

Bruk av legemidler innen og utenfor (og uten?) godkjenning

Hvorfor er det slik?

Siri Wang, Fagdirektør, SLV
Solstrand 2018

siri.wang@legemiddelverket.no



Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway

Arna Teigen^{A,D}, Siri Wang^F, Bich Thuy Truong^{A,D} and Kathrin Bjerknes^A

^AHospital Pharmacy Enterprise, South Eastern Norway, ^BSchool of Pharmacy, University of Oslo, and ^CDepartment of Medicinal Product Assessment, Norwegian Medicines Agency, Oslo, Norway

Bruk av astmamedisiner til barn på sykehus i Norge

- Salbutamol (Ventoline)
 - Utenfor godkjent alder og dosering, innenfor godkjent indikasjon
- Budesonid (Pulmicort)
 - Utenfor godkjent indikasjon og dosering
- Fluticason (Flutide)
 - Utenfor godkjent dosering

*Teigen A, et al. J Pharm Pharmacol 2017
Apr; 69(4): 432-438*

Kartlegging av bruk av medisiner hos barn i Europa (2007)

10 December 2010
EMA/794083/2009
Human Medicines Development and Evaluation

Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe

Established according to article 42-43 of Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council on medicinal products for Paediatric use

4: Summary of main findings:

- *The most frequent medicines used off-label and unauthorised belong to the following therapeutic classes: antiarrhythmics, antihypertensives (renin-angiotensin inhibitors and beta-blockers), proton pump inhibitors and H2-receptor antagonists, antiasthmatics, and antidepressants (mainly selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants).*
- NO: Salbutamol, Dexametason, Prednisolon,

Hva betyr at et legemiddel er godkjent?



- Her: Godkjent = Får markedsføringstillatelse (MT)
- MT styrer markedsføring, og gir ikke nødvendigvis et fullstendig bilde av riktig bruk
 - Bruk utenfor godkjenning er leges ansvar og kan være riktig og nødvendig
- Godkjenning baserer seg på en positiv nytte/risiko-vurdering
- Data på: Effekt, sikkerhet, kvalitet
- **Firma må søke om å få godkjent et legemiddel, basert på spesifikk dokumentasjon om effekt, sikkerhet og kvalitet**
- Når MT innvilges, godkjennes også en produktomtale (SPC)

- Lenke til SPC / produktomtale for hvert produkt



The screenshot shows the FelleSkatalogen website interface. At the top, there is a search bar with the text "Frisøk i Felleskatalogen:" and a "Søk" button. Below the search bar are navigation tabs: "Legemidler", "Spesialtema", "Forskrifter", "Adresser", and "Pasienter". The "Legemidler" tab is selected, and a sub-menu is open showing "Preparater A-Z" as the active item. Other sub-menu items include "Vaksiner", "Preparater på godkjenningsfritak", "Plantebaserte legemidler", "ATC-register", "«Apotek»-preparater i ATC", "Substansregister", "Formelregister", "Endringer i preparatsortiment", "Legemidler på utenlandsreise", "Rapportering av bivirkninger", "Individuell stønad", "Varsler fra SLV", and "Instruksjonsfilmer". The main content area displays the SPC for "Flutide" by GlaxoSmithKline. The "SPC" tab is highlighted with a red circle. The SPC text includes: "Kortikosteroid.", "ATC-nr.: R03B A05", "Står ikke på WADAs dopingliste", "Indikasjoner | Dosering | Kontraindikasjoner | Forsiktighetsregler | Interaksjoner | Graviditet, amming og fertilitet | Bivirkninger | Overdosering / Forgiftning | Egenskaper | Oppbevaring og holdbarhet | Pakninger, priser og refusjon", "Miljørisiko i Norge +", "INHALASJONSAEROSOL, suspensjon 50 µg/dose, 125 µg/dose og 250 µg/dose: Hver dose inneh.: Fluticason, propion. 50 µg, resp. 125 µg et 250 µg, norfluran. (1,1,1,2-tetrafluoroethan.). Freonfri drivgass.", and "INHALASJONSPULVER 50 µg/dose i Diskus, 100 µg/dose i Diskus, 250 µg/dose i Diskus og 500 µg/dose i Diskus: Hver dose inneh.: Fluticason, propion. 50 µg, resp. 100 µg, 250 µg et 500 µg, lactos."

- www.legemiddelsok.no

Legemidler

Spesialtema

Forskrifter

Adresser

Pasienter

Legemidler

Preparater A-Z

Vaksiner

Preparater på
godkjenningfritakPlantebaserte
legemidler

ATC-register

«Apotek»-preparater i
ATC

Substansregister

Formelregister

Endringer i
preparatsortimentLegemidler på
utenlandsreiseRapportering av
bivirkninger

Individuell stønad

Varsler fra SLV

Instruksjonsfilmer

FK-tekst

Pasientinformasjon

SPC ✓

Vis | Utskrift

Flutide

GlaxoSmithKline

Lenkene går til godkjente preparatomtaler (SPC) på Legemiddelverkets nettside. Legemidler sentralt godkjent i EU/EØS lenkes til preparatomtaler på nettsiden til The European Medicines Agency (EMA). For sentralt godkjente legemidler ligger alle styrker og legemiddelformer etter hverandre i samme dokument.

Flutide, INHALASJONSAEROSOL, suspensjon:

Styrke	Pakning Varenr.	SPC
50 µg/dose	120 doser 564302	
125 µg/dose	120 doser 114520	
250 µg/dose	120 doser 114587	

Flutide, INHALASJONSPULVER:

Styrke	Pakning Varenr.	SPC
50 µg/dose i Diskus	60 doser 053157	

SPC (summary of product characteristics, SmPC)

- Standardisert oppsett
- Egen guideline
- Bestemt av dokumentasjonen som ligger til grunn for MT-søknad (markedsføringstillatelse)
- Foreslått av firma, 'forhandlet', godkjent av myndighetene
- Kan endres og oppdateres
- Styrer hvordan preparatet kan markedsføres
 - «all reklame skal være i overensstemmelse med den spesielle preparatomtalen (SPC)»

1. LEGEMIDLETS NAVN

Flutide 50 mikrogram/dose inhalasjonsaerosol, suspensjon
Flutide 125 mikrogram/dose inhalasjonsaerosol, suspensjon
Flutide 250 mikrogram/dose inhalasjonsaerosol, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose inneholder flutikasopropionat 50 mikrogram, 125 mikrogram eller 250 mikrogram.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bronkialastma, når tilstanden ikke kan holdes under kontroll av korttidsvirkende bronkolytika brukt ved behov.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Flutide skal kun brukes til inhalasjon.

Pasienter må informeres om at preparatet må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Terapeutisk effekt inntreffer etter 4–7 dager, men en viss effekt kan sees etter 24 timer hos pasienter som ikke tidligere er behandlet med inhalasjonssteroider. Behandlingen må ikke avbrytes plutselig. Dosen må justeres etter pasientens respons på behandlingen. Dersom pasienten merker at en korttidsvirkende bronkodilator blir mindre effektiv eller at det er nødvendig med flere inhalasjoner enn vanlig, må lege oppsøkes (se pkt. 4.4). Munnen bør skylles og halsen gurgles med vann etter hver inhalasjon. Dette forebygger heshet og candidainfeksjon (se pkt. 4.8).

Voksne og ungdom over 16 år:

Normaldosering: 125 - 750 mikrogram morgen og kveld. I særskilte tilfeller kan dosen økes til 1000 mikrogram morgen og kveld. Startdosen tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad. Dosen justeres til man oppnår kontroll eller lavest mulig dose som gir tilfredsstillende klinisk effekt.

Det er ikke nødvendig å justere dosen hos eldre eller hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Pasienter som har koordinasjonsproblemer ved bruk av inhalasjonsaerosol bør bruke et inhalasjonskammer som hjelpemiddel.

Bakgrunn for indikasjon og dosering i Felleskatalogen

Hva er en Felleskatalog-tekst?

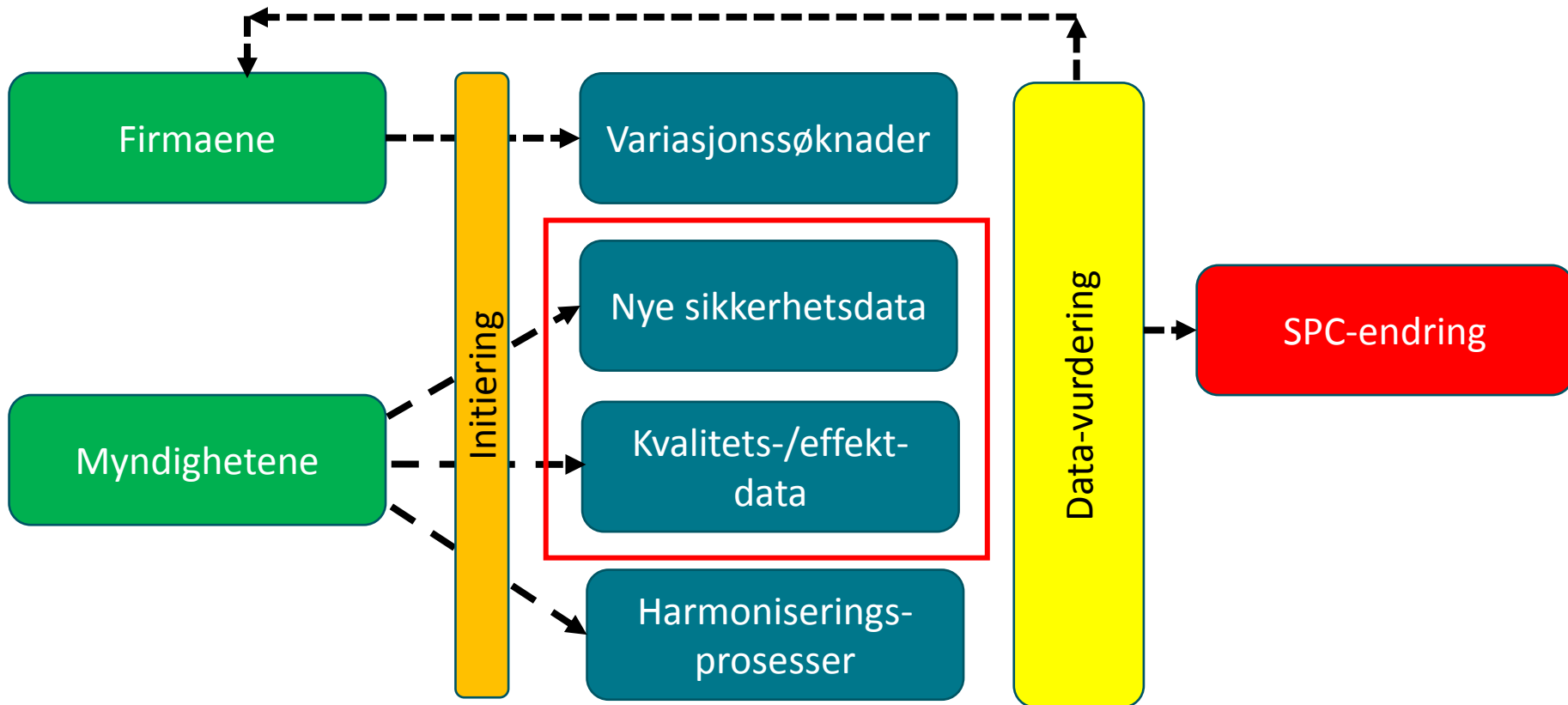
- FK: Samling av farmasøytiske preparater markedsført i Norge
- LMI-aid, egen redaksjon utarbeider tekster sammen med firma
- Tekst basert på godkjent produktomtale (SPC: Summary of Product Characteristics) – ‘forkortet utgave’
- FK-teksten skal inneholde ‘det vesentligste’ av produktomtalen
- Kan normalt ikke inneholde annen informasjon enn produktomtalen



Forskjellige godkjenningsprosedyrer

- **Sentral (EU) prosedyre (CP):**
Én prosess i regi av EMA (European Medicines Agency). Alle land involvert. Godkjenning i *alle* EU/EØS land samtidig, identisk godkjenning, samme produktnavn
- **Desentralisert prosedyre (DCP):**
De landene som skal ha produktet er involvert, de andre ikke.
- **Gjensidig anerkjennelse (MRP):**
Ett land godkjenner først, andre kommer etter, hvis firma senere vil ha produktet i flere land
- **Nasjonal prosedyre (NP):**
Bare godkjent i Norge (el annet land)

Bakgrunn for indikasjon og dosering i Felleskatalogen - - hvordan endres teksten?

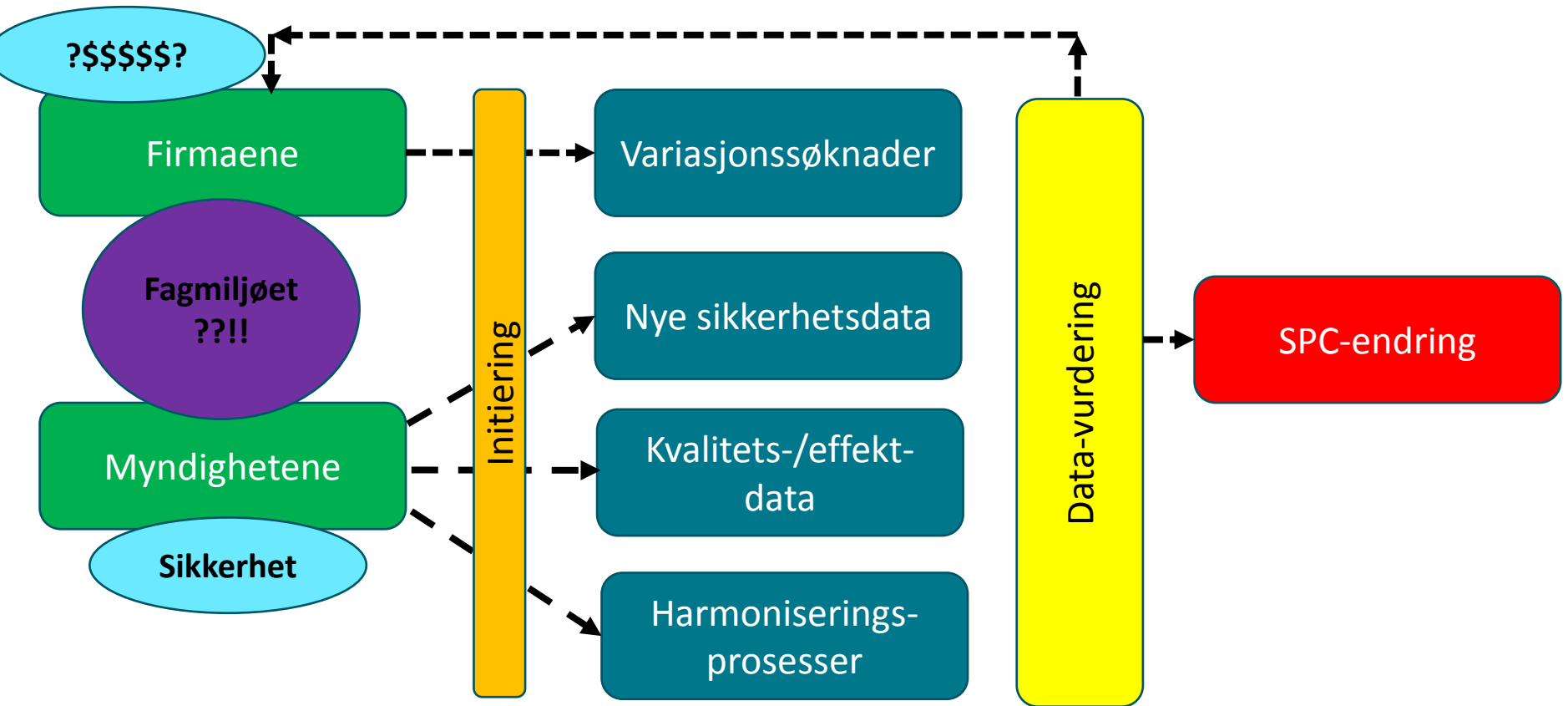


Barn – særlig fokus for å få inn data i SPC

- Barneforordningen (2007): Data relevant for barn i SPC?
 - **Data fra nye studier i barn** skal rapporteres til myndighetene innen 6mnd etter avsluttet studie (art 46)
 - Primært fokus sikkerhet, men også 'minimære' data eks PK data
 - Også data som ikke ender opp i utvidet indikasjon for barn, hvis relevant
 - Eks: Fluticason (2015): Forbindelse med studie av kombinasjon vilanterol/fluticason (ICS) - konkl.: ingen endring
 - **Gamle data fra studier i barn** skal vurderes av myndighetene (art 45)
 - Få fram eks. eks. info, Unngå gjentakelse av studier som allerede er gjort
 - Eks: Budesonid 2014-2015 : Gamle studier (mest ikke-astma)
 - Nytt fokus: Bronkhopneumonisering: Svært alvorlig falsk krupp (pseudokrupp, laryngitis stridiosa) når innleggelse på sykehus er nødvendig.

NB: Bare data framskaffet av produsenten

Bakgrunn for indikasjon og dosering i SPC/Felleskatalogen - - hvordan endres teksten?



Erfaringer med 'regulatoriske' endringer for astmamedisiner - Norge

- Efedrin mikstur
 - Begrenset godkjenning til over 2 år (tidl uten begrensning)
 - Etter påtrykk fra fagmiljøet
- Ventolin mikstur
 - Avregistrert 2016
 - Etter ønske fra firma (lite salg)
 - Varierende synspunkter i klinikken?
- Racemisk adrenalin
 - Ikke godkjent i NO, brukt på godkjenningsfritak, iflg retningslinjer
 - Potensielt 'skulle ha hatt – hvorfor har vi ikke??'-preparat
 - Studie avdekker manglende effekt
- (BetaPred
 - Utstrakt bruk på godkjenningfritak
 - 'Skulle vi ha hatt????')



‘Godkjent preparat’

Preparat godkjent av norske myndigheter, preparat med MT

- Hva betyr det?
- Vurdert og godkjent for angitt bruk (i NO)
 - Indikasjon, dosering, alder, formulering
- Iflg SPC (produktomtale)



‘Ikke godkjent preparat’

Produkt som ikke er godkjent i Norge

- ‘Unlicensed product’:
 - Sentralproduserte i NO (‘Apotekpreparater’) / Lokalprod
- Produkt godkjent av myndigheter i annet land
 - Krever **godkjenningfritak**

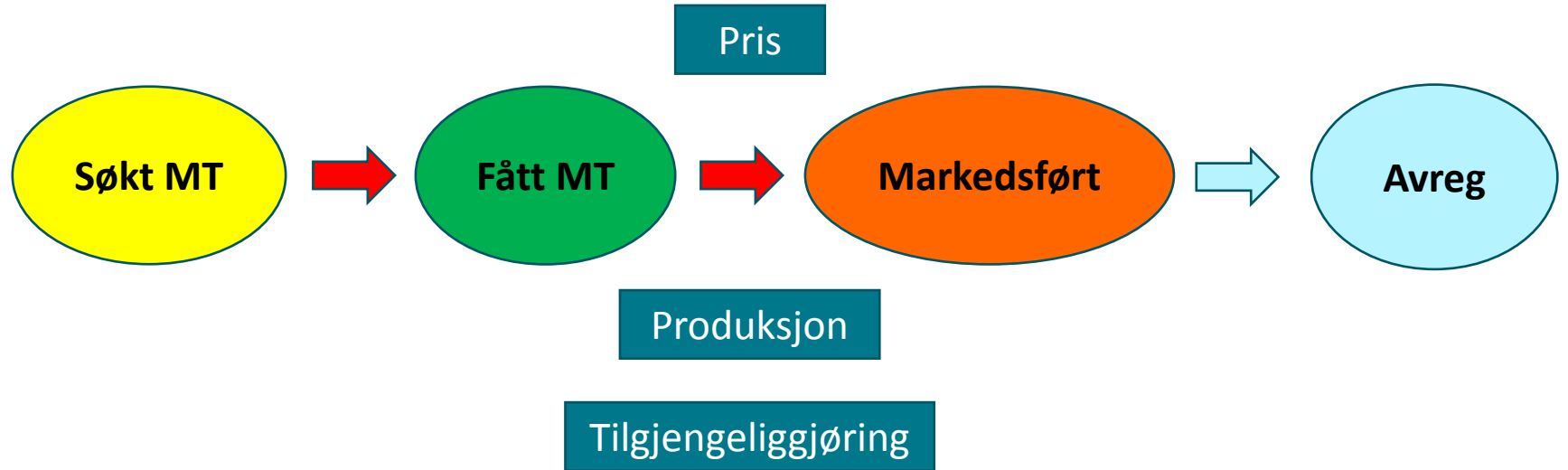


Godkjent i annet land, men ikke i Norge

Hva betyr det?

- Vurdert og avslått i NO?
- Ikke er søkt godkjenning i NO?
- Avregistrert i NO?
- ((Hva er godkjent bruk i dette andre landet?))





Innspill viktig!

- Behov for godkjente preparater
- Behov for markedsførte preparater
- Konsekvenser av tap av preparater
- Behov for rettelser eller oppdateringer i produktomtalen
- Restriksjoner i produkter



**Takk for
oppmerksomheten!**





SNARVEI

MOTSAATT VEI

EN ANNEN VEI

FEIL VEI

GÅ DIN VEI

Følg oss



@legemiddelinfo



legemiddelverket

[legemiddelverket.no](https://www.legemiddelverket.no)



Statens
legemiddelverk