel får inte tas in i Sverige via post.

Läkemedel eller kosttillskott – var går gränsen?

En tablett säljs med påståendet att den *minskar risken* för sjukdom. En annan sägs *förebygga* samma sjukdom. En är ett kosttillskott, den andra ett läkemedel. Men vad är vad? En ny EU-förordning öppnar för att kosttillskott inom en nära framtid kan marknadsföras med argument som liknar medicinska påståenden. För vårdpersonal kan det därför vara viktigt att känna till utvecklingen på marknaden i sin kontakt med patienter.

Det har alltid funnits en problematik när det gäller gränsdragningen mellan läkemedel och livsmedel. Kosttillskott, som lyder under livsmedelslagstiftningen, kan likna läkemedel till både beredningsform (till exempel tabletter eller kapslar), innehåll och med vilka påståenden de säljs. Inom det europeiska livsmedelsområdet vill man reglera vad som står på livsmedelsförpackningarna inklusive kosttillskott så att marknadsföringen blir mer seriös och att de hälsopåståenden som förekommer blir vetenskapligt underbyggda. Därför finns nu en ny förordning om närings- och hälsopåståenden för livsmedel (se faktabild, sid 10). Tanken med förordningen är att det inom några års tid ska finnas EU-gemensamma förteckningar över accepterade påståenden kopplade till olika ingredienser. En konsekvens och ett tänkbart problem är att samtidigt som kosttillskotten på detta sätt blir mer reglerade öppnar förordningen upp för att argument som liknar medicinska påståenden kan accepteras i marknadsföringen av dem.

”Minskar risk” eller ”förebygger”?

I förordningen om närings- och hälsopåståenden för livsmedel beskrivs bland annat påståenden om *minskad sjukdomsrisk*. I läkemedelslagen definieras samtidigt läkemedel som produkter som tillhandahålls med påståenden om att *förebygga eller behandla sjukdom*. Det är svårt att avgöra skillnaden i innebörd mellan uttrycken ”minskad sjukdomsrisk” och att ”förebygga sjukdom”. Vissa kosttillskott riskerar därför att bli förvillande lika läkemedel för konsumenten.

Även om det i dagsläget inte är avgjort vilka påståenden som kommer att accepteras på EU-nivå och det är oklart hur konsumenterna kommer att uppfatta dessa, bör personal som arbetar inom hälso- och sjukvården ändå vara medvetna om utvecklingen.

Patienter kommer sannolikt i ökad grad att komma i kontakt med produkter som kan uppfattas som läkemedel även om det i själva verket rör sig om kosttillskott. Därmed kan också frågor till vårdpersonalen öka då patienter kan komma att förvänta sig svar om effekt och säkerhet för livsmedel som de själva betraktar som läkemedel eller som de uppfattar har genomgått samma godkännandeförfarande.

Kosttillskott/Läkemedel – skillnaden i dag

Den stora skillnaden mellan läkemedel och kosttillskott i dagsläget är att:

- Varje enskilt **läkemedel** (inklusive naturläkemedel, väletablerade växtbaserade läkemedel, traditionella växtbaserade läkemedel och homeopati) kontrolleras och godkänns/registeras av Läkemedelsverket.
- **Kosttillskott** omfattas av livsmedelslagstiftningen. Det innebär i dagsläget att det inte finns något godkännande och granskning från myndighetshåll av de enskilda produkternas effekt och säkerhet. Därför kan det vara svårt att möta patienternas önskemål om granskad effekt- och säkerhetsinformation för dessa produkter.

Det är Läkemedelsverket som bedömer om en produkt är ett läkemedel. Om ett kosttillskott säljs med vad Läkemedelsverket anser vara medicinska påståenden har Läkemedelsverket möjlighet att klassificera produkten som ett läkemedel. Det blir då inte längre tillåtet att sälja produkten eftersom den inte är godkänd av Läkemedelsverket.

Vid frågor om en viss produkt är klassificerad som ett läkemedel, kontakta Läkemedelsverket.

För mer information om hälsopåståenden för livsmedel, kontakta Livsmedelsverket.

Faktaruta.

- Förordningen (EG) 1924/2006 om närings- och hälsopåståenden om livsmedel trädde i kraft den 19 januari 2007 och började tillämpas den 1 juli 2007.
- Gemenskapsförteckningar med accepterade hälsopåståenden ska upprättas på EU-nivå.
- Förteckningarna ska fastställas av EU-kommissionen och European Food Safety Authority (EFSA).
- Livsmedelsverket är ansvarig nationell myndighet i Sverige.
- Följande typ av hälsopåståenden omfattas:

Artikel 13

- **Andra hälsopåståenden än sådana som avser minskad sjukdomsrisk och barns utveckling och hälsa.**

1. Hälsopåståenden som beskriver eller hänvisar till

- a) ett näringsämnes eller annat ämnes betydelse för kroppens tillväxt, utveckling och funktioner, eller
- b) psykologiska och beteendemässiga funktioner, eller
- c) bantning eller viktkontroll eller nedsatt hungerkänsla eller ökad mättnadskänsla, eller en minskning av kostens energinnehåll, utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 96/8/EG,

Artikel 14

- **Påståenden om minskad sjukdomsrisk och påståenden om barns utveckling och hälsa**
- Artikel 13-förteckningen ska fastställas senast den 31 januari 2010.
- Artikel 14-påståenden kommer att godkännas kontinuerligt och sammanställas i en förteckning.
- Läs mer på om hälsopåståenden på Livsmedelsverkets webbplats, www.slv.se

Sök läkemedelsfakta
www.lakemedelsverket.se



Tatuering med svart henna kan ge svåra hälsoproblem

Med anledning av stundande semestertider och sommarenemang har Läkemedelsverket gått ut med följande varning gällande tatueringar med svart henna:

Undvik att tatuera dig, eller låta dina barn tatuera sig, med svart henna. Tatueringarna kan orsaka allergiska reaktioner som i svåra fall kräver akutvård och sjukhusvistelse. Även livslånga biverkningar som hudskador, kontaktallergi och överkänslighet kan uppstå.

Svarta hennatatueringar är ett återkommande hälsopot under sommarsäsongen. De erbjuds ofta till besökare på utomhusevenemang och till turister i semesterområden. Tatueringarna kan orsaka allergiska reaktioner som i värsta fall blir så kraftiga att de kräver akutvård och sjukhusvistelse. Även livslånga biverkningar som hudskador, kontaktallergi och överkänslighet kan uppstå.

För att undvika de allergiska reaktionerna är det bästa rådet att helt undvika att tatuera sig med svart henna.

Färgämnen kända för att ge svåra problem

De färgämnen som används vid svarta hennatatueringar är kända för att ge svåra hälsoproblem som allergiska reaktioner, kroniska inflammatoriska reaktioner och fördröjda allergiska reaktioner.

De allergiska reaktionerna kan bestå av klåda, rodnad, utslag och blåsor på huden som läker med tiden och försvinner. I vissa fall kan de även ge mer bestående skador på huden, till exempel missfärgning och ärr.

Risk för permanent överkänslighet

Vissa kan även bli permanent överkänsliga mot ämnena och utveckla allergiskt eksem. Överkänsligheten kan komma att sitta i för resten av livet. Det är särskilt oroande eftersom de allergiframkallande ämnena också finns i andra produkter som till exempel hårfärger.

Den som en gång har utvecklat överkänslighet på grund av en svart hennatatuering kan få en allergisk reaktion av kontakt med de allergiframkallande ämnena vid ett senare tillfälle, även om ingen allergisk reaktion märktes av själva tatueringen. Ofta blir den allergiska reaktionen kraftigare när den drabbade utsätts för andra gången.

En annan risk är att den som låtit tatuera sig kan utveckla så kallad multiöverkänslighet på grund av färgämnen. Överkänsligheten gäller då andra produkter där samma färgämnen ingår, till exempel gummi, kläder, skor och hårfärger, men också produkter som innehåller liknande ämnen, till exempel solskyddsprodukter och vissa läkemedel.

Följderna är oroväckande, inte minst eftersom det främst är barn och ungdomar som drabbas. De kan komma att få livslånga problem med överkänslighet i sin vardag och i yrkeslivet.

Sjukhusvård kan krävas

Reaktionen som överkänsligheten ger redan vid en tatuering kan vara mycket svår. Ibland krävs akutvård eller till och med sjukhusvård. Reaktionen kan vara begränsad till området där tatueringen gjordes eller huden runt omkring, men den kan också sprida sig till hela kroppen. Reaktionen kan komma direkt eller dröja flera dagar efter det att tatueringen gjordes.

Turistevenemang utsatta

Svarta hennatatueringar utförs mest sommartid, av tatueringsskulptörer som besöker utomhusevenemang som marknader, festivaler och basarer främst på turistorter. Även på stränder och turistanläggningar blir turister och semesterfirare ofta erbjudna att låta göra svarta hennatatueringar. Den stora efterfrågan och den höga vinstmarginalen gör att tatueringarna inte bryr sig om hälsoriskerna som de utsätter sina kunder för.

Undvik svarta hennatatueringar

Det bästa sättet att undvika de risker som svarta hennatatueringar medför, är att helt undvika att tatuera sig med svart henna.

Godkända metadonprodukter ska användas

Läkemedelsverket uppmanar läkarkåren att vid metadonbehandling i första hand förskriva godkänt metadonläkemedel. Endast då särskilda skäl föreligger ska den extemporetillverkade produkten förskrivas.

Sedan september 2007 finns godkända metadonpreparat i oral lösning på den svenska marknaden. Dock finns möjligheten att förskriva extemporetillverkat metadon i de fall då de godkända läkemedlen inte kan ges, till exempel vid allergi mot något innehållsämne eller liknande.

För behandling inom det svenska metadonprogrammet fanns det fram till september 2007 endast ett alternativ i oral lösning: metadon från Apoteket Produktion och Laboratorier (APL) i volymer motsvarande en lagerberedning (se faktaruta).

I samband med att metadonpreparat godkänkts för försäljning på den svenska marknaden miste APL rätten att tillverka lagerberedningen.

Läkemedelsverket har emellertid noterat att 11 % av metadonmarknaden fortfarande, trots att godkända läkemedel finns, utgörs av APLs extemporetillverkade produkt. Då både godkända läkemedel och den extemporetillverkade produkten innehåller välkända hjälpämnen med låg allergirisk och eftersom det finns godkända läkemedel, bedömer Läkemedelsverket det som troligt att den extemporetillverkade produkten förskrivs på andra grunder än vad som är förenligt med extemporeförskrivning. Läkemedelsverket uppmanar därför läkarkåren att i första hand förskriva godkänt metadonläkemedel, och först då särskilda skäl föreligger förskriva den extemporetillverkade produkten.

Om apotekstillverkade läkemedel

Apoteket Produktion och Laboratorier (APL) tillverkar extempore (för tillfället för en enskild patient) samt lagerberedningar, där lagerberedning definieras som ett standardiserat receptbelagt eller receptfritt läkemedel som inte är godkänt för försäljning. Tillverkare av lagerberedning (i dagsläget endast Apoteket AB) skall enligt Läkemedelsverkets författningssamling (LVFS 2008:1) inkomma med en rikslicensansökan då lagerberedningen tillverkas i en mängd som överstiger 1 000 förpackningar om året. En rikslicensansökan skall innehålla farmaceutiska uppgifter om lagerberedningen samt uppgifter om dess kliniska, farmakologiska och toxikologiska egenskaper. Denna ansökan, liksom granskningen, är inte i något avseende lika omfattande som för ett godkänt läkemedel. Rikslicens kan beviljas om läkemedlet är av god kvalitet samt är ändamålsenligt och inte kan ersättas av befintligt godkänt läkemedel, eller av läkemedel tillgängligt genom enskild-, generell eller beredskapslicens. Om rikslicens inte beviljas får läkemedlet inte tillhandahållas som lagerberedning. Endast extemporetillverkning är då tillåten, och sådana produkter genomgår ingen granskning förutom tillverkarens egen produktkontroll. Källa LVFS 2008:1.

Oklara hälsoeffekter av zinkoxid i solkrämer

Läkemedelsverket utreder nu om zinkoxid används som UV-filter i solskyddsprodukter. Denna användning är inte tillåten på grund av oklara hälsoeffekter.

Naturskyddsföreningen publicerade den 28 maj 2008 en rapport om miljö- och hälsorisker med solkrämer. Rapporten tar bland annat upp ämnet zinkoxid – ett fysikaliskt UV-filter. Zinkoxid är inte godkänt som UV-filter inom EU eftersom hälsoeffekterna är oklara när det förekommer i form av mycket små så kallade nanopartiklar och belyses av solljus. Hälsoeffekterna av sådan zinkoxid utreds nu på EU-nivå. Däremot får zinkoxid användas i annan form och på andra sätt, till exempel som färgämne.

Saluförbud kan bli aktuellt

Det finns i dag flera solskyddsprodukter på marknaden som innehåller zinkoxid. Det är dock oklart om

det ingår som UV-filter eller har annan funktion. Läkemedelsverket utreder nu denna fråga. Om zinkoxid används som UV-filter överväger Läkemedelsverket att lägga saluförbud på produkterna.

Miljöaspekterna bör förbättras

I sin rapport betonar Naturskyddsföreningen bristen på miljöaspekter i EUs regelverk kring vad solkrämer och annan kosmetika får innehålla. Läkemedelsverket arbetar för att regelverket ska ändras så att även eventuella miljöeffekter av innehållsämnen och slutprodukter omfattas.

Brister hos tolkningsprogram i EKG-utrustning

Användare av alla automatiska tolkningsprogram i EKG-utrustning bör uppmärksamma tillverkarnas information om programmets begränsningar. Begränsningarna kan leda till feldiagnos om de inte omhändertas.

Läkemedelsverket rekommenderar användare att uppmärksamma tillverkarnas information om begränsningar i programvaror för EKG-tolkning.

Detta sedan ett sjukhus anmält brister i ett tolkningsprogram till Läkemedelsverket.

Sjukhusets anmälan gäller Schiller Cardiovit AT-102. Felet bestod i att EKG-apparaten räknat fel på QRS-tider på en patient med skänkelblock – apparaten mätte inte från rätt positioner i komplexet. Det fanns risk för feldiagnos om vårdgivaren inte bekräftade fyndet. Felet kunde också leda till osäkerhet om hur mätvärden ska betraktas.

Tillverkaren, Schiller AG, gör bedömningen att bristen inte innebär någon allvarlig risk för patienten. Information om begränsningar i utrustningens automatiska tolkningsmjukvara finns i programmets bruksanvisning. Efter sjukhusets anmälan har Läke-

medelsverket emellertid begärt att tillverkaren förtydligar sin information.

I den information som Schiller AG nu har gått ut med till kunder inom hälso- och sjukvården skriver företaget att EKG-tolkningsprogrammet är utformat för att ge behandlande läkare stöd i att läsa och utvärdera patientens EKG. Tolkningsprogrammet är utvecklat under lång tid tillsammans med kardiologer och har utvärderats mot en stor standardiserad EKG-databas där sensitivitet och specificitet kontrollerats. Schiller AG betonar dock att inga program är helt felfria och att tolkningskriterier och standarder varierar mellan olika kardiologer och EKG-program. Det går därför aldrig att grunda en bedömning på ett enda datortolkat EKG. En maskin kan inte ge en fullständig diagnos baserat på enbart EKG – en mängd annan information krävs och det är läkaren som slutgiltigt bekräftar diagnosen.

Biverkningsnytt

Rapporterade biverkningar 2007

Under 2007 tog Läkemedelsverket emot 4 785 rapporter om biverkningar från den svenska hälso- och sjukvården. Av dessa var 4 610 spontanrapporter och resten, 175 rapporter, kom från icke-interventionsstudier, till exempel registerstudier.

Tabell I. Fördelning på allvarlighetsgrad.

Rapporternas allvarlighetsgrad	Antal rapporter (%)
Allvarliga *) – ej dödsfall	1 767 (37)
Allvarliga – dödsfall **)	98 (2)
Ej allvarliga	2 920 (61)

*) En allvarlig biverkning är en sådan som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till invalidisering eller medför missbildning.

***) Här redovisas antal rapporter om dödsfall, där sambandet mellan reaktionen och den fatala utgången bedömts som möjlig eller ej utesluten.

Tabell II. Ålders- och könsfördelning för samtliga rapporter.

Ålder (år)	Män	%	Kvinnor	%	Totalt	%
0–20	781	16	695	15	1 476	31
21–40	179	4	409	8	588	12
41–60	362	8	576	12	939	20
61–80	536	11	766	16	1 302	27
81–100	180	4	280	6	460	10
Okänd					21	< 1
Totalt	2 038	43	2 726	57	4 785	100

Tabell III. Ålders- och könsfördelning för dödsfall**).

Ålder (år)	Män	%	Kvinnor	%	Totalt	%
0–20	–	–	1	1	1	1
21–40	3	3	–	–	3	3
41–60	5	5	5	5	10	10
61–80	28	29	24	24	52	53
81–100	15	15	17	17	32	32
Totalt	51	52	47	48	98	100

Tabell IV. Biverkningarnas förlopp.

Förlopp	Antal rapporter (%)
Tillfrisknat utan men	2802 (59)
Tillfrisknat med bestående men	58 (1)
Ej tillfrisknat när rapporten skrevs	791 (17)
Dödsfall där ett samband med biverkningsreaktionen inte kunde uteslutas	98 (2)
Dödsfall på grund av annan orsak än biverkningsreaktionen	56 (1)
Okänt förlopp	980 (20)
Totalt	4 785 (100)

Tabell V. Mest rapporterade läkemedel.

Läkemedel (ATC-kod)	Antal rapporter (% av totalt inkomna rapporter)
Infanrix (J)	592 (12)
Tetravac (J)	279 (6)
Waran (B)	167 (3)
Enbrel (L)	123 (3)
Remicade (L)	110 (2)
Trombyl (B)	104 (2)
Enalapril (C)	91 (2)
Lyricea (N)	62 (1)
Infanrix-Polio-Hib	60 (1)
Simvastatin	59 (1)

Kommentar: Liksom tidigare år tillhörde vaccinerna de mest frekvent rapporterade läkemedlen. Det stora antalet rapporter speglar en utbredd användning och att rapporteringen av lokala reaktioner är frekvent förekommande.

Tabell VI. Mest rapporterade läkemedel med allvarliga *) biverkningar.

Läkemedel (ATC-kod)	Antal rapporter (% av allvarliga rapporter)
Waran (B)	136 (7)
Enbrel (L)	98 (5)
Trombyl (B)	91 (5)
Remicade (L)	86 (5)
Digoxin (C)	44 (2)
Enalapril (C)	43 (2)
Plavix (B)	34 (2)
Humira (L)	32 (2)
Citalopram (N)	26 (1)
Klexane (B)	25 (1)

*) En allvarlig biverkning är en sådan som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, leder till invalidisering eller medför missbildning.

Kommentar: Remicade och Enbrel, läkemedel för behandling av bland annat reumatoid artrit, är tillsammans med antikoagulantapreparatet Waran och trombocyt aggregationshämmaren Trombyl, de enskilda preparat för vilka flest allvarliga rapporter mottagits under 2007. Viktigt att notera är att majoriteten av inkomna rapporter för Remicade och Enbrel skett via registeruppföljning i sjukvården inom ramen för ett särskilt projekt för biverkningsrapportering (ARTIS) med målet att registrera samtliga allvarliga biverkningar och det representerar därmed en ”intensifierad spontanrapportering”.

Detta understyrker att en kvantitativ värdering av biverkningars förekomst skall göras med stor försiktighet i ett spontanrapporteringsmaterial.

Tabell VII. Vem rapporterar?

Under året 2007 genomfördes generell sjuksköterskerapportering. Nedan följer en sammanställning över fördelningen mellan olika rapportörgrupper.

Rapportör	Antal rapporter (%) 2006	Antal rapporter (%) 2007
Läkare	3 373 (66)	3 511 (73)
Tandläkare	42 (< 1)	41 (< 1)
Sköterska, kommun	– (***)	223 (5)
Sköterska, öppenvård	–	375 (8)
Sköterska, slutenvård	–	28 (< 1)
Sköterska, ej spec	1 712 (33)	583 (12)
Övriga	3 (< 1)	24 (< 1)
Totalt	5 130	4 785

***) Registrerades ej på detaljerad nivå under 2006

Tabell VIII. Andel rapporter som gäller vaccinbiverkningar.

	2006 (%)	2007 (%)
Vacciner	1 828 (36)	1 275 (27)
Övriga läkemedel	3 302 (64)	3 510 (73)
Totalt	5 130	4 785

Antal rapporter om allvarliga biverkningar fördelade på rapportör.

	2006	2007
Läkare	1 624	1 788
Sköterskor	40	66
Tandläkare	13	11
Totalt	1 677	1 865

Kommentar: Totalt rapporterades färre biverkningar av sjuksköterskor under 2007 jämfört med 2006. Det kan spegla en totalt minskad rapportering av vaccinbiverkningar 2007 jämfört med 2006. Däremot visar sammanställningen att sjuksköterskor rapporterat fler allvarliga biverkningar 2007 jämfört med 2006.

Att hantera risker för läkemedel i användning – nytt system infört inom EU

En förnyad och utvidgad EU-strategi för riskhantering av läkemedel innebär bland annat ett nytt krav på läkemedelsföretag om att presentera en plan för ett riskhanteringssystem för produkten – en så kallad ”Risk Management Plan”. Planen ska lämnas in till läkemedelsmyndigheterna som del av ansökan om godkännande för ett nytt läkemedel. Samma krav gäller om det uppstår säkerhetsproblem för produkter som redan är på marknaden.

Möjligheten till säkerhetsövervakning av läkemedel under hela livscykeln har förstärkts väsentligt genom införandet 2005 av ett nytt system för riskhantering inom EU. Riskhanteringssystemet innebär ett obligatorium för företag att – för nya läkemedel och vid uppkomna biverkningsproblem för marknadsförda läkemedel – presentera en ”Risk Management Plan” (RMP) för produkten till den ansvariga läkemedelsmyndigheten. Denna plan har sin styrka i att den utgår från en noggrann analys av viktiga kända och möjliga risker samt saknade data, att den gör det möjligt att effektivt inhämta kunskaper om riskeffekter genom ett ”skräddarsytt” farmakovigilansprogram (inklusive farmakoepidemiologiska studier), och att minimera risker genom att kommunicera och utvärdera effekten av rekommendationer för korrekt och säker användning. (*Farmakovigilans* är ett samlingsbegrepp för metoder att upptäcka och bedöma risker vid läkemedelsbehandling.)

En ny strategi för riskhantering växer fram

Den förnyade och utvidgade strategin för riskhantering inom EU är under framarbetning sedan början av 2000-talet. Den inbegriper dels planer och insatser att bättre utnyttja befintliga resurser för farmakovigilans inom EUs medlemsländer och det gemensamma

nätverket. Till exempel, har en omfattande utredning kartlagt farmakovigilansarbetet vid alla nationella myndigheter inom EU, och pekat på behov av förstärkning, rationaliseringar och effektivare arbetssätt.

Av särskild betydelse för förbättrad riskhantering är EU-direktivet som i november 2005 (Directive 2001/83/EC) lagfäst skyldigheten för ansvariga läkemedelsföretag att tillhandahålla två system för riskhantering. Dels gäller detta krav om personer och strukturella resurser (”Pharmacovigilance System”) inom företaget att hantera biverkningsarbetet, dels kravet om den riskhanteringsplan som ska presenteras som del av ansökan om marknadsföringstillstånd för en ny produkt eller vid uppkommet säkerhetsproblem för läkemedel som redan är på marknaden.

Riskhanteringsplan

Detaljer om hur riskhanteringssystemet skall förverkligas finns beskrivna i den allmänna riktlinje (EU Guideline) som föreskriver hur farmakovigilansarbetet i sin helhet skall bedrivas, både av läkemedelsföretag och av myndighet, den så kallade Volym 9 (se länk nedan). Där anges definitionen av Riskhanteringssystem som en *uppsättning farmakovigilansaktiviteter och interventioner som är upplagda för att upptäcka, karaktärisera, förebygga eller kommunicera risker relaterade till läkemedel, inklusive utvärdering av effektiviteten av dessa åtgärder.*

Företaget har att fullgöra denna uppgift genom att lämna in en specifik plan, benämnd ”EU Risk Management Plan” (EU RMP). Riktlinjen (Volym 9) anger att EU RMP skall vara ett självbärande dokument med en given struktur och ett specificerat innehåll som skall tas fram av läkemedelsföretaget och bedömas av den ansvariga läkemedelsmyndigheten.

EU RMP tar fasta på kravet att så tidigt som möjligt, det vill säga proaktivt – innan godkännandet eller vid en signal om biverkan – bedöma säkerhetsproblemet för det aktuella läkemedlet och att tillämpa anpassade farmakovigilansmetoder av hög vetenskaplig standard för att verifiera, kvantifiera eller minska risken. Därmed ger införandet av EU RMP en förstärkt möjlighet att lära om och åtgärda problem som yppar sig under hela läkemedlets livscykel, från godkännande till avregistrering.

Innehåll i riskhanteringsplanen, EU RMP

”Safety Specification”

Företaget ska beskriva läkemedlets riskprofil på grundval av data från såväl den prekliniska som kliniska dokumentationen samt definiera vad som är *identifierade eller potentiella risker och vilka viktiga data som saknas*. Denna del av RMPn är av avgörande betydelse eftersom den är grunden för beslut om vilken typ av farmakovigilansåtgärder som behövs för just denna produkt. Företagets inlägga skall alltså bedömas noggrant och kritiskt på grundval av all inlämnad dokumentation och med hjälp av tvärvetenskaplig expertis inom en myndighets expertlag.

”Pharmacovigilance Plan”

För varje viktig risk eller saknad dokumentation skall företaget ange ett förslag till lämplig farmakovigilansmetod. Frågeställningen är om det kan anses tillräckligt att använda rutinmetoder för farmakovigilans (dvs. spontan biverkningsrapportering), eller om *ytterligare metoder utöver rutin* behövs. Om så bedöms vara fallet uppfylls kravet oftast genom vetenskapliga, farmakoepidemiologiska studier. Sådana studier kan syfta till att följa och kartlägga mönster för läkemedlets verkliga användning, till exempel i förhållande till rekommendationer i produktinformationen. Av stor betydelse är uppföljning av biverkningar genom epidemiologiska studier av behandlade individer. Här är det viktiga syftet att bedöma risker (incidenser) i förhållande till dos, behandlingslängd och hos patienter med riskfaktorer, och när möjligt, i jämförelse med patienter som för liknande indikation behandlas med alternativt läkemedel. Sådana farmakoepidemiologiska studier måste för att leverera avsedd information med god kvalitet vara stora och väl upplagda vilket innebär behov av medverkan av expertis både hos företaget och hos myndigheten.

Just genomförandet av riskuppföljningsstudier är en potentiellt stor vinst med det nya riskhanterings-

systemet, därför att viktiga risker skall kunna upptäckas och bedömas så tidigt som möjligt och klarläggas genom bästa möjliga vetenskapliga metoder. Biologiska läkemedel (som antikroppar mot inflammatoriska ämnen), vacciner (förebyggande av sjukdom hos friska individer/ barn, med krav på hög säkerhet) och så kallade *avancerade terapier* (t.ex. genterapier som har svåröversäglig riskprofil) är viktiga exempel där kravet på bästa möjliga farmakovigilans är särskilt framträdande.

”Risk Minimisation Plan”

En viktig del av EU RMP är också att tillförsäkra att *användningen av läkemedlet sker så säkert (och effektivt) som möjligt*, det vill säga att risken kan minimeras genom att rekommendationer som anges i produktinformationen följs väl. Företaget skall ange i EU RMP om det finns ett särskilt behov av riskminimerande åtgärder, *utöver den sedvanliga produktinformationen* till förskrivaren (”Summary of Product Characteristics”, SPC, eller FASS-text) eller till patienten (”Patient Information Leaflet”, PIL, eller bipacksedel).

Om ytterligare åtgärder bedöms nödvändiga skall dessa beskrivas i en ”Risk Minimisation Plan”. Situationer där en sådan plan är befogad kan vara när ett läkemedel är fosterskadande (för att förhindra graviditeter), har en toxicitet som kräver särskild övervakning (t.ex. för att upptäcka leverreaktioner genom monitorering) eller har en smal säkerhetsmarginal (t.ex. för att undvika överdosering eller olämpliga läkemedelskombinationer).

Verktyg att minimera risk kan vara insatser att ge särskild information och utbildning till förskrivare och patienter, kontrollerad dispensering på apotek först efter att information säkerställts, villkor att patienter ingår i uppföljningsregister, och så vidare. Viktigt är också att företaget följer upp hur väl dessa åtgärder leder till ett eftersträvat ”beteende” hos förskrivande läkare och patient.

”Risk Communication Strategy”

Det är av central betydelse att all säkerhetsinformation kommuniceras så effektivt som möjligt. Produktinformationen, som tagits fram vid godkännandet respektive ny säkerhetsinformation som resulterar från riskhanteringsprogrammet, måste nå och tas emot av de parter som berörs, i första hand förskrivare och patienter. EMEA arbetar för att förbättra tillgängligheten till sådan information och sättet att sprida den inom EUs medlemsländer på ett effektivt och samordnat sätt.

Erfarenheter av EU RMP

RMP-hantering är ett relativt nytt åtagande för både företag och myndigheter. En hel del erfarenhet har byggts upp under drygt två års praxis. För centralt godkända läkemedel har fram till våren 2008 hela 113 EU RMP-dokument slutförts som del av

godkännandet vid den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA. I ett särskilt EMEA-lett projekt har olika aspekter på kvalitet och ändamålsenlighet för ett antal RMP undersökts i detalj. Läkemedelsverket finner detta utvärderings- och förbättringsarbete angeläget och deltar aktivt.

En viktig observation är att RMP-dokumenterna har blivit mer ”mogna” med tiden, som en yttring av att både företag och myndigheter lärt sig av det praktiska arbetet. Andra viktiga iakttagelser är att RMP-dokumenterna inte fullt ut varit relevanta eller proportionerliga till innehåll och omfång med avseende på den specifika produktens riskprofil, att bedömningen av protokoll för farmakovigilansstudier inte kunnat slutföras inom tidsramen för godkännandeprocessen samt att extra informationsinsatser som del av riskminimeringsprogram haft alltför stark prägel att gynna marknadsföring.

Som ett resultat av projektet planerar EMEA nu att revidera riktlinjen för EU RMP för att bättre tydliggöra och motivera dess mål och metoder. Vidare pågår diskussioner bland myndigheternas experter om att ytterligare förbättra arbetssättet för handläggning av EU RMP. Som led i arbetet kommer företagets erfarenheter att diskuteras i en gemensam workshop.

Även om den kort- och långsiktiga nyttan av det nya riskhanteringssystemet behöver utvärderas noggrant är erfarenheterna i stigande grad positiva.

Visionen och verkligheten

En avgörande fråga är om denna nya praxis för att hantera risk leder till ett påtagligt bättre resultat vad gäller säkra läkemedel och säker användning. På kortare sikt är ärendet, för det ena, att mäta om speciella farmakovigilansinsatser i EU RMP leder till snabba och välgrundade *kunskaper om risker* som underlag för bästa möjliga och uppdaterade rekommendationer, och för det andra, till effektiva åtgärder att åstadkomma en så *säker användning* som möjligt. Frågeställningar av detta slag kommer att belysas genom pågående studier i EMEAs regi. En särskild utmaning blir att utröna om arbetet på lång sikt leder till en verklig och påtaglig förbättring av säkerheten för läkemedel i användning, och dess betydelse för folkhälsan.

Internetadress till Volym 9 på EU-kommissionens webbplats:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol9_en.htm

Behovet av en bättre riskhantering – bakgrund

Läkemedelsverket, liksom andra EU-länders läkemedelsmyndigheter, har till uppgift att försäkra att läkemedel är effektiva och säkra vid godkännandet och under hela livscykeln, och att de används på ett säkert sätt i den kliniska vardagen. System att följa läkemedels säkerhet står till myndigheternas förfogande. En startpunkt för dess utveckling var de svåra och oväntade missbildningar som upptäcktes under 1950-talet hos barn vars mödrar behandlats med talidomid (Neurosedyn) under graviditeten.

Farmakovigilans är samlingsbegreppet för metoder att upptäcka och bedöma risker vid läkemedelsbehandling. Registrering av biverkningar utifrån rapporter från sjukvårdspersonal (läkare, tandläkare och sjuksköterskor), så kallade spontanrapporter, är i Sverige och de flesta andra länder den grundläggande metoden för att hitta och bedöma signaler om läkemedelsbiverkningar. Detta system är framför allt ett sätt att upptäcka ovanliga biverkningar och nya interaktioner efter godkännandet, men har dessvärre begränsningar genom en okänd men ofta betydande underrapportering och avsaknad av data om storleken av den bakomliggande användningen av läkemedlet. Det senare innebär att det är svårt att göra kvantitativa värderingar av biverkningars förekomst i ett spontanrapporteringsmaterial.

Vissa nyckelhändelser har visat att farmakovigilanssystemen i Europa inte har varit optimala. Dödsfall till följd av svårartad nedbrytning av muskulatur (rhabdomyolys) i samband med behandling med ett statinpreparat (Lipobay) samt dödsfall i hjärtinfarkt efter behandling med det antiinflammatoriska läkemedlet rofecoxib (Vioxx) är exempel på allvarliga biverkningshändelser som blivit uppmärksammade under 2000-talet och pekat på brister. I båda fallen reagerade respektive läkemedelsföretag först och lät dra tillbaka produkterna från marknaden. Frågan varför inte myndigheternas farmakovigilanssystem inom EU förmått identifiera dessa svåra läkemedelsreaktioner tidigare pekade på behovet av kompletterande system och var ett incitament till ett förändringsarbete där den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA tog ledningen. Behovet av bättre riskhantering motiverades också av ett uppfattat allmänt krav om en mer proaktiv insats för att följa upp och åtgärda säkerhetsproblem. Detta gäller till exempel för nya så kallade biologiska läkemedel som har betydelsefulla nyttoeffekter men samtidigt en osäker eller allvarlig biverkningsprofil.

Alphagan kontraindiceras för små barn

En klinisk studie har presenterats där effekten och säkerheten av Alphagan har värderats hos barn med glaukom. Rekommendationen att Alphagan inte skall användas till barn under tolv år kvarstår, men preparatet kontraindiceras nu för användning till små barn.

Alphagan, som godkändes nationellt 1997, innehåller den verksamma substansen brimonidin och har följande indikationer för vuxna:

Reduktion av förhöjt intraokulärt tryck hos patienter med glaukom med öppen kammavinkel eller okulär hypertension.

- Som monoterapi till patienter hos vilka behandling med lokala beta-receptorblockerare är kontraindicerad.
- Som tilläggsbehandling till andra läkemedel som sänker det intraokulära trycket när det intraokulära trycket inte kan kontrolleras adekvat med enbart ett läkemedel.

Farmakologisk behandling med enbart ögondroppar räcker sällan för att kontrollera det intraokulära trycket hos barn med glaukom. Behandling används därför oftast tillfälligt, inför operation (goniotomi eller trabekulotomi) eller som komplement till kirurgi. Patientens ålder spelar också en viss roll för val av behandling och med stigande ålder övervägs farmakologisk behandling oftare.

Alphagan har sedan tidigare inte rekommenderats till barn under tolv år och har varit kontraindicerat till nyfödda barn, då allvarliga biverkningar såsom medvetslöshet, hypotension, hypotoni, hypotermi, cyanos och apné har rapporterats hos nyfödda, såväl som hos spädbarn, som har behandlats med dessa ögondroppar.

I en tremånaders kontrollerad, dubbel-maskerad studie har effekt och säkerhet av Alphagan hos barn, två till sju år, med glaukom (primärt eller sekundärt) undersökts. Inkluderade patienter stod antingen på topikala betablockerare men var i behov av ytterligare sänkning av ögontrycket, eller på en kombination av topikala betablockerare och annan trycksänkande terapi (ej brimonidin eller dorzolamid), dessa med otillräcklig effekt eller där tilläggspreparatet (icke-betablockerarepreparatet) inte tolererades. Alphagan jämfördes mot Trusopt (dorzolamid, 20 mg/mL), båda administrerade tre gånger per dag som ett tillägg till den fortsatta betablockerar-behandlingen. Totalt behandlades 38 barn per grupp.

Den presenterade studien är begränsad i tid och

inkluderar få patienter. Därför har eventuella långtidseffekter eller mer sällsynta biverkningar av brimonidin hos barn inte karakteriserats. Emellertid sågs frekventa systemiska biverkningar hos Alphaganbehandlade barn. Effekter på det centrala nervsystemet dominerade med dåsighet eller letargi hos 21 av 38 barn (55 %). En allvarlig påverkan sågs hos tre barn. Dessa biverkningar ökade i frekvens med en lägre kroppsvikt och observerades hos 19 av 30 barn under 20 kg och hos tio av 13 barn som vägde under 15 kg. I samtliga fall var symtomen övergående och utan efterverkningar. Inga fall av de tidigare rapporterade svåra biverkningarna (t.ex. medvetslöshet eller apné) sågs i studien. Sammantaget har dock användningen av Alphagan kontraindicerats till barn under två år medan behandlade barn i åldern två till sju år, speciellt de som väger under 20 kg, bör följas noga. Adekvata data avseende behandling av barn över sju år och ungdomar 12–17 år saknas.

Notera att även Combigan ögondroppar, en kombination av brimonidin och timolol, förväntas ha ovanstående biverkningsprofil hos barn.

Lokala biverkningar var milda, vanligare hos Trusoptbehandlade barn, och i huvudsak relaterade till tecken på irritation såsom en brännande känsla och konjunktival hyperemi.

Effekten av de två behandlingarna föreföll jämförbar och gav en ytterligare genomsnittlig sänkning av det intraokulära trycket med 5–6 mmHg i Alphagangruppen och 4–8 mmHg i Trusoptgruppen. Detta motsvarade en sänkning med 15–16 % jämfört med ögontrycket vid studiestarten (cirka 30 mmHg).

Slutsats

Alphagan ger frekventa och betydande biverkningar, framför allt i form av dåsighet och letargi, hos barn. Rekommendationen att Alphagan inte skall användas till barn under tolv år kvarstår, men preparatet kontraindiceras nu för användning till barn under två år. Begränsade data tyder dock på att Alphagan ger en additiv trycksänkande effekt vid användning som tilläggsterapi till topikala betablockerare hos barn med glaukom.

Läkemedelsmonografier

Circadin (melatonin)

ATC-kod: N05CCH01

Depottablett, 2 mg.

Neurim Pharmaceuticals/Nycomed AB

Sammanfattning

Melatonin, som är den aktiva substansen i Circadin, är ett kroppseget hormon som syntetiseras huvudsakligen i tallkottkörteln (corpus pineale). Verkningsmekanismen är inte helt klarlagd, men det har visats att den del av hypotalamus (nucleus suprachiasmaticus), där receptorer för melatonin (MT1 och MT2) har lokaliserats, är av betydelse för reglering av sömn/vakenhet (circadian rytm). Insöndringen av melatonin hämmas av ljus och stimuleras av mörker. De högsta koncentrationerna av hormonet ses oftast tidigt på morgonen. Melatonininsöndringen brukar minska och de dygnsrytmiska förändringarna bli allt mindre uttalade med stigande ålder.

Circadin innehåller 2 mg melatonin i form av en depottablett (prolonged release) avsedd att tas en till två timmar före sänggåendet. Circadin är godkänt för korttidsbehandling (upp till tre veckor) vid primär insomni hos patienter 55 år och äldre. Godkännandet är baserat framför allt på två placebokontrollerade studier, där måttligt förbättrad sömnkvalitet och funktion under dagen samt förkortad sömnlätens har visats. Av Circadinbehandlade patienter svarade 32,4 % med förbättring av såväl sömnkvalitet som funktion under dagen jämfört med 18,7 % för placebo. Några direkta jämförelser med andra tillgängliga sömnmedel har ej presenterats.

Biverkningarna av Circadin är lindriga och ligger i nivå med placebo. Vare sig tecken på beroende eller utsättningsreaktioner har noterats.

Godkännandedatum: 2007-06-29 (central procedur).

Observera

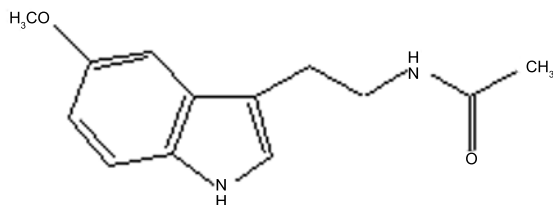
Effekt av Circadin har endast dokumenterats för patienter 55 år och äldre och dosen 2 mg, vilket också är den enda tillgängliga styrkan. Vid melatoninbehandling av andra åldergrupper och/eller i doser som kräver andra styrkor är det således angeläget att denna sker inom ramen för klinisk prövning eller annan strukturerad form som möjliggör en uppföljning av effekten.

Läkemedelsverkets värdering

Circadin är ett nytt läkemedel med modest effekt hos patienter 55 år och äldre med diagnosen primär insomni. Med en god säkerhetsprofil avseende såväl biverkningar som beroende och utsättningsreaktioner är dock Circadin ett värdefullt alternativ till andra sömnmedel.

Verksam beståndsdel

Melatonin (N-acetyl-5-metoxytryptamin)



Indikationer

Circadin är indicerat som monoterapi för kortvarig behandling av primär insomni kännetecknad av dålig sömnkvalitet hos patienter som är 55 år och äldre.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg en gång dagligen, en till två timmar före sänggåendet och efter födointag. Denna dosering kan bibehållas i tre veckor.

Klinik

Bakgrund

Melatonin (N-acetyl-5-metoxytryptamin) är ett hormon som syntetiseras från aminosyran tryptofan via serotonin (5-hydroxy-tryptamine). Produktionen sker huvudsakligen i tallkottkörteln (corpus pineale). Verkningsmekanismen för melatonin är inte helt klarlagd, men det har visats att den del av hypotalamus (nucleus suprachiasmaticus), där receptorer för melatonin har lokaliserats, är av betydelse för reglering av sömn/vakenhet (circadian rytm).

Insöndringen av melatonin hämmas av ljus och stimuleras av mörker. De högsta koncentrationerna av melatonin ses oftast mellan två och fyra på morgonen för att därefter avta och ligga på mycket låga nivåer under den ljusa delen av dygnet.

Melatonininsöndringen brukar minska och de dygnsrytmiska förändringarna bli allt mindre uttalade med stigande ålder.

Melatoninets effekter medieras hos människa via två olika receptorer (MT1 och MT2), som är involverade i regleringen av cirkadiana rytmer och sömnavakenhet. Vid sidan av de sömnreglerande funktionerna har melatonin även andra endokrina och immunoreglerande funktioner.

Klinisk effekt

Godkännandet av Circadin baseras i huvudsak på två placebokontrollerade studier (NEURIM VII och NEURIM IX) med ett i stort sett gemensamt protokoll.

Försöksplan

Efter två veckors placebobehandling randomiserades de som inte svarat till tre veckors behandling med Circadin 2 mg eller placebo. NEURIM VII liksom tidigare fas II-studier avslutades med två veckor placebobehandling för att studera eventuella utsättningsproblem.

Studiepopulation

Patienter 55 år eller äldre med diagnosen primär insomni inkluderades. För att exkludera patienter med depression, ångest eller demens användes för dessa sjukdomar etablerade skattningsskalor. Även patienter med andra svåra neurologiska eller psykiatriska sjukdomar liksom patienter behandlade med benzodiazepiner exkluderades.

Effektvärdering

Effekten mättes främst med Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) som med 100 mm visuella analogskalor mäter fyra aspekter (insomningsproblem, sömnkvalitet, uppvakningsproblem respektive morgonpigghet) av effekten på sömnproblem:

”ease of getting to sleep”, ”quality of sleep” (QOS), ”ease of awakening from sleep” och ”behaviour following wakefulness” (BFW). Den primära variabeln var sömnkvalitet (QOS). Respons definierades som minst 10 mm förbättring av både QOS och BFW. Sömnloggböcker användes för att registrera patienternas kvalitativa upplevelse av såväl natt som dag. I NEURIM IX användes även Pittsburg Sleep Quality Index för värdering av bland annat sömnlätens.

Resultat

Den genomsnittliga effektstorleken jämfört med placebo var relativt blygsam (Tabell I) men andelen Circadin-patienter som svarade på behandlingen var totalt 14 %-enheter fler (Tabell II). I studie NEURIM IX randomiserades även de som svarat på den initiala placebobehandlingen. Resultaten förändras ej nämnvärt när dessa inkluderas. Således tycks den selektion som exklusion av placeboresponders innebär inte ha påverkat effektvärderingen.

Circadin förkortade patienternas rapporterade sömnlätens med 24 minuter jämfört med 13 minuter för placebogruppen. Överlag var utfallen för de sekundära variablerna konsistenta med resultaten nedan.

Efter utsättning av Circadin återkom tidigare sömnproblem men några utsättningsreaktioner eller tecken på beroende kunde ej ses.

I subgruppsanalyser har visats att för patienter med svårare sömnproblem och patienter med tidigare benzodiazepinanvändning är effekten av Circadin mer uttalad. Effektstorleken var densamma oberoende av kön (62 % av patienterna i de två huvudstudierna var kvinnor) och ålder (55–65 år och äldre än 65 år (medelålder 72 år)).

Farmakokinetik

Absorption

Absorptionen av peroralt intaget melatonin är fullständig hos vuxna och kan sjunka med upp till 50 % hos äldre. Kinetiken för melatonin är linjär inom området 2–8 mg.

Biotillgängligheten är i storleksordningen 15 %. Det finns en avsevärd förstapassageeffekt, med en upp-

Tabell I. Genomsnittlig förändring från baslinjen i sömnkvalitet och morgonpigghet. Skillnad mot placebo.

Studie (antal patienter)	Sömnkvalitet (QOS)		Morgonpigghet (BFW)	
	Skillnad mot placebo (mm)	P-värde	Skillnad mot placebo (mm)	P-värde
NEURIM VII (82 + 88)	-6	0,047	-9	0,002
NEURIM IX (168 + 164)	-4	0,014	-3	0,038

Tabell II. Andel responders (minst 10 mm:s förbättring av QOS och BFW).

Studie	Circadin		Placebo		P-värde
	N	% resp.	N	% resp.	
NEURIM VII	77	47	88	27	0,0095
NEURIM IX	168	26	164	15	0,0140
Totalt	245	32	252	19	0,0003

skattad förstapassagemetabolism på 85 %. T_{\max} infaller efter tre timmar i icke fastande tillstånd. Hastigheten för melatoninabsorptionen och C_{\max} efter peroral administrering av Circadin 2 mg påverkas av föda. Närvaro av föda fördröjde absorptionen av melatonin vilket ledde till en senarelagd ($T_{\max} = 3,0$ h gentemot $T_{\max} = 0,75$ h) och en lägre maximal plasmakoncentration efter måltid ($C_{\max} = 1\ 020$ pg/mL gentemot $C_{\max} = 1\ 176$ pg/mL).

Distribution

Plasmaproteinbindningen av melatonin *in vitro* är cirka 60 %. Circadin binds främst till albumin, surt alfa₁-glykoprotein och högdensitetslipoprotein.

Biotransformation

Experimentella data tyder på att isoenzymerna CYP1A1, CYP1A2 och möjligen CYP2C19 i cytokrom P450-systemet är inblandade i metaboliseringen av melatonin. Den huvudsakliga metaboliten är 6-sulfatoxymelatonin (6-S-MT), vilken är inaktiv. Biotransformationen sker i levern. Utsöndringen av metaboliten fullbordas inom tolv timmar från intaget.

Eliminering

Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är 3,5–4 timmar.

Elimineringen sker genom renal utsöndring av metaboliterna, 89 % som sulfaterade och glukoroniderade konjugat av 6-hydroxymelatonin och 2 % som melatonin (oförändrat läkemedel).

Kön

Man ser ett tre till fyra gånger högre C_{\max} hos kvinnor än hos män. Man har även iakttagit en femfaldig variation i C_{\max} mellan olika personer av samma kön.

Inga farmakodynamiska skillnader mellan män och kvinnor påvisades dock, trots skillnaderna i blodnivåer.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det är känt att melatoninmetaboliseringen sjunker med åldern. Över ett intervall av doser har det rapporterats högre AUC och C_{\max} hos äldre personer jämfört med yngre personer, vilket speglar den lägre melatoninmetaboliseringen hos äldre. C_{\max} -värdet runt 500 pg/mL för vuxna (18–45) gentemot 1 200 pg/mL för äldre (55–69); AUC-värdet runt 3 000 pg·h/mL för vuxna gentemot 5 000 pg·h/mL för äldre.

Tabell III. Biverkningar fördelade efter frekvensklass.

Organsystemklass	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)
Infektioner och infestationer		Herpes zoster
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, trombocytopeni
Metabolism och nutrition		Hypertriglyceridemi
Psykiska störningar	Irritabilitet, nervositet, rastlöshet, insomni, onormala drömmar.	Förändrad sinnesstämning, aggressivitet, agitation, gråtmildhet, tidigt uppvaknande på morgonen, ökad libido.
Centrala och perifera nervsystemet	Migrän, psykomotorisk hyperaktivitet, yrsel, somnolens.	Minnesnedsättning, uppmärksamhetsstörning, dålig sömnkvalitet.
Ögon		Försämrad synskärpa, dimsyn, ökat tårflöde.
Öron och balansorgan		Lägesyrrel
Blodkärl		Blodvällningar
Mag-tarmkanalen	Buksmärtor, förstoppning, muntorrhet.	Magtarmsjukdom, orolig magtarmkanal, kräkningar, onormala tarmljud, flatulens, hypersalivation, halitos.
Lever och gallvägar	Hyperbilirubinemi	Förhöjt leverenzym, onormalt leverfunktionsprov, onormala laboratorievärden.
Hud och subkutan vävnad	Hyperhidros	Eksem, erytem, kliande utslag, pruritus, torr hud, nagelrubbningar, nattliga svettningar.
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramper, nacksmärtor
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Trötthet
Undersökningar	Viktökning	

Nedsatt njurfunktion

Data från tillverkaren tyder på att det inte sker någon ackumulering av melatonin efter upprepad dosering. Detta fynd överensstämmer med den korta halveringstiden för melatonin hos människa. De värden som uppmättes i blodet hos patienter kl. 23:00 (två timmar efter administrering) efter en respektive tre veckors daglig administrering var $411,4 \pm 56,5$ respektive $432,00 \pm 83,2$ pg/mL, vilket påminner om de värden man finner hos friska frivilliga efter en enskilda dos av Circadin 2 mg.

Nedsatt leverfunktion

Melatoninmetaboliseringen sker främst i levern, och nedsatt leverfunktion leder därför till högre endogena melatoninhalter. Melatoninhalterna i plasma hos patienter med cirros var avsevärt högre under timmarna med dagsljus. Patienterna hade även en signifikant nedsatt total utsöndring av 6-sulfatoximelatonin jämfört med kontrollpersoner.

Säkerhet

Biverkningar

I de kliniska studierna ingick totalt 2 608 patienter (1 361 som fick Circadin och 1 247 som fick placebo). Biverkningar som definierades som möjligen, troligen eller definitivt relaterade till behandlingen

rapporterades av 6,9 % av Circadin-behandlade patienter jämfört med 5,9 % av patienterna som fick placebo. I Tabell III redovisas de biverkningar som på Circadin förekom i minst samma frekvens som hos patienter på placebo.

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Circadin har administrerats i dygnsdoser på 5 mg i kliniska studier över tolv månader utan några signifikanta förändringar av rapporterade biverkningar.

Administrering av dygnsdoser på upp till 300 mg melatonin utan några kliniskt signifikanta biverkningar har rapporterats i litteraturen.

Vid eventuell överdosering kan dåsigthet förväntas. Clearance av den aktiva substansen kan förväntas inom tolv timmar efter intag. Ingen speciell behandling erfordras.

Litteratur

1. EPAR (www.emea.eu.int/) alternativt PAR (www.hma.eu/mri.html).

Galvus (vildagliptin), Eucreas (vildagliptin + metformin)

ATC-kod: A10BH02

Tabletter 50 mg vildagliptin (Galvus)

Tabletter 50 mg vildagliptin samt 850 mg respektive 1000 mg metformin (Eucreas)

Novartis

Sammanfattning

Galvus, vars aktiva beståndsdel är vildagliptin (en hämmare av enzymet dipeptidyl peptidas 4, DPP 4), är ett nytt läkemedel vilket har godkänts som tilläggsbehandling till metformin, sulfonylurea eller PPAR γ -agonist för behandling av patienter med typ 2-diabetes med otillfredsställande blodsockerkontroll. DPP-4-hämmarnas huvudsakliga funktion är att öka nivåerna av GLP-1 (glukagonlik peptid-1) vilket leder till ökad insulininsöndring samt minskad glukagoninsöndring vid förhöjda blodsockervärden. Den rekommenderade dosen är 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin och PPAR γ -agonister samt 50 mg en gång dagligen i kombination med sulfonylurea. Eucreas är en kombinationstablett innehållande vildagliptin 50 mg och metformin 850 respektive 1000 mg.

Vildagliptins blodsockersänkande effekten har undersökts i nio fas III-studier (monoterapi och kombinationsterapi) med 24–104 veckors duration. Tillägg av 50 mg vildagliptin två gånger dagligen till metformin respektive pioglitazon sänkte HbA_{1c} med 0,9 respektive 1,0 %. Tillägg av 50 mg vildagliptin till glimepirid sänkte HbA_{1c} med 0,6 %. I kombination med glimepirid var 100 mg vildagliptin dagligen inte mer effektivt jämfört med vildagliptin 50 mg dagligen, men medförde ökad förekomst av hypoglykemier. Förekomsten av hypoglykemier var låg vid användning av övriga kombinationer.

Vildagliptin har inte visat sig ha någon kliniskt relevant effekt på kroppsvikt eller blodfetter i kombination med metformin och glimepirid. I kombination med pioglitazon sågs en viktökning på 2,7 kg efter 24 veckors behandling.

Antalet män och kvinnor som fick vildagliptin 50 eller 100 mg dagligen var 2 069 respektive 1 715. Effekten var något mer uttalad hos män jämfört med kvinnor, men skillnaden bedömdes inte vara av klinisk relevans.

De flesta biverkningarna i de kliniska studierna var lindriga och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos. Enstaka fall av leverfunktionsnedsättning (inklusive hepatit) har rapporterats. Leverfunktionstester ska utföras före behandlingsstart samt regelbundet under pågående behandling. Patienter som utvecklar gulsot eller tecken på leverfunktionsnedsättning ska avbryta behandlingen. Vildagliptin rekommenderas inte till patienter med leverfunktionsnedsättning eller till patienter med ALAT eller ASAT tre gånger övre normalgränsen före behandlingsstart.

Galvus ska inte ges till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion eller hjärtsvikt grad III–IV eftersom säkerheten inte är fastställd i dessa patientgrupper.

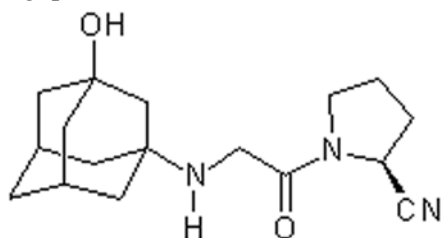
Godkännandedatum: Galvus 2007-09-26 och Eucreas 2007-11-14 (central procedur).

Läkemedelsverkets värdering

Galvus är den andra, godkända hämmaren av enzymet DPP-4. Galvus har en kliniskt relevant effekt som tilläggsbehandling till metformin, sulfonylurea eller en PPAR γ -agonist och förefaller vara likvärdigt med tidigare godkänt preparat inom gruppen DPP-4-hämmare. Dessa preparat bedöms vara ett intressant tillskott vid behandling av typ 2-diabetes baserat på en gynnsam biverkningsprofil. Långtidsdata vad gäller effekt och säkerhet är dock begränsade.

Verksam beståndsdel

Vildagliptin



Den verksamma beståndsdelen i Galvus är vildagliptin, en kiral substans som föreligger som den rena (*S*)-enantiomeren. Vildagliptin är löslig i vatten mellan pH 1 och 10 samt i metanol och etanol, är måttligt löslig i aceton och isopropanol men mycket svårslöslig i metyl *tert*-butyleter. Vildagliptin är ej hygroskopisk och uppvisar ej polymorfism. Galvus är formulerad som odramerade tabletter med direkt frisättning.

Indikationer

Galvus är indicerat för behandling av patienter med diabetes mellitus typ 2, i kombination med:

- metformin, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med maximal tolererad metformindos,
- sulfonylurea, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med maximal tolererad sulfonylureados och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans,
- PPAR γ -agonist, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll och för vilka en PPAR γ -agonist är lämplig.

Eucreas är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2 hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererad dos av peroral metformin i monoterapi eller patienter som redan behandlas med en kombination av vildagliptin och metformin i separata tabletter.

Dosering

Galvus

I kombination med metformin eller en PPAR γ -agonist är den rekommenderade dagliga vildagliptindosen 100 mg vilken administreras som två doser om 50 mg vilka ges på morgonen och kvällen.

I kombination med sulfonylurea är den rekommenderade dagliga vildagliptindosen 50 mg en gång per dag på morgonen.

Eucreas

Baserat på den metformindos patienten står på i dagsläget kan Eucreas sättas in på antingen styrkan 50 mg/850 mg eller 50 mg/1000 mg tabletter två gånger dagligen, en tablett på morgonen och en tablett på kvällen. Rekommenderad daglig dos är 100 mg vildagliptin plus 2 000 mg metforminhydroklorid.

Klinik

Bakgrund

Förstahandsbehandling av patienter med typ 2-diabetes är livsstilsförändringar, men flertalet behöver även behandling med orala blodsockersänkande preparat varav metformin är det rekommenderade förstahandsvalet. Många patienter är i behov av tillägg av ytterligare läkemedel (till exempel sulfonylurea, PPAR γ -agonister, repaglinid, akarbos) för att uppnå tillfredställande blodsockerkontroll. Vildagliptin tillhör en ny grupp läkemedel som verkar genom att hämma enzymet DPP-4.

Klinisk effekt

Klinisk effekt studerades i nio fas III-studier varav fyra studerade vildagliptin som monoterapi och fem studerade kombinationsbehandling med metformin, pioglitazon, glimepirid samt insulin.

Vildagliptin som monoterapi

I två placebokontrollerade studier med 24 veckors duration resulterade behandling med vildagliptin 100 mg dagligen i en reduktion av HbA $_{1c}$ med cirka 0,8 % (se Tabell I).

I en 52-veckors studie i vilken vildagliptin (100 mg dagligen) jämfördes med metformin minskade HbA $_{1c}$ med 1 % jämfört med 1,4 % för metformin (2 g/dag) (HbA $_{1c}$ vid studiestart 7,7 %).

I en 24-veckors studie jämfördes vildagliptin (100 mg dagligen) med rosiglitazon (8 mg dagligen). Reduktionen av HbA $_{1c}$ var 1,1 % med vildagliptin och 1,3 % med rosiglitazon (från utgångsvärde 7,7 %).

Vildagliptin uppvisade inte någon kliniskt relevant påverkan på kroppsvikt eller blodfetter.

Vildagliptin i kombination med metformin, pioglitazon och glimepirid

Tillägg av 100 mg vildagliptin till patienter som inte hade tillfredställande blodsockerkontroll trots maximalt tolererad dos av metformin eller pioglitazon resulterade i 0,9 respektive 1,0 % reduktion av HbA $_{1c}$ efter 24 veckors behandling. Tillägg av 50 mg vildagliptin till patienter som inte hade tillfredställande blodsockerkontroll trots maximalt tolererad dos av glimepirid resulterade i 0,6 % reduktion av HbA $_{1c}$. Glimepirid i kombination med 100 mg vildagliptin var inte mer effektivt jämfört med 50 mg vildagliptin (Tabell I), men medförde ökad förekomst av hypoglykemer.

Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid uppvisade inte någon kliniskt relevant påverkan på kroppsvikt eller blodfetter. Vildagliptin 100 mg i kombination med pioglitazon resulterade i en viktökning på 2,7 kg.

I de kliniska studierna var effekten med avseende på reduktion av HbA $_{1c}$ störst hos de patienter som hade högst HbA $_{1c}$ vid studiestart.

Långtidseffekter

Data finns från en 52 veckors monoterapistudie (jämförelse mot metformin) med resultat från ytterligare ett års förlängning. Resultatet efter 52 veckors behandling var något mindre uttalat jämfört med efter 24 veckors behandling, men fortfarande kliniskt relevant (HbA $_{1c}$ -reduktion 0,96 %, se Figur 1, övre grafen). Efter två års behandling sågs en 1,0 % reduktion av HbA $_{1c}$ i den grupp som behandlades med vildagliptin 50 mg två gånger dagligen jämfört med 1,5 % reduktion iden metforminbehandlade gruppen (2 g/dag).

Långtidsdata vad gäller kombinationsbehandling är mer begränsade. En 52 veckors studie jämförde behandling med vildagliptin 50 mg dagligen + metformin med placebo + metformin (se Figur 1, nedre grafen). Endast 32 patienter behandlade med vildagliptin och metformin genomförde hela studien och dessa patienter behandlades inte med den rekommenderade vildagliptindosen 100 mg/dag.

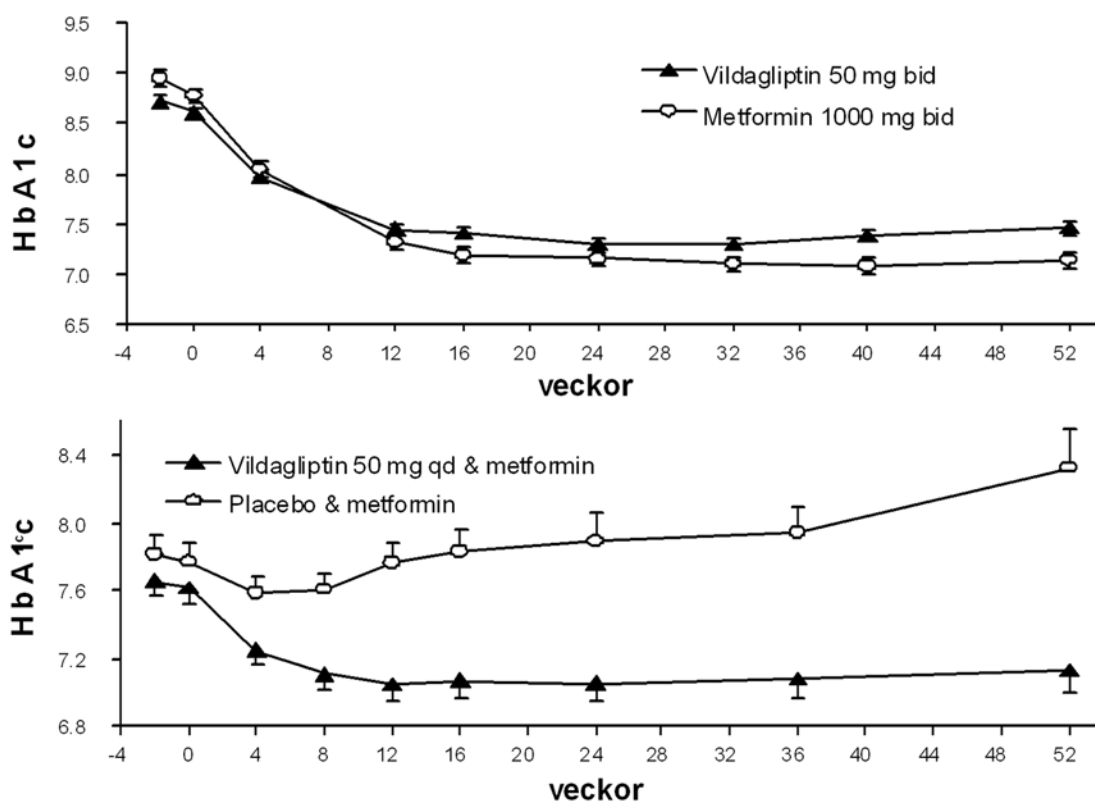
Tabell I. Resultat från placebo-kontrollerade monoterapi- och kombinationsstudier.

Monoterapi placebokontrollerade studier	HbA _{1c} (%) vid studiestart	Reduktion av HbA _{1c} (%) efter 24 veckor	Placebokorrigerad reduktion av HbA _{1c} (%) efter 24 veckor (95 % CI)
Study 2301: Vildagliptin 50 mg bid (N = 90)	7,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Study 2384: Vildagliptin 50 mg bid (N = 79)	7,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* p < 0,05 för jämförelse med placebo			
Kombinationsstudier			
Vildagliptin 100 mg dagligen + metformin (N = 143)	7,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
Vildagliptin 50 mg dagligen + glimepirid (N = 132)	7,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
Vildagliptin 100 mg dagligen + pioglitazon (N = 136)	7,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
* p < 0,05 för jämförelse med placebo + komparator			

qd = en gång/dag

bid = två ggr/dag

Figur 1. Effekt av vildagliptin under ett års behandling.



Effekt i speciella patientgrupper

Antalet män och kvinnor som fick vildagliptin 50 eller 100 mg dagligen var 2 069 respektive 1 715. Effekten var något mer uttalad hos män jämfört med kvinnor (0,2 % skillnad med avseende på reduktion av HbA_{1c}).

Antalet patienter ≥ 65 år som fick vildagliptin 50 eller 100 mg dagligen var 664, varav 121 var ≥ 75 år. Reduktionen av HbA_{1c} var något mindre uttalad vid behandling av patienter ≥ 75 år, men antalet patienter som behandlades med rekommenderad dos (100 mg dagligen) var begränsat (41 stycken).

Farmakodynamik och farmakokinetik

Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten som leder till ökade endogena nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk peptid). Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin beta-cellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också alfacellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring.

Ökningen av insulin/glukagonkvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glukosnivå i blod som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Galvus kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85 %. Vildagliptin elimineras huvudsakligen via metabolism (cirka 70 % av dosen) och till mindre del oförändrat via njurarna (cirka 30 %). Metaboliterna utsöndras i urin. Halveringstiden är cirka tre timmar. Kön, ålder, ras och nedsatt leverfunktion har ingen eller liten effekt på vildagliptins farmakokinetik. Hos försökspersoner med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den systemiska exponeringen för vildagliptin (C_{\max} 8–66 %; AUC 32–134 %) jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym.

Säkerhetsvärdering

I fas II- och fas III-studier med duration ≥ 12 veckor har 3 784 patienter med typ 2-diabetes behandlats med vildagliptin, av vilka 2 264 har fått vildagliptin som monoterapi och 1 520 som kombinationsbehandling. Den rekommenderade dosen 100 mg vildagliptin har administrerats till 2 682 patienter. 274 patienter har behandlats med vildagliptin i ≥ 52 veckor.

De flesta biverkningarna i de kliniska studierna var lindriga och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos.

Kombination med metformin (n = 208)

Biverkningar som rapporterades var tremor, huvudvärk, yrsel ($\geq 1/100$, $< 1/10$), trötthet och illamående ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$). Hypoglykemi rapporterades av 1 % av patienterna som behandlades med vildagliptin och metformin jämfört med 0,4 % för placebo och metformin.

Kombination med PPAR γ -agonist (pioglitazon) (n = 158)

När vildagliptin kombinerades med pioglitazon 45 mg dagligen, sågs en högre frekvens av perifer ödem jämfört med pioglitazon i kombination med placebo (7,0 % / 2,5 %). Pioglitazon i kombination med vildagliptin 50 respektive 100 mg dagligen resulterade i 1,5 respektive 2,7 kg viktökning jämfört med 1,4 kg för pioglitazon och placebo. Huvudvärk och asteni rapporterades som mindre vanliga biverkningar ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$). Hypoglykemi rapporterades av 0,6 % av patienterna som behandlades med vildagliptin och pioglitazon jämfört med 1,9 % för placebo och pioglitazon.

Kombination med sulfonylurea (n = 170)

Tremor, huvudvärk, yrsel, asteni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), obstipation ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$) och nasofaryngit ($< 1/10 000$) var biverkningar som rapporterades när vildagliptin kombinerades med glimepirid. Hypoglykemi rapporterades av 1,2 % av patienterna som behandlades med vildagliptin 50 mg och glimepirid jämfört med 0,6 % för placebo och glimepirid.

I kontrollerade monoterapi studier pågående i upp till ett år, var förekomsten av förhöjda värden på ALAT eller ASAT > 3 gånger övre normalgränsen 0,2 %; 0,3 % och 0,2 % för vildagliptin 50 mg en gång dagligen, vildagliptin 50 mg två gånger dagligen respektive övriga läkemedel inklusive placebo. Dessa förhöjda transaminaser var generellt asymtomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med gallstas eller gulsot, men enstaka fall av leverfunktionsnedsättning (inklusive hepatit) har rapporterats. Leverfunktionstester ska utföras före behandlingsstart, var tredje månad under det första året och därefter regelbundet enligt klinisk praxis. Patienter som

utvecklar förhöjda levervärden ska monitoreras med täta kontroller av leverfunktionen tills värdena normaliserats. Om förhöjda värden på ALAT eller ASAT > 3 gånger övre normalgränsen kvarstår, rekommenderas att vildagliptin utsätts. Patienter som utvecklar gulst eller tecken på leverfunktionsnedsättning ska avbryta behandlingen. Behandlingen ska inte återinsättas när levervärdena har normaliserats.

Vildagliptin rekommenderas inte till patienter med leverfunktionsnedsättning eller till patienter med förhöjda värden på ALAT eller ASAT > 3 gånger övre normalgränsen före behandlingsstart.

Erfarenheten från patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion eller patienter med terminal njurinsufficiens som får hemodialys är begränsad. Användning av Galvus rekommenderas därför inte till dessa patienter. Erfarenheten från användning av vildagliptin till patienter med kronisk hjärtinsufficiens enligt NewYork Heart Association (NYHA)-funktionsklass I–II är begränsad, och försiktighet skall därför iaktas vid användning av vildagliptin till dessa patienter. Erfarenhet från användning av vildagliptin i kliniska prövningar på patienter i NYHA-funktions-

klass III–IV saknas och användning av vildagliptin rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Hudlesioner med blåsor och sår har rapporterats på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier. Trots att hudlesioner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier är erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka blåsor och sår.

Planerad/pågående säkerhetsuppföljning

Novartis har förbundit sig att efter godkännandet studera effekt och säkerhet i patienter med njur- respektive hjärtsvikt samt att ytterligare undersöka mekanismen bakom de hudbiverkningar som sågs i apstudierna. Dessutom kommer användningen av Galvus att följas i en stor kohortstudie.

Litteratur

1. Av företaget inskickad litteratur
2. EPAR (European Public Assessment Report)
www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/galvus/galvus.htm

Inovelon (rufinamid)

ATC-kod: N03AF03

Tabletter 100 mg, 200 mg, 400 mg
Eisai

Sammanfattning

Rufinamid är ett nytt antiepileptikum som har godkänts för tilläggsbehandling vid epileptiska anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom hos patienter fyra år och äldre. I en pivotal studie inkluderades 139 patienter med Lennox-Gastaut syndrom i åldrarna fyra till 30 år och de randomiserades till placebo eller rufinamid. Patienterna behandlades innan studien påbörjades med en till tre antiepileptika. Rufinamid gavs i doser på upp till 45 mg/kg/dag i 84 dagar. Resultaten visade att den totala anfallsfrekvensen per 28 dagar under underhållsfasen jämfört med utgångsläget reducerades med i genomsnitt 35,8 % i rufinamidgruppen mot 1,6 % i placebogruppen ($p = 0,0006$). Frekvensen av summan av toniska och atoniska anfall per 28 dagar minskade med 42,9 % i rufinamidgruppen medan placebogruppen visade en ökning med 2,2 % ($p < 0,0002$). En förbättring av anfallens svårighetsgrad sågs hos 39 av 73 rufinamidbehandlade patienter (53,4 %) mot 19 av 62 (30,6 %) i placebogruppen, en statistiskt säkerställd skillnad.

De vanligaste biverkningarna av rufinamid är huvudvärk (22,9 % för rufinamid mot 18,9 % för placebo), yrsel (15,5 % vs. 9,4 %), trötthet (13,6 % vs. 9,0 %), somnolens (11,8 % vs. 9,1 %) och illamående (11,4 % vs. 7,6 %). Status epilepticus sågs inte hos någon patient som fick placebo i de dubbelblinda studierna med rufinamid, men uppträdde hos 1,4 % av alla patienter som fick åtminstone en dos av rufinamid, och ledde till studieavbrott hos 0,3 %. Rufinamids eventuella kausala roll vid status epilepticus i denna population kan för närvarande varken bekräftats eller uteslutas.

Totalt fem patienter behandlade med rufinamid utvecklade så kallat antiepileptiskt överkänslighetssyndrom som karakteriseras av feber, hudutslag och engagemang av inre organ. Hos dessa fem patienter, som alla var barn, uppträdde reaktionen inom de första fyra veckorna av behandlingen. Efter att rufinamidbehandlingen avslutats tillfrisknade samtliga.

Godkännandedatum: 2007-01-16 (central procedur).

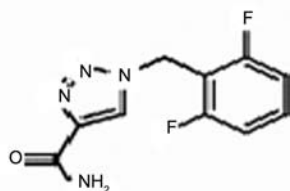
Läkemedelsverkets värdering

Rufinamid utgör ett nytt alternativ vid tilläggsbehandling av epileptiska anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Rufinamids effekt i förhållande till andra antiepileptika som används vid Lennox-Gastaut syndrom kan för närvarande inte värderas eftersom jämförande studier saknas.

Verksam beståndsdel

Kemiskt namn:

1-[(2,6-Difluorofenyl)metyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboxamid



Rufinamid

Indikationer

Inovelon är indicerat som tilläggsbehandling vid epileptiska anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom hos patienter fyra år och äldre.

Dosering

För doseringsanvisningar se produktresumé.

Klinik

Bakgrund

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) är ett sällsynt epilepsisyndrom hos barn med debut oftast i åldrarna ett till åtta år. LGS fortsätter att manifesteras sig upp till vuxen ålder. LGS karakteriseras av multipla anfallstyper (toniska anfall, atoniska anfall, atypiska absenser, tonisk-kloniska, myokloniska och partiella anfall). Patienterna har vanligen förståndshandikapp och inlärningssvårigheter. Orsaken till LGS är inte känd i cirka hälften av fallen (så kallad kryptogen LGS) medan det i andra fall kan orsakas av en hjärnskada (sympto-

matisk LGS). Prevalensen av LGS i Europa är cirka 0,9 per 10 000 sett över alla åldersgrupper. Långtidsprognosen vid LGS är i regel dålig med försämring av mentala funktioner och kvarstående hög anfallsfrekvens. Vid behandling med antiepileptika används ofta valproat som förstahandmedel, medan bensodiazepiner (klonazepam, klobazam och nitrazepam) ges som intermitterande tilläggsmedicinering. Även nyare antiepileptika (lamotrigin, felbamat och topiramid) har effekt vid LGS. Vid behandling av patienter med LGS används ofta polyterapi med flera antiepileptika. Icke-farmakologisk behandling vid LGS inkluderar ketogen kost, vagusnervstimulator och kirurgiska ingrepp.

Klinisk effekt

En pivotal studie har utförts i målgruppen patienter med Lennox-Gastaut syndrom. Därutöver har sju kliniska studier utförts mellan 1991 och 2001 på andra typer av epilepsi (partiella anfall, primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall) (1).

En dos-responsstudie som inkluderade 647 patienter har utförts där effekten av olika doser av rufinamid (200, 400, 800 och 1600 mg/dag) samt placebo undersöktes som tilläggsmedicinering hos vuxna patienter med partiella anfall. Primär effektvariabel var total anfallsfrekvens per 28 dagar. I denna studie var lägsta effektiva dos 300 mg/dag. De tre doserna 400 mg, 800 och 1600 mg/dag gav likvärdig effekt.

Den pivotala studien 022 var en dubbel-blind randomiserad studie som inkluderade 139 patienter med Lennox-Gastaut syndrom i åldrarna fyra till 30 år. Av de inkluderade patienterna var 62 % av manligt kön. Patienterna behandlades innan studien påbörjades med en till tre antiepileptika och skulle ha haft minst 90 anfall under månaden före den 28 dagar långa baslinjefasen. Patienterna randomiserades till placebo eller rufinamid som tilläggsmedicinering. Rufinamid gavs i doser på upp till 45 mg/kg/dag i 84 dagar. Patienterna i rufinamid-gruppen hade haft LGS i genomsnitt i 9,9 år och i placebogruppen i 9,6 år före studiestart. Grupperna var balanserade med avseende på ålder, kroppsvikt och kön. Den primära effektvariabeln var sammansatt med följande komponenter:

- Den procentuella förändringen av totala antalet anfall per 28 dagar i den dubbelblinda fasen jämfört med baslinjefasen.
- Den procentuella förändringen av antalet toniska + atoniska anfall per 28 dagar i den dubbelblinda fasen jämfört med baslinjefasen.
- Gradering av anfallens svårighetsgrad vid den globala utvärderingen av patientens tillstånd.

För ett positivt utfall av den primära effektvariabeln krävdes att rufinamid visade en statistiskt signifikant skillnad mot placebo för alla tre variablerna. Sekundära effektvariabler inkluderade responderfrekvens (andel med > 50 % reduktion av anfallsfrekvens), procentuell förändring i frekvensen av anfall för andra

typer av anfall än toniska och atoniska anfall, och en global utvärdering av patientens tillstånd.

Resultaten för den primära effektvariabeln visade statistiskt signifikanta skillnader till fördel för rufinamid för alla tre delkomponenterna. Den totala anfallsfrekvensen per 28 dagar under underhållsfasen jämfört med utgångsläget reducerades med i genomsnitt 35,8 % i rufinamid-gruppen mot 1,6 % i placebogruppen ($p = 0,0006$). Frekvensen av summan av toniska och atoniska anfall per 28 dagar minskade med 42,9 % i rufinamid-gruppen medan placebogruppen visade en ökning med 2,2 % ($p < 0,0002$). En förbättring av anfallens svårighetsgrad sågs hos 39 av 73 rufinamidbehandlade patienter (53,4 %) mot 19 av 62 (30,6 %) i placebogruppen, en skillnad som var statistiskt signifikant.

En statistiskt säkerställd skillnad till fördel för rufinamid-gruppen sågs även för den sekundära variabeln respondersfrekvens (42,5 % i rufinamidgruppen mot 16,7 % i placebogruppen). Beträffande frekvens av andra typer av anfall sågs en statistiskt signifikant reduktion av atoniska anfall för rufinamid. Det sågs även en numerisk minskning av toniska anfall, myokloniska anfall och tonisk-kloniska anfall, men skillnaderna mot placebo var inte statistiskt säkerställda för dessa typer av anfall.

Den skala som mätte global utvärdering av patientens tillstånd visade ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna.

En öppen förlängningsstudie av studie 022 visade att effekten av rufinamid upprätthölls över 18 månader utan några tydliga tecken till toleransutveckling. Det skall dock observeras att ingen kontrollerad studie har pågått längre tid än tre månader.

De studier som utförts med rufinamid på andra typer av epilepsi har sammanfattningsvis visat en måttlig effekt av rufinamid som tillägg eller monoterapi vid partiella anfall hos vuxna och ungdomar, medan ingen säkerställd effekt kunde visas hos barn med refraktära partiella anfall. Inte heller sågs någon effekt i en studie vid primärt generaliserad epilepsi hos vuxna och barn över fyra år. I denna studie användes dock relativt låga doser av rufinamid (800 mg/dag) (1).

Farmakodynamik och farmakokinetik

Se produktresumé.

Säkerhetsvärdering

Antalet individer med epilepsi som fått minst 1 dos av rufinamid i en kontrollerad eller öppen klinisk studie uppgår till totalt 1 978 patienter. Av dessa var hälften män, och medelåldern var 31,3 år (1–81 år). Sammanlagt 1 637 individer behandlades med rufinamid i över ett år (1).

De vanligaste biverkningarna med rufinamid var huvudvärk (22,9 % för rufinamid mot 18,9 % för placebo), yrsel (15,5 % vs. 9,4 %), trötthet (13,6 % vs. 9,0 %), somnolens (11,8 % vs. 9,1 %) och illamående

(11,4 % vs. 7,6 %). Frekvensen av de vanligaste biverkningarna var relaterad till dos av rufinamid. De biverkningar som oftast ledde till studieavbrott hos alla de 1 978 patienter som behandlades med rufinamid var trötthet (38 patienter), huvudvärk (32 patienter), illamående (31), yrsel (31), hudutslag (17), kramper (24), dubbelseende (19), somnolens (18) och kräkningar (13).

Status epilepticus sågs inte hos någon patient som fick placebo i de dubbelblinda studierna med rufinamid, men uppträdde hos 1,4 % av alla patienter som fick åtminstone 1 dos av rufinamid, och ledde till studieavbrott hos 0,3 %. Incidensen av status epilepticus var högre hos patienter med Lennox-Gastaut syndrom (3,7 %) än hos övriga pediatrika patienter (2,6 %) eller vuxna (1,1 %). Eftersom rufinamid studerades som tilläggsbehandling hade patienterna en

till flera andra antiepileptika samtidigt. Det sågs inte något samband mellan status epilepticus och något annat enskilt antiepileptikum. Rufinamids kausala roll vid status epilepticus i denna population kan för närvarande varken bekräftats eller uteslutas.

Totalt fem patienter behandlade med rufinamid utvecklade så kallat antiepileptiskt överkänslighetsyndrom som karakteriseras av feber, hudutslag och engagemang av inre organ. Hos dessa patienter, som alla var barn, uppträdde reaktionen inom de första fyra veckorna av behandlingen. Efter att rufinamid-behandlingen avslutats tillfrisknade samtliga.

Litteratur

1. European Public Assessment Report (EPAR) för Inovelon www.emea.europa.eu

Du vet väl att samtliga läkemedelsmonografier finns på www.lakemedelsverket.se



Invega (paliperidon)

ATC-kod: N05AX13

Depotabletter (3 mg, 6 mg, 9 mg)

Janssen-Cilag

Sammanfattning

Invega är ett nytt antipsykotiskt läkemedel som innehåller paliperidon (9-hydroxy-risperidon), en huvudmetabolit till risperidon. Invega är godkänt för behandling av schizofreni. Substansen uppvisar en likartad serotonin- (5HT_{2A}) och dopamin- (D₂) antagonism som risperidon och binder även till α 1- och α 2-adrenerga samt till H₁-histaminerga receptorer.

Preparatet har studerats i fem dubbelblinda randomiserade fas III-studier och har jämförts med placebo och olanzapin. Totalt har 2 326 patienter ingått i studierna och andelen kvinnor har varierat mellan 26 och 48 %. I tre korttidsstudier (vardera sex veckor) på schizofrena patienter i akut fas påvisades en signifikant bättre effekt än för placebo mätt med bland annat PANSS och CGI. Skillnaden i responsfrekvens mellan paliperidon och placebo varierade i de tre korttidsstudierna mellan 16 till 31 procentenheter. En fjärde studie på äldre schizofrena patienter, också i akut fas, visade också signifikanta skillnader mot placebo. Effekten var jämförbar med den av olanzapin (10 mg) i dessa studier. En långtidsstudie påvisade kvarstående effekt av paliperidon för de patienter som svarade initialt.

De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, takykardi och somnolens. Säkerhetsprofilen motsvarar den förväntade till en aktiv metabolit av risperidon. Tillgänglig information tyder på att riskerna vid paliperidon-användning hos vuxna med schizofreni är acceptabel och liknande de för risperidon vid rekommenderade doser. Det saknas dock publicerade studier som jämför effekt och säkerhet mellan paliperidon och risperidon (3).

Godkännandedatum: 2007-06-25 (central procedur).

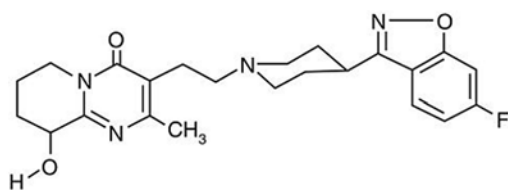
Läkemedelsverkets värdering

Invega är ett nytt antipsykotiskt läkemedel för behandling av schizofreni med effekt och säkerhet jämförbar med olanzapin.

Verksam beståndsdel

Invega innehåller paliperidon (9-hydroxy-risperidon), en huvudmetabolit till risperidon.

Strukturformeln är:



Indikationer

Invega är godkänt för behandling av schizofreni.

Dosering

Rekommenderad startdos är 6 mg som intas som engångsdos på morgonen. Dosen kan justeras inom intervallet 3–12 mg.

Klinik

Bakgrund

Schizofreni är en psykisk störning som präglas av positiva (hallucinationer, tankeförloppsstörningar, vanföreställningar) och/eller negativa symtom (känslolavflackning, minskad initiativförmåga, tillbakadra-

genhet). Invega, som är godkänt för behandling av schizofreni, är ett nytt antipsykotiskt läkemedel som innehåller paliperidon (9-hydroxy-risperidon). Detta är i sin tur en huvudmetabolit till risperidon, som godkändes för behandling av schizofreni 1994. Dessa två substanser uppvisar likartad profil av receptorantagonism. Paliperidon har således starkast affinitet till serotonin- (5HT_{2A}) och dopamin- (D₂) receptorer men binder även med svagare affinitet till α 1- och α 2-adrenerga samt till H₁-histaminerga receptorer. Paliperidon har ingen antikolinerg verkan (3,8).

Invega klassificeras som ett andra generationens antipsykotiska läkemedel, så kallade atypiska neuroleptika. Läkemedlet behöver inte titreras vid insättande och det intas en gång om dagen, Invega har en gradvis stigande serumkoncentration med C_{max} efter 24 timmar. Behovet hos vissa patienter av kortverkande intramuskulära injektionsbehandlingar av andra neuroleptika i akutskedet påverkas således sannolikt ej genom introduktionen av Invega.

Klinisk effekt

Utvärdering av den antipsykotiska effekten har gjorts med hjälp av PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), CGI-S (Clinical Global Impression of Severity), PSP (Personal and Social Performance scale),

SQLS (Symptoms and Quality of Life in Schizophrenia scale) samt en visuell analogskala (VAS) avseende sömn. Alla skalor, förutom PSP, är välbeprövade och ofta använda vid utvärdering av läkemedelseffekter vid schizofreni.

Doseffektstudier

Inga speciella dos-respons studier genomfördes före de kliniska prövningarna. Valet av dos i dessa studier bestämdes av det farmakologiska släktskapet med risperidon, samt utifrån mätning av paliperidons bindning till dopamin D2- respektive 5-HT_{2A}-receptorer studerad med PET-teknik på friska försökspersoner.

Korttidsstudier

I dokumentationen ingår tre korttidsstudier vilka alla var dubbelblinda placebokontrollerade fas III-studier. Studierna utfördes med samma metodologi som beskrivs nedan (4).

Inklusionskriterierna var således de samma i alla tre studierna: Patienter (män och kvinnor > 18 år) som sedan minst ett år uppfyllde kriterierna för schizofreni enligt DSM-IV och var i akut fas av sjukdomen. Patienter som tidigare visat sig ej svara på behandling med risperidon exkluderades (minst två dokumenterade behandlingsförsök med tillräcklig dos under tillräckligt lång tid utan kliniskt svar) liksom de som uppvisade en sänkning av PANSS totalpoäng på mer än 25 %, alltså en klar förbättring, under screening-perioden.

Design: efter en screening-period på upp till fem dagar randomiserades patienterna till sex veckors dubbelblind behandling med förutbestämda doser av paliperidon (3–15 mg), placebo eller olanzapin 10 mg. Det förekom ingen dos-titrering förutom i studie SCH-305 där patienterna som randomiserats till 15 mg fick starta på 12 mg första veckan. Patienterna var i samtliga studier inlagda på sjukhus från första dagen av behandlingen och sedan under minst 14 dagar.

Utvärderingarna baserades på *intention to treat* (ITT) med *last observation carried forward* (LOCF). Primär endpoint var förändringar i totalpoäng på PANSS. Sekundär endpoint inkluderade responders, som definierades som > 30 % reduktion av PANSS totalpoäng samt förändringar från utgångsvärdet för övriga skalor.

I den första studien randomiserades 630 patienter till sex veckors behandling antingen med paliperidon i tre olika doser (6, 9 och 12 mg), placebo eller olanzapin 10 mg. Totalt slutförde 415 patienter studien (5). Den vanligaste orsaken till avbrott var bristande effekt vilket var vanligast i placebogruppen (51 av 127 inkluderade). Alla grupper som fick behandling med paliperidon uppvisade en statistisk signifikant förändring av PANSS jämfört med placebo och förändringen var jämförbar med den i olanzapin-gruppen. Förbättringen var mest uttalad bland de som fick 12 mg jämfört med 6- och 12 mg-grupper-

na. Likaså fanns signifikant fler responders i samtliga paliperidon-grupper (56 %, 51 % respektive 61 %) jämfört med placebogruppen. Även övriga sekundära variabler påverkades i positiv riktning (5).

I den andra studien randomiserades 404 patienter till fyra grupper: placebo, paliperidon 6 mg, paliperidon 12 mg och olanzapin 10 mg (4). I denna studie var såväl andelen kvinnor (26 % vs. 48 %) som andelen vita (43 % vs. 86 %) lägre än i den första studien. Utfallet av behandlingen var dock i allt väsentligt det samma mätt med PANSS. Andelen responders var 50 % och 51 % i paliperidon-grupperna vilket var signifikant skilt från placebo och jämförbart med olanzapin (9).

I den tredje studien randomiserades 680 patienter till en placebogrupp, tre grupper som behandlades med paliperidon (3 mg, 9 mg och 15 mg) samt en grupp med olanzapin 10 mg. Förändringen av PANSS totalpoäng var signifikant i alla paliperidon-grupper jämfört med placebo. Skillnaden var större i 15 mg gruppen än i 3 respektive 9 mg grupperna. I 3 mg-gruppen avbröt en större andel av patienterna behandlingen på grund av otillräcklig effekt. Andelen responders var signifikant större i samtliga paliperidon-grupper (40 %, 46 % och 53 %) än i placebo-gruppen (6).

Långtidsstudie

En återfallspreventionsstudie ("relapse prevention") samt öppna fortsättningsstudier efter korttidsstudierna har genomförts (7). I återfallspreventionsstudien var inklusionskriterierna väsentligen de samma som vid korttidsstudierna, patienterna inkluderades alltså även i denna studie i akut fas av sjukdomen. Efter en 5-dags-screening fortsatte patienterna med en öppen 8-veckas run-in-fas med flexibla doser om 3–15 mg paliperidon dagligen. Patienter som tolererade paliperidonbehandlingen och var på en stabil dos under de två sista veckorna i run-in-fasen samt uppvisade kontroll över de akuta symtomen fick gå vidare i en 6-veckors öppen stabiliseringsfas.

Återkomst av symtom var den primära effektvariabeln och definierades antingen som tiden till återinläggning på sjukhus, försämring av status mätt med PANSS (25 % ökning), förändringar i CGI-S poängen eller förekomst av självdestruktivt eller suicidalt beteende. Totalt inkluderas 530 patienter i run-in-fasen, 312 fortsatte till stabiliseringsfasen och 207 blev slutligen randomiserade. Av dessa lottades 102 till placebogruppen och 105 fick en flexibel dos av paliperidon 3–15 mg/dag.

Studien avslutades i förtid eftersom resultaten av den förutbestämda interimanalysen uppfyllde det fördefinierade stoppkriteriet. Vid det laget hade dubbelt så många patienter på placebobehandling återfallit. En analys av data visade att högre doser av paliperidon var effektivare än lägre. Dock var 15 mg inte effektivare än 12. Dessutom ökade antalet vanliga biverkningar på 15 mg jämfört med övriga doser.

Studie av äldre

I denna studie, som sträckte sig över sex veckor samt var dubbelblind och placebokontrollerad undersöktes säkerhet och effektivitet av flexibla doser paliperidon (3, 6, 9, 12 mg) i en äldre population bestående av män och kvinnor 65 år eller däröver med en DSM-IV-verifierad schizofrenidiagnos. Sammanlagt 114 patienter inkluderades. Andelen som avbröt studien var dubbelt så hög i placebogrupper, främst beroende på bristande effekt.

Vid analys av primär endpoint, det vill säga förändringar av PANSS totalpoäng, noterades en relativt hög placeborespons. Skillnaden i PANSS blev signifikant ($p < 0,05$) från två veckor och framåt och tenderade att öka med tiden. Skillnaden i andelen responders var emellertid inte signifikant. Bland patienterna som tog paliperidon var 38 % responders jämfört med 29 % i placebogrupper. Inte heller för övriga skalor (samma som i korttidsstudierna) noterades några signifikanta skillnader mellan grupperna.

Klinisk säkerhet

Data om klinisk säkerhet baseras på fem avslutade fas III-studier och deras öppna fortsättningar med totalt 2 054 patienter med schizofreni som exponerats för paliperidon. Därtill finns data från 28 fas I/II-studier på 1 122 personer, varav 383 hade schizofreni. Av samtliga försökspersoner/patienter i dessa 28 studier blev 666 exponerade för paliperidon. Patienter med instabil kardiovaskulär eller endokrin sjukdom exkluderades för deltagande i fas III-studierna; totalt 2–5 % av samtliga (2).

I de tre korttidsstudierna av schizofrena patienter behandlade med paliperidon ER OROS 3–15 mg/dag rapporterade 72 % någon biverkning vilket var en högre andel än i placebogrupper (66 %) och olanzapingruppen (69 %). Vanligt rapporterade biverkningar (> 2 %) för paliperidon som därtill var dosberoende var huvudvärk, dystoni, extrapyramidala störningar samt hypertoni. Andra vanliga biverkningar var takykardi, akatysi, sinustakykardi, somnolens, yrsel, sedation, tremor, ortostatisk hypotension och mun-torrhet. Av de totalt 963 patienter som behandlades med paliperidon i dessa tre studier avbröt 52 (5,4 %) patienter deltagandet på grund av biverkningar (2).

Det förelåg ingen skillnad avseende förekomsten av enskilda vanligt rapporterade biverkningar (> 2 %) mellan paliperidon- och olanzapingrupperna bortsett från somnolens som var vanligare i den senare gruppen.

I studierna på äldre (64–81 år) noterades ingen statistiskt signifikant skillnad mellan depaliperidon-behandlade patienterna (67 %) och de som fick placebo (71 %) vad avser förekomst av minst en biverkning. Överlag var biverkningsprofilen för de äldre liknande den bland de övriga vuxna schizofrena patienterna i de tre korttidsstudierna. Dock var kardiella händelser, inklusive takykardi, vanligare hos äldre och fall av förlängning av QT-tiden noterades i ett antal fall. Det begränsade antalet patienter gör slutsatser osäkra.

Speciella säkerhetsfrågor

Extrapyramidala symtom (EPS): En högre andel av patienter som fick högre doser (9, 12 och 15 mg) paliperidon än de som fick placebo eller lägre doser (3 och 6 mg) utvecklade EPS-relaterade biverkningar som dystoni, dyskinesi, parkinsonism och hyperkinesi (6). Förekomsten av någon EPS-relaterad biverkning i korttidsstudierna skilde sig inte åt mellan placebo (11 %), paliperidon 3 och 6 mg (11–13 %) och olanzapin 10 mg (9 %). Bland patienterna som fick paliperidondoser på 9, 12 och 15 mg uppvisade dock en högre andel EPS (24–25 %).

Suicidalitet: andel patienter med schizofreni som uppvisade suicidalitet (suicidal ideation och självmordsförsök) var lika (1 %) i grupperna som fick paliperidon, placebo och olanzapin. En analys av suicidalitet i förhållande till exposition uttryckt i patient-år tyder dock på att risken för suicid-relaterade händelser var större i placebogrupper än i gruppen behandlad med paliperidon.

Somnolens: förekomsten av rapporterad somnolens, sedation, letargi eller hypersomni, var likartad (< 12 %) bland patienter som erhöll paliperidon jämfört med de placebo-behandlade.

Serumprolaktinnivåer: en stegring av prolaktinnivåer noterades för de paliperidon-behandlade schizofrena patienterna av båda könen med en mer markant påverkan hos kvinnor än hos män. I alla studier var andelen som uppvisade potentiellt prolaktinrelaterade biverkningar (amenorré, gynekomasti och galaktorré) < 4 % oberoende av dosering (8).

Glukosrelaterade biverkningar liksom förändringar i serumglukosnivåer i paliperidon-gruppen var jämförbara med placebogrupper (omkring 1 %) och föreföll inte vara dosberoende. Några kliniskt betydelsefulla förändringar i serumlipiderna noterades inte.

Viktuppgång på > 7 % var vanligare bland de som fick den högsta dosen paliperidon (15 mg) och de olanzapin-behandlade (18 % i båda) än i placebo (5 %) och paliperidon 3–12 mg (6–9 %). Det förelåg också en dosberoende förhöjning av BMI bland de paliperidon-behandlade.

Kardiovaskulär effekt: en dubbel-blind QT-studie har genomförts på 141 vuxna med schizofreni och schizoaffektiv sjukdom. Den givna dosen paliperidon gav supratherapeutiska plasmanivåer och en signifikant förlängning av QTc på i medeltal 5,5 msec jämfört med placebo. Förekomsten av QT-förlängning var högst i paliperidon 15 mg men i övrigt skiljde den sig inte åt mellan övriga doser (3–12 mg). Sammanfattningsvis bedöms risken för QTcLD-förlängning för paliperidon likartad den för risperidon. Slutligen noterades också, i likhet med risperidon, en dosberoende ökning av hjärtfrekvensen och en dosberoende ortostatisk hypotension.

Maligt neuroleptikasyndrom har i likhet med för övriga neuroleptika också rapporterats för paliperidon.

Dödsfall: totalt har tio dödsfall rapporterats hos patienter som deltagit i de kliniska prövningarna. Fem av fallen uppträdde i paliperidongruppen, fyra i placebogrupperna och ett i olanzapingruppen. De fem dödsfallen i paliperidongruppen fördelade sig på tre suicid, ett fall av bronkopneumoni och ett med okänd orsak. Sammanfattningsvis finns ingen signal om ökad dödlighet hos patienter behandlade med paliperidon.

Litteratur

1. Av tillverkaren inlämnade opublicerade studier.
2. Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(6):651–62.
3. Dlugosz H, Nasrallah H. Paliperidone: a new extended-release oral atypical antipsychotic. *Expert Opinion Pharmacother* 2007;8(14):2307–13.
4. Marder SR, Kramer M, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Extended-Release Tablets: Results of a 6-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry* 2007;62(12):1363–70.
5. Davison M, Emsley R, et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1–3):117–30.
6. Owen R. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs Today* 2007;43:249–58.
7. Kramer M, Simpson G, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:6–14.
8. Melkersson K. Prolactin elevation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite. *Hum. Psychopharmacol* 2006;21:529–32.
9. Kane J, et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6-week placebo-controlled trial. *Schizophrenia Research* 2007;90:147–61.
10. EPAR (European Public Assessment Report) Published 10/10/07 EMEA.

Nevanac (nepafenak)

ATC-kod: S01BC10

Ögondroppar, suspension, 1 mg/mL

Alcon Laboratories (UK) Ltd.

Sammanfattning

Nevanac är indicerat för att förebygga och behandla postoperativ smärta och inflammation i samband med kataraktkirurgi. En droppe ges i konjunktivalsäcken i det opererade ögat tre gånger dagligen med början dagen före kataraktoperationen och de första två veckorna av den postoperativa perioden. En extra droppe bör tillföras 30–120 minuter före operationen. Behandlingen kan vid behov utsträckas till tre veckor.

Nevanac innehåller nepafenak, en icke-steroid antiinflammatorisk (NSAID) och analgetisk prodrug. Nepafenak penetrerar genom hornhinnan in i ögat, där den omvandlas till amfenak med hjälp av hydrolaser i ögonvävnaden. Medan nepafenak är en relativt svag hämmare av cyklooxygenas-1 och cyklooxygenas-2, vilka medierar bildningen av inflammatoriska prostaglandiner, är amfenak en potent hämmare av dessa enzymer. I jämförelse med diklofenak är dock amfenak något mindre potent. Studier i explanterade ögonvävnader från kanin indikerar emellertid att amfenak kan penetrera hornhinnan i högre grad än diklofenak.

Nevanac studerades i fyra pivotala, randomiserade, dubbel-maskerade, kontrollerade (placebo och/eller aktiv kontroll) studier som sammanlagt rekryterade 1 083 patienter, något fler kvinnor än män, som skulle kataraktopereras. Inga relevanta skillnader avseende effekt eller säkerhet sågs mellan könen.

Nepafenak administrerades tre gånger dagligen under två till fyra veckor med start dagen före operationen. Efter 14 dagars behandling var utläkningen av den postoperativa ögoninflammationen, mätt som inflammatoriska celler och ljusspridning ("flare") i kammarvattnet, högre hos Nevanacbehandlade patienter jämfört med placebo (Tabell I). Skillnaden jämfört med placebo avseende reduktion av inflammation var signifikant från dag tre till sju efter operationen. I allmänhet sågs ingen ytterligare minskning av inflammationen då behandlingen utsträcktes till mer än 14 dagar. Hos ett fåtal patienter sågs emellertid en något bättre effekt efter tre veckors behandling.

I Nevanacgrupperna sågs också en minskning av ögonsmärta jämfört med placebo. Effekten var signifikant efter en till tre dagars postoperativ behandling. Efter 14 dagars behandling var majoriteten av Nevanacbehandlade patienter smärtfria (Tabell I). Ingen ytterligare effekt på ögonsmärta sågs då behandlingen utsträcktes till tre veckor.

Tabell I. Placebokontrollerade studier. Andel patienter med utläkt inflammation och smärtfrihet dag 14.

Studie	n	Utläkt inflammation		Smärtfrihet	
		Placebo (%)	Nevanac (%)	Placebo (%)	Nevanac (%)
C-02-53 p	114	22	46 0,009	62	98 < 0,0001
C-03-32 p	476	17	63 < 0,005	45	93 < 0,0001
C-04-65 p	159	59	76 0,024	63	86 < 0,05

I de två studier där Nevanac också jämfördes mot ketorolak (studie C-04-65; 4 mg/mL fyra gånger dagligen eller studie C-04-41; 5 mg/mL tre gånger dagligen) var Nevanac inte sämre än ketorolak avseende postoperativ inflammation och smärta. Nevanac tolererades dock bättre vid droppningen och gav en minskning av symptom associerade med lokal irritation (brännande/stickande känsla, rödögdhet) jämfört med ketorolak.

Biverkningar sågs hos ungefär 5 % av Nevanacbehandlade patienter, var huvudsakligen lokala och inkluderade punktuell keratit, ögonsmärta, dimsyn, ögonklåda och torra ögon. Inga allvarliga biverkningar rapporterades i dessa studier. Långvarig användning av topikala NSAID har emellertid rapporterats orsaka nedbrytning i form av förtunning och sårbildning av hornhinnans epitellager hos vissa patienter. Om tecken på hornhinnensår uppstår i samband med behandlingen ska Nevanac omedelbart utsättas.

Godkännandedatum: 2007-12-11 (central procedur).

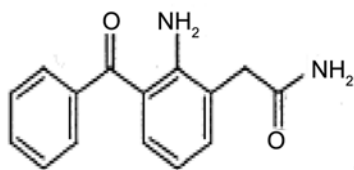
Läkemedelsverkets värdering

Nevanacs kliniska värde avseende minskning av postoperativ inflammation förefaller jämförbart med det hos tidigare godkända alternativ i klassen NSAID för lokalt ögonbruk. En fördel är att Nevanac administreras med en glesare dosering vilket kan förbättra följsamheten. Nevanac är också den första ögondroppsbere-ning i denna klass som också visats ge smärtlindring efter kataraktkirurgi. Sammantaget bedöms Nevanac vara av värde för att förebygga och behandla postoperativ intraokulär inflammation och ögonsmärta.

Verksam beståndsdel

Aktiv beståndsdel är nepafenak.

Strukturformel



Molekylformel: $C_{15}H_{14}N_2O_2$

Kemiskt namn (engelska): 2-Amino-3-benzoylbenzeneacetamide eller 2-(2-Amino-3-benzoylphenyl) acetamide.

Litteratur

1. European Public Assessment Report – Nevanac www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nevanac/H-818-en6.pdf

Pletal (cilostazol)

ATC-kod: B01A C

Tabletter, 50 och 100 mg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd

Sammanfattning

Den godkända indikationen för Pletal är följande: ”för att förlänga den maximala och smärtfria gångsträckan för patienter med claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka) vilka inte lider av smärta i vila och som inte uppvisar tecken på perifer vävnadsnekros.”

I de kliniska studierna deltog totalt 3 477 patienter; 1 643 av dessa behandlades med cilostazol (50, 100 och 150 mg), 1 233 med placebo och 610 med pentoxifyllin. Resultaten visade att cilostazol gav en signifikant men relativt måttlig förbättring av den primära effektvariabeln, som var förändringen i ”Absolute Claudication Distance” (ACD, *maximal gångsträcka*) vid test på rullande matta. Den maximala gångsträckan vid studiernas slut var ungefär 50 meter längre för 100 mg cilostazol jämfört med placebo. I studierna deltog sammanlagt 216 patienter med diabetes. Behandlingseffekten var sämre hos dessa jämfört med hos icke-diabetikerna, men inom diabetikergruppen var effekten signifikant bättre för cilostazolbehandlade jämfört med placebobehandlade diabetiker.

Av de 1 374 studiepatienter som erhöll cilostazol och som ingick i säkerhetsdatabasen, upplevde 89 % någon biverkning, vilket var något högre än för placebogruppen, där 80 % angav någon typ av biverkning. Hos 13 % respektive 12 % av dessa bedömdes biverkningen som allvarlig. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, diarré och onormal avföring. Dessa var signifikant vanligare hos cilostazolbehandlade jämfört med hos placebobehandlade patienter. Hjärtinfarkt, allvarliga perifera vaskulära händelser och död skilde sig inte åt mellan grupperna. De vanligaste dödsorsakerna var hjärtinfarkt eller stroke och förekom i ungefär samma omfattning i båda grupperna.

På grund av cilostazols trombocytaktiva effekter har förekomst av blödningar analyserats särskilt. Risken för blödningar förefaller inte öka hos dem som behandlats med cilostazol, men samtidig behandling med ASA och clopidogrel tillsammans med cilostazol skulle eventuellt kunna ge en större blödningsrisk. Data är dock inte tillräckliga för en fullständig bedömning.

Samtidigt intag av cilostazol och föda har visat sig *öka* den maximala plasmakoncentration (C_{max}) av cilostazol, vilket kan leda till en ökning av biverkningarna, varför man rekommenderar att cilostazol bör tas 30 minuter före eller två timmar efter frukost respektive middag.

Cilostazol hämmar cellulära fosfodiesteraser och ska därför inte ges till patienter med hjärtsvikt på grund av att fosfodiesterashämmare har visat sig kunna försämra hjärtsvikten.

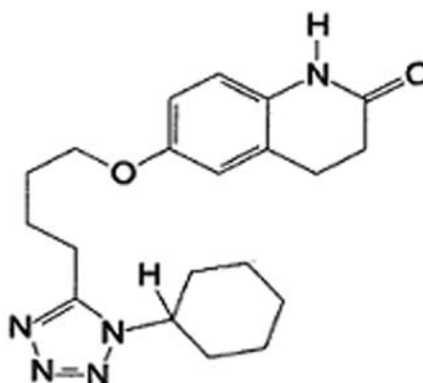
Godkännandedatum: 2007-12-28 (ömsesidig procedur).

Läkemedelsverkets värdering

Pletal är det första läkemedlet som godkänts för behandling av claudicatio intermittens i Sverige. I dosen 100 mg har det måttliga effekter på maximal gångsträcka och bedöms därför kunna vara ett tillskott till behandlingen av de patienter där livsstilsförändringar, som rökstopp och gångräning, inte gett tillräcklig effekt och där optimal behandling av övriga riskfaktorer genomförts.

Verksam beståndsdel

Den verksamma beståndsdel i Pletal är cilostazol vars strukturformel visas till höger. Det kemiska namnet är 6-[4-(1-cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl) butoxyl-3,4-dihydro-2(1H)-kinolinon.



Indikation

Den godkända indikationen är följande: Pletal används för att förlänga den maximala och smärtfria gångsträckan för patienter med claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka) vilka inte lider av smärta i vila och som inte uppvisar tecken på perifer vävnadsnekros.

Dosering

Den rekommenderade dosen cilostazol är 100 mg två gånger dagligen. Cilostazol bör tas 30 minuter före eller två timmar efter frukost respektive middag. Intag av cilostazol tillsammans med måltid har visat sig öka den maximala plasmakoncentration (C_{max}) av cilostazol, vilket kan leda till ökad förekomst av biverkningar.

Klinik

Bakgrund

Farmakologisk behandling vid claudicatio intermittens har mest bestått i symtomlindrande och andra understödjande åtgärder, som att reducera riskfaktorer. Den initiala behandlingen är livsstilsrelaterad och består i rökstopp och gångträning. Behandling av förhöjda blodfettsnivåer och god blodsockerkontroll vid diabetes är viktigt. Vid kritisk extremitetsischemi kan kirurgiska interventioner tillgripas.

Klinisk effekt

De kontrollerade fas III-studierna var antingen 12, 16 eller 24 veckor långa, och de doser cilostazol som användes var 50 mg \times 2 (två studier), 100 mg \times 2 samt 150 mg \times 2 (en studie). Se också Tabell I och II. Inkluderade patienter var äldre än 40 år med claudicatio-anamnes under minst sex månader. Majoriteten av de inkluderade patienterna var män (76 %), över hälften (56 %) var 65 år eller äldre. Cirka en fjärdedel var diabetiker och ungefär 40 % hade haft sjukdomen längre än fem år. Den primära effektvariabeln var maximal gångsträcka mätt på rullande matta. Cilostazol jämfördes dels med placebo, dels med en aktiv kontroll, pentoxifyllin i dosen 400 mg \times 3. De studier som legat till grund för godkännandet redovisas i Tabell I och II; de finns också redovisade i referens 2.

Effekten av cilostazol sågs redan efter två till fyra veckor. I de två studier där 50 mg \times 2 studerades var resultatet något bättre för cilostazol jämfört med placebo (Tabell II). I studierna med 100 mg \times 2 var effekten bättre av cilostazol jämfört med placebo i sju av nio studier (Tabell I och II).

Ur tabellerna ses att skillnaden i maximal gångsträcka vid studiernas slut mellan cilostazol 100 mg \times 2 och placebo varierade från knappt fyra meter kortare till cirka 85 meter längre. Det är med andra ord en ganska stor spridning i resultaten, men sammantaget blir det en signifikant, om än måttlig, förbättring av den maximala gångsträckan. Placebobehandlade patienter ökade sin gångsträcka med ungefär 21 % jämfört med utgångsvärdet, medan

ökningen för 100 mg cilostazol var 50 %. Den viktade medelskillnaden i maximal gångsträcka mellan cilostazol 100 mg \times 2 och placebo var cirka 50 meter (95 % konfidensintervall 24–75 meter). Resultaten från viktiga grupper, som till exempel kvinnor och äldre patienter, var inte redovisade i detalj men effekterna av cilostazol på den maximala gångsträckan var ungefär desamma hos dessa som i hela den studerade populationen.

I studierna deltog sammanlagt 216 patienter med diabetes. Behandlingseffekten var sämre hos dessa jämfört med hos icke-diabetikerna, med en 15-procentig förbättring av maximal gångsträcka hos diabetiker jämfört med 24 % för icke-diabetiker. Effekterna inom diabetikergruppen var dock signifikant bättre för cilostazolbehandlade jämfört med för placebobehandlade diabetiker.

Farmakodynamik och farmakokinetik

Cilostazol utövar sin huvudsakliga effekt genom att hämma cellulära fosfodiesteraser och speciellt PDE-3. Detta enzym bryter ner cAMP varför cilostazolbehandling leder till en ökning av cAMP i bland annat trombocyter och endotelceller, vilket i sin tur leder till minskad trombocyttaggregering och till vasodilatation.

Farmakodynamik

Djurstudier har visat att cilostazol har vasodilaterande effekter och detta gäller också i människa där effekten av cilostazol på blodflödet i vristerna studerats med pletysmografi. Studier på djur och människa (*in vivo* och *ex vivo*) har visat att cilostazol förorsakar reversibel inhibering av trombocyttaggregeringen. Hos människa kvarstår trombocytteffekterna i upp till tolv timmar.

Farmakokinetik

Vid upprepade doser av cilostazol 100 mg \times 2 uppnås steady state inom fyra dagar. Halveringstiden för eliminering av cilostazol är 10,5 timmar.

Cilostazol metaboliseras till största delen. Involverade isoenzymer är i huvudsak CYP3A4, i mindre omfattning CYP2C19 och i ännu mindre omfattning CYP1A2. Utsöndringen sker huvudsakligen via urinen (74 %). Cilostazol är proteinbundet till 95–98 %, främst till albumin. Det finns inget bevis för att läkemedlet inducerar mikrosomala enzymer i levern.

Farmakokinetiken för cilostazol påverkades inte påtagligt av ålder eller kön hos friska personer som var 50–80 år gamla.

Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning var den fria andelen cilostazol 27 % högre än hos patienter med normal njurfunktion. Läkemedlet är kontraindicerat för patienter med kreatininclearance $<$ 25 mL/min.

Eftersom cilostazol till stor del metaboliseras via leverenzymer, bör läkemedlet inte användas till patienter med måttlig till svår nedsättning av leverfunktionen.

Tabell I. Maximal gångsträcka efter 12 eller 16 veckors behandling.

Studie	Uppföljning veckor	Dos CLZ mg b.i.d.	ACD (m) baseline medelvärde	ACD (m) studieslut medelvärde (LOCF)	Skillnad CLZ – placebo studieslut	p-värde
21-90-201	12	100	CLZ: 140,5 (n = 54) PLA: 162,6 (n = 27)	CLZ: 231,7 PLA: 152,1	79,6	0,0016
21-93-201	12	100	CLZ: 285,1 (n = 95) PLA: 300,9 (n = 94)	CLZ: 357,8 PLA: 340,5	17,3	0,0347
21-94-203	16	100	CLZ: 236,9 (n = 119) PLA: 244,3 (n = 120)	CLZ: 332,6 PLA: 281,1	51,5	0,0001
21-95-201	12	100	CLZ: 121,9 (n = 72) PLA: 123,4 (n = 70)	CLZ: 158,3 PLA: 161,8	-3,5	0,7925
21-95-201	12	150	CLZ: 129,6 (n = 73) PLA: 123,4 (n = 70)	CLZ: 201,7 PLA: 161,8	39,9	0,0309

Tabell II. Maximal gångsträcka efter 24 veckors behandling.

Studie	Dos CLZ mg b.i.d.	ACD (m) baseline medelvärde	ACD (m) studieslut medelvärde (LOCF)	Skillnad CLZ – kontroll studieslut	p-värde
21-92-202	100	CLZ: 129,7 (n = 175) PLA: 147,8 (n = 170)	CLZ: 258,8 PLA: 174,6	84,8	0,0001
21-92-202	50	CLZ: 131,5 (n = 171) PLA: 147,8 (n = 170)	CLZ: 198,8 PLA: 174,6	24,2	0,0020
21-94-201	100	CLZ: 119,4 (n = 133) PLA: 120,1 (n = 129)	CLZ: 195,6 PLA: 141,2	54,4	0,0003
21-94-201	50	CLZ: 122,7 (n = 132) PLA: 120,1 (n = 129)	CLZ: 166,5 PLA: 141,2	25,3	0,1826
21-94-301	100 vs PLA	CLZ: 128,1 (n = 123) PLA: 128,1 (n = 124)	CLZ: 214,4 PLA: 181,6	32,8	0,3616
21-94-301	100 vs PEN	CLZ: 128,1 (n = 123) PEN: 135,4 (n = 123)	CLZ: 214,4 PEN: 224,9	-10,5	0,8700
21-94-301	PEN vs PLA	PEN: 135,4 (n = 123) PLA: 128,1 (n = 124)	PEN: 224,9 PLA: 181,6	43,3	0,2876
21-96-202	100 vs PLA	CLZ: 240,5 (n = 227) PLA: 234,0 (n = 239)	CLZ: 349,9 PLA: 299,6	50,3	0,0005
21-96-202	100 vs PEN	CLZ: 240,5 (n = 227) PEN: 237,6 (n=232)	CLZ: 349,9 PEN: 307,9	42,0	0,0002
21-96-202	PEN vs PLA	PEN: 237,6 (n = 232) PLA: 234,0 (n = 239)	PEN: 307,9 PLA: 299,6	8,3	0,8190
21-98-213	100 vs PLA	CLZ: 137,5 (n = 260) PLA: 140,1 (n = 260)	CLZ: 196,9 PLA: 199,3	-2,4	0,4749
21-98-213	100 vs PEN	CLZ: 137,5 (n = 260) PEN: 146,2 (n = 260)	CLZ: 196,9 PEN: 223,2	-26,3	0,6491
21-98-213	PEN vs PLA	PEN: 146,2 (n = 260) PLA: 140,1 (n = 260)	PEN: 223,2 PLA: 199,3	23,9	0,2385

CLZ = cilostazol; PLA = placebo, PEN = pentoxifyllin i dosen 400 mg × 3; KI = konfidensintervall.

Säkerhetsvärdering

Exponeringstider och antal patienter i åtta fas III-studier framgår nedan.

Dessutom exponerades 977 patienter i två fas IV-studier för cilostazol i dosen 100 mg × 2. Den ena av dessa studier var 24 veckor lång och ungefär 29 % av patienterna (av 260) exponerades under minst den tiden. Uppföljningstiden i den andra studien var som mest 156 veckor. Cirka 14 % (av 717) exponerades i minst 52 veckor, 17 % i minst 104 veckor, men endast nio patienter exponerades i minst 156 veckor (3).

Av de 1 374 patienter som ingick i säkerhetsdatabasen och som behandlats med cilostazol upplevde 89 % någon biverkning jämfört med 80 % i placebogruppen. Hos cirka 13 % av dessa ansågs biverkningen vara allvarlig, för placebogruppen var motsvarande andel 12 %. Några vanliga biverkningar redovisas i Tabell IV (OBS: två studier är inte inkluderade i tabellen). Ur den framgår att de vanligaste biverkningarna var huvudvärk, diarré, onormal avföring och yrsel. Dessa typer av biverkningar förekom signifikant oftare i cilostazolgruppen och var dessutom dosrelate-

rade. Smärtor utan någon närmare specifikation och palpitationer förekom också även om någon skillnad mot placebo inte kunde påvisas.

I 156-veckorsstudien var biverkningsmönstret likartat.

Cirka 8 % av patienterna avbröt behandlingen med cilostazol jämfört med ungefär 2 % i placebogruppen. Huvudvärk orsakade behandlingsavbrott hos 1,3 % hos dem som fick 50 mg cilostazol och hos 3,7 % av dem som behandlades med 100 mg. I placebogruppen var motsvarande andel 0,3 %. I övrigt skilde sig inte orsakerna till behandlingsavbrott mellan cilostazol- och placebogrupperna. De vanligaste allvarliga biverkningarna var kardiella och andra vasculära biverkningar. Hjärtinfarkt drabbade 20 personer (2,8 %) med cilostazolbehandling mot 23 (3,2 %) med placebo, och perifera vasculära händelser såg hos 28 (3,9 %) patienter i cilostazolgruppen jämfört med 37 (5,2 %) i placebogruppen.

I vardera gruppen avled 61 personer under uppföljningstiden. De vanligaste dödsorsakerna var hjärtinfarkt och stroke. Det förelåg inga skillnader mellan

Tabell III.

Exponeringstid	Cilostazol 50 mg × 2 n = 303		Cilostazol 100 mg × 2 n = 998		Cilostazol 150 mg × 2 n = 73	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 4 veckor	12	(4,0)	92	(9,2)	22	(30,1)
> 4 ≤ 8 veckor	13	(4,3)	53	(5,3)	3	(4,1)
> 8 ≤ 12 veckor	11	(3,6)	105	(10,5)	29	(39,7)
> 12 ≤ 24 veckor	148	(48,8)	492	(49,3)	19	(26,0)
> 24 ≤ 34 veckor	119	(39,3)	256	(25,7)	0	(0)

Tabell IV.

	Cilostazol 50 mg (n = 303)	Cilostazol 100 mg (n = 998)	Placebo (n = 973)
Huvudvärk (%)	27	34	14
Buksmärter (%)	4	5	3
Diarré (%)	12	19	4
Onormal avföring (%)	12	15	4
Illamående (%)	6	7	6
Yrsel (%)	12	11	7

Tabell V.

	Varken ASA eller clopidogrel		Bara ASA		Bara clopidogrel		Både ASA och Clopidogrel	
	CLZ n = 154	PLB n = 165	CLZ n = 318	PLB n = 365	CLZ n = 37	PLB n = 49	CLZ n = 158	PLB n = 149
Antal med minst en blödning (%)	9 (5,8)	14 (8,5)	20 (6,3)	24 (6,6)	0	7 (14,3)	21 (13,3)	13 (8,7)

CLZ = cilostazol, PLB = placebo.

grupperna vad gäller frekvensen av de olika dödsorsakerna. Behandlingstidens längd hade inte heller någon betydelse för hur dödsorsakerna fördelade sig.

På grund av cilostazols trombocythämmande effekter analyserades blödningar särskilt. Resultaten framgår nedan.

Någon ökad blödningsförekomst hos cilostazol-behandlade patienter kunde således inte ses även om cilostazol givet till patienter med samtidig behandling med både ASA och clopidogrel möjligen kunde öka risken för blödningar. Data är dock inte tillräckliga för en säker bedömning.

Litteratur

1. Av företaget insänd dokumentation.
2. Thompson, et al. Meta-Analysis of Results from Eight Randomized, Placebo-Controlled Trials on the Effect of Cilostazol on Patients With Intermittent Claudication. *Am J Cardiol* 2002;(90):1314–9.
3. Hiatt, et al. Long-Term Safety of Cilostazol in Patients with Peripheral Artery Disease: The CASTLE Study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg* 2008;47:330–6.

Thalidomide Pharmion (talidomid)

ATC-kod: L04AX02

Kapsel, 50 mg

Pharmion

Sammanfattning

Thalidomide Pharmion, talidomid, blev nyligen godkänt för användning vid multipelt myelom (MM) i kombination med melfalan och prednisolon, till patienter som är över 65 år, eller patienter som inte är kandidater för högdosbehandling med cytostatika och stamcellstransplantation. Det är det första läkemedlet på decennier som godkänns för primär behandling av MM. Kombinationen melfalan, prednisolon och talidomid (MPT) jämfördes i en randomiserad studie där 447 patienter ingick, mot tidigare standardbehandling med enbart melfalan och prednisolon (MP), samt mot en intermediär högdoskombination av andra cytostatika (MEL100). Det visades att MPT gav en medianöverlevnadsvinst av 18,4 månader gentemot standardbehandling med MP. Hazard ratio var 0,59 på en signifikansnivå av 0,0008. Alla effektmått pekade i samma riktning med respons hos 85 % av talidomidbehandlade patienter gentemot 51 % hos konventionellt behandlade, och ett övertygande hazard ratio även för progressionsfri överlevnad (PFS) på 0,45 ($p < 0,0001$). PFS ökade i mediantid från 17,2 till 27,6 månader. Nackdelarna består främst i talidomids teratogena effekt, en ökad risk för tromboemboliska komplikationer och perifer neuropati hos patienter som får talidomid. Råd angående antitrombostterapi är beroende av riskfaktorer och ges i produktinformationen. Neuropatin beror av kumulativ dos och är i stor utsträckning reversibel vid utsättning av talidomid.

Med anledning av den sedan tidigare kända fosterskadande effekten av talidomid, i Sverige känt som Neurosedyn-katastrofen, var patientorganisationer konsulterade under utarbetandet av de säkerhetsåtgärder som företaget och sjukvården måste vidta i samband med behandling med läkemedlet. Alla patienter får en säkerhetsinformation muntligt och skriftligt, och alla kvinnor i fertil ålder måste regelbundet genomföra graviditetstester samt skydda sig mot graviditet enligt fastställda rutiner. Även män som använder talidomid måste skydda en fertil kvinnlig partner från exponering via semen genom att använda kondom. Då MM främst drabbar äldre patienter är andelen fertila kvinnor i patientgruppen låg.

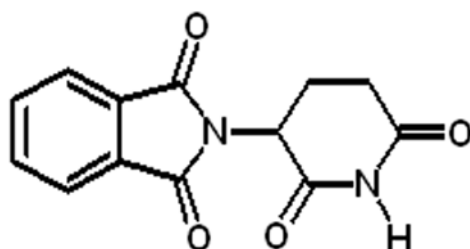
Godkännandedatum: 2008-04-16 (central procedur).

Läkemedelsverkets värdering

Thalidomide Pharmion bedöms vara ett mycket värdefullt tillskott i terapiarsenalen mot MM. Vid sidan om Velcade och Revlimid, som är godkända alternativ i senare skede av sjukdomen, är Thalidomide Pharmion ytterligare en effektiv behandling mot en sjukdom med dålig prognos där tillgången på nya läkemedel ger en klar medicinsk nytta genom förlängd överlevnad. Trots den kraftigt fosterskadande effekten, överväger de positiva effekterna på ett för patienterna med MM mycket gynnsamt sätt. Kvinnorna i patientgruppen är i stor utsträckning i postfertil ålder och när så inte är fallet vidtas åtgärder enligt ett fastställt graviditetspreventionsprogram.

Verksam beståndsdel

Den verksamma beståndsdelens kemiska beskrivning som 2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindol-1,3-dion och har följande struktur:



Indikationer

Thalidomide Pharmion i kombination med melfalan och prednisolon är indicerat som primär behandling av multipelt myelom hos patienter som är över 65 år eller när högdoskemoterapi inte är lämpligt.

Läkemedlet förskrivs och dispenserar i enlighet med Thalidomide Pharmions graviditetspreventionsprogram.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 200 mg dagligen. Thalidomide Pharmion skall tas som en enda daglig dos vid sänggåendet, för att reducera negativa effekter av somnolens. Läkemedlet kan tas med eller utan föda. Behandlingen består av maximalt tolv sexveckorscykler.

Patienter ska monitoreras noga med speciell uppmärksamhet för: tromboemboliska komplikationer, perifer neuropati, hudreaktioner, bradykardi, synkope och somnolens. Rekommendationer beträffande dosreducering vid biverkningar och individuellt anpassad antitrombotisk profylax finns i produktresumén.

Klinik

Klinisk effekt

I den pivotala studien IFM 99-06 användes en doseringsstrategi där behandlingen inleddes med en daglig dos på 200 mg som kunde dubbleras till 400 mg baserat på tolerabilitet. Doseringsförfarandet av talidomid i studien baserades på klinisk erfarenhet och publicerade data från okontrollerade studier som ge-

nomförts med läkemedlet. I praktiken behandlades få patienter med högre doser då tolerabilitet över startdos är låg, varför eskalering inte föreslås i den fastställda posologin.

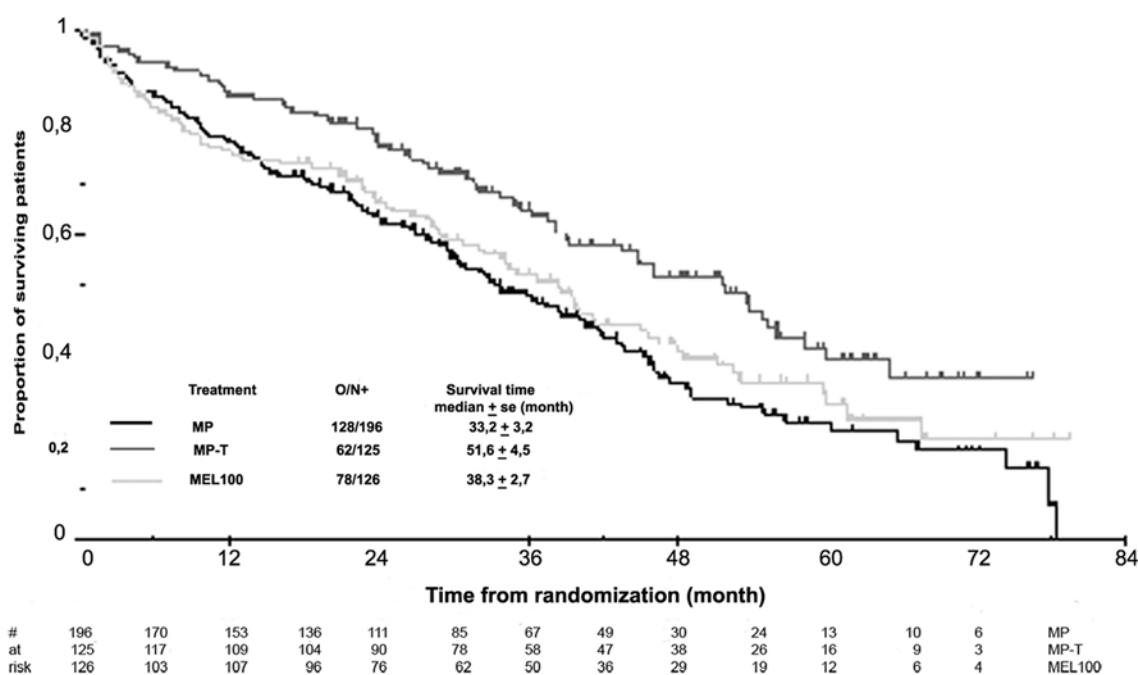
IFM 99-06 var en öppen randomiserad fas III-studie där 447 patienter med MM ingick. De viktigaste inklusionskriterierna var aldrig tidigare behandlad MM (SWOG-kriterier) stadium II eller III (Durie-Salmon klassificering) eller stadium I med hög progressionspotential, 65–75 års ålder eller inte kandidat för högdosbehandling med stamcellstransplantation. Patienter med grav njur- eller leverinsufficiens, respektive hjärtsjukdom var inte inkluderade i studien.

Man randomiserade patienterna i proportionerna 3:2:2 till kontrollbehandling med melfalan predniso-

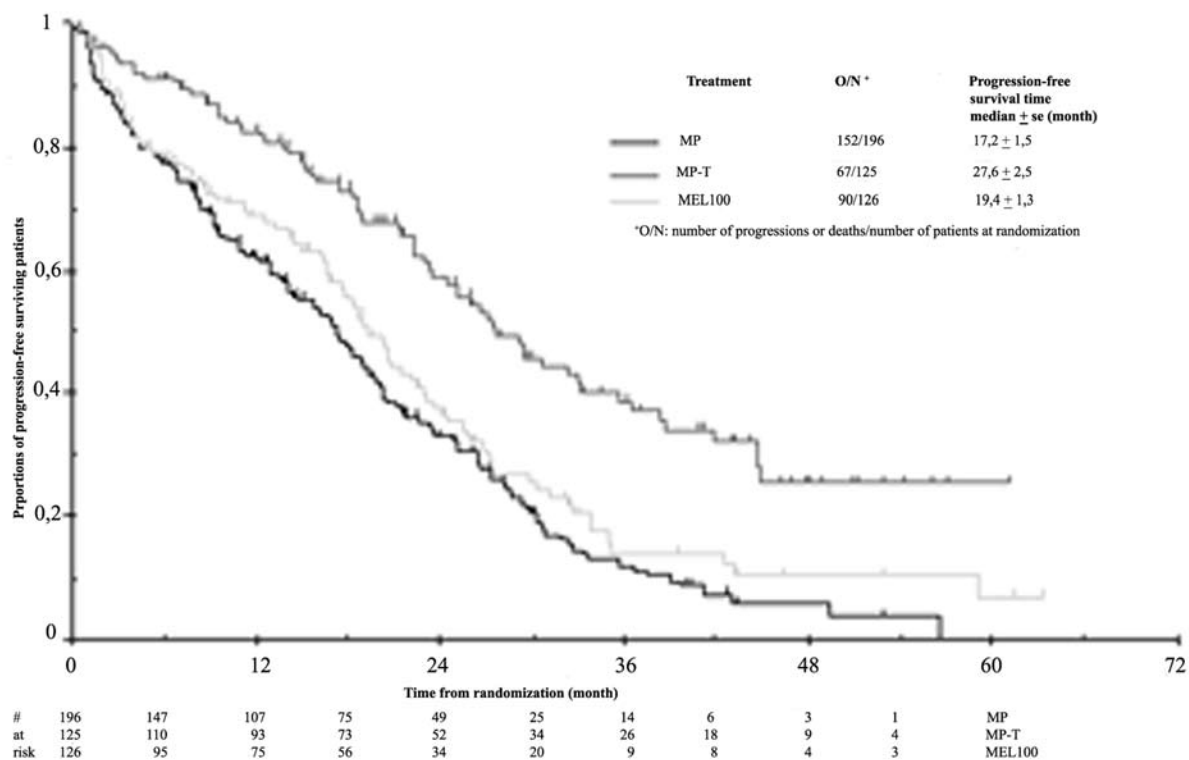
Tabell I. Visar överlevnadsanalysen (primärt effektmått) i studie IFM 99-06.

Totalöverlevnad	MP (N = 196)	MPT (N = 125)	MEL100 (N = 126)
Döda – n (%)	128 (65,3)	62 (49,6)	78 (61,9)
Censurerade – n (%)	68 (34,7)	63 (50,4)	48 (38,1)
Uppföljningstid (Månader)			
Median	46,9	51,3	51,6
95 % konfidensintervall	38,5; 55,4	43,8; 58,7	43,2; 59,9
Överlevnadstid (Månader)			
Median	33,2	51,6	38,3
95 % konfidensintervall	27,0; 39,4	42,7; 60,4	32,9; 43,7
Hazard Ratio (97,5 % konfidensintervall)	1	0,59 (0,42; 0,84)	–
P-värde	0,0008		–
Hazard Ratio (97,5 % konfidensintervall)	–	0,69 (0,47; 1,00)	1
P-värde	–	0,0215	

Figur 1: Totalöverlevnad, ITT-analys (Studie IFM 99-06).



Figur 2. Progressionsfri överlevnad, ITT-analys (Studie IFM 99-06).



lon (mefalan 0,25 mg/kg, prednisolon 2 mg/kg, dag 1–4/ 6 veckorscykel) (MP): kontrollbehandling + talidomid (MPT): intermediär högdosregim baserat på melfalan (MEL100) med perifer stamcellstransplantation. Ingen stratifiering tillämpades.

Studien stoppades i förtid på grund av positivt utfall i en förplanerad interimanalys. Demografiska och sjukdomsrelaterade faktorer var lika fördelade mellan behandlingsarmarna. Utfallet i studien visas i Tabeller och Figurer.

Multivariatanalys genomfördes med ett stort antal förbestämda prognostiska faktorer. Behandlingseffekten var likartad genom alla grupper utom för gruppen med ett kreatininvärde som översteg 177 μ mol/L, som föreföll sakna tilläggseffekt av talidomid. Den allra största nyttan av tillägg med talidomid sågs i grupperna med sämst prognos.

I övrigt är det intressant att notera att en intermediär högdosterapi med stamcellstransplantation i denna studie inte tillför någon nytta jämfört med etablerad standardbehandling med melfalan och prednisolon i den undersökta patientgruppen.

Farmakodynamik och Farmakokinetik

Talidomid verkar genom anti-angiogenetisk och immunomodulerande/antiinflammatorisk aktivitet. Den precisa verkningsmekanismen mot MM är inte utredd. Många mekanismer är involverade i läkemedlets farmakologiska effekt och nedan listas några effekter som beskrivits i litteraturen:

- minskad produktion av monocytära cytokiner
- induktion av produktion och aktivering av T-celler och NK-celler

- ökad produktion av IL-10, IL-2 och interferon- γ
- hämning av TNF- α
- inhibition av kemotaxis vid inflammation
- nedreglering av VEGF expression.

Förutom teratogenicitet är talidomids CNS-aktivitet utmärkande, och dess användning på sextioalet som sömnmedel och medel mot graviditetsillamående, grundades på de sedativa effekterna som medlet har. Efter indragningen i samband med Neurosedynkatastrofen har talidomid blivit godkänt i vissa länder för behandling av spetsälska (erytema nodosum leprosum, ENL).

Farmakokinetiken av talidomid kännetecknas av långsam absorption från GI-kanalen efter oral administration som förlängs av födoingtag. Talidomid finns i semen hos män i lika nivåer som i plasma, och män med gravid partner eller om kvinnan är i fertil ålder och inte använder effektiv antikontrollmetod, måste använda kondom. Eliminationsvägen tros vara icke-enzymatisk hydrolys och utsöndringen icke renal. Halveringstiden efter orala doser på 50–400 mg är 5,5–7,3 timmar. Företaget har förbudit sig att utreda metabolisering och elimination av talidomid mera utförligt, samt att göra en populationskinetisk-dynamisk interaktionsstudie i MM-patienter.

Säkerhetsprofil

Totalt har 1 260 patienter behandlats med talidomid i studierna som presenterades i ansökan. I den pivotala studien, där 429 patienter ingick, var behandlingen planerad till tolv cykler under 18 månader. Ungefär hälften av patienterna som randomiserats till MP eller

MPT fick åtminstone nio behandlingscykler av MP. Sextiotvå procent avslutade talidomidbehandlingen i förtid och 38 % fick reducera startdosen. Mediantiden för talidomidbehandling var 10,5 månader och mediansdosen var 217,4 mg dagligen. I MEL100-gruppen genomförde 62 % av patienterna de två planerade transplantationerna av stamceller.

Utmärkande för biverkningsprofilen är vid sidan om den teratogena risken en ökad risk för trombotisk kom-

plikation och perifer neuropati. De vanligaste biverkningarna (förekomst hos > 7,5 % av patienterna) i studien sammanfattas och några utvalda presenteras mer i detalj, i nedanstående tabeller.

I den pivotala studien rapporterades allvarliga biverkningar hos 38,7 % av patienterna som fick talidomid och hos 29,5 % av dem som fick enbart melfalan och prednison. Under studien inträffade 35 dödsfall, 18 i MP-, sju i MPT- och tio i MEL100-gruppen.

Tabell II. Biverkningsöversikt för pivotal studie IFM 99-06.

Biverkning	Antal patienter (%)	
	MPT (N = 124)	MP (N = 193)
Neutropeni	58 (46,8)	63 (32,6)
Leukopeni	35 (28,2)	32 (16,6)
Konstipation	28 (22,6)	1 (0,5)
Somnolens	28 (22,6)	0
Anemi	27 (21,8)	38 (19,7)
Parestesi	23 (18,5)	4 (2,1)
Perifer neuropati	21 (16,9)	0
Lymfopeni	19 (15,3)	14 (7,3)
Trombocytopeni	15 (12,1)	23 (11,9)
Yrsel	15 (12,1)	5 (2,6)
Perifert ödem	15 (12,1)	3 (1,6)
Dysetesi	15 (12,1)	1 (0,5)
Neuropati	15 (12,1)	0
Tremor	14 (11,3)	0
Asteni	10 (8,1)	3 (1,6)
Perifer sensorisk neuropati	10 (8,1)	1 (0,5)

Tabell III. Biverkningar av särskilt intresse i studie IFM-99-06.

Typ av biverkning	Antal patienter (%)	
	MPT (N = 124)	MP (N = 193)
DVT/lungemboli		
Patienter med minst 1 DVT/lungemboli	16 (12,9)	14 (7,3)
Patienter med minst 1 DVT/lungemboli som ledde till avbruten behandling	6 (4,8)	0 (0,0)
Patienter med minst 1 DVT/lungemboli som ledde till uppehåll eller dosreduktion	3 (2,4)	0 (0,0)
Patienter som avled med anledning av DVT/lungemboli	0 (0,0)	2 (1,0)
Neuropati		
Patienter med minst 1 neuropatihändelse	69 (55,6)	8 (4,1)
Patienter med minst 1 neuropatihändelse som ledde till avbruten behandling	22 (17,7)	0 (0,0)
Patienter med minst 1 neuropatihändelse som ledde till uppehåll eller dosreduktion	30 (24,2)	0 (0,0)
Patienter som avled med anledning av neuropatihändelse	0 (0,0)	0 (0,0)
Hjärtbiverkningar		
Patienter med minst 1 hjärtbiverkning	15 (12,1)	11 (5,7)
Patienter med minst 1 hjärtbiverkning som ledde till avbruten behandling	2 (1,6)	0 (0,0)
Patienter med minst 1 hjärtbiverkning som ledde till uppehåll eller dosreduktion	4 (3,2)	0 (0,0)
Patienter som avled med anledning av hjärtbiverkning	1 (0,8)	4 (2,1)

Graviditetspreventionsprogram

I samband med marknadsföringen av Thalidomide Pharmion måste företaget informera sjukvården i varje enskilt land i EU om produkten. Den viktigaste informationen är relaterad till den kända allvarliga teratogeniciteten som talidomid har. Pharmion har tillsammans med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), patientorganisationer och europeiska intresseföreningar för neurosedynrabbade utarbetat ett graviditetspreventionsprogram. Detta är snarlikt det som används för den farmakologiskt besläktade substansen lenalidomid. Graviditetspreventionsprogrammet ingår som en del i ett utbildningsmaterial som är obligatoriskt för sjukvården och varje patient som behandlas med Thalidomide Pharmion. Det är fullständigt beskrivet i den sedvanliga produktinformationen och utbildningsmaterialet till hälso- och sjukvården. En patientbroschyr riktad direkt till pa-

tienter och anhöriga som beskriver sjukdomen, behandlingen, graviditetspreventionsprogrammet och biverkningar finns också att tillgå. Behandlande läkare åläggs att föra ett patientkort som dokumenterar reproduktiv status hos kvinnliga patienter, försäkran om att rådgivning skett, information om vilken anti-konceptionsmetod som används och utfall av graviditetstest.

Litteratur

1. EPAR (www.emea.eu.int/).
2. Bilaga till kommissionens beslut om godkännande; ”Villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av läkemedlet som ska genomföras av medlemsstaten”.

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

Europamonografier för växtbaserade läkemedel

Läkemedelsverket kommer framöver att publicera sammanfattningar och kommentarer till vissa EU-monografier för växtbaserade läkemedel. Monografierna innehåller en sammanfattning och en bedömning av de växtbaserade läkemedlens säkerhet och effekt.

En monografi över ett växtbaserat läkemedel (egentligen ett växtbaserat *material eller beredning*) kan beskrivas som en produktresumé över en medicinalväxt. Monografien utgör en sammanfattning och bedömning av tillgänglig dokumentation gällande säkerhet och effekt. Den grundar sig antingen på vetenskapliga data (väletablerad medicinsk användning) eller på att traditionell medicinsk användning av växtmaterialet dokumenterats inom EU. För vissa växtbaserade material/beredningar finns både en väletablerad och en (annan) traditionell användning. På den europeiska läkemedelsmyndigheten EMAs webbplats (www.emea.europa.eu) finns detaljerad information om definitioner och krav på väletablerade och traditionella växtbaserade läkemedel.

Vid EMA är kommittén för växtbaserade läkemedel (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) ansvarig för att utarbeta monografier över växtbaserade läkemedel (*Community herbal monographs*). HMPC är sammansatt av vetenskapliga experter från samtliga medlemsländer. Syftet med de EU-gemensamma monografierna är att åstadkomma en enhetlig bedömning av de ansökningar om godkännande/registrering av växtbaserade läkemedel som de nationella läkemedelsmyndigheterna behandlar.

Läkemedelsverket kommer framöver att publicera korta sammanfattningar av vissa monografier samt ge kommentarer till de aktuella växtbaserade läkemedlens ställning i Sverige.

Monografier för växtbaserade läkemedel

EU-gemensam monografi för ispagulafröskal

Kommittén för växtbaserade läkemedel, HMPC, har antagit en monografi för ispagulafröskal (*Plantaginis ovatae seminis tegumentum*; *Plantago ovata* Forssk.), som har bedömts ha en väletablerad medicinsk användning med erkänd effekt och acceptabel säkerhet. Den växtbaserade beredningen består av pulvriserat växtbaserat material, vanligen i form av granulat eller pulver för oralt bruk.

Indikationer

Följande indikationer accepterades:

Växtbaserat läkemedel

- för behandling av obstipation;
- vid tillstånd där lätt defekation med mjuk avföring är önskvärd, till exempel vid smärtsam tarmtömning efter rektal- eller analkirurgi, analfissurer och hemorrojder;
- för patienter där ett ökat dagsintag av fibrer är tillrådligt, till exempel som adjuvans vid förstoppningsdominerad IBS, som adjuvans till diet vid hyperkolesterolemi.

Dosering

Normal dosering vid indikationerna a och b för ungdomar över tolv år, vuxna och äldre är 7–11 g växtbaserat material eller motsvarande mängd av växtbaserad beredning i 1–3 avdelade doser. För barn från sex till tolv års ålder rekommenderas hälften till två tredjedelar av vuxendosen (3–8 g växtbaserat material eller motsvarande mängd av växtbaserad beredning) i 1–3 avdelade doser.

Vid indikation c rekommenderas 7–20 g växtbaserat material eller motsvarande mängd av växtbaserad beredning (daglig dos) i 1–3 enkeldoser.

Kontraindikationer/Varningar och försiktighet

Som kontraindikationer anges att ispagulafröskal inte bör användas av patienter med hastigt påkommen förändring i tarmtömningsvanor som kvarstår i mer än två veckor, odiagnostiserad rektal blödning och vid oförmåga till tarmtömning efter användning av laxantia. Ispagulafröskal bör heller inte användas av patienter som lider av onormala sammandragningar i mag-tarmkanalen, med sjukdomar i esofagus och cardia, hotande eller konstaterat tarmvred (ileus) eller vid svårinställd diabetes mellitus.

Ispagulafröskal eller beredningar därav bör inte användas av patienter som har sväljsvårigheter eller andra problem i matstrupan.

Vidare bör noteras att ispagulafröskal inte bör användas av patienter med fekal impaktion och odi-

agnostiserade symtom såsom buksmärta, illamående och kräkningar, eftersom sådana symtom kan vara tecken på tarmvred (ileus). Det är viktigt att tillräcklig mängd vätska (minst 30 mL vatten per gram växtmaterial) intas tillsammans med läkemedlet. Behandling av äldre patienter bör ske under uppsikt.

Interaktioner

Beträffande interaktioner anges att tarmabsorptionen av samtidigt givna läkemedel såsom mineraler, vitaminer (B 12), hjärtglykosider, kumarinderivat, karbamazepin och litium kan fördröjas. Av detta skäl bör produkten inte intas en halvtimme–timme före eller efter intag av andra läkemedel.

Om produkten tas tillsammans med måltid kan insulinberoende diabetiker behöva reducera insulin-dosen.

Vid användning av ispagulafröskal samtidigt med tyreoidhormoner kan dosen tyreoidhormoner behöva justeras.

För att minska risken för gastrointestinal obstruktion (ileus) bör samtidig användning av ispagulafröskal med läkemedel som hämmar peristaltiken (t.ex. opioider, loperamid) endast ske efter att läkare konsulterats.

Graviditet och amning

Ispagulafröskal kan användas under graviditet och amning.

Biverkningar

Flatulens kan förekomma vid användning av ispagulafröskal. Denna upphör vanligen under behandlingens gång. Distension av buken och risk för intestinal eller esofagal obstruktion och fekal impaktion kan förekomma, i synnerhet om läkemedlet sväljs med otillräcklig mängd vätska.

På grund av ispagulafröskalets allergiska potential ska patienter vara medvetna om att överkänslighetsreaktioner, inklusive mycket sällsynta anafylaxiliknande reaktioner, kan förekomma.

Farmakodynamik

Ispagulafröskal är rika på kostfibrer och slem. Ispagulafröskal kan absorbera upp till 40 gånger sin egen vikt av vatten. Ispagulafröskal består av 85 % vattenlösliga fibrer; det är delvis fermenterbart och verkar genom att binda vatten i tarmen. Tarmmotilitet och passagehastighet modifieras av ispagulafröskal genom mekanisk stimulering av tarmväggen som ett resultat av ökningen av tarmfyllnaden med vatten och minskningen i viskositet av tarminnehållet. När ispagulafrö-

skal intas med tillräcklig mängd vätska (minst 30 mL per 1 g växtbaserat material) åstadkommer det en ökad volym av tarminnehållet tack vare dess starka bulkegenskaper och ger därigenom ett sträckningsstimulus som stimulerar tarmtömning; samtidigt bildar det uppsvällda slemmet ett smörjande lager som underlättar passagen av tarminnehåll.

Ispagulafröskal har vanligen en laxerande effekt inom tolv till 24 timmar efter intag. Ibland erhålls

maximal effekt efter två till tre dagar.

Vid mild till måttlig hyperkolesterolemi har en minskning av LDL-kolesterol med cirka 7 % rapporterats. Det finns inga undersökningar tillgängliga där effekten av ispagulafröskal på incidensen av kardiovaskulära händelser och totalmortalitet studerats.

Den fullständiga monografin och bakomliggande utredningsrapport kan nedladdas från EMEAs webbplats (www.emea.europa.eu).

Läkemedelsverkets kommentar

Användningen av bulkmedel för att avhjälpa förstoppning och underlätta avföring vid anala besvär är sedan länge etablerad behandling i Sverige. Det vetenskapliga underlaget för denna behandling, i form av data från moderna kliniska prövningar, är begränsat. Det är dock välkänt att dietära fibrer sväller i vatten, vilket ger avföringen större volym och behandlingens effekt torde inte vara ifrågasatt. På den svenska marknaden finns de ispagulainnehållande läkemedlen Lunelax och Vi-Siblin samt naturläkemedlet Husk Lindroos godkända.

Användningen av ispagulafibrer som adjuvans till diet vid hyperkolesterolemi har hittills inte varit en godkänd indikation för ispagulainnehållande (natur) läkemedel i Sverige. I underlaget till den EU-gemensamma monografin finns bland annat en meta-analys av åtta studier på totalt 656 patienter med mild till måttlig hyperkolesterolemi. Sju av studierna var randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar och en var av crossover-design. Meta-analysen visade en signifikant sänkning av totala serumkolesterolet med 4 % och LDL-kolesterolet med 6,7 % i ispagula-gruppen jämfört med placebo. Den kliniska relevansen av denna sänkning är tveksam i jämförelse med den sänkning som kan förväntas vid statinbehandling (LDL-kolesterolsänkning i storleksordningen 20–50 %). Sett i ett bredare perspektiv överensstämmer dock ett ökat intag av dietära fibrer väl med de kostrekommendationer som ges till patienter med hyperkolesterolemi i Sverige.

Nästa nummer av Information från Läkemedelsverket utkommer i oktober. Aktuella läkemedelsnyheter publiceras kontinuerligt på www.lakemedelsverket.se



Läkemedelsförmånsnämnden, LFN, 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.

LFN får utökat uppdrag och byter namn till TLV

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, blir LFNs nya namn från den 1 september. Myndigheten får utökat uppdrag med ansvar även för tandvårdsfrågor.

Den 1 juli 2008 börjar en ny lag gälla med målsättning att det ska bli billigare att gå till tandläkaren, speciellt för dem som har omfattande tandvårdsbehov. LFN är den myndighet som kommer att besluta om vilka tandvårdsbehandlingar som ska ingå i högkostnadsskyddet för tandvård samt besluta om referenspriser för tandvårdsåtgärder. Referenspriserna ska fungera som jämförelsepriser för patienterna samt vara grunden för beräkning av ersättningen. Med anledning av det utökade uppdraget byter LFN namn till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV.

Namnbytet kommer att ske den 1 september 2008. Tandvårdsreformen innebär att tandvård ska subventioneras med 6 miljarder kronor årligen, vilket är dubbelt så mycket som tidigare.

Läs mer på www.lfn.se samt på www.forsakringskassan.se

LFN bildades år 2002 med uppdrag att besluta om pris på och subvention av läkemedel och förbrukningsartiklar. Under 2007 subventionerades läkemedel med nästan 20 miljarder kronor.

Beslut om blodtrycksläkemedel träder i kraft den 1 september

LFNs beslut om läkemedel som sänker blodtrycket träder i kraft den 1 september. Några preparat förlorar ur högkostnadsskyddet, andra får begränsad subvention.

LFN beslutade i februari i år om förändrad subventionsstatus för flera blodtryckssänkande läkemedel. Besluten träder i kraft den 1 september.

Alla ARB-läkemedel (angiotensin 2-receptorblockerare) och alla betablockerare har fått begränsad subvention. Det betyder att subventionen gäller enbart en särskild patientgrupp eller ett särskilt användningsområde.

Beträffande ARB finns andra läkemedel, till exempel ACE-hämmare, som är likvärdiga och som patienten bör prova i första hand eftersom priset är lägre. ACE-hämmare finns för en tiondel av vad ARB-läkemedel kostar. Därför har LFN beslutat att ARB ska användas som andrahandsalternativ till ACE-hämmare.

När det gäller betablockerare för behandling av högt blodtryck ska de, vid nyinsättning, användas

i andra hand. Motivet är att de har sämre medicinsk effekt än andra blodtryckssänkande preparat. Beslutet att begränsa subventionen för ett antal läkemedel kan ge en årlig besparing på 250 miljoner kronor. Några läkemedel förlorar sin subvention helt (se nedan). Motivet är att de inte tillför en nytta som kan försvara deras höga pris. Dessa beslut står för en årlig besparing på drygt 30 miljoner kronor.

I samband med översynen sänkte en rad läkemedelsföretag priset på sina läkemedel för att de skulle få vara kvar inom högkostnadsskyddet. Prissänkningarna leder till en besparing på 115 miljoner kronor årligen. Sammantaget kan förändringarna av subventionen för läkemedel mot högt blodtryck ge en årlig besparing på hela 400 miljoner kronor – pengar som kan användas till andra angelägna områden inom hälso- och sjukvården.

För dessa sidor ansvarar LFN:

Läkemedelsförmånsnämnden, kontakt: Cecilia Hultin, Box 55, 171 11 Solna,
Telefon: +46 8 56 84 20 88, e-post: Cecilia.Hultin@lfn.se, www.lfn.se



Läkemedelsförmånsnämnden

Följande läkemedel mot högt blodtryck förlorar sin subvention helt den 1 september 2008

Läkemedelsnamn	Substansnamn
Lercadip	lerkanidipin
Zanidip	lerkanidipin
Inhibace	cilazapril
Inhibace Comp	cilazapril + hydroklortiazid
Tarka	trandolapril + verapamil

Följande läkemedel förlorar sin subvention den 1 september 2008. Substansen finns dock kvar i någon subventionerad form.

Läkemedelsnamn	Substansnamn
Lomir*	isradipin
Adalat Oros*	nifedipin
Accupro**	kinapril
Accupro Comp**	kinapril + hydroklortiazid

* Substanserna finns kvar i subventionerad variant, dock med begränsning.

** Substansen kommer finnas med subvention, även om originalprodukten Accupro tappar sin subvention.

Läkemedel som får begränsad subvention

ARB och betablockerare har fått begränsad subvention vilket belyses i artikeln nedan.

Vissa enskilda substanser har också fått begränsad subvention. Detta gäller:

- fyra kalciumflödeshämmare,
- en ACE-hämmare,
- ett diuretikum,
- tre antihypertensiva läkemedel.

Läs mer på www.lfn.se

Det går också bra att rekvidrera informationsmaterial om subventionsförändringarna.

Skicka e-post till registrator@lfn.se

LFN begränsar subventionen för ARB och betablockerare mot högt blodtryck

Den 1 september träder LFNs beslut om läkemedel mot högt blodtryck i kraft. Beslutet att begränsa subventionen för ARB-preparat kan ge en besparing på hela 250 miljoner kronor årligen.

Samtliga ARB-läkemedel (angiotensin 2-receptorblockerare) och betablockerare får begränsad subvention. Det betyder att subventionen riktas till utvalda patientgrupper eller till särskilda användningsområden. För ARB gäller att de subventioneras endast för patienter som provat men inte kan använda ACE-hämmare eller som tillägg till ACE-hämmare. Det finns andra lika effektiva och väldokumenterade läkemedel som ARB till lägre pris. Priserna för ARB-preparat är alltför höga för att en generell behandling med dessa substanser ska vara kostnadseffektiv i jämförelse med likvärdiga läkemedel som

i vissa fall endast kostar en tiondel. Det finns däremot mindre grupper av patienter där behandling med ARB-läkemedel kan vara kostnadseffektiv också jämfört med behandlingsalternativ till lägre pris. När det gäller betablockerare vid behandling av högt blodtryck, är motivet till begränsad subvention att de inte är lika effektiva vid blodtrycksbehandling som de övriga stora läkemedelsgrupperna. Beslutet gäller enbart vid nyinsättning, det vill säga för de patienter som ska få läkemedel mot högt blodtryck för första gången.

För dessa sidor ansvarar LFN:

Läkemedelsförmånsnämnden, kontakt: Cecilia Hultin, Box 55, 171 11 Solna,
Telefon: +46 8 56 84 20 88, e-post: Cecilia.Hultin@lfn.se, www.lfn.se



Alla ARB-läkemedel får begränsad subvention

Begränsning: Subventioneras endast för patienter som provat men inte kan använda ACE-hämmare, eller som tillägg till ACE-hämmare.

Läkemedelsnamn	Substansnamn
Teveten, Teveten Comp	eprosartan
Aprovel, Coaprovel	irbesartan
Atacand, Atacand Plus	kandesartan
Cozaar, Cozaar Comp, Cozaar Comp Forte	losartan
Micardis, Micardis Plus	telmisartan
Diovan, Diovan Comp	valsartan
Exforge	valsartan och amlodipin

Alla betablockerare får begränsad subvention

Begränsning: För nyinsatt behandling av högt blodtryck subventioneras nedanstående bara om patienten först provat andra läkemedelsklasser.

Läkemedelsnamn	Substansnamn
Tenormin	atenolol
Emconcor	bisoprolol
Kredex	karvedilol
Seloken, Seloken Zoc	metoprolol
Viskén	pindolol
Inderal, Inderal Retard	propranolol
Logimax, Logimax Forte	metoprolol och felodipin

Begränsning: subventioneras endast för behandling av högt blodtryck hos gravida.

Läkemedelsnamn	Substansnamn
Trandate	labetalol

Läs mer på www.lfn.se. Det går också bra att rekvirera informationsmaterial om subventionsförändringarna. Skicka e-post till registrator@lfn.se

Beslut om läkemedel mot depression och höga blodfetter i höst

LFN är i slutskedet av att granska alla subventionerade antidepressiva läkemedel samt alla subventionerade läkemedel mot höga blodfetter. Resultatet av genomgångarna kommer att presenteras under senare delen av 2008.

När nuvarande lag om läkemedelssubvention började gälla år 2002, var det inte praktiskt möjligt att på en gång pröva om de drygt 2 000 läkemedel som då ingick i högkostnadsskyddet skulle vara subventionerade även enligt den nya lagen.

LFN går därför igenom alla subventionerade läkemedel för att pröva dem mot den nya lagstiftningen och besluta om de ska vara subventionerade. Läke-

medlen prövas sjukdomsområde för sjukdomsområde. Varje läkemedel prövas individuellt med resultat att det behåller eller förlorar sin subvention.

Läs mer om tidplanen för dessa och andra pågående genomgångar på www.lfn.se.

Gå in på Företag/Genomgången av läkemedels-sortimentet.

För dessa sidor ansvarar LFN:

Läkemedelsförmånsnämnden, kontakt: Cecilia Hultin, Box 55, 171 11 Solna,
Telefon: +46 8 56 84 20 88, e-post: Cecilia.Hultin@lfn.se, www.lfn.se

H₂-blockerare och Andapsin ut ur förmånen

H₂-blockerare och Andapsin mot magsyra-relaterade sjukdomar subventioneras inte längre från och med den 1 juni 2008. LFNs beslut har nu prövats i länsrätten.

I genomgången av läkemedel mot sjukdomar orsakade av magsyra från år 2006, beslutade LFN att läkemedlet Andapsin (sukralfat) samt gruppen H₂-blockerare inte längre skulle ingå i högkostnadsskyddet.

För Andapsin var motivet till LFNs beslut att läkemedlet är dyrare än andra som ger motsvarande medicinsk effekt. Företaget överklagade beslutet och länsrätten avgjorde ärendet. Företaget har inte överklagat länsrättens dom.

H₂-blockerare är äldre läkemedel, som främst används för mindre allvarliga tillstånd som orsakas av

magsyra. LFN har tidigare sagt att lindrigare former av halsbränna och sura uppstötningar ger upphov till så små livskvalitetsförluster att behandlingen inte ska subventioneras av samhället. För svårare former av besvär orsakade av magsyra finns effektivare läkemedel.

Några av de företag som säljer H₂-blockerare överklagade LFN:s beslut. De rättsliga processerna är nu avgjorda. Detta innebär att det inte finns några H₂-blockerare inom förmånen från och med den 1 juni 2008.

Bonviva mot benskörhet nekades subvention i länsrätten

Länsrätten avslår läkemedelsföretaget Roches överklagande av beslutet att inte låta läkemedlet Bonviva ingå i högkostnadsskyddet. Länsrätten går på samma linje som LFN.

Bonviva är en så kallad bisfosfonat som används för behandling av benskörhet.

Länsrätten slår fast att priset för Bonviva är högre än för andra liknande preparat inom högkostnadsskyddet. Samtidigt har företaget inte kunnat visa att Bonviva är mer effektivt än dessa preparat. Inte heller har företaget visat att doseringen en gång i månaden motiverar kostnaden för Bonviva. Därmed anser länsrätten att det höga priset för Bonviva inte är motiverat och avslår därför överklagandet.

LFN sade i december 2006 nej till Roches ansö-

kan om att inkludera Bonviva i högkostnadsskyddet. Företaget kunde inte visa att Bonviva har en bättre effekt än andra likvärdiga preparat. Samtidigt fanns det alternativ inom högkostnadsskyddet som hade ett pris som var 43 % lägre.

Myndighetens uppgift är att få ut så mycket hälsa som möjligt för de skattemedel som går till subvention av läkemedel. Eftersom det finns betydligt billigare likvärdiga alternativ till Bonviva inom högkostnadsskyddet ansåg LFN att priset för Bonviva var orimligt.

Metvix mot hudcancer beviljas subvention

LFN, har beslutat att Metvix ska ingå i högkostnadsskyddet. Krämen Metvix används för behandling av hudförändringar som hudcancer och förstadier till hudcancer.

Metvix används för att behandla aktinisk keratos och Bowens sjukdom samt basalcellscancer som är den vanligaste formen av hudcancer. Sjukdomarna behandlas bäst med kirurgi och frysbehandling, så kallad kryoterapi.

LFN bedömer att det behövs flera behandlingsalternativ för samma diagnos eftersom patienter reage-

rar olika på samma behandling. Metvix är ett kostnadseffektivt alternativ till kirurgi och kryoterapi med mindre risk för ärrbildning och pigmentförändringar. Detta kan vara viktigt för patienten eftersom de aktuella hudförändringarna ofta förekommer i ansiktet. Metvix finns i läkemedelsförmåner från och med den 13 maj 2008.

För dessa sidor ansvarar LFN:

Läkemedelsförmånsnämnden, kontakt: Cecilia Hultin, Box 55, 171 11 Solna,
Telefon: +46 8 56 84 20 88, e-post: Cecilia.Hultin@lfn.se, www.lfn.se

Snabbguide till LFNs beslut

Beviljas generell subvention

Metvix för behandling av hudförändringar som basalcellscancer, Bowens sjukdom och aktinisk keratos ingår i högkostnadsskyddet från och med den 13 maj. Läs mer ovan.

Retacrit används vid behandling av låg halt av röda blodkroppar på grund av kronisk njursjukdom eller på grund av andra njurproblem. Retacrit ingår i högkostnadsskyddet från och med den 16 april.

Prenumerera på nyheter via e-post om tandvård och läkemedel

Du kan prenumerera på nyheter om läkemedel och tandvård från LFN.

Gå in på www.lfn.se och välj Nyhetsbrev i vänstermarginalen. Välj prenumerera och du kommer att få nyheter från LFN till din e-postadress om de beslut vi fattar om tandvård.

Du kan sedan tidigare prenumerera på nyheter om läkemedel – du registrerar din prenumeration för läkemedel på samma ställe som för tandvårdsnyheter.

De nya läkemedelsförmånerna

– ett produktinriktat system med två subventionsmöjligheter.

- Generell subvention innebär att ett läkemedel är subventionerat för hela det godkända användningsområdet.
- Begränsad subvention innebär att ett läkemedel bara är subventionerat för ett visst användningsområde.

För dessa sidor ansvarar LFN:

Läkemedelsförmånsnämnden, kontakt: Cecilia Hultin, Box 55, 171 11 Solna,
Telefon: +46 8 56 84 20 88, e-post: Cecilia.Hultin@lfn.se, www.lfn.se

Rapportera läkemedelsbiverkningar och medicintekniska olyckor och tillbud!

Blanketter för rapportering av läkemedelsbiverkningar hos människa och djur, samt för medicintekniska olyckor och tillbud finns att ladda ner från Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se

Startsida - Läkemedelsverket / Medical Products Agency - Microsoft Internet Explorer provided by Läkemedelsverket

Arkiv Redigera Visa Favoriter Verktyg Hjälp

Bakåt Sök Favoriter

Adress http://www.lakemedelsverket.se/Tp/StartPage___3.aspx Gö till Länkar

LÄKEMEDELVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Startsida Anpassa Lättläst Webbkartor Kontakta oss

HÄLSO- & SJUKVÅRD
ALLMÄNHET
FÖRETAG

Om Läkemedelsverket
Lagar & regler
Arbeta hos oss
Pressrum

Välkommen till Läkemedelsverket

Läkemedelsverket har ansvar för godkännanden och kontroll av läkemedel, naturläkemedel och medicintekniska produkter. Vår uppgift är att se till att den enskilda patienten och hälso- och sjukvården får tillgång till säkra och effektiva produkter och att dessa används ändamålsenligt och kostnadseffektivt.

Läs mer om Läkemedelsverkets verksamhet:

- Läkemedel, medicinteknik, kosmetika, teknisk sprit m m

Undvik köpa läkemedel på Internet!

Det förekommer olaglig försäljning av läkemedel på Internet. Att köpa läkemedel på Internet är förenat med många risker.

Farmakovigilansdagen 2007

Biverkningsenheten vid Läkemedelsverket inbjuder till Farmakovigilanssymposium 2007.

- Farmakovigilansdagen 2007

NYHETER

- Nya funktioner på Läkemedelsverkets webbplats den 4 april 2007
- Mabthera och progressiv multifokal leukoencefalopati den 3 april 2007
- Kabergolin och pergolid - risk för skada på hjärtklaffarna den 30 mars 2007
- Referat från Läkemedelsriksdagen 2007 den 29 mars 2007
- Alla nyheter
- Prenumerera på nyheter

GENVÄGAR

- Godkännanden nr 11, 2007 (2007-04-02)
- Varningstriangeln försvinner

Om innehållet

Läkemedelsverket ger generella rekommendationer om läkemedel. Frågor som rör enskilda patienters behandling ska främst avgöras av ansvariga läkare

Rapportering av läkemedelsbiverkningar hos människa

Läkemedel för vilka alla misstänkta biverkningar skall rapporteras som inte står upptagna som ”vanliga” i FASS

Godkända 2005

Preparat

Avastin
Ritalin
Serdolect
Trileptal

Godkända 2006

Preparat

Acomplia
Avaglim
Baraclude
Bravelle
Byetta
Cardioxane/Savenc
Champix
Combigan
Cubicin
Duo Trav
Evoltra
Exjade
Ganfort
Gardasil
Glypressin
Kiovig
Macugen
Medicinsk luft
M-M-Rvaxpro

Myozyme
Naglazyme
Neupro
Nexavar
Niontix
Preatact
ProQuad

Remodulin
Rotarix
RotaTeq
Silgard

Sprycel
Strattera
Suboxone
Sutent
Thelin
Tygacil
Tysabri
Zimulti

Godkända 2007

Preparat

Aclasta

Aerinaze
Altargo
Aranesp/Nespo

Arlevert
Atriance
Atripla

Celsentri
Cervarix

Ciproxin

Circadin
Combivir

Copalia/Dafiro/Exforge/Imprida
Cubicin

Cyanokit
Daronrix
Diacomit
Ecalta (f.d. Anidulafungin)
Elaprase
Enviage
Eucreas (f.d. LMF237A)

Substans

Bevacizumab
Metylfenidat
Sertindol
Oxkarbazepin (Ny indik: barn från 1 månad)

Substans

Rimonabant
Glimepirid + rosiglitazon
Entekavir
Urofollitropin
Exenatid
Dexrazoxan
Vareniklin
Timolol + brimonidid
Daptomycin
Timolol + travoprost
Klofarabin
Deferasirox
Timolol + bimatoprost
Vaccin mot humant papillomvirus
Terlipressin
Humant immunglobulin
Pegaptanib
Medicinsk luft
Vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund
Alglukosidas alfa
Galsulfase
Rotigotin
Sorafenib
Dikväveoxid
Paratyroidhormon
Vaccin mot mässling, påssjuka, röda hund och vattkoppor
Trepstinil
Vaccin mot rotavirus
Vaccin mot rotavirus
Vaccin mot humant papillomvirus
Dasatinib
Atomoxetin
Buprenorfin + naloxon
Sunitinib
Sitaxentan
Tigecyklin
Natalizumab
Rimonabant

Substans

Zoledronsyra (Ny indik: osteoporos hos post-menopausala kvinnor med ökad risk för frakturer)
Pseudoefedrin + desloratadin
Retapamulin
Darbepoetin alfa (Ny indik: anemi hos barn yngre än 11 år med kronisk njursvikt)
Cinnarizin + dimenhydrinat
Nelarabin
Emtricitabin, tenofoviridisoproxil och efavirenz
Maravirok
Vaccin mot humant papillomvirus (typ 16, 18)
Ciprofloxacin (Ny indik: Barn från 1-17 år)
Melatonin
Zidovudin + lamivudin (Ny indik: tidigare begränsning i ålder på barnsidan.)
Amlodipin + valsartan
Daptomycin (Ny indik: högersidig infektiös endokardit orsakad av *Staphylococcus aureus*.)
Hydroxokobalamin
Vaccin mot influensa
Stiripentol
Anidulafungin
Idursulfas
Aliskiren
Metformin + pioglitazintin

Focetria
Galvus
Gliolan
Glustin

Increlex
Inovelon
Invega
Isentress
Januvia
Lucentis
Mircera
Movprep
Mydriaser
Nalbufin Orpha-Devet
Nevanac
Nexavar
Optafu (f.d. FCC Vaccin)
Optimark
Orencia
Pergoveris
Pioglitazon/metformin
Takeda
Prezista
Prolastina
Rapydan
Rasilez
Remicade

Revlimid
Riamet

Riprazo
Sebivo
Siklos
Soliris
Sprimeo
Tandemact
Tasigna
Tekturna
Tesavel (f.d. Ozevia)
Torisel
Toviaz
Vectibix (f.d. Panitumumab-Amgen)
Xelevia
Yondelis

Godkända till och med 1 mars 2008

Preparat

Avamys
Epiduo
Humira

Ivemend (f.d. Fosaprepitant MSD)
Nobilis Influenza H5N6
Osvaren
Pletal
Tactuo (Efazel)

Vaccin mot influensa
Vildagliptin
Aminolevulinsyra
Pioglitazon (Ny indik: kombinationsbehandling med insulin vid typ 2-diabetes)
Mekasermin
Rufinamid
Paliperidon
Raltegravir
Sitagliptin
Ranibizumab
Metoxi-polyetylen glykolepoetin beta
Osmotiskt aktiva medel
Tropikamid + fenylefrinhydroklorid
Nalbufin
Nepafenak
Sorafenib (Ny indik: levercancer.)
Vaccin mot influensa
Gadoversetamid
Abatacept
Follitropin alfa + lutropin alfa

Metformin + pioglitazon
Darunavir
Alfa-1-antitrypsin
Lidokain + tetrakain
Aliskiren
Infliximab (Ny indik: Crohns sjukdom hos barn)
Lenalidomid
Artemeter + lumefantrin (Ny indik: vuxna, barn och spädbarn som väger 5 kg eller mer)
Aliskiren
Telbivudin
Hydroxikarbamid
Ekulizumab
Aliskiren
Glimepirid + pioglitazon
Nilotinib
Aliskiren
Sitagliptin
Temsirolimus
Fesoterodin
Panitumumab
Sitagliptin
Trabectedin

Substans

Flutikasonfuroat
Adapalen + bensoylperoxid
Adalimumab (Ny indik: Crohns sjukdom)
Fosaprepitant
Aviart influensavaccin
Kalciumacetat + magnesiumkarbonat
Cilostazol
Adapalen + bensoylperoxid

OBS! Alla preparat marknadsförs inte i Sverige.

Hur rapporterar man?

Rapportering till Läkemedelsverket bör ske på särskild blankett.

Enklast kan rapportering ske genom att:

- blanketthuvudet på blanketten ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris + annan relevant information.

Adresskällor: LV:s adressregister samt

Cegedim AB

HAR DU ÄNDRAT ADRESS?

Är adressen fel ber vi dig klippa ur etiketten med den gamla adressen och skicka den tillsammans med din nya adress till Läkemedelsverket, Informationsskriften, Box 26, 751 03 Uppsala eller skicka e-post till tidningsredaktion@mpa.se