

Bruk av legemidler hos barn uten indikasjon eller godkjenning

Hva er forsvarlig?
Hvem skal gi råd?

Steinar Madsen
Medisinsk fagdirektør



Oversikt

- **På indikasjon (on-label)**
 - Bruk i henhold til godkjent preparatomtale
- **Utenom preparatomtale (off-label)**
 - Bruk utenom godkjent preparatomtale
 - Sykdom/indikasjon
 - Alder (særlig barn)
 - Dose
 - Administrasjonsmåte
- **Utenom godkjenning (off-licence)**
 - Legemiddel som ikke blir markedsført/godkjent i Norge

Lovlighet

- **Bruk av legemidler utenom indikasjon eller uten godkjenning er tillatt i Norge**
 - «Fri bruk av legemidler»
- **Legen påtar seg et ekstra ansvar**
 - Kunnskapsinnsamling
 - Informasjon
 - Oppfølging - effekt
 - Bivirkninger og uheldige hendelser

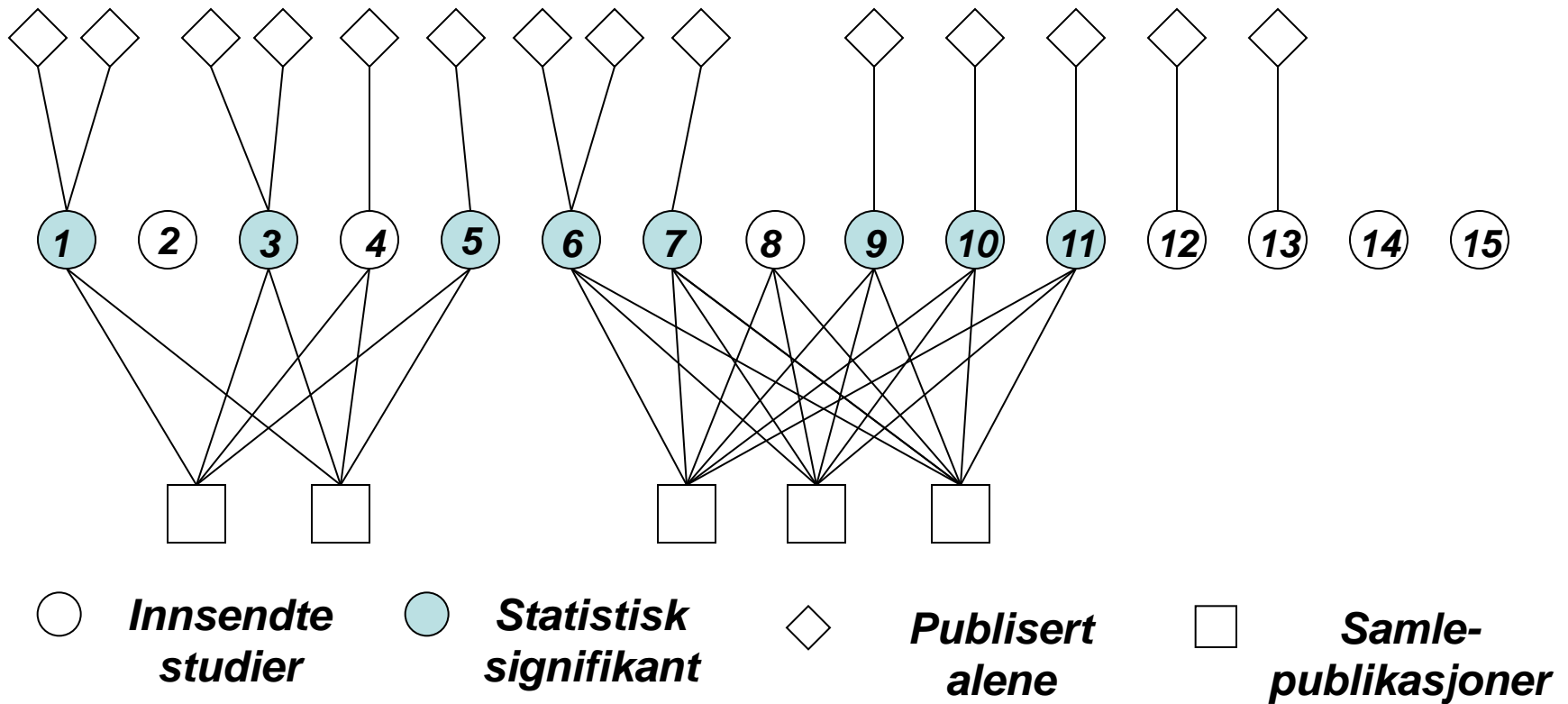
Hvorfor utenom preparatomtale?

- **Ingen alternativer**
 - Gjøre så godt man kan
- **Dokumentasjon – men ingen indikasjon**
 - Manglende søknad
 - Regulatorisk forsinkelse
- **Økonomiske forhold**
 - Rimeligere behandling
- **Ekstrapolering fra voksenpopulasjon**
 - Hvilken ekstrapolering er tillatelig?

Et stort cave!

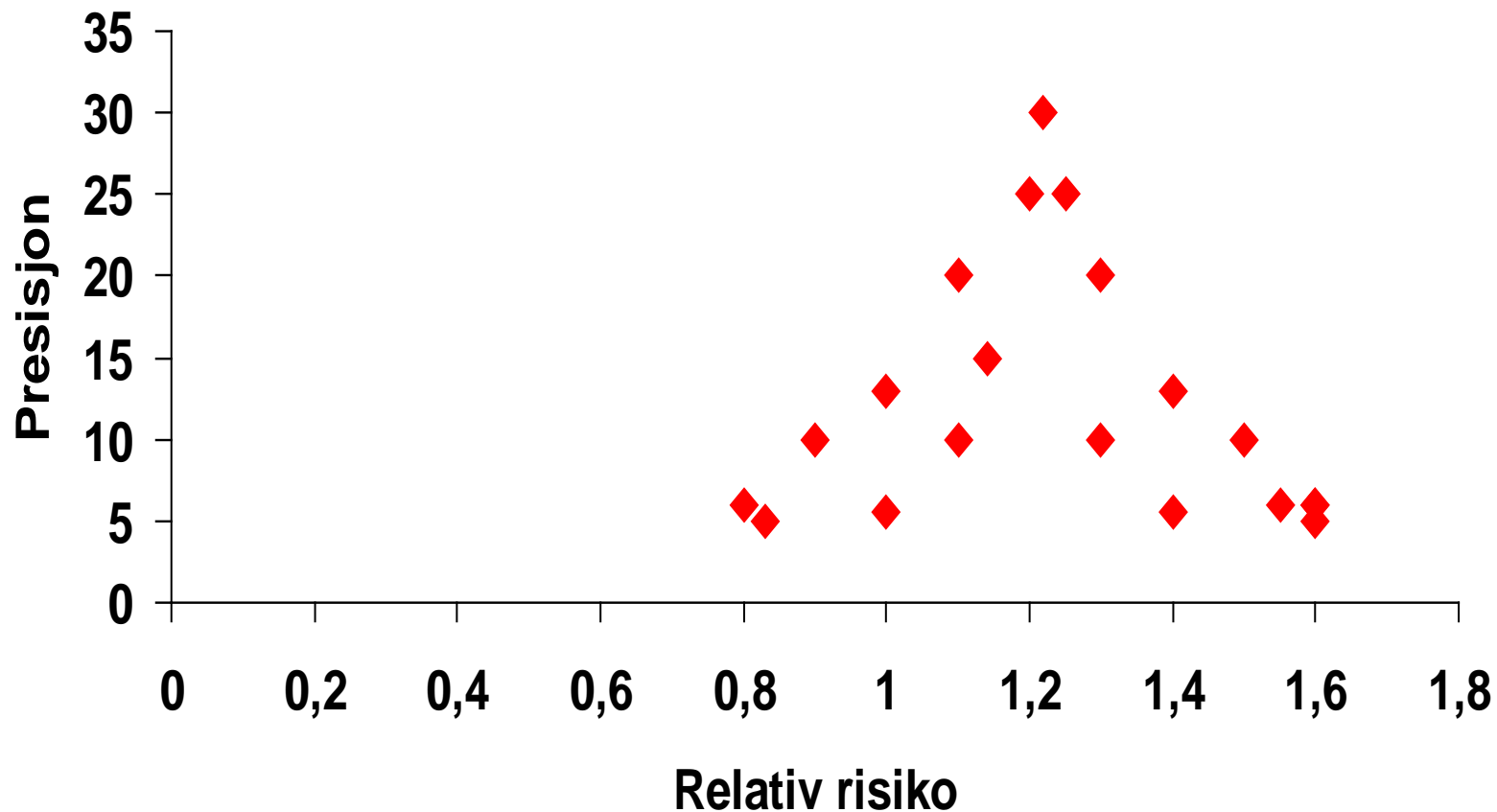
- **Publikasjonsskjevhet er utbredt**
- **Ved utarbeidelse av retningslinjer må man være nøye med utvalg av bakgrunns litteratur**

Kan man stole på publikasjoner?



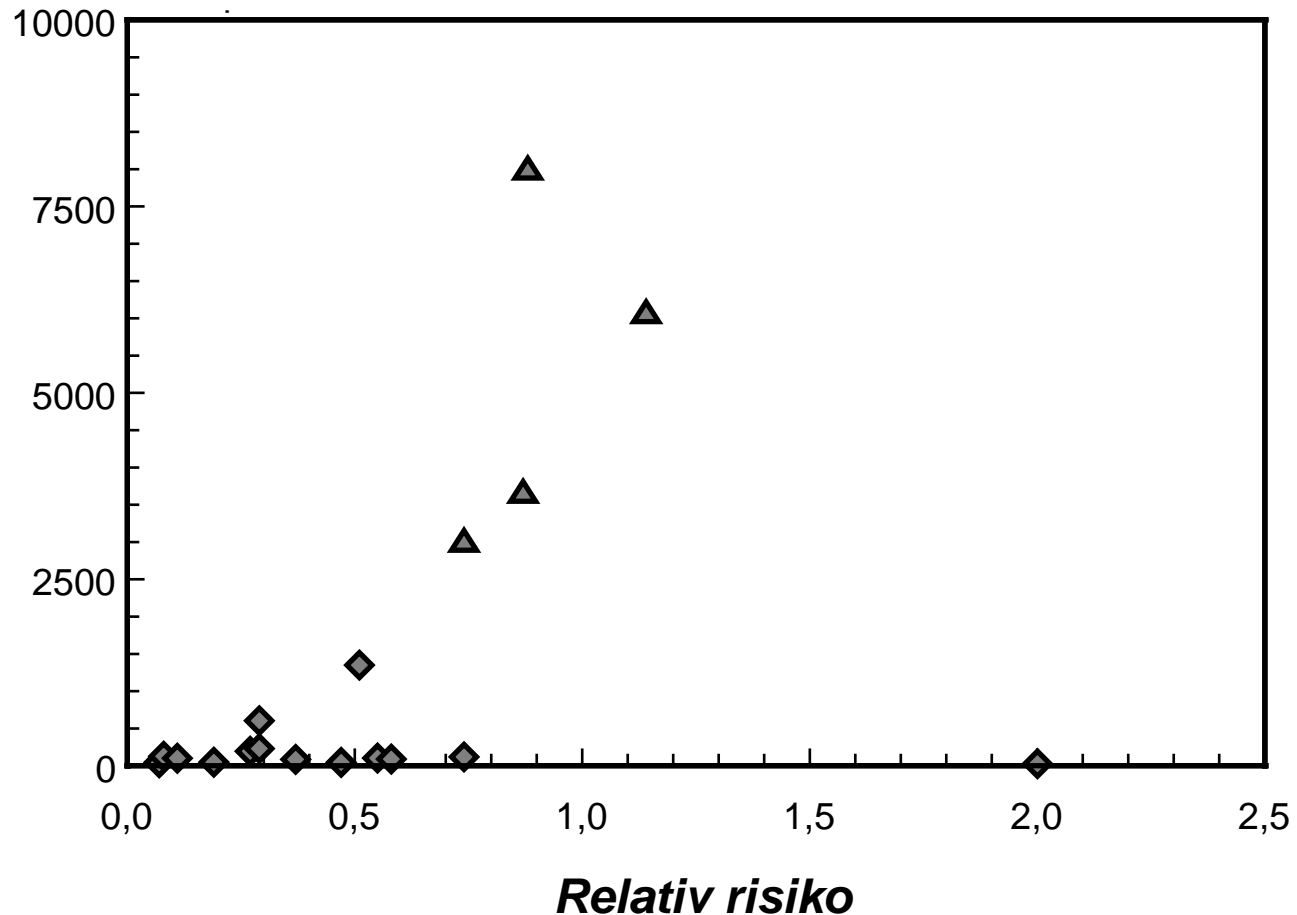
Innsendte studier 10 år etter godkjenning av paroksetin

Funnel-plot og metaanalyser



Acetylsalisylsyre for å forebygge preeklampsi

Antall pasienter



Spare penger

Tabell 4 Eksempler på kostnadsbesparende tiltak

Redusere legemiddelkostnader	Tiltak
Redusere bruken av kostbare apotekproduserte miksturer der rimeligere alternativer finnes	<ul style="list-style-type: none">- Overgang fra Midazolam mikstur til tablettar der barnet kan svelge tablettar - ca. 50 % rimeligere per mg- Bytte ut Atenolol mikstur med uregistrert Tenormin mikstur - ca. 80 % rimeligere per mg- Bruke oppløselige Prednisonolone tablettar i steden for Prednisonolone mikstur - ca. 30 % rimeligere per mg
Erstatte markedsført preparat med apotekprodusert skreddersydd barnedose	Overgang fra markedsført Actilyse 10 mg hetteglass til apotekprodusert preparat på 5 mg hetteglass - ca. 20 % rimeligere per dose
Etterleve optimal antibiotikaprofylakse	Øke etterlevelsen av retningslinje for antibiotikaprofylakse ved hjertekateterisering: Maksimalt ett døgn
Redusere bruk av ukonservert heparin 50 IE/ml	Bruke kostbar, ukonservert heparin bare i de prosedyrer/til de pasientgrupper der det er indisert.
Redusere bruk av avdelingens legemidler til utskrevne pasienter	Sørge for at resepter er skrevet ut i god tid før utskrivning av pasient slik at legemidler kjøpes på sykehusapotek/vaktapotek og ikke tas fra avdelingens eget lager
Forbedre rutiner for anbrudd av legemidler	Lære opp sykepleier til å merke legemidler ved anbrudd slik at man unngår å kaste preparater som kan brukes. Bruke opp pakninger som er holdbare før nye anbruytes

Spesielt godkjenningsfritak

- **Meldeordning**
 - **Negativliste – søknader vurderes særskilt**
 - **30-40 000 søknader i året**
- **Holder en viss oversikt over utviklingen**
 - **Spesielle preparater**
 - **A-preparater**
 - **Biologiske preparater**

Medisinsk begrunnelse

- **Det må være en medisinsk begrunnelse for at et markedsført produkt ikke kan brukes**
- **Apotekene skal kontrollere at det foreligger begrunnelse**
- **Medisinske begrunnelser kan være:**
 - **Behov for en annen formulering**
 - **Markedsførte produkter dekker ikke behovet**
- **Manglende indikasjon er ikke tilstrekkelig begrunnelse**
 - **Leger kan forskrive for indikasjoner som ikke er angitt i preparatomtalene**

Et signal fra godkjenningsfritak

- Legemiddelverket oppdaget at det ble skrevet ut stadig mer melatonin til barn
- Undersøkelse viste at om lag 25 % av barna i alderen 0-10 år som fikk ADHD-medisiner i 2005 og 2006 fikk melatonin på godkjenningsfritak
 - 86 % av forskrivningen skjedde etter at barna begynte med sentralstimulerende
- En terapitradisjon som ikke er nevnt i den nasjonale veilederen
- Hvordan oppstår dette og hvordan er det kvalitetssikret?

Kodein og smertestillende (1)

- **Kodein har variabel metabolisme**
 - Ultrahurtig – kan medføre morfinforgiftning (1-2 %)
 - Langsom – ingen effekt (10 %)
- **Meldt om tilfeller av pustestans og død hos barn som har fått kodein**
 - Ny kontraindikasjon hos barn under 12 år
- **Eneste opioid som var godkjent til barn**

Kodein og smertestillende (2)

- **Anbefalte mer bruk av paracetamol og NSAIDs til barn**
- **Vi satte i gang arbeid med å få firmaer til å registrere andre opioider til bruk hos barn**
 - **Vi har nå fått morfin dråper og morfin mikstur**

Kodein og smertestillende (3)

- **I preparatomtalen for paracetamol angis det doseringer som ikke gir optimal effekt**
- **Godkjent:**
 - Til barn anbefales generelt en enkeltdose på ca. 15 mg/kg, vanlig anbefalt døgndose er 45 mg/kg, maks. døgndose er 60-75 mg/kg
- **Legemiddelhåndboken:**
 - Startdose: 20 mg/kg peroralt (40 mg/kg rektalt)
 - Deretter: Opptil 20 mg/kg x 4 i inntil en uke
 - Deretter: Opptil 15 mg/kg x 4

Ansvar

- **Noen få saker om bruk utenom indikasjon**
- **Sak om bruk av misoprostol for å indusere fødsel**
 - **Pasient fikk uterusruptur**
 - **Omformulert på lokalt apotek**
 - **Spørsmål om rutinene var gode nok**
 - ”Lapp på oppslagstavlen”

Har vi god nok rådgivning?

- **Enkeltpasienter – enkeltlegens ansvar?**
- **Systematisk bruk – hvem skal ta ansvaret?**

Konklusjon

- **Bruk av legemidler utenom preparatomtale er tillatt**
 - Det er en helt nødvendig sikkerhetsventil
- **Ansvar et bør ikke ligge hos den enkelte lege**
 - Retningslinjer og rådgivningstjenester ser vi positivt på
 - Men det bør være kvalitetssikrede prosesser