

# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

■ På svenska | Översättning Mats Forsskåhl

<b>Ledare</b>	24	EU-tåget rullar <i>Hannes Wahlroos</i>
	25	Läkemedelsterapi mot ADHD och biverkningar <i>Arja Voutilainen</i>
<b>Om biverkningar</b>	30	Biverkningsanmälningar gjorda av apotekspersonal <i>Tiina Karonen   Leena Sommarberg   Marja Forsell</i>
<b>Växtbaserade läkemedel</b>	33	Monografier över växtbaserade läkemedel – vad handlar det om? <i>Sari Koski</i>
<b>Medicintekniska produkter</b>	36 36	System för risksituationer i anknytning till utrustning En ny publikation
<b>Läkemedel för djur</b>	37	Användarsäkerheten hos läkemedel för djur <i>Tita-Maria Muhonen</i>

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets web-sidor  
<http://www.nam.fi/svenska/publikationer/tabu/index.html>

■ In English | Translation Mervi Moisander

<b>Editorial</b>	40	The EU train keeps on going <i>Hannes Wahlroos</i>
	41	ADHD medication and adverse drug reaction <i>Arja Voutilainen</i>
<b>ADR News</b>	46	ADRs reported by pharmacists in Finland <i>Tiina Karonen   Leena Sommarberg   Marja Forsell</i>

Read TABU also on the web  
<http://www.nam.fi/english/publications/tabu/index.html>

## EU-tåget rullar

Europeiska unionen beskylls ofta för hemlighetsmakeri och för att ärenden bereds på ett odemokratiskt sätt, där den kommande utvecklingen styrs av lobbyister. I beredningen av EU:s läkemedelspolitik pågår emellertid för tillfället ett öppet skede och olika aktörer har redan haft möjlighet att aktivt påverka processen.

Europeiska kommissionen bereder en kommuniké om framtiden inom den gemensamma marknaden för humanläkemedel. Alla intressentgrupper hade förra hösten tillfälle att kommentera kommissionens introduktion inklusive dess frågor. Totalt gavs 104 utlåtanden och de har publicerats på kommissionens webbplats<sup>1</sup>. Under den närmaste tiden publiceras också en sammanfattning av ställningstagandena, varefter vi ännu i år kan vänta oss ett meddelande från kommissionen till parlamentet och ministerrådet. Efter att dessa instanser har gett sina reaktioner är det motiverat att från kommissionen vänta lagstiftningsförslag som drar upp riktlinjerna för EU:s läkemedelspolitik långt in på nästa årtionde. Beredningen av denna politik innebär en process på flera år.

Utgångspunkterna för beredningen av EU:s kommande läkemedelspolitik är denna gång sektorns globalisering, att den inre marknaden ska fortsätta fungera friktionsfritt i ett växande Europa samt framstegen inom vetenskap och teknik. Som nyckelfrågor presenteras sex temaområden bland vilka nya teman är att stoppa läkemedelsförfalskningarna samt större transparens och harmonisering i prissättnings- och ersättningssystemen för läkemedel.

För den som vill veta mera och lära sig om skillnaderna mellan olika intressentgruppers och medlemsländers prioriteringar inom EU:s läkemedelspolitik lönar det sig att läsa de publicerade ställningstagandena. Även om Finland inte utnyttjade höstens möjlighet att påverka (största delen av medlemsländerna gav inte något utlåtande), borde de aktörer som deltar i den kommande politiska processen redan nu stifta bekantskap med de aktivaste påverkarnas utgångspositioner.

Kampen mot läkemedelsförfalskning förefaller erhålla det mest reservationslösa stödet. Strävandena

att liberalisera läkemedelshandeln och -distributionen kommer säkert att dryftas noga i detta sammanhang.

Utlåtandena från läkemedelsindustrins europeiska organisationer är grundliga men till sitt innehåll oenhetliga, splittrade enligt de olika industrigruppernas intressen. Industrin som producerar egenvårdsläkemedel poängterar en lindrigare reglering. Den forskningsintensiva läkemedelsindustrin lägger vikt vid bl.a. skyddet för innovationer, prissättnings- och ersättningssystemens nationella karaktär, och den vill förhindra transnationella utvärderingar av läkemedels relativa effektivitet. Den generiska läkemedelsindustrin vill att EU ökar användningen av generiska läkemedel i Europa. Utlåtandena innehåller rikligt med nyttig information om läkemedelsmarknaden i Europa.

De europeiska läkar- och apotekarorganisationerna läkemedelsgrossisterna och olika konsumentorganisationerna har också gett sina utlåtanden, liksom den namnkunniga brittiska läkarorganisationen BMA. I dessa utlåtanden vidgas läkemedelspolitikens innehåll märkbart jämfört med läkemedelsindustrins perspektiv. Anmärkningsvärt är också att såväl den professionella hälsovårdspersonalen som konsumenterna förhåller sig mycket kritiskt till läkemedelsindustrin som förmedlare av läkemedelsinformation till konsumenterna.

Medlemsstater där läkemedelsindustrin är en betydande affärssektor har inte underlåtit att utnyttja sin möjlighet att påverka. I utlåtandena finner man allmänt att en harmonisering av prissättnings- och ersättningssystemen för läkemedel samt utvärderingen av läkemedels relativa effektivitet är viktiga mål. Dessa frågor anses dock falla under medlemstaternas jurisdiktion.

En gammal sanning om inflytande inom EU lyder att man når bästa resultat genom grundligt påverkningsarbete i beredningens inledande skede. Många har redan lärt sig tillämpa detta.

<sup>1</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacom-  
munication/pubconsult.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacom-<br/>munication/pubconsult.htm)

Arja Voutilainen  
Barnneurolog  
HUCS Barnkliniken

## Läkemedelsterapi mot ADHD och biverkningar

*Hyperaktivitetssyndrom med uppmärksamhetsstörning (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) är en allmän störning som försämrar funktionsförmågan. Huvudsymtomen är svag koncentrationsförmåga, hyperaktivitet och impulsivitet. ADHD är en av de viktigaste störningarna i utvecklingen, både för att den är så vanlig och på grund av dess prognos. Prevalensen för ADHD är i internationella och finländska studier 4–8 %. Särskilt i kombination med beteendestörningar och utan ända målsenlig behandling kan den väsentligt höja risken för psykiska sjukdomar, missbruk och kriminalitet.*

En gängse vård-rekommendation för behandling av ADHD hos barn och unga har getts hösten 2007 (1). En expertgrupp tillsatt av barnpsykiatriska och barnneurologiska föreningen i Finland samt Läkarsällskapet Duodecim rekommenderar att ADHD hos barn under skolåldern och ADHD med lindriga symtom hos barn i skolåldern i första hand behandlas med läkemedelsfria terapiformer. Vid svåra symtom kombineras de med läkemedelsterapi, om tillräcklig effekt inte nås med andra behandlingsmetoder. Försök med läkemedel är befogade om ADHD-symtomen ger upphov till betydande svårigheter inom något av livets områden, exempelvis inom familjen, i skolan eller i relationerna till kamraterna. Vid svåra problem kan behandlingen efter rådgivning och handledning direkt inledas med läkemedelsterapi kombinerad med psykosociala terapier.

### Läkemedelsterapi mot ADHD

Läkemedelsterapi mot ADHD bygger på klar evidens. Effekten hos stimulantia, metylfenidat och

dextroamfetamin mot ouppmärksamhets-, hyperaktivitets- och impulsivitetssymtom har visats i flera kontrollerade studier, i systematiska översikter och metaanalyser. Atomoxetin har också i kontrollerade studier visats vara effektivt mot huvudsymtomen på ADHD. Vid behandlingen av ADHD används också läkemedel som inte i Finland har ADHD som indikation. De tas inte upp i detta sammanhang.

De första behandlingarna med stimulantia i Finland genomfördes på 1960-talet som behandling av svåra MBD-fall, på Barnkliniken vid HUCS. Av de nordiska länderna har Norge den längsta historien av läkemedelsbehandling av ADHD. Där behandlades i fjol cirka en procent av alla yngre än 16 år med läkemedel mot ADHD. Andelen är tre gånger högre än i Finland. Användningen av läkemedel ökar fortsättningsvis i Norge med cirka tio procent per år (2), liksom i Nordamerika där fem procent av de minderåriga redan behandlas med läkemedel mot ADHD.

Även i Finland har läkeme-

delsbehandling av ADHD för barn snabbt blivit vanligare. År 1999 var det totala antalet patienter 274. År 2005 behandlades 4 343 personer i Finland med metylfenidat eller amfetamin, av dem var 2 748 yngre än 17 år. Totalt fick 4 703 personer i Finland år 2005 läkemedel ur gruppen centralt verkande sympatomimetika, av dem 175 atomoxetin och 185 modafinil. I den åldersgrupp där läkemedelsbehandling var vanligast, 7–14-åringarna, fick år 2005 i genomsnitt 1 barn av 200 läkemedelsbehandling (oftast långverkande metylfenidat), det vill säga färre än vart tionde ADHD-barn (3).

I fråga om stimulantias effekt och biverkningar finns det inga klara skillnader mellan kort- och långverkande preparat. Med läkemedel som tas en gång per dag är patientmedverkan i regel bättre och risken för att stimulantia ska missbrukas mindre än med kortverkande preparat. Vanliga kända biverkningar är aptitlöshet, sömnsvärigheter, huvudvärk och magsmärtor; även svindel och trötthet är möjliga. Stimulantia kan ibland provocera

tic-symtom och epilepsianfall hos personer med predisposition för sådana. Vid biverkningar räcker det i regel med att byta läkemedlet mot ett annat med fördelaktigare verkningstid eller med att justera läkemedelsdosen eller tidpunkten då läkemedlet tas. Vidare kan man beakta tidpunkterna för måltider och stöda insomnandet, även med melatoninbehandling. Endast sällan måste behandlingen avbrytas helt och även i sådana fall är det att rekommendera att man först provar något annat verksamt ämne, liksom i fall då tillräckligt terapivar inte nås.

Atomoxetin, en specifik noradrenalinåterupptagshämmare, har först kring millennieskiftet utvecklats för behandling av ADHD. Därför har också nya biverkningar uppdagats under de senaste åren, då användningen av läkemedlet har ökat. Vanliga biverkningar av atomoxetin som används som kontinuerlig läkemedelsterapi är särskilt i början av terapin aptitlöshet, symtom i matspjälkningskanalen och trötthet. Atomoxetin förvärrar inte tics och medför ingen risk för missbruk. Hos epilepsipatienter kan läkemedlet provocera anfall. Levertoxicitet kan förekomma som en mycket ovanlig biverkning. Behandlingen bör sättas ut om patienten uppvisar gulhet eller i laboratorieprov störningar i leverfunktionen. I dylika fall bör behandlingen inte heller sättas in på nytt. Atomoxetin kan öka benägenheten för aggressivitet och suicidalitet. Förlängd QT-tid har rapporterats.

### Påverkan på tillväxten

Läkemedelsbehandlingen är ofta till en början förknippad med viktnedgång, som senare kan utjämnas. Trots åtskilliga studier är det oklart hur behandling med stimulantia påverkar långdtill-

växten. En översiktsartikel behandlar 21 undersökningar av barns tillväxt under metylfenidat- eller dextroamfetaminbehandling eller efter behandling (4). I nio undersökningar konstaterades statistiskt signifikant bromsad långdtillväxt, medan motsvarande inte observerades i tolv undersökningar. I två undersökningar ökade tillväxten efter att läkemedelsbehandlingen hade satts ut. Forskarna beräknade att den sannolika tillväxtretardationen under stimulantia-behandling kan vara till och med 1 cm per år. Även om bromsad tillväxt i samband med stimulantia-behandling i allmänhet anses betydelselös jämfört med den nytta läkemedlet medför bör tillväxttakten regelbundet följas upp under såväl stimulantia- som atomoxetinbehandling. Särskilt viktigt är det då det gäller småbarn, småvuxna barn och vid höga stimulantia-doser.

### Långtids behandling

Nytan med ADHD-läkemedlen kan observeras under behandlingen och läkemedlen förefaller inte förlora effekt då behandlingen förlängs. Cirka en tredjedel av dem som inleder en behandling fortsätter med den i minst två år, och över 15 procent i mer än fem år (5). De längsta kontrollerade studierna har sträckt sig över mindre än två år och uppföljningsundersökningarna i tre till fem år, så kunskapen om nytta och risker vid långvarig användning är knapphändig. Det har påvisats att prestationsförmågan förbättras så länge läkemedelsbehandlingen pågår och att behandlingen höjer livskvaliteten, men man har inte kunnat påvisa några bestående förändringar i beteendet vid inläring.

Bristerna i långtidsuppföljningarna har redan tidigare väckt oro för eventuella biverkningar

vid kronisk behandling. Att behandlingen blivit vanligare och användningen ökat bland vuxna har särskilt i Nordamerika gett upphov till misstankar om eventuella allvarliga kardiovaskulära biverkningar av ADHD-läkemedlen. Uppgifterna om frekvensen psykiska reaktioner i studier av långverkande metylfenidat har skapat oro över ADHD-läkemedlens psykiatriska biverkningar. Som en följd av detta har FDA rentav övervägt att infoga en allvarlig varning (sk. *black box warning*) för kardiovaskulära och psykiska risker på ADHD-läkemedelsförpackningarna. Efter noggrann utvärdering drogs emellertid varningen tillbaka, men en rekommendation utfärdades om att komplettera förpackningarna med uppgifter om möjliga kardiovaskulära och psykiatriska risker.

### Kardiovaskulära biverkningar av ADHD-läkemedel

De flesta ADHD-läkemedlen är sympatomimetika som även stimulerar det kardiovaskulära systemet. Höjd puls och förhöjt blodtryck är vanliga under behandlingen. Förändringarna är emellertid lindriga, i allmänhet övergående, beroende av dos och kliniskt sett av ringa betydelse jämfört med den nytta läkemedelsbehandlingen medför. Puls och blodtryck måste emellertid följas upp under behandlingens gång.

FDA har låtit utföra en utredning över plötsliga dödsfall under pågående behandling med ADHD-läkemedel (kortverkande och långverkande amfetamin, dextroamfetamin, metylfenidat och atomoxetin) som anmälts till biverkningsregistret under perioden 1.1.1992–28.2.2005 (6). I analysen har inkluderats alla de dödsfall som inte har förorsakats av överdosering i samband med

läkemedelsterapi, läkemedelsmissbruk, eller annan uppenbar orsak eller läkemedelsbehandling. Omfattningen på läkemedelsanvändningen har bedömts utifrån recept och läkemedel som expedierats på apoteken, separat för personer yngre än 18 år och personer som fyllt 18.

Bland under 18-åringarna hade totalt 14 fall av plötslig död under användning av amfetaminpreparat anmälts (0,3/100 000 patientår). Av dessa var 13 förknippade med långverkande amfetamin-dextroamfetaminbehandling. Patienternas ålder varierade mellan sju och 16 år. Tiden under vilken läkemedlet använts varierade mellan en dag och åtta år. I tre dödsfall hade patienten använt flera olika läkemedel. I sex fall konstaterades vid obduktion strukturella kardiovaskulära avvikelser. Dödsfallen ledde till att amfetamin-dextroamfetaminpreparaten förbjöds i Kanada i februari 2005. Efter ytterligare utredningar återinfördes preparaten på marknaden i augusti samma år. I anvisningarna finns varningar för användning för personer med hjärtfel, och till dessa fogades en stark varning om missbruk som kan leda till plötslig död.

Totalt 11 fall av plötslig död under användning av metylfenidat hade anmälts bland under 18-åringar (0,2/100 000 patientår). Sju av dessa inträffade under användning av kortverkande och fyra under användning av långverkande metylfenidat, dosvariationen var 18–60 mg/dygn. Patienterna var 9–15 år gamla och hade använt läkemedlet i mellan två månader och tio år. Fem barn hade haft minst en annan läkemedelsbehandling, ett barn hela fem. Hos sex barn observerades strukturella kardiovaskulära avvikelser vid obduktion. Inte ett enda dödsfall förefaller vara direkt eller uteslutande förknippat med

metylfenidat.

Antalet anmälda dödsfall under användning av atomoxetin bland under 18-åringarna var tre (0,5/100 000 patientår). Patienternas ålder varierade mellan 2,5 och 12 år, läkemedelsbehandlingens längd från sex veckor till fyra månader. I inget av fallen konstaterades strukturella kardiovaskulära avvikelser. Hos den yngsta av



patienterna hade också en annan läkemedelsbehandling anmälts, och vid obduktion konstaterades halten av detta läkemedel vara toxisk.

Risken för plötslig död bland alla 1–20-åringar har i undersökningar visats vara 1,3–4,6 dödsfall per 100 000 levnadsår. Antalet plötsliga dödsfall under användning av ADHD-läkemedel har varit lägre än väntat med tanke på den allmänna risken för plötslig död bland barn och unga. Det finns inga uppgifter om den uppskattade, allmänna mortaliteten bland barn och unga med hjärtfel, vilken sannolikt är högre än den allmänna risken. Å andra sidan finns det inte heller säker kunskap om hur stor den andel av de allvarliga biverkningsfallen

är som anmäls till biverkningsregistret. Det har framlagts uppskattningar om att bara 1–10 procent av de allvarliga biverkningarna anmäls till FDA (7).

Barn som har ett strukturellt fel i hjärtat, kardiomyopati eller rytmstörningar kan lida större risk för biverkningar på hjärtat eller för plötslig död. Hos dessa barn måste det kardiovaskulära

tillståndet följas upp så noggrant som möjligt under läkemedelsbehandlingen mot ADHD, och det finländska gängse vård-programmet rekommenderar inte sådan behandling utan samarbete med barnets kardiolog.

Hos friska barn anses läkemedlen inte förorsaka någon särskild kardiovaskulär risk. Innan man provar läkemedlen är det dock skäl att utreda eventuella hjärtsymtom, såsom svimnings- och medvetslöshetsfall, palpitation, bröstsmärta, tunga fysiska hobbyer som höjer pulsen, användningen av andra sympatometika samt familjens anamnes för plötslig död, hjärtrelaterad död och rytmstörningar. Hjärtundersökningar (EKG, ekokardiografi, kardiologisk konsulta-

tion) behövs inte om patienten har ett friskt och symtomfritt hjärta, det kliniska tillståndet är normalt (tillväxtdata, hjärtauskultation, pulsfrekvens och blodtryck) och anamnesen inte visar på några riskfaktorer.

Möjligheten för kardiovaskulära biverkningar har diskuterats i NEJM 6.4.2006 (7–9). I tidskriften *Pediatrics* finns en artikel om hur läkaren bör handla i denna fråga (10). Nyligen har det publicerats en retrospektiv studie där det bland 55 384 personer i åldern 3–20 år med diagnostiserad ADHD (124 932 levnadsår) inte under den tid stimulantia användes (42 612 år) förekom några hjärtrelaterade dödsfall. Under de år stimulantia användes, bland dem som tidigare använt stimulantia (35 671 år) och bland dem som aldrig använt stimulantia (46 649 år) förekom lika mycket hjärtsymtom som ledde till sjukhusbesök. 1 091 personer behövde akut första hjälp på grund av något hjärtsymtom, svimning, dysrytmi, takykardi eller palpitation eller förhöjt blodtryck. Användningen av stimulantia var förknippad med en 20 % förhöjd risk för jourbesök, jämfört med dem som inte använde stimulantia. (5).

### Psykiska biverkningar av ADHD-läkemedel

FDA har utfört en utredning över psykiska biverkningar av ADHD-läkemedel som observerats i kliniska prövningar och biverkningsuppföljningar under perioden 1.1.2000–30.6.2005.

Rct-studierna (randomiserade, kontrollerade, kliniska prövningar) omfattade totalt 425 placebo-år hos 3 990 patienter. För de undersökta ADHD-läkemedlen omfattade rct-studierna 770 (N = 4 846) och de öppna kliniska prövningarna 8 001 (N = 13 712) patientår. Många av de kliniska prövningarna var kortvari-

ga och i en del inkluderades patienter som man visste hade nytta av läkemedlet, vilket begränsar de kliniska prövningarnas betydelse i bedömningen av läkemedelssäkerheten. Samplen var små, behandlingarna korta, antalet incidenter var lågt och anmälingarnas tillförlitlighet (uniformitet, klassificering av biverkningarna) kunde inte garanteras under prövningens gång.

Under placebobehandlingen observerades inga psykos- eller manisymtom. Under den aktiva ADHD-läkemedelsbehandlingen konstaterades i rct-studier för olika läkemedel 0–2,8 psykos- eller manifall per 100 patientår. I de öppna kliniska prövningarna förekom lika många fall av psykos- eller manisymtom med metylfenidat, atomoxetin, modafinil och amfetamin-dextroamfetamin; 0,2–0,3 % av patienterna.

I alla rct-studier förekom under placebobehandlingen 0,9 fall av suicidalitet per 100 patientår. Under atomoxetinbehandling förekom i rct-studierna 1,5 fall av suicidalitet per 100 patientår och i de öppna undersökningarna 0,9 fall. Förekomsten av självmordstankar i samband med användning av atomoxetin är enligt läkemedelstillverkaren Eli Lillys egna prövningar klart vanligare (0,4 % av patienterna,  $p < 0,01$ ) än i placebo-gruppen; inga självmord förekom.

Under placebobehandlingen observerades 7,1 fall av aggressivitet per 100 patientår. Under modafinilbehandlingen minskade aggressionerna. Enligt läkemedelstillverkaren Eli Lillys egen analys förekom aggressivitet i de kliniska prövningarna under 1,6 % av atomoxetinbehandlingarna (N = 1 308), 1,1 % av placebo-behandlingarna (N = 806) och 0,8 % av metylfenidatbehandlingarna (N = 472).

Antalet biverkningsanmälningar om fall av psykos, mani,

suicidalitet och aggression efter lanseringen på marknaden var högt, i allmänhet var symtomen lindriga och övergående. Det finns också flera fallbeskrivningar av psykos.

Vid analysen av biverkningsanmälingarna hittades inga predisponerande riskfaktorer för psykiska biverkningar. Förpackningarna ska förses med nya anvisningar för patient och läkare. Utöver varningen om att tidigare psykos och manier kan förvärras bör också varningar om risken för psykos eller mani hos andra patienter inkluderas. Läkemedelsbehandlingen kan ge upphov till syn-, känsel- eller hörselhallucinationer. Atomoxetinförpackningarna är redan försedda med varningar för suicidalitet. Barnen bör under behandlingens gång följas upp för psykiatriska biverkningar och föräldrarna ska ges instruktioner att kontakta läkare om deras barn uppvisar oväntade beteendeförändringar under behandlingens gång. Många av de psykiatriska biverkningarna av läkemedlet går över av sig själv på ett par dagar efter att läkemedlet har satts ut, vilket man alltid åtminstone tillfälligt bör göra. Aggression kan vara ett symptom på ADHD, läkemedlet kan lindra aggression. Om ny aggression observeras eller tidigare aggression kraftigt förvärras bör läkemedelsbehandlingen sättas ut. Artiklar om anvisningarna finns på FDA:s webbplats (11, 12) och i tidskriften *Am J Psychiatry* (13).

### Läkemedelsbehandling mot ADHD hos barn och unga

Läkemedelsbehandlingen kan inledas av en barnläkare eller -neurolog, barn- eller ungdomspsykiater eller annan läkare som är insatt i barns och ungas psykiska och fysiska utveckling och behandlingen av ADHD. Familjen och barnet bör ges tillräcklig

information om läkemedelsbehandlingen och dess mål. Läkemedelsbehandlingen bör vara konsekvent, uppföljningen systematisk och särskilt i början tillräckligt frekvent. Den fortsatta behandlingen kan även ombesörjas av en läkare inom primärvården (1).

Vid valet av läkemedel bör man beakta hur symtomen uppträder i olika situationer och vid olika tider på dygnet samt eventuella samtida problem. Innan läkemedlet skrivs ut måste man studera de befintliga läkemedels-specifika anvisningarna om kontraindikationer och biverkningar. Valet av läkemedel påverkas av eventuella andra, samtidiga sjukdomar (andra psykiska symtom, tics, Tourettes syndrom, epilepsi, sömnstörning), upplevda biverkningar, patientmedverkan, risken för missbruk, barnets eller familjens önskemål samt priset. Då läkemedelsbehandlingen inleds avtalar man om vilka förändringar i symtom och funktioner som ska följas upp. Behandlingen inleds alltid med låg dos. Stimulantiadosen höjs exempelvis veckovis medan terapivaret och eventuella biverkningar följs upp. Under den fas då dosen justeras håller man varje vecka kontakt med den behandlande läkaren och beslut om att fortsätta behandlingen fattas på mottagningsbesök inom två-tre månader. Målet för läkemedelsbehandlingen är tillräcklig effekt utan betydande biverkningar.

Läkemedelsbehandlingen av ADHD bör vara konsekvent och uppföljningen systematisk, liksom vid all läkemedelsterapi. Patientmedverkan kan förbättras om man tryggar behandlingens kontinuitet, exempelvis genom uppföljning med 3–6 månaders intervall. Under läkemedelsbehandlingen gång bör man följa effekten och eventuella biverkningar samt symtom på samtidiga sjukdomar, vilka bedöms med hjälp av fråge-

formulär samt regelbundna kliniska undersökningar och intervjuer. På uppföljningsbesök bedöms situationen som helhet likaså behovet av fortsatt läkemedelsbehandling.

För en del fortsätter behovet av läkemedelsbehandling upp i vuxen ålder, hos andra kan läkemedelsbehandlingen avslutas i och med att symtomen lindras och nya färdigheter lärs in. Hos en tredjedel av patienterna räcker den genomsnittliga läkemedelsbehandlingen över två år. Då man överväger att avsluta behandlingen vid ett stabiliserat tillstånd kan man exempelvis ta en paus i behandlingen, bedöma symtomen och de olägenheter de förorsakar hemma, i skolan och i andra situationer (med hjälp av blankletter och klinisk bedömning). Läkemedelsbehandlingen kan avslutas då symtomen inte medför nämnvärda olägenheter. Övriga vårdformer lönar det sig i allmänhet att fortsätta med.

Då läkemedelsbehandlingen planeras bör man alltid beakta också de eventuella riskerna, som man måste känna till och vars betydelse måste jämföras med den nytta läkemedelsbehandlingen ger. I fråga om ADHD finns det klar evidens för nyttan, utom mot de aktuella symtomen också bland annat för att minska riskerna för missbruk och olyckor. Gångse vård-anvisningarna gör det enklare för klinikern att planera och genomföra övergripande behandlingar. Nya läkemedelsformer är på väg. Missbruksrisken minskar exempelvis då transdermalt metylfenidat och lisdexamfetamin, ett förstadium till dextroamfetamin som sönderfaller i tarmen, som redan godkänts av FDA, tas i bruk.

## Litteratur

1. Lasten ja nuorten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoito Käypä hoito -suositus (på finska) Duodecim 2007; 123(24):3042–58.
2. Wannag Ebba, 32<sup>nd</sup> Nordic Neuro-Pediatric Congress June 8th, 2007.
3. Lundström B, Voutilainen A, Sourander A. Keskushermostostimulanttien käyttö Suomessa. (På finska). Suom Lääkäril. 2006; 49–50:5184–5189.
4. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. Arch Dis Child 2005;90:801–6.
5. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J ym. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2007;120; e1494–e1501.
6. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b\\_17\\_01\\_safetyreview.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_17_01_safetyreview.pdf)
7. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med 2006;354: 1445–1448.
8. Anders and Sharfstein. (Kommentar). N Engl J Med 2006;354:1445–1448.
9. Rappley ym. (Kommentar) N Engl J Med 2006;354:1445–1448.
10. Wilens TE. Stimulants and sudden death: what is a physician to do? Pediatrics 2006;118:1215–1219.
11. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b\\_10\\_01\\_Mosholder.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_10_01_Mosholder.pdf)
12. [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b\\_11\\_01\\_AdverseEvents.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_11_01_AdverseEvents.pdf)
13. Ross R. Psychotic and manic-like symptoms during treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2006;163:1149–1152.



Tiina Karonen  
Överläkare  
Läkemedelsverket

Leena Sommarberg  
Forskare  
Läkemedelsverket

Marja Forsell  
Kordinator om läkemedelssäkerhet  
Läkemedelsverket

## Biverkningsanmälningar gjorda av apotekspersonal

I samband med reformen av läkemedelslagen 2005 fick också de som expedierar läkemedel, farmaceuter och provisorer, anvisningar om att anmäla läkemedelsbiverkningar till myndigheterna. De tidigare anvisningarna gällde bara hälsovårdspersonal som forskriver läkemedel: läkare och tandläkare. Enstaka anmälningar hade ändå kommit in från farmaceuter och provisorer redan före lagreformen. I föreliggande rapport behandlas biverkningsanmälningar inskickade av apotekspersonal till Läkemedelsverkets biverkningsregister under åren 2002-2007. Under den granskade perioden kom det in totalt 141 biverkningsanmälningar från farmaceuter och provisorer (tabell 1). Av dessa klassificerades 57 som allvarliga. Anmälningar om biverkningar med letal utgång förekom inte. Anmälningar om biverkningar av vaccin ingår inte i den här rapporten.

Mest biverkningsanmälningar kom in om antimikrobika (12 st.), antiinflammatoriska analgetika (10 st.), astmaläkemedel (10 st.) samt antiepileptika och statiner (sex var). I de flesta fallen anmäldes olika blandade symtom, t.ex. huvudvärk och hudsymtom. Den mest anmälda enskilda biverkningen är eksem (tabell 2). Generellt sett handlar mer än hälften av biverkningsanmälningarna om så kallade kända biverkningar. Det innebär att de redan finns omnämnda i avsnittet om biverkningar i produktresumén över vederbörande läkemedel. Om nya läkemedel, som funnits på marknaden kortare tid än två år, kom det inte in en enda anmälan.

### Medicinteknisk utrustning

Apotekspersonalen gjorde sexton (16) anmälningar till biverkningsregistret om problem med medicinteknisk utrustning och biverkningar som uppstod vid användning av sådan. Exempelvis anmäldes fyra fall som gällde användning av adrenalininjektionssprutor, där den automatiska injektionsmekanismen inte hade fungerat normalt. Utöver funktionsproblemen innehöll anmälningarna uppgifter om bristande effekt, fördröjt terapivar eller allergiska reaktioner. Från andra källor än apotekspersonalen har det bara kommit in en anmälan som också handlar om bristfälligt fungerande utrustning. Om insulinpennor och -pumpar kom det in fyra (4) anmälningar och om astmainhalatorer sex (6). I samband med funktionsstörningar hos insulinpennor och -pumpar rapporterades växlande blodsockernivå, hyperglykemi, hypoglykemi och i ett fall medvetslöshet till följd av låg blodsockernivå. På motsvarande sätt rapporterades det i samband med funktionsbrister hos inhalatorer bl.a. om förvärrade astmasymtom, avsaknad av effekt och andnöd men också om huvudvärk, hjärtklappning och irritation i mun eller andningsvägar. De flesta problemen torde bero på felaktig användning av mekaniska apparater eller på bristfälliga användarinstruktioner eller -handledning. Tabell 3 ger detaljerade beskrivningar av de enskilda fall som beskrivs i dessa biverkningsanmälningar.

Tabell 1. Biverkningsanmälningar insända av farmaceuter och provisorer, årsvis.

År	Antal
2002	2
2003	0
2004	1
2005	9*
2006	59
2007	70

\* Den nya läkemedelslagen i kraft 7.11.2005.

Tabell 2. Mest anmälda enskilda biverkningar. En anmälan kan innehålla mer än en biverkning.

Biverkning	Antal
Eksem	15
Bristfällig effekt hos läkemedlet	11
Funktionsfel i utrustning	10
Huvudvärk	9
Rodnande hud	7
Svindel	6
Klåda	6
Illamående	6
Andnöd	5
Krämp i benen	5
Svullnad i benen och armarna	5
Reklamation om produktfel	5

Tabell 3. Exempel på fall som har att göra med biverkningsanmälningar om medicintekniska utrustning.

<u>Patient och läkemedel</u>	<u>Beskrivning av biverkningen</u>
1) 83-årig man <b>Durogesic depotplåster</b>	<i>Patienten fick två gånger med ett dygns mellanrum ett smärtlindrande plåster på grund av att det tidigare plåstret lossnade. Smärtan blev värre och patienten togs in på sjukhus p.g.a. den. Omkring en vecka senare märkte patienten på sjukhuset att plåstret igen hade lossnat och låg i sängen. En sjukskötare hade fäst det sista plåstret som lossnade. P.g.a. misstanke om produktfel undersökte innehavaren av försäljningstillståndet saken. Inget avvikande upptäcktes i det aktuella läkemedelspartiet.</i>
2) 4-årig flicka <b>Epipen auto-injector</b>	<i>I samband med pricktest fick patienten en anafylaktisk reaktion. Epipen auto-injectorn fanns till hands färdig att användas men först på tredje försöket lyckades man med kraft få pennan att fungera. Barnet återfick medvetandet och man försökte igen administrera adrenalin utan att lyckas. Flickan fick lägga sig ner och med mycket stor kraft lyckades man aktivera Epipen-injektorn. Barnet flyttades över till sjukhus.</i>
3) 36-årig man <b>Epipen auto-injector</b>	<i>Patienten lyckades inte aktivera Epipen auto-injectorn i samband med en allergisk reaktion. Medvetandenivån började sjunka och flickvännen beslöt köra patienten i bil till sjukhus. Under resan sjönk medvetandenivån hos patienten ytterligare och han hade svårt att uppfatta trafikmärken. På sjukhuset fick patienten vederbörlig behandling mot allergisk reaktion (bl.a. intravenös rehydrering, cortison). Patienter stannade på sjukhuset över natten och återhämtade sig fullständigt.</i>
4) 40-årig kvinna <b>Epipen auto-injector</b>	<i>Patienten lyckades först på fjärde försöket aktivera Epipen auto-injectorn i samband med en allergisk reaktion. Tidigare hade hon lyckats på första försöket i motsvarande situation. Patienter återhämtade sig från andningsproblemen genast då hon lyckades injicera adrenalin.</i>
5) Kvinna, okänd ålder <b>Imigran nässpray</b>	<i>Enligt patienten gick sprayen alltför lätt i botten då hon tryckte ner korken och läkemedlet hade ingen effekt alls. Patienter hade använt samma läkemedel i flera år. Den aktuella läkemedelssprayen sändes till innehavaren av försäljningstillståndet för analys men inga förklaringar som stöder patientens berättelse kunde hittas. Möjligen kan det handla om felanvändning.</i>
6) Kvinna, okänd ålder <b>Novorapid injektionsvätska</b>	<i>Patienter köpte på apoteket 4 x 10 ml Novorapid injektionsvätska för en insulinpump. De två första injektionsflaskorna fungerade utan problem. Den tredje dagen lade patienten märke till problem med effekten av insulinet. Hon bytte till en ny behållare men det hjälpte inte upp tillståndet. Patienter tog ur kylskåpet den tredje injektionsflaskan med Novorapid injektionsvätska och den hade ingen effekt alls. Hon fördes till akutmottagningen p.g.a. höga blodsockervärden (33 mmol/l mätt av patienten själv). På Första hjälpen gavs patienten insulin och tillståndet återgick till normalt. Insulinbehållarna sändes till innehavaren av försäljningstillståndet för analys, men inga fel kunde upptäckas. Insulinet hade inte utsatts för solljus och inte heller frusit.</i>
7) 64-årig kvinna <b>Seretide discus inhalationspulver</b>	<i>Patienter lade märke till att astmainhalatorn inte fungerade och upplevde att läkemedlet saknade effekt. Inhalatorn sändes till innehavaren av försäljningstillståndet för analys men inget fel upptäcktes.</i>
8) Man, okänd ålder <b>Seretide discus inhalationspulver</b>	<i>En patient som inte röker klagade på att hans astmasymtom blev värre då det fanns tio doser kvar av läkemedlet. Samma fenomen hade upprepats redan tre gånger tidigare (i samtliga fall visade sig partinumret vara det samma). Patienter hade lidit av astma i flera år. Alla fyra pulverinhalatorer sändes till innehavaren av försäljningstillståndet för analys, men inget fel hittades.</i>

**Tabell 4.** Biverkningsanmälningar som kommit in via apoteken om fall där användaren trots användning enligt anvisningarna för akutpreventivmedel blivit gravid.

Beskrivning av biverkningen

- 1) **24-årig kvinna** hade tagit en akutpreventivtablett (750 mikrogram) inom två dygn från samlaget och en annan tablett omkring tre dygn efter samlaget. Då menstruationen inte började i tid gjorde patienten ett graviditetstest som gav positivt resultat. Graviditeten konfirmerades genom ultraljudsundersökning. Graviditeten avbröts inte.
- 2) **27-årig kvinna** hade tagit en akutpreventivtablett (750 mikrogram) 10 och 22 timmar efter oskyddat samlag. Ett graviditetstest som gjordes en månad efter läkemedelsanvändningen gav positivt resultat. Anmälningen sändes in en och en halv månad efter läkemedelsanvändningen och i det skedet planerades inte abort.
- 3) **30-årig kvinna** hade tagit en akutpreventivtablett (1,5 milligram) 32 timmar efter oskyddat samlag. Efter läkemedelsanvändningen hade patienten inte diarré eller uppkastningar. Omkring en månad senare gjorde patienten två gånger ett graviditetstest, bägge gav positivt resultat. Uppgifter om graviditeten därefter saknas.
- 4) **38-årig kvinna** hade tagit en akutpreventivtablett (1,5 milligram) omkring ett dygn efter samlaget. Trots detta blev hon gravid. Kvinnan genomgick abort.

## Akutpreventivmedel

I Finland lanserades akutpreventivmedlen som egenårdsprodukter år 2002. Detta syns också i statistiken över läkemedelskonsumtion, då användningen av akutpreventivpreparat till en början fördubblades och sedermera stabiliserade sig på nivån år 2003.

Totalt har Läkemedelsverket tagit emot fem anmälningar om oönskade graviditeter i samband med användning av akutpreventivmedel. Fyra av dessa gjordes av apotekspersonal under åren 2002–2007 (tabell 4). Utgående från beskrivningarna i anmälningarna har akutpreventivmedlen använts på ändamålsenligt sätt.

### Till slut

Antalet inkomna biverkningsanmälningar från apotekspersonal under den granskade perioden 2002–2007 är så litet att man

inte utifrån anmälningarna som sådana kan dra några slutsatser eller jämföra olika läkemedels-substansers säkerhet. Exempelvis anmäldes år 2006 läkemedelsbiverkningar totalt 1 045 gånger och av dessa gjordes 59 – under 6 % – av anmälningar av farmaceuter eller provisorer. Anmälningarna från farmaceuter och provisorer avspeglar i alla fall apotekspersonalens roll som viktig kontakt och informationskälla för kunderna särskilt när det gäller egenårds-läkemedel av typen akutpreventivmedel och antiinflammatoriska analgetika. Även då det förekommer funktionsstörningar i medicinteknisk utrustning tar patienten naturligt kontakt med det apotek som sålt läkemedlet med tillhörande utrustning, och berättar där om eventuella funktionsstörningar eller biverkningar.

Läkemedelsverket tackar all sjuk- och hälsovårdspersonal som lämnat in anmälningar om läkemedelsbiverkningar. Det är vik-

tigt att anmäla läkemedelsbiverkningar eftersom särskilt ovanliga biverkningar och interaktioner kan visa sig först i samband med mer omfattande användning och vård av olika patientgrupper. För den jäktade apotekspersonalen lönar det sig att komma ihåg att de också vid behov kan hänvisa läkemedelsanvändaren till sin egen läkare för att diskutera biverkningen. Även läkaren kan anmäla biverkningar. Det är viktigt att rapportera misstankar om biverkningar särskilt då det är fråga om allvarliga biverkningar, misstanke om skadlig interaktion eller då det handlar om en oväntad biverkning. Även då det gäller läkemedel som varit på marknaden mindre än två år eller om anmälaren uppfattar att förekomsten av biverkningar har blivit tätare är det viktigt att anmälan sänds in.

## Monografier över växtbaserade läkemedel – vad handlar det om?

Vid Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) grundades i september 2004 en Kommitté för växtbaserade läkemedel (HMPC) i enlighet med direktivet om traditionella växtbaserade läkemedel 2004/24/EG och EU-förordning nr 726/2004. En av kommitténs uppgifter är att utarbeta de gemenskapsmonografier över växtbaserade läkemedel som används som referens i samband med behandlingen av försäljningstillstånd eller registrering av växtbaserade läkemedel. Syftet med dessa monografier är att bidra till att förenhetliga behandlingen av ansökningarna.

### En monografi över ett växtbaserat läkemedel

En monografi över ett växtbaserat läkemedel är en text som påminner om en produktresumé och som behandlar en medicinalväxt. Enligt en noggrannare definition handlar det om ett dokument vars syfte är att erbjuda en vetenskaplig sammanfattning av uppgifterna om säkerheten och effekten hos ett växtbaserat material eller en växtbaserad beredning, avsett eller avsedd för medicinalt bruk. De aktiva substanserna i växtbaserade läkemedel

och traditionella växtbaserade läkemedel kan vara växtbaserade material eller växtbaserade beredningar, eller kombinationer av dessa. Kraftigt reade föreningar som isolerats ur växtbaserat material räknas inte som sådana substanser.

HMPC utarbetar monografier såväl för växtbaserade läkemedel för etablerad medicinal användning som med tanke på traditionella växtbaserade läkemedel. I det först nämnda fallet bör den aktiva substansen ha en etablerad ställning, erkänd effekt och godtagbar säkerhetsnivå i medicinal användning. I det senare fallet bygger monografien på påvisad, traditionell medicinal användning.

Monografierna över växtbaserade läkemedel beaktas vid behandlingen av ansökningar om såväl försäljningstillstånd för växtbaserade läkemedel som registrering av traditionella växtbaserade läkemedel. Om en monografi ännu inte utarbetats över det växtbaserade läkemedlet kan man använda andra referenser. Då nya monografier över växtbaserade läkemedel färdigställs bör särskilt innehavarna av registreringar bedöma vilken eventuell inverkan dessa mono-

grafier har, och lämna in erforderliga ansökningar om ändring av registreringen.

En förteckning (*Community List*, <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/hmpc/hmpclist.htm>) över de växtbaserade material och beredningar samt kombinationer av dessa som används i traditionella växtbaserade läkemedel utarbetas utifrån informationen i monografierna och godkänns av Europeiska kommissionen. Om en registreringsansökan för ett traditionellt växtbaserat läkemedel gäller ett växtbaserat material, en växtbaserad beredning eller kombination av dessa som finns i förteckningen är dokumentationen som måste tillhandahållas med registreringsansökan mindre omfattande än vad en ansökan om registrering av ett traditionellt växtbaserat läkemedel normalt kräver. Då ett växtbaserat material, en växtbaserad beredning eller en kombination av dessa avlägsnas från förteckningen upphävs registreringar för denna substans enligt den ovan beskrivna, förenklade registreringsdokumentationen, om inte kompletterande dokumentation i enlighet med direktiven lämnas in för behandling senast inom tre månader.

Den ovan nämnda förteckningen och de varierande kraven på dokumentation påverkar inte kraven på farmaceutisk dokumentation för traditionella växtbaserade läkemedel. Fullständig farmaceutisk dokumentation måste i alla händelser tillhandahållas specifikt för det traditionella växtbaserade läkemedelspreparat som man ansöker om försäljningstillstånd eller registrering för.

**Exempel: monografi och förteckningstext för valerianarot (*Valeriana officinalis* L., radix)**

Bild visar ett exempel på en monografi för ett växtbaserat läkemedel. Till sina rubriker och sin allmänna form motsvarar monografin den preparatspecifika produktresumén för läkemedelspreparat. På monografins titelblad finns information om vilken medicinalväxt monografin behandlar. Monografin består av två parallella kolumner av vilka den vänstra tar upp den i fråga varande medicinalväxtens aktiva substanser och av dessa framställda växtbaserade läkemedelspreparat för etablerad medicinsk användning. På motsvarande sätt tar höger kolumn upp de aktiva substanserna för traditionell användning och av dessa framställda traditionella växtbaserade läkemedelspreparat.

Vidare innehåller monografin utifrån HMPC:s bedömning godkända indikationer, dosering, kontraindikationer, eventuella varningar för användningen samt information om interaktioner och biverkningar. I vissa fall

innehåller vänster eller höger kolumn i monografin ingen information alls. Detta innebär att den aktiva substansen i den aktuella medicinalväxten enligt tillgänglig information inte i någon form ingår i ett växtbaserat läkemedelspreparat för vilket etablerad medicinsk användning eller traditionell användning som läkemedel kan påvisas enligt kraven.

**Läs mera:**

<http://www.emea.europa.eu/site-map.htm> och där under rubriken *Herbal Medicinal Products* särskilt underrubrikerna *Adopted Community Monographs* och *Draft Community Monographs*.

*Terminologi (se direktiv 2001/83/EG för noggrannare uppgifter):*

**Med växtbaserade material** avses alla i huvudsak hela, sönderdelade eller sönderskurna växter, växtdelar, alger, svampar eller lavar i obearbetad och vanligen torkad form, men ibland också färska. Termen omfattar även vissa exudat som inte har genomgått någon särskild behandling. Växtbaserade material definieras genom den växtdel som används och det botaniska namnet anges enligt det binomiala systemet (släkte, art, varietet och auktorsbeteckning).

**Med växtbaserade beredningar** avses beredningar som erhålls genom att växtdroger genomgår behandlingar som extraktion, destillation, pressning, fraktionering, rening, koncentrerings eller jäsning. Termen omfattar finfördelade eller pulvriserade växtmaterial, tinkturer, extrakt, eteriska oljor, pressad saft och bearbetade exudat.

**Växtbaserat läkemedel:** varje läkemedel som innehåller uteslutande en eller flera växtbaserade material eller en eller flera växtbaserade beredningar som verksamma beståndsdelar eller en eller flera sådana material i kombination med en eller flera sådana beredningar.

**Traditionellt växtbaserat läkemedel:** Växtbaserat läkemedel som uppfyller alla nedanstående krav:

- Det har endast indikationer som är lämpliga för ett traditionellt växtbaserat läkemedel, vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att användas utan läkares överinseende av diagnos eller ordination eller övervakning av behandlingen.
- Får endast tillföras i viss styrka och dosering.
- Är avsett för oralt intag, utvärtes bruk och/eller inhalation.
- Kravet på 30 års oavbruten, traditionell medicinsk användning, varav minst 15 år inom EU, uppfylls.
- Det finns tillräckliga uppgifter om läkemedlets traditionella användning.

COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON  
*VALERIANA OFFICINALIS* L., RADIX

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

To be specified for the individual finished product.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION <sup>1,2</sup>

Well-established use	Traditional use
<p>With regard to the marketing authorisation application of Article 10a of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p><i>Valeriana officinalis</i> L., radix (valerian root)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Herbal substance <i>not covered</i></li> <li>Herbal preparations                             <ul style="list-style-type: none"> <li>extracts prepared with ethanol/water (ethanol 40 -70 % (V/V))</li> </ul> </li> </ul>	<p>With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p><i>Valeriana officinalis</i> L., radix (valerian root)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Herbal substance                             <ul style="list-style-type: none"> <li>dried valerian root</li> </ul> </li> <li>Herbal preparations                             <ul style="list-style-type: none"> <li>dry extracts prepared with water</li> <li>valerian tincture</li> <li>expressed juice from fresh root</li> <li>valerian root oil</li> </ul> </li> </ul>

3. PHARMACEUTICAL FORM

Well-established use	Traditional use
<p>Herbal preparation in solid or liquid dosage forms for oral use.</p> <p>The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.</p>	<p>Herbal substance or herbal preparation in solid or liquid dosage forms for oral use.</p> <p>The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.</p>

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

Well-established use	Traditional use
<p>Herbal medicinal product for the relief of mild nervous tension and sleep disorders.</p>	<p>Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep. The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based on long-standing use.</p>

4.2. Posology and method of administration

Well-established use	Traditional use
<p><b>Posology</b> Oral use</p> <p><i>Adolescents over 12 years of age, adults, elderly</i></p> <p>Single dose: - extracts prepared with ethanol/water (ethanol max. 40 - 70 % V/V) equivalent to 2 to 3 g of the herbal substance</p> <p>For relief of mild nervous tension up to 3 times daily. For relief of sleep disorders, a single dose half to one hour before bedtime with an earlier dose during the evening if necessary.</p> <p>Maximum daily dose: 4 single doses.</p> <p><b>Method of administration</b> No special advice.</p> <p><b>Duration of use</b> Because of its gradual onset of efficacy valerian root is not suitable for acute interventional treatment of mild nervous tension or sleep disorders. To achieve an optimal treatment effect, continued use over 2 – 4 weeks is recommended.</p> <p>If symptoms persist or worsen after 2 weeks of continued use, a doctor should be consulted.</p>	<p><b>Posology</b> Oral use</p> <p><i>Adolescents over 12 years of age, adults, elderly</i></p> <p>Single dose: - 0.3 to 1 g dried valerian root (e.g. as powdered herbal substance) - 1 to 3 g dried valerian root for preparation of a tea - dry extracts prepared with water corresponding to 1 to 3 g of the herbal substance - valerian tincture corresponding to 0.3 to 1 g of the herbal substance - 15 ml of expressed juice - 15 mg of valerian root oil</p> <p>For relief of mild symptoms of mental stress up to 3 times daily. To aid sleep, a single dose half to one hour before bedtime with an earlier dose during the evening if necessary.</p> <p>Maximum daily dose: 4 single doses</p> <p><b>Method of administration</b> No special advice.</p> <p><b>Duration of use</b> If symptoms persist during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p>

4.3. Contraindications

Well-established use	Traditional use
<p>Patients with known hypersensitivity to the active substance should not use valerian root preparations.</p>	<p>Patients with known hypersensitivity to the active substance should not use valerian root and its preparations.</p>



## System för risksituationer i anknytning till utrustning

Läkemedelsverket övervakar och främjar säkerheten i användningen av produkter och utrustning för hälso- och sjukvård. Det viktigaste redskapet är övervakningen och utvärderingen av risksituationer förorsakade av utrustning, med hjälp av ett system för anmälan om risksituationer.

Såväl tillverkare som användare är förpliktade att anmäla risksituationer till Läkemedelsverket. Anmälningar görs dessutom av utländska tillverkare och EU-myndigheter. Med hjälp av systemet för anmälan av risksituationer följer Läkemedelsverket upp risksituationerna i anknytning till olika produktgrupper, och bedömer den risk de har medfört.

Utrustningens tillverkare är skyldig att ombesörja att utrustningen är korrekt och ändamålsenligt tillverkad och att den rätt använd inte äventyrar patientens, användarens eller någon annans hälsa eller säkerhet. Den yrkesmässiga användaren bör se till att de som använder produkter och utrustning för hälso- och sjukvård har ändamålsenlig utbildning och erfarenhet. Utrustning som är i användning bör dessutom vara försedd med de märkningar och bruksanvisningar som krävs för en säker användning.

Läkemedelsverket ber tillverkarna och användarna om tilläggsutredningar i syfte att förbättra säkerheten och förebygga faror. Åtgärder som vidtas i samarbete med tillverkare, användare och andra myndigheter leder exempelvis till att defekta delar

byts ut, säkerhetsmekanismerna förbättras, program korrigeras och handledningen för användarna förbättras.

Då allvarliga säkerhetsrisker uppdagas vidtar Läkemedelsverket de åtgärder som krävs, och publicerar exempelvis säkerhetsinformation. Vidare kan Läkemedelsverket utfärda begränsningar eller förbud som gäller tillverkning och försäljning av produkter. Den övervakande myndigheten kan också ställa upp begränsningar för yrkesmässig användning av produkter och utrustning för hälso- och sjukvård, eller förbjuda användningen förenat med vite.

Användarna kan nu lämna in anmälningar om risksituationer i anknytning till produkter och utrustning för hälso- och sjukvård i elektronisk form (<http://hava.nam.fi/tltvaara>). Allvarliga tillbud förorsakade av produkter och utrustning för hälso- och sjukvård måste alltid anmälas till Läkemedelsverket så fort som möjligt. Anvisningen som berör anmälan om risksituationer ([www.laakelaitos.fi/svenska/lagstiftning/anvisningar/Anvisning\\_4\\_2005.pdf](http://www.laakelaitos.fi/svenska/lagstiftning/anvisningar/Anvisning_4_2005.pdf)) gäller till och med 31.12.2009. Användaren kan lämna in anmälan per post, per fax eller elektroniskt.

En tvåspråkig anmälningsblankett är under planering och publiceras inom en nära framtid.

Tomi Kauppinen och Päivi Nihtinen



### Rapportering av riskhändelser inom hälso- och sjukvården - publikation nu också på svenska

Läkemedelsverket och VTT tillsammans med Pejas sjukhus, Tammerfors Läkarcentralen och Tammerfors universitetssjukhusets Hjärtcentral har samlats publikationen om rapportering av riskhändelser inom hälso- och sjukvården i syfte att främja ett nationellt, enhetligt rapporteringsförfarande.

Publikationen kan beställas med telefon (09) 4733 41 eller med e-post [tilaukset@laakelaitos.fi](mailto:tilaukset@laakelaitos.fi)

## Användarsäkerheten hos läkemedel för djur

*Användningen av veterinärmedicinska läkemedel är förknippad med en särskild säkerhetsaspekt för användaren eftersom det inte är djuren själva som sköter behandlingen. Då en människa ges läkemedel exponeras patienten och ibland en person som ger läkemedlet. Då man administrerar ett läkemedel till ett djur exponeras vid sidan av djuret eventuellt veterinären och i vissa fall också en övrig person som ger djuret läkemedlet. Detta är orsaken till att ett försäljningstillstånd för veterinärmedicinska läkemedel förutsätter en utvärdering av användarsäkerheten, som den som ansöker om försäljningstillstånd ska förete för myndigheterna. I bedömningen beaktas hur den som ger läkemedlet konkret exponeras exempelvis då personen hanterar tabletter. Vidare beaktas exempelvis ett s.k. worst-case scenario, då ett litet barn intar läkemedlet. Utifrån utvärderingen beslutar man där- efter om olika åtgärder för att hantera riskerna, vanligen olika förpackningsformer samt varningar i produktresumén och på bipacksedeln. Det förekommer också att humanläkemedel används på djur och dessa läkemedelsförpackningar saknar anvisningar och varningar om användning på djur. Därför måste veterinären beakta riskerna för användaren då han eller hon ordinerar humanläkemedel till djur.*

Utvärderingen av användarsäkerheten påverkas av vem som hanterar läkemedlet, veterinären eller djurets ägare eller skötare. Man kan förutsätta att en veterinär har kunskap och färdighet att hantera läkemedlet så att exponeringen för veterinärens egen del minimeras. Trots detta exponeras veterinärer vanligen klart oftare för läkemedel än ägare till enskilda djur. Enskilda djur behandlas vanligen sällan med läkemedel och det betyder också att djurägaren sällan exponeras. Dessutom handlar det då sällan om ett och samma läkemedel.

Läkemedelsformen inverkar också på ett väsentligt sätt användarsäkerheten. Bedömningen av användarsäkerheten kan i detta avseende grovt delas in i två delar: rätt utförd administrering

av läkemedlet och riskerna förknippade med olyckor eller administrering i strid med anvisningarna. Då administreringen sker enligt anvisningar blir användaren obetydligt utsatt. Läkemedel i tablettform är trygga för användaren och direkt exponering sker uteslutande via huden på händerna. Om tabletten är filmdragerad har exponeringen i praktiken eliminerats helt och hållet. Rätt administrerad ger inte heller en spot-on lösning upphov till att huden exponeras. Injektionspreparat och flyktiga gaser är också trygga preparatformer för användaren då de administreras korrekt.

På grund av felaktig administrering, olyckor eller bristfällig kunskap kan specifika läkemedelsformer ge upphov till vissa

typiska exponeringssituationer. Tabletter kan krossas eller spjälkas och då kan det uppstå läkemedelsdamm som förs in i lungorna. Möjligt är också att smulor efter sönderdelningen blir kvar på underlaget. Exponeringen för en spot-on lösning sker typiskt då någon smeker djuret eller sover bredvid djuret. Injektionspreparat kan stänka på huden eller i ögonen. Möjligt är också att djuret plötsligt rör på sig och då kan injektionsnålen träffa t.ex. handen eller benet på den som ger läkemedlet. Sannolikheten för exponeringssituationer som de här bör utredas som en del av utvärderingen av användarsäkerheten.

Utöver kvalitativa beskrivningar av exponeringssituationer ska den som ansöker om försälj-



ningstillstånd för ett veterinärmedicinskt läkemedel förete en kvantitativ bedömning av olika exponeringssituationer. *Worst-case* -scenariot exempelvis för tablettpreparat omfattar en bedömning av hur många tabletter ett litet barn kan äta och toxikologisk information om vad en sådan dos har för effekt på en människa. Den kvantitativa bedömningen av exponeringen omfattar också uppgifter bl.a. om preparatets farmakokinetiska egenskaper (t.ex. hur det upptas av kroppen), om exponeringseffekternas längd och frekvens. Uppgifterna jämförs med de toxikologiska tröskelhalter vid vilka inga effekter konstaterats för läkemedlet. I kalkylerna beaktas förpackningsstorleken och den definierade standardvikten för småbarn. Samtidigt förekommer risker som inte kan mätas på ett entydigt sätt, exempelvis för läkemedel som kan ge upphov till överkänslighet. Då går det inte att fastställa en dos som kan förorsaka reaktioner.

### Riskhanteringsåtgärder

Risken för användare kan avgränsas genom att läkemedelspreparatet ställs under recepttvång. Huvudregeln är att injektionspreparat, vaccin och bedövningsmedel är receptbelagda preparat. Andra sätt att hantera risker är att ändra läkemedelsformen, använda små förpackningar och ha barnsäkra korkar på förpackningarna. Alla läkemedelspreparat har på förpackningsemballaget en standardvarning om att läkemedlet bör förvaras utom syn- och räckhåll för barn. I produktresumén och på bipacksedeln finns egna avsnitt med varningar för användaren. Exempelvis kan gravida kvinnor eller kvinnor som planerar en gravi-

ditet, eller personer med bristande immunförsvar avgränsas från dem som kan hantera preparatet. Betalaktampreparat förses alltid med en varning för penicillinallergiska personer. För att undvika exponering via munnen instrueras användare att tvätta händerna efter hantering av preparatet. Administrering av vaccinspray till fjäderfä förutsätter användning av skyddsutrustning i form av skyddsglasögon och andningskydd eller dylikt. I vissa fall ges anvisningar för situationer där exponering redan har inträffat till följd av ett misstag. Sådana anvisningar kan vara att skölja ögonen i rikligt med vatten och att vid fortsatta symtom söka läkarbehandling. För situationer då en person av misstag har inji-

cerat läkemedel i sig själv kan anvisningar ges till behandlande läkare. I produktresumén och på bipacksedeln till fiskvaccin som innehåller mineralolja infogas exempelvis uppgifter om att vaccinet kan ge upphov till ischemisk nekros då det injiceras i fingret, samt anvisningar om vård av injektionsområdet. I vissa fall kan användarrisken som ett preparat medför inte kontrolleras eller risken kan bedömas som alltför stor. I sådana fall är det möjligt att ansökan om försäljningstillstånd för läkemedelspreparatet avslås.

### Humanläkemedel

Ofta blir man tvungen att använda humanläkemedel på djur. Då



Bild: Karoliina Autio



Bild: Reijo Jokivuori

en veterinär ger ett djur humanläkemedel är veterinären själv ansvarig för sin exponering. Då en veterinär ordinerar humanläkemedel åt ett djur bör han eller hon ge djurägaren information om risker förknippade med användningen av läkemedlet och ge anvisningar om hur riskerna kan minimeras. Om läkemedels-substansen eventuellt har carcinogena eller mutagena effekter, är ansvaret för att ge anvisningar och för bedömningen av användarsäkerheten särskilt stort. Det gäller exempelvis de flesta cancerläkemedel. Information om deras farmakokinetik hos djurarten som behandlas saknas ofta. Det innebär att veterinären blir tvungen att överväga t.ex. om läkemedels-substansen eller dess metaboliter utsöndras i djurets saliv och om djuret dräglar eller slickar barn. Att bedöma risken i

ett exponeringsfall av den beskrivna typen är utmanande på grund av den begränsade informationen.

Alla biverkningar på människor av veterinärmedicinska läkemedel klassas som allvarliga. Det är synnerligen viktigt att veterinärer och läkare som behandlat personer som drabbats av biverkningar lämnar in biverkningsanmälningar till Läke-medelsverket (eller till innehavaren av försäljningstillståndet). Utifrån biverkningsanmälningarna kan man lägga till anvisningar eller varningar i produkt-resumén och på bipacksedeln så att användarens säkerhet kan förbättras. På detta sätt handlade man exempelvis då ett antiparasitiskt läkemedel för katt och hund, som innehåller benzylalkohol, orsakat hudsymtom hos överkänsliga personer.

Varje år tar Läke-medelsverket emot bara enstaka anmälningar om biverkningar på människor av veterinärmedicinska läkemedel. Man kan bara gissa om detta talar om verkligt god användarsäkerhet hos de veterinärmedicinska läkemedlen eller om det handlar om att biverkningsfall inte rapporteras. Läke-medelsverket vill uppmana och uppmuntra veterinärer och läkare att anmäla alla fall av biverkningar på människor som har att göra med läkemedelsbehandling av djur. Anmälan sänds in på blanketten för anmälan av biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel. Blanketten hittar man på Läke-medelsverkets hemsidor. Biverkningsanmälan kan även göras elektroniskt.