

Koffeinsitrat – hvilke alternativer har vi?

Høsten 2014 ble koffeinsitratpreparatet Peyona godkjent og tilgjengelig på det norske markedet for behandling av primær apné hos premature barn. Peyona 20 mg/ml ampuller (1 ml) er godkjent for både intravenøs (iv) og per oral (po) bruk. Overgangen fra apotekfremstilte koffeinsitratpreparat til myndighetsgodkjente Peyona har skapt debatt ved de fleste nyfødtavdelinger.

Nettverket har vært involvert i saken, vi forsøker nå å oppsummere noen viktige momenter.

Generelle betraktninger

Nettverkets generelle holdning er at når det blir utviklet legemidler til barn og disse blir registrerte i Norge, så skal disse brukes. Myndighetsgodkjenning av legemidler er et kvalitetsstempel, med tanke på dokumentasjon av sikkerhet og effekt, og ikke minst en strengere produksjonsprosess.

Vi har forsøkt å sette opp en prioritert rekkefølge når en skal vurdere mellom ulike tilgjengelige preparater:

1. Legemiddel med norsk markedsføringstillatelse, godkjent til bruk på barn
2. Legemiddel med norsk markedsføringstillatelse, godkjent til bruk på voksne, eller: Import av legemiddel med markedsføringstillatelse i EU/USA, godkjent til bruk på barn
3. Import av legemiddel med markedsføringstillatelse i EU/USA, godkjent til bruk på voksne
4. Apotekfremstilte preparater i Norge
5. Apotekfremstilt preparater (eller fra tilsvarende produksjonsenhet) i utlandet

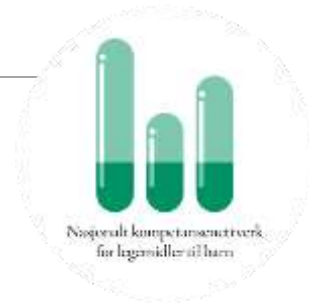
I vurderingen av hvilke preparater man skal velge vil det alltid finnes gråsoner og utfordringer. For eksempel kan et registrert produkt inneholde hjelpestoffer vi helst vil unngå til barn, slik at apotekproduksjon kan bli det eneste egnede alternativet. Andre aspekter knyttet til formulering, håndtering og administrering må også vurderes.

Sentralt for Nettverket er at vurderingen bak valg av preparat skal være begrunnet med medisinsk argumentasjon og vektlegging av kvalitetssikring, ikke økonomiske forhold. Samfunnsøkonomisk vil barns bruk av medisiner uansett representere en liten kostnad for fellesskapet.

Import av uregistrerte legemidler, via ordningen for godkjenningssfritak, er regulert i Legemiddelforskriften og det er Statens Legemiddelverk som forvalter dette regelverket. Behovet for å importere legemidler fra utlandet skal begrunnes medisinsk, og begrunnelsen må angis på eget søknadsskjema.

Apotekproduksjon av legemidler er også strengt regulert, og alle apotek har leveringsplikt. Den medisinske begrunnelsen for rekvirering blir ikke etterspurt, men rekvirenten bør også her ha foretatt en slik vurdering. Denne forblir ofte udokumentert, ettersom det ikke er krav om skriftlig dokumentasjon.

Medisinsk begrunnelse er tett knyttet opp mot begrepet *faglig forsvarlighet* hvor fylkeslegen/helsetilsynet er tilsynsmyndighet.



Alternativer, vurdering og begrunnelse og for valg av koffeinsitrat til oral bruk

Tilgjengelige preparater:

- 1) **Peyona 20 mg/ml, 1 ml glassampulle** – både til iv og po bruk.
Markedsføringstillatelse i Norge.
Godkjent bruk i Norge: Behandling av primær apné hos premature barn.
- 2) **Caffeine Citrate 10 mg/ml Oral Solution, 5 ml flaske med skrukork** - til po bruk.
Ikke markedsført i Norge, men har markedsføringstillatelse i UK og kan importeres via godkjenningsfritaksordningen.
Godkjent bruk i UK: «Treatment of apnoea of prematurity»
- 3) **Apotekprodusert mikstur 5 mg/ml** – til po bruk.

Listen over er i prioritert rekkefølge jfr. oppstillingen på side 1.

Aspekter som bør vurderes ved den enkelte avdeling/post ved valg av koffeinsitrat-preparat:

- 1) Hva sier norske lover, forskrifter og veiledere/retningslinjer
- 2) Hva er den generelle risikoen knyttet til rutinemessig bruk av legemidler i glassampuller til oral administrasjon? Bryter dette med lokale retningslinjer? Vil det medføre økt risiko ved annen legemiddelhåndtering hos oss?
- 3) Hva er risikoen knyttet til po-bruk av Peyona på glassampuller?
 - a) Ampullen er til engangsbruk. Oppløsninger/miksturer til oral bruk skal trekkes opp i perorale sprøyter for å hindre feil administrasjonsvei. Har vi en løsning for dette hos oss?
 - b) Innholdet fra glassampullen bør filtreres for å hindre at pasienten får i seg glasspartikler. Har vi en løsning for dette hos oss?
 - c) Hva hvis en oral dose blir gitt iv?
Doseringen av koffeinsitrat er lik både iv og po, men er det andre forhold som er viktige?

Dersom vurderingene over tilsier at bruk av glassampuller *ikke* er tilrådelig mht. pasientsikkerhet, kan dette brukes som medisinsk begrunnelse i søknaden om godkjenningsfritak for å få importere Caffeine Citrate 10 mg/ml Oral Solution fra UK.

I valget av alternativer til Peyona til oral bruk må risikoen ved bruk av andre koffeinsitratpreparater vurderes. Andre risikomomenter vil da bli aktuelle. Eksempelvis for Caffeine Citrate: Feil administrasjon når det finnes to varianter og konsentrasjoner av samme virkestoff på medisinrommet. Fremmedspråklig bruksanvisning. Holdbarhet av flasken etter anbrudd; innholdet er ukonservert og flasken er merket med «*Til engangsbruk*», men innholdet rekker til flere doser.

Praktisk bruk av Peyona - peroralt

Det å få filtrert løsningen fra ampullen over i per oral sprøyte er utfordrende. Nettverket har undersøkt hvilke muligheter som foreligger. Vi har ingen fullstendig oversikt, men for disse oralsprøytene har vi funnet følgende:

Baxa oralsprøyter:

Det finnes en rød overgang (Baxa Nasogastric adaptor) som gjør det mulig å feste på et iv-filterstrå. Obs! Disse overgangene muliggjør kobling mellom oralsprøyter og iv-utstyr.



Vygons Nutrisafe 2-system:

Det finnes filterstrå til opptrekk fra ampuller, jfr. produktkatalog. Vi er usikre på om noen har tatt disse i bruk.

Praktisk bruk av Peyona - intravenøst

Peyona er det eneste tilgjengelige koffeinsitrat-preparatet til iv bruk.

Nettverket har gitt tilbakemelding til produsenten, Chiesi, om at det er ønskelig at de markedsfører ampullene på 3 ml, som de i utgangspunktet søkte om markedsføringstillatelse for. Disse er mer optimale mht. laddningsdose. Chiesi har ingen planer om å gjøre disse tilgjengelige per i dag, dette vil vi følge opp med jevne mellomrom.