

# Information från Läkemedelsverket

Årgång 22 • nummer 5 • oktober 2011

sid 11

## Behandling av och profylax mot influensa med antivirala medel – uppdaterad rekommendation

Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) har uppdaterat rekommendationen för behandling av och profylax mot influensa. Årlig vaccination är fortfarande den viktigaste åtgärden för att begränsa följderna av influensa i medicinska riskgrupper. Antivirala läkemedel ses som komplement.

sid 8

## Medicinteknik – 10 år på Läkemedelsverket

Sedan tio år tillbaka har Läkemedelsverkets tillsynsansvar för medicinteknik, vilket bland annat innebär uppföljning av olyckor och tillbud och granskning av kliniska prövningar.

sid 6

## Beredningar med kodein och etylmorfin narkotikaförklaras

Läkemedel innehållande kodein och etylmorfin narkotikaförklaras i Läkemedelsverkets omarbetade föreskrifter.

sid 5

## Användningen av Multaq begränsas

På grund av ökad risk för allvarliga kardiovaskulära komplikationer rekommenderas att användningen av Multaq (dronedaron) begränsas och att patienterna följs noga.

sid 7

## Risker med flerpatientanvändning av infusionsset

Infusionsset och injektionssprutor som används vid kontraströntgen bör inte återanvändas till flera patienter då denna metod kan innebära risker.

sid 31

## Nya läkemedel

Bydureon (exenatid)  
Lucentis (ranibizumab) – ny indikation  
Yellox (bromfenak)  
Zoely/IOA (nomegestrolacetat, östradiol)  
Xeplion (paliperidonpalmitat)

sid 47

## TLV informerar

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific • standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics • dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation • health economics • herbals • homeopathics • information • inspection • laboratory analysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public health • quality • registration • regulations • reliability •

# Medicinteknik – ett område på tillväxt

Det svenska namnet till trots är det inte bara läkemedel vi ansvarar för på Läkemedelsverket. Sedan tio år tillbaka har vi även tillsynsansvar när det gäller medicintekniska produkter. Under dessa år har medicinteknik fått en allt större betydelse inom vården och säkra medicintekniska produkter är idag en förutsättning för god hälso- och sjukvård. De senaste åren har också kombinationsprodukterna – där en komponent är läkemedel och en annan medicinteknisk – blivit allt fler, vilket gör att medicinteknik och läkemedel närmar sig varandra i allt högre utsträckning.

Utvecklingen på området har också gjort att vår verksamhet vuxit betydligt sedan 2001 då vi tog över detta ansvarsområde från Socialstyrelsen. Idag har vi en enhet på 26 personer som bland annat arbetar med marknads tillsyn och regulatoriskt arbete, men även med klinisk utvärdering av produkter, samt bevakning av olyckor, tillbud och biverkningar. I Sverige har vi en av de största medicintekniska enheterna i Europa och vi är djupt involverade i det europeiska samarbetet bland annat när det gäller att följa upp och revidera regelverket för medicintekniska produkter.

Vi arbetar exempelvis mycket aktivt för att elektroniska patientjournalssystem och andra fristående programvaror med medicinskt syfte ska klassas som medicintekniska produkter inom Europa och därmed CE-märkas. Vi har tyvärr sett många incidenter med programvaror, till exempel patientuppgifter som förväxlas, förvanskas eller försvinner eller läkemedelsordinationer som blir fel. Skulle dessa produkter omfattas av reglerna för medicinteknik skulle kraven på tillverkarna vara tydligare både vad gäller användarvänlighet, patientsäkerhet och rapportering av olyckor eller tillbud. Det skulle också öka transparensen och innebära att det finns en tillsynsmyndighet, Läkemedelsverket, som kan bevaka marknaden.

Ett europeiskt vägledningsdokument är planerat att publiceras i början på nästa år och Läkemedelsverket har tillsammans med Socialstyrelsen, SKL, Swedish Medtech, Intertek och SIS tagit fram ett förslag till nationell vägledning för klassificering av vårdens mjukvarubaserade informationssystem. Det här är förvisso inte bara en fråga för Europa. FDA publicerade nyligen ett antal nya regler vilka stämmer väl med Läkemedelsverkets syn i denna fråga.

Men vårt arbete med medicintekniska frågor rör sig förstås främst om tillsyn och vägledning här på hemmaplan. Vi har till exempel nyligen varit med och tagit fram en vägledning för tillverkning av tandtekniska arbeten som ska vara ett stöd för tandtekniska laboratorier men också för tandläkare som är beställare av till exempel tandimplantat. Bakgrunden är att vi sett stora brister hos de tandtekniska laboratorerna både när det gäller kunskap om, och efterlevnaden av regelverket för medicinteknik. Vår förhoppning är att vägledningen ska förtydliga reglerna, klargöra ansvarsförhållanden och därigenom öka patientsäkerheten.

Ja, medicinteknik är ett område som på många sätt vuxit de senaste tio åren och vi kan bara gissa oss till var vi står i utvecklingen om vi blickar ytterligare tio år framåt. Detsamma gäller förstås läkemedelssidan där vi redan nu i höst ser många utmaningar som ligger framför oss. Inte minst ska det bli mycket spännande att ta sig an de uppdrag som den nationella läkemedelsstrategin bär med sig. Ett område vi säkert får anledning att återkomma till längre fram!



*Christina Åkerman*  
Christina Åkerman  
Generaldirektör



Information från Läkemedelsverket  
Box 26, 751 03 Uppsala  
Telefon 018-17 46 00  
Telefax 018-54 85 66  
E-post: [tidningsredaktion@mpa.se](mailto:tidningsredaktion@mpa.se)

Ansvarig utgivare: Christina Rångemark Åkerman

Redaktion: Kristina Bergström, Christina Brandt, Christina Hamblin, Martina Tedenborg och Pernilla Örtqvist.  
Ytterligare exemplar kan rekvireras från:  
Läkemedelsanvändning, Medicinsk information

ISSN 1101-7104

Tryck: Elanders Sverige AB, 2011

**Har du ändrat adress?** Vill du ha tidningen till en ny adress ber vi dig skicka både din nya och gamla adress till oss via e-post eller brev.

# Innehåll

## Observanda

---

Errata .....	4
Användningen av Multaq (dronedaron) begränsas .....	5
Beredningar med kodein och etylmorfin narkotikaförklaras .....	6
Injicerbara implantat kan försvåra mammografi .....	7
Flerpatientanvändning av slangsystem och sprutor vid kontraströntgen kan innebära risker .....	7
Medicinteknik – 10 år på Läkemedelsverket! .....	8
Kliniska prövningar – ett krav även för medicinteknik .....	8
Olyckor med medicinteknik – allt ska rapporteras till LV .....	9
Medicintekniska produkter – användning på djur .....	10

## Behandling av och profylax mot influensa med antivirala medel

---

– Uppdaterad rekommendation .....	11
-----------------------------------	----

## Nya läkemedel

---

Bydureon (exenatid) .....	31
Lucentis (ranibizumab) – ny indikation .....	35
Yellox (bromfenak) .....	39
Zoely/IOA (nomegestrolacetat, östradiol) .....	40
Xeplion (paliperidonpalmitat) .....	42

## Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket informerar

---

TLV informerar .....	47
----------------------	----

## Biverkningsblanketter

---

Biverkningsblankett .....	51
Vad skall rapporteras? .....	52
Anmälan/Rapport Medicinteknisk avvikelse .....	53

## Tidigare utgivna nummer

---

Tidigare utgivna nummer .....	56
-------------------------------	----

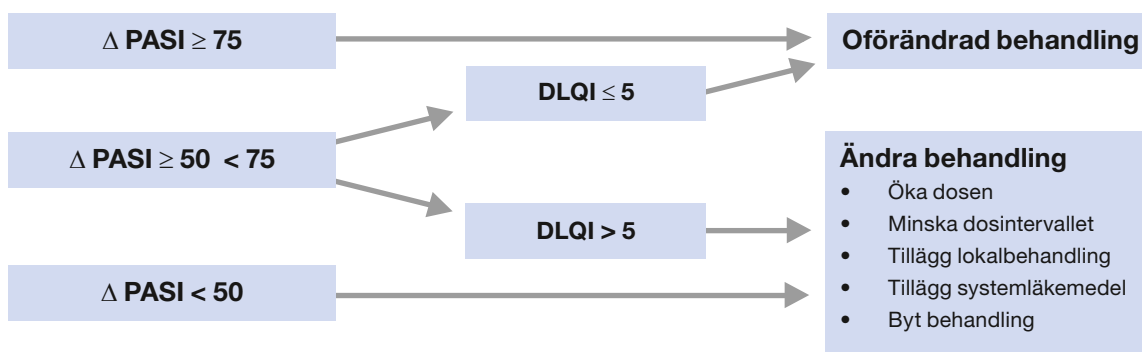


## Errata

Ett fel har insmugit sig i behandlingsrekommendationen ”**Läkemedelsbehandling av psoriasis – ny rekommendation**” i Information från Läkemedelsverket 4:2011 (sidan 16). Felet rör Figur 1 ”Definition av behandlingsmål vid behandling av medelsvår–svår psoriasis med systemiska läkemedel”. Den korrekta Figur 1 visas nedan och finns också på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Figur 1. Definition av behandlingsmål vid behandling av medelsvår–svår psoriasis med systemiska läkemedel.

$\Delta$  PASI (Psoriasis Area and Severity Index) visar procentuell förbättring av PASI jämfört med PASI vid behandlingsstart. DLQI (Dermatology Life Quality Index) är ett mått på patientens egen upplevelse av psoriasisens svårighetsgrad. För att behandlingen av psoriasis ska uppfattas som framgångsrik bör PASI ha förbättrats med minst 50 % och DLQI vara  $\leq 5$ .



Modifierat efter Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Mrowietz, et al. Arch Dermatol Res 2011;303(1):1–10.

## Användningen av Multaq (dronedaron) begränsas

Nya data visar att patienter med hjärtsvikt som behandlas med Multaq löper ökad risk för allvarliga kardiovaskulära komplikationer. De europeiska läkemedelsmyndigheterna har därför via den vetenskapliga kommittén (CHMP) rekommenderat att användningen ska begränsas och att patienter under behandling följs upp noga.

I januari 2011 inledde CHMP en utredning av nyttan och riskerna med behandling med dronedaron efter rapporter om leverbiverkningar, där några ledde till transplantation. På grund av andra biverkningsrapporter kom utredningen att utvidgas till att även omfatta lungbiverkningar.

I en pågående klinisk studie (PALLAS) noterades samtidigt en överrisk för allvarliga kardiovaskulära biverkningar (sjukhusinläggning på grund av kardiovaskulära orsaker, stroke och kardiovaskulär död) hos patienter som behandlades med dronedaron jämfört med placebobehandlade. Studien, som inkluderade högriskpatienter med permanent förmaksflimmer och i många fall med betydande hjärtsvikt, avbröts därför i förtid.

CHMP konstaterar nu att dessa resultat och den genomförda utredningen visar att nyttan med dronedaron överväger riskerna bara i en begränsad patientgrupp, förutsatt noggrann uppföljning.

### Ny indikationstext

Den patientgrupp där nyttan bedöms överväga riskerna beskrivs i den nya indikationstexten. I den anges att dronedaron bara ska ges till vuxna patienter som är kliniskt stabila efter framgångsrik konvertering av paroxysmalt eller persisterande

förmaksflimmer och utan påvisbar hjärtsvikt. Syftet med behandlingen ska vara att bibehålla sinusrytmen. Dronedaron ska alltså inte användas för frekvensreglering vid permanent förmaksflimmer och dessutom endast då andra behandlingsalternativ inte är lämpliga. Behandlingen bör skötas av en specialist.

Utöver tidigare kontraindikationer gäller nu också att dronedaron inte ska användas vid:

- Systolisk vänsterkammardysfunktion och hjärtsvikt NYHA klass II och sämre.
- Permanent förmaksflimmer som pågått sex månader eller längre och där rytmreglerande behandling inte bedöms bli framgångsrik.
- Lever- eller lungbiverkningar hos patienter som fått amiodaronbehandling.

### Kontrollera patienter noga

Patienter som behandlas med dronedaron ska kontrolleras noga avseende hjärtfunktion samt misstänkta lever- och lungbiverkningar. De patienter som för närvarande behandlas med dronedaron ska utvärderas vid nästa kontrollbesök för bedömning om de fortfarande uppfyller indikationen för behandling och om någon kontraindikation tillkommit. Förskrivare kommer att få fullständig information om de nya rekommendationerna via brev.

Multaq godkändes 2009 för behandling av vuxna patienter med förmaksflimmer.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket  
2001–2011 finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Beredningar med kodein och etylmorfin narkotikaförklarar

De läkemedel innehållande kodein och etylmorfin som tidigare var undantagna narkotikaklassificering, narkotikaförklarar nu i Läkemedelsverkets omarbetade föreskrifter. För att hanteringen av dessa beredningar i praktiken inte ska behöva ändras har undantag för krav på vissa tillstånd och andra administrativa regler införts.

När lagen och förordningen om kontroll av narkotika ändrades den 1 april i år fick Läkemedelsverket utökad rätt att utfärda föreskrifter. Som en följd av detta har Läkemedelsverket omarbetat de föreskrifter som rör kontroll av narkotika och förteckningar över narkotika vilket bland annat berör läkemedel innehållande kodein och etylmorfin.

Avgörande för om beredningar av kodein och etylmorfin ska anses vara narkotika är om de är föremål för kontroll enligt 1961 års FN-konvention om narkotika. Kodein och etylmorfin finns upptagna i förteckning II till konventionen vilket innebär att dessa två substanser klassas som narkotika. I konventionen anges *inte* att vissa beredningar som innehåller kodein eller etylmorfin *inte* ska anses vara narkotika. Det anges dock att beredningar som innehåller kodein och etylmorfin till en mängd av högst 100 milligram i varje avdelad dos eller till en halt av högst 2,5 procent, om beredningarna ej är avdelade i doser, ska vara undantagna från vissa av konventionens bestämmelser.

Eftersom de ovan nämnda beredningarna endast undantas från ett fåtal av konventionens bestämmelser är det inte korrekt att ange att beredningarna inte är narkotika, vilket Läkemedelsverket gjort i tidigare föreskrifter. Läkemedelsverket har endast bemyndigande att upprätta förteckningar över narkotika, och har alltså inte någon möjlighet att göra inskränkningar i vad som är narkotika.

Narkotikautredningen, SOU 2008:120 s. 481–484, anser i likhet med Läkemedelsverket att ovanstående ändringar görs därmed för att den svenska regleringen ska stämma överens med regleringen av beredningar i 1961 års allmänna narkotikakonvention.

## Omfattas inte av alla narkotikabestämmelser

Att låta beredningarna omfattas av alla de kontroll- och ansvarsbestämmelser som gäller för narkotika anser Läkemedelsverket inte vara nödvändigt då det skulle komma att innebära en ökad administration för dem som hanterar beredningarna, bland annat apoteken. För att hanteringen av beredningarna, som uteslutande är avsedda att användas för medicinska ändamål, i praktiken inte ska behöva ändras har därför undantag för krav på vissa tillstånd och andra administrativa regler införts.

## Tramadol och dextrometorfan fortsatt undantagna

Beredningar, för medicinskt och vetenskapligt bruk, av de nationellt narkotikaklassade substanserna tramadol<sup>1</sup> och dextrometorfan<sup>2</sup> är fortsatt undantagna från narkotikaklassificering då substanserna inte är narkotikaklassade av FN. För att samma regler som för kodein och etylmorfin ska gälla sådana beredningar måste regeringen därför först besluta om att ta bort de undantag som görs i bilaga I i förordningen om kontroll av narkotika. Bilagan förtecknar substanser som ska anses som narkotika enligt narkotikastrafflagen. Så snart detta är beslutat kommer Läkemedelsverket kunna undanta krav på vissa tillstånd och andra administrativa regler för beredningar av tramadol. Några beredningar av dextrometorfan finns för närvarande inte registrerade på den svenska marknaden.

De nya föreskrifterna, LVFS 2011:9 respektive LVFS 2011:10, började gälla den 1 oktober 2011, och ersätter de tidigare föreskrifterna om kontroll av narkotika (LVFS 1997:11) och förteckningar över narkotika (LVFS 1997:12).

<sup>1</sup> Beredningar för medicinskt eller vetenskapligt bruk som innehåller högst 400 mg per avdelad dos i blandning med en eller flera andra ingredienser eller som innehåller högst 10 procent om beredningarna inte är avdelade i doser är undantagna.

<sup>2</sup> Beredningar för medicinskt eller vetenskapligt bruk i form av lösningar som inte innehåller mer än 3 mg/mL är undantagna.

## Injicerbara implantat kan försvåra mammografi

**Injicerbara implantat som används vid bröstförstoring kan försvåra och till och med omöjliggöra tolkningen av mammografibilder. Läkemedelsverket utreder just nu riskerna tillsammans med en rad experter.**

Läkemedelsverket har uppmärksammat att användningen av injicerbara implantat/produkter som används vid bröstförstoring kan försvåra och ibland omöjliggöra en tolkning av mammografibilder. Verket har en pågående utredning i detta ärende.

I handläggningen har ett antal experter konsulterats från företag, den medicinska professionen, bl.a. inom radiologisk bröstdiagnostik, samt Socialstyrelsen. Utredningen omfattar också granskning av den vetenskapliga litteratur som finns tillgänglig.

Socialstyrelsen har gett ut nationella riktlinjer för bröstcancer, där man inledningsvis konstaterar att en viktig faktor till den förbättrade överlevnaden i sjukdomen beror på att mammografiscreeningen medfört att tumörerna upptäcks i ett tidigare skede.

Med detta som bakgrund ligger Läkemedelsverkets fokus på att utreda problematiken kring injicerbara bröstimplantat och tolkningen av mammografibilderna. Läkemedelsverket bedriver utredningen så snabbt som möjligt och under tiden gäller tillverkarens produktinformation.

## Flerpatientanvändning av slangsystem och sprutor vid kontraströntgen kan innebära risker

**Ett flertal sjukhus i Sverige tillämpar en metod som innebär att infusionsset och injektorsprutor återanvänds till flera efterföljande patienter vid kontraströntgen. Läkemedelsverket vill uppmärksamma vårdgivare på att det kan finnas risker med den aktuella metoden.**

Vid vissa röntgenundersökningar överförs kontrastmedel till patienten intravenöst via injektor, injektorspruta, infusionsset och patientkanyl. För efterföljande patient byts injektorsprutan, kanylen och infusionssetet ut i vanliga fall. På en del sjukhus använder man emellertid ett särskilt kopplingsstycke med backventil mellan infusionssetet och patientkanylen i syfte att uppnå snabbare patientflöde, mindre åtgång av kontrastmedel samt övriga kostnadsbesparingar.

Infusionsset och kontrastmedelsprutor till injektorer ska bytas mellan varje patient enligt många tillverkarens anvisningar. Om ett kopplingsstycke med backventil används, och endast denna produkt byts ut mellan patienter, kan återanvändningen av infusionssetet eller kontrastmedelsprutorna strida mot tillverkarnas anvisningar. Konsekvensen kan bli oacceptabel bakterietillväxt eller minskat infusionsflöde.

Det har inträffat tillbud i Sverige där backventilen inte har fungerat och då blod och fria partiklar har backat upp i delar av systemet som återanvänds. I en sådan situation finns en risk för att blodöverförda sjukdomar kan spridas mellan patienter. En utredning om de inträffade tillbudena pågår för närvarande.

Läkemedelsverket vill uppmärksamma vårdgivare på att det kan finnas risker med att tillämpa den beskrivna metoden, det vill säga att kopplingsstycken med backventil används i syfte att återanvända infusionsset och injektorsprutor för flera patienter. Särskild uppmärksamhet ska gälla när en tillverkare varnar för återanvändning av sina produkter.

Läkemedelsverket uppmanar vårdgivare att rapportera negativa händelser och tillbud som inträffar vid användning av alla typer av medicintekniska produkter, inklusive de ovan nämnda produktgrupperna. Mer information om rapporteringskriterier kan hämtas från SOSFS 2008:1.



## Medicinteknik – 10 år på Läkemedelsverket!

Den 1 september i år var det 10 år sedan Läkemedelsverket fick tillsynsansvar för medicintekniska produkter. Sedan dess har verksamheten vuxit betydligt och idag hanterar vi en mängd ärenden rörande den stora variation av medicintekniska produkter som finns på marknaden.

Sedan september 2001 utövar Läkemedelsverket tillsyn över medicintekniska produkter och deras tillverkare. Under de tio år som gått har medicinteknik fått en allt större betydelse inom vården och har nu en direkt avgörande betydelse för

diagnostik och behandling. I vissa fall har produkterna till och med en livsuppehållande funktion. Tillgången till bra och säkra medicintekniska produkter är därför en förutsättning för dagens hälso- och sjukvård.

Läkemedelsverkets tillsynsansvar innebär bland annat kontroll av företagens hantering av produktsäkerheten, uppföljning av olyckor och tillbud med medicintekniska utrustningar samt granskning av planerade kliniska prövningar inom området.

## Kliniska prövningar – ett krav även för medicinteknik

På samma sätt som för läkemedel måste en tillverkare av en medicinteknisk produkt kunna visa att produkten är säker och funktionell, antingen genom klinisk utvärdering eller med tidigare dokumentation. För nyare produkter finns inte alltid tidigare studier att luta sig emot och då behöver en klinisk prövning göras. Men hur omfattande dokumentation som behövs beror till stor del på vad det är för slags produkt.

För en ny sjukhussäng, till exempel, krävs endast en enklare bedömning eftersom det finns tidigare dokumentation som visar hur exempelvis benen ska vara utformade för att sängen ska hålla för en viss tyngd. För mer komplicerade produkter som röntgenapparater, datortomografier eller implantat krävs däremot mer omfattande dokumentation både vad gäller funktionalitet och säkerhet. För produkter som kommer i kontakt med vävnader måste man till exempel testa att materialet inte ger upphov till allergiska reaktioner.

### Kortare prövningstid för medicinteknik

Läkemedelsverket bedömer kliniska prövningar för medicinteknik på samma sätt som för läkemedel. Men den mest märkbara skillnaden är att längden på prövningarna är betydligt längre för läkemedel. För medicintekniska produkter görs prövningarna i mindre grupper och under kortare tid, vilket beror på den snabba produktutvecklingen – skulle prövningarna ta för lång tid skulle nya modernare produkter hinna utvecklas innan den första produkten hann komma ut på marknaden.

De kortare prövningarna kompenseras med ett mycket strikt system för uppföljning och rapportering av biverkningar eller olyckor med produkterna. Mer om detta kan du läsa i artikeln här intill!

## Olyckor med medicinteknik – allt ska rapporteras till LV

En stor uppgift för Läkemedelsverkets enhet för medicinteknik är att granska och utvärdera rapporter om olyckor, tillbud och biverkningar. Tillverkarna är skyldiga att rapportera olyckor med sina produkter till oss, men rapporterna från sjukvård och myndigheter är också viktiga eftersom vi tack vare dem ibland upptäcker att företagen brister i sin rapporteringsskyldighet.

De flesta rapporter som kommer in gällande medicintekniska produkter handlar om olyckor och tillbud, men det kan också vara biverkningar om till exempel allergiska reaktioner eller att en produkt visat sig innehålla cancerframkallande material.

### Biverkningar ska rapporteras på särskild blankett

Biverkningar av medicintekniska produkter ska rapporteras på samma sätt som olyckor, det vill säga på en särskild blankett som finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) samt på sid. 53 i detta nummer. Men ibland kommer rapporten istället in som en biverkningsrapport för ett läkemedel, vilket oftast händer när det gäller produkter som är snarlika läkemedel och där det kan vara svårt att avgöra om det är en medicinteknisk produkt eller ett läkemedel. Exempel på sådana pro-

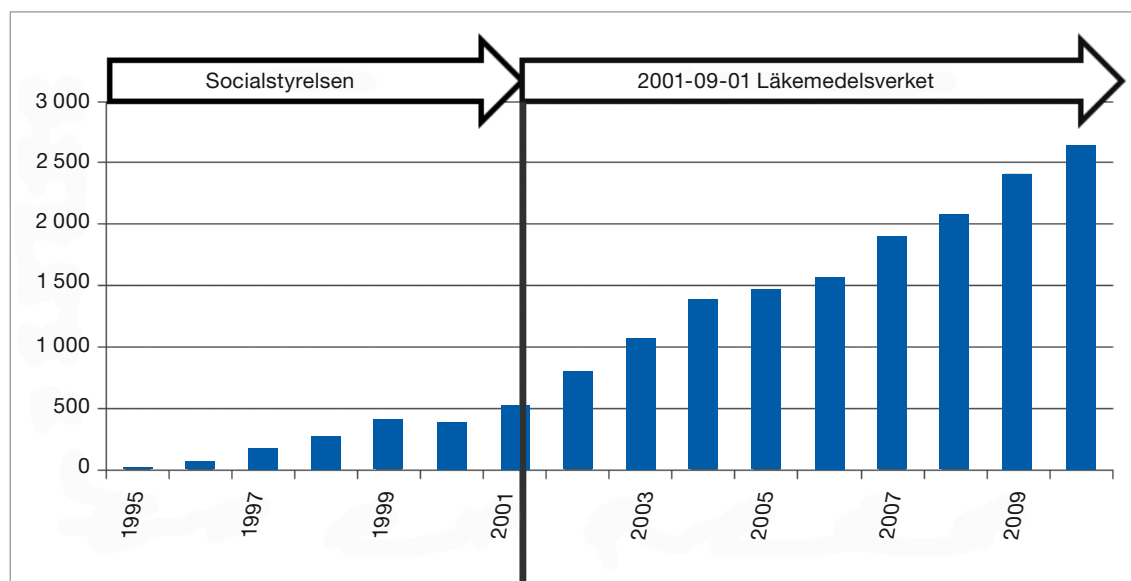
dukter är preventivmedlen kopparspiral och hormonspiral, där det förstnämnda är en medicinteknisk produkt och det sistnämnda ett läkemedel. Insulinpennor är ett annat exempel där förfyllda engångssprutor är läkemedel, medan en insulinpenna som du själv fyller på är en medicinteknisk produkt.

### Kan kräva att tillverkaren drar tillbaka produkten

När Läkemedelsverket får in en rapport gör Läkemedelsverket en bedömning av hur allvarlig den rapporterade olyckan eller biverkan är med produkten. Kan den innebära livsfara kräver vi att tillverkaren ska dra tillbaka produkten, men i andra fall kan det räcka med åtgärder i den fortsatta tillverkningen av produkten. Åtgärder kan även vara att vi kräver en förbättrad bruksanvisning till produkten. Den allvarligaste åtgärden Läkemedelsverket kan sätta in är att tvinga en tillverkare att dra tillbaka sin produkt från marknaden, men ofta räcker det med att ålägga tillverkaren att genomföra vissa åtgärder med produkten.

Antalet rapporter som kommer in till Läkemedelsverket har stadigt ökat genom åren vilket man tydligt kan se i grafen nedan.

Antal olyckor, tillbud och återkallanden per år.





## Medicintekniska produkter – användning på djur

Lagstiftningen om medicintekniska produkter omfattar bara produkter som är avsedda att användas för människor. Tillverkaren har således inte utvärderat produktens effekt och säkerhet vid användning på djur. Trots detta får medicintekniska produkter användas till djur, förutsatt att användningen är förenlig med annan lagstiftning som reglerar behandling och hantering av djur.

Läkemedelsverket ansvarar för marknadstillsynen av medicintekniska produkter. Lagstiftningen som anger krav på sådana produkters funktion, användning, utsläppande på marknaden m.m. omfattar bara produkter som är avsedda att användas för människor och det finns därmed inget ”medicintekniskt regelverk” för produkter som är avsedda för djur. Tillverkaren har således inte utvärderat dessa produkters effekt och säkerhet vid användning på djur. Medicintekniska produkter får dock användas till djur förutsatt att användningen är förenlig med annan lagstiftning som reglerar behandling och hantering av djur.

En medicinteknisk produkt (som alltså är avsedd för användning på människa) som innehåller en substans skulle kunna bedömas vara ett läkemedel om den också *marknadsförs* för användning på djur. Ett exempel skulle kunna vara en medicinteknisk produkt innehållande hyaluronsyra avsedd att injiceras i led hos människa. Enligt läkemedelslagens definition av läkemedel avgörs frågan huruvida produkten är att betrakta som läkemedel eller inte antingen av produktens innehåll eller dess syfte enligt vad som framgår av produkt-

information och/eller marknadsföringsmaterial. En produkt som bedöms vara ett läkemedel måste vara godkänd som läkemedel för att få säljas. Om någon vill få en bedömning av om en viss produkt ska anses vara ett läkemedel eller en medicinteknisk produkt kan Läkemedelsverket tillfrågas. Det är då viktigt att bilägga all information om själva produkten, dess egenskaper och säljarens information om dess användning.

Medicintekniska produkter som inte innehåller någon substans kan inte komma att betraktas som ett läkemedel enligt läkemedelslagens definition vid eventuell marknadsföring och användning på djur. Ett exempel är en form av utrustning avsedd att framställa så kallat autologt konditionerat serum (ACS). Sådana produkter får dock enligt marknadsrättsliga regler inte *marknadsföras* med påståenden om att de förebygger eller botar sjukdom hos djur, om inte den som marknadsför produkten kan visa att påståendet är sant. En eventuell prövning av påståenden i marknadsföringen görs av Konsumentverket som vid behov kan föra ärendet till Marknadsdomstolen.

En enskild veterinärs eventuella *användning* av en medicinteknisk produkt – oavsett om den innehåller en substans eller inte – sker helt på den enskilda veterinärens eget ansvar och en förutsättning är att användningen är förenlig med den lagstiftning som reglerar veterinärers behandling och hantering av djur. En eventuell prövning av användningen i ett enskilt fall görs av ansvarsnämnden för djurhälsopersonal.

### Vad är en medicinteknisk produkt?

Medicintekniska produkter innefattar en mängd produkter som används för att diagnostisera och behandla sjukdom, till exempel sprutor, kanyler, plåster, bandage, narkos- och ultraljudsutrustning. Tillverkarna har själva ansvaret för att sådana produkter uppfyller gällande krav. En grundförutsättning för att produkterna ska anses vara medicintekniska produkter är att de inte får uppnå sin verkan med farmakologiska, immunologiska eller metaboliska medel, med undantag för om en farmakologiskt aktiv substans ingår som stöd till utrustningen (t.ex. läkemedel i kirurgiska stentar där avsikten med läkemedlet kan vara att förebygga infektion). Tillverkaren försäkrar att produkten uppfyller alla krav, bland annat på säkerhet och kvalitet, genom att CE-märka den.

# Behandling av och profylax mot influensa med antivirala medel

## – uppdaterad rekommendation

Läkemedelsverket och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) har vid ett expertmöte den 13 april 2011 uppdaterat tidigare rekommendation för behandling och profylax av influensa med antivirala medel från år 2007. Årlig vaccination är fortfarande den viktigaste åtgärden för att begränsa följderna av influensa i medicinska riskgrupper. Antivirala läkemedel ses som komplement.

I den uppdaterade rekommendationen ges information om nya riskgrupper för influensa A(H1N1)2009 (virus som orsakade pandemin 2009/2010), ny indikation för oseltamivir (Tamiflu) vid behandling av barn yngre än ett år med A(H1N1)2009-influensa, nya intravenösa beredningar av neuraminidashämmare för behandling av livshotande influensa

och riktlinjer för användningen av neuraminidashämmare hos gravida kvinnor.

Vidare innehåller rekommendationen uppdatering om antiviral resistens och om behandlingseffekt av neuraminidashämmare mot säsongsinfluensa och pandemisk influensa.

Kliniska studier indikerar att antiviral terapi som initieras även mer än 48 timmar efter sjukdomsdebut kan vara effektiv hos sjukhusvårdade patienter med svår sjukdom orsakad av influensavirus.

För behandling av fågelinfluensa A(H5N1) hänvisas till tidigare rekommendation 2007, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) – Influensaprofylax med antivirala medel.

### Huvudbudskap

#### Övergripande

- Den viktigaste åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av säsongsinfluensa och A(H1N1)2009-influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna enligt Socialstyrelsens rekommendation från 1997 (SOSFS 1997:21[M]).
- Antivirala läkemedel är ett komplement och ersätter inte vaccination. Läkemedlen kan användas såväl profylaktiskt som terapeutiskt.

#### Riskgrupper

Följande grupper löper ökad risk att bli allvarligt sjuka av säsongsinfluensa enligt Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1997:21):

- Personer över 65 års ålder.
- Patienter med kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom.

I de allmänna råden framhålls dessutom att personer med andra kroniska sjukdomar kan ha ökad risk för allvarlig sjukdom och som exempel nämns:

- instabil diabetes mellitus
- gravt nedsatt infektionsförsvar (av sjukdom eller medicinering).

Till kroniska sjukdomar och grupper med ökad risk för allvarligt förlopp vid influensa kan även räknas följande sjukdomar som angetts medföra ökad risk för allvarligt förlopp vid infektion med A(H1N1)2009, det virus som orsakade influensapandemin 2009 och som fortfarande cirkulerar (<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer/2010/2010-9-8>):

- kronisk lever- eller njursvikt
- astma (för barn och ungdom gäller svår astma (grad 4) med funktionsnedsättning)
- extrem fetma (störst risk vid BMI > 40) eller neuromuskulära sjukdomar som påverkar andningen
- neuromuskulära funktionshinder hos barn
- gravida kvinnor (även 2 veckor post partum).

Forts. nästa sida.

## Huvudbudskap, forts.

### Antiviral behandling

- Antiviral behandling rekommenderas till patienter med misstänkt eller konfirmerad influensa:
  - som tillhör medicinska riskgrupper enligt ovan, med risk för allvarlig sjukdom och komplikationer
  - patienter med svår sjukdom som behöver sjukhusvård.
- Antiviral behandling bör sättas in så tidigt som möjligt och som regel senast inom två dygn efter symtomdebut. Antiviral behandling kan sättas in även senare (efter två dygn) hos patienter med allvarlig sjukdom orsakad av influensavirus som kräver sjukhusvård, inklusive gravt immunsupprimerade patienter.

### Antiviral profylax

- Den viktigaste målgruppen för antiviral postexpositionsprofylax efter nära kontakt med influensasjuk person är de medicinska riskgrupperna, vuxna såväl som barn.
- I lågrisksituationer för smitta eller vid mindre grav medicinsk risk hos patienter förordas övervakning och **tidig** behandling vid första symtom på influensa istället för antiviral profylax.
- Antiviral profylax mot samhällssmitta givet under längre tid bör endast användas i undantagsfall.

### Antivirala läkemedel

- Två neuraminidashämmare, oseltamivir (Tamiflu) och zanamivir (Relenza), finns godkända för behandling av och profylax mot influensa A och B.
- Intravenösa beredningar av neuraminidashämmarna finns tillgängliga på licens för behandling av *livshotande* influensa.
- Val av preparat och beredningsform styrs av patientens ålder, njurfunktion, influensasjukdomens allvarlighetsgrad och resistenssituationen.
- Under senare år har en utbredd oseltamivirresistens hos säsongsinfluensa A(H1N1)\* utvecklats. Kontinuerlig övervakning av resistensläget är viktig.

\*se definitioner, nedan.

## Definitioner

### Typer och subtyper av influensa

Det finns två helt skilda typer av influensavirus, typ A och B. Typ A har sjöfåglar som naturlig värd, och hos dessa finns över 80 olika subtyper. En subtyp definieras av kombinationen av virus ytstrukturer: hemagglutinin (H) och neuraminidas (N). Det finns 16 olika varianter av H och 9 olika varianter av N beskrivna och de kan förekomma i olika kombinationer. De flesta subtyper som finns hos vilda fåglar smittar inte människor. Vissa subtyper (H1N1, H2N2 och H3N2) har anpassats till att infektera celler i människans övre luftvägar. När dessa subtyper en gång började spridas var de nya för en stor del av världens befolkning och orsakade därmed världsomfattande influensautbrott, s.k. pandemier. Influensa B finns bara hos människor.

A(H1N1) från 1918 var ett fågelvirus som anpassades att smitta människa och grisar. Det gav upphov till spanska sjukan, den svåraste influensapandemi vi haft i modern tid. Vi har därefter drabbats av ytterligare tre pandemivirus (se Faktaruta 1). Dessa virus har alla innehållit genetiskt material från spanska sjukans virus, men åtminstone genen för den viktiga ytstrukturen H har bytts ut genom att grisar samtidigt infekterats med virus från människor och fåglar.

I grisens dubbelinfekterade celler har nya virusvarianter blandats till. Efter den pandemiska spridningen har de nya subtyperna fortsatt att cirkulera som säsongsinfluensa. Kontinuerliga mutationer, både i influensa A och B, har skapat variationer i ytstrukturerna H och N som gjort virus delvis nya för vårt immunsystem. Därmed har även utbrott av säsongsinfluensorna ibland blivit omfattande.

Influensa A-virus med hemagglutininvarianterna H5 och H7 som smittat från änder till hönsfåglar kan hos dessa mutera och bli mycket aggressiva, så kallade högpatogeta influensavirus. Dessa virus kan vid närbkontakt, som ger stor smittdos, infektera celler i människors lungor och då ge upphov till en mycket allvarlig lunginflammation. Dessa så kallade högpatogeta influensavirus har ännu ingen pandemisk potential.

För influensa B finns inte lika stora skillnader i ytstrukturerna och man indelar denna typ i två så kallade ”linjer” (B/Victoria/2/1987 och B/Yamagata/16/1988) baserat på olikheterna i hemagglutinin.

**Faktaruta 1. Influenساتyper som för närvarande orsakar influensasjukdom hos människor.**

- **A(H1N1)** har orsakat epidemier bland människor i flera decennier. Det har sitt ursprung i spanska sjukans virus från 1918. Under pandemin 2009 blev denna subtyp utkonkurrerad av A(H1N1)2009 och den har för närvarande mycket begränsad spridning i världen. De säsongsinfluensavirusstammar av A(H1N1) som analyserats under senare år är helt resistenta mot oseltamivir.
- **A(H3N2)** innehåller komponenter från spanska sjukans virus. Det har cirkulerat bland människor sedan pandemin 1968 (Hong Kong-pandemin). Det är mycket variationsbenäget, och den största orsaken till influensadöd bland äldre.
- **A(H1N1)2009** orsakade pandemin under 2009/2010. Det innehåller en blandning av gener från två olika svininfluensor, fågelinfluensa och humaninfluensa, och hade cirkulerat bland grisar innan den spreds till människor. Majoriteten av stammar tillhörande A(H1N1)2009 är känsliga för oseltamivir.
- **A(H5N1)**: I rekommendationstexten syftas på ett influensa A-virus som förändrats till en högpatoget variant som ger hög dödlighet bland fåglar och människor. A(H5N1) och muterade varianter har cirkulerat bland fåglar och orsakat cirka 500 svåra sjukdomsfall bland människor sedan 1997. Denna typ är en av dem som ibland kallas för fågelinfluensa.
- **B-virus** cirkulerar endast bland människor och kan därför inte få nya ytgener från fåglar som gör att de kan orsaka en pandemi. De olika linjetyperna orsakar epidemier varje år.

**Rekommendationer för antiviral behandling av influensa****Poliklinisk behandling**

Kontrollerade kliniska studier har visat att zanamivir och oseltamivir kan reducera durationen av okomplicerad, laboratoriekonfirmerad säsongsinfluensa med i genomsnitt en dag om terapin startar inom 48 timmar efter symtomdebut (Evidensgrad 1a). Övertygande evidens för att behandling med neuraminidashämmare reducerar influensarelaterade komplikationer hos polikliniskt behandlade patienter saknas.

I övrigt friska individer får i flertalet fall en mild, självbegränsande influensasjukdom. Antalet sådana patienter som måste behandlas med antivirala läkemedel för att undvika en influensarelaterad komplikation ("number needed to treat") är mycket stort. Antiviral terapi bör därför reserveras för patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna med ökad risk för komplikationer och för patienter med allvarlig influensasjukdom med hög feber och påverkat allmäntillstånd som kräver sjukhusvård (Se Faktaruta 2). Behandlingen bör insättas så tidigt som möjligt, och senast inom två dygn efter symtomdebut. Start av antiviral behandling till svårt sjuka patienter bör inte försenas i väntan på laboratoriekonfirmation av diagnosen.

I enstaka fall kan en tidig, lindrig sjukdomsbild snabbt övergå till ett livshotande tillstånd. Detta gäller framför allt vid A(H1N1)2009-infektion. Patienter med influensa bör därför tillrådas att ta förnyad kontakt med sjukvården vid försämring.

**Sjukhusvårdade patienter**

När det gäller sjukhusvårdade patienter med livshotande sjukdom, orsakad av såväl säsongsinfluensa som A(H1N1)2009, har data från ett flertal publicerade, observationella studier indikerat att tidigt insatt oseltamivirbehandling är associerad med en signifikant minskad risk för fatal utgång (Rekommendationsgrad B). Även sent insatt antiviral behandling (> 48 timmar efter symtomdebut) har, hos patienter med svår, progredierande influensaorsakad sjukdom, visats reducera mortaliteten (Rekommendationsgrad C).

Beroende på kliniskt förlopp kan förlängning av behandlingen till mer än fem dagar övervägas. (Rekommendationsgrad C). Vid *livshotande* influensa där patienten inte svarat på eller inte kan inta perorala läkemedel rekommenderas intravenösa beredningar av neuraminidashämmare (för doseringsrekommendationer se nedan) (Rekommendationsgrad C).

**Antivirala läkemedel**

Om indikation för behandling av influensa bedöms föreligga rekommenderas neuraminidashämmare (Rekommendationsgrad A). Två neuraminidashämmare, oseltamivir (Tamiflu) och zanamivir (Relenza), finns godkända för behandling av och profylax mot influensa A och B (för detaljerad beskrivning av läkemedel, se separat avsnitt Antivirala läkemedel sid 24). Val av preparat styrs av patientens ålder, njurfunktion, influensans allvarlighetsgrad och resistensläget. Endast oseltamivir är godkänt till barn yngre än fem år, och doseras efter kroppsvikt. Oseltamivir har en fördel eftersom det kan ges oralt som tablett medan zanamivir inhaleras. Zanamivir förordas dock framför oseltamivir vid influensa B-epidemier (Rekommendationsgrad B) och vid misstänkt eller visad resistens mot oseltamivir.

Vid svår influensa där systemexponering för läkemedlet är önskvärd rekommenderas i första hand oseltamivir (Rekommendationsgrad D). I fall med konfirmerad oseltamivirresistent influensa eller då utbredd cirkulation av oseltamivirresistenta virusvarianter i samhället identifierats rekommenderas zanamivir som förstahandsmedel (Rekommendationsgrad C). För *livshotande* sjukdom hos patient med oseltamivirresistent stam finns intravenös formulering av zanamivir tillgänglig på licens. Information om cirkulerande influensastammar och resistensläget finns på [www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se).

Oseltamivir är godkänt för vuxna och barn från ett års ålder (för dosering se Tabell I och II). På basen av begränsade farmakokinetiska data godkändes oseltamivir år 2009 för behandling av influensa A(H1N1)2009 hos spädbarn yngre än ett år med dosering efter ålder och vikt (se Tabell III).

Zanamivir är godkänt för behandling av vuxna och barn från fem års ålder (för dosering se Tabell I). Vid ordination av zanamivir är det viktigt att patienten får noggranna instruktioner om inhalationsteknik och hur diskhalern ska användas. Vid lindrig till måttlig astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom bör bronkdilaterande medicinering administreras före inhalation av zanamivir. Hos patienter med en svår astma i samband med influensa bör zanamivir inte användas.

### Graviditet och amning

Neuraminidashämmare kan ges under graviditet efter beaktande av tillgänglig säkerhetsinformation, virulensen hos cirkulerande influensastammar och den gravida kvinnans underliggande allmäntillstånd. Begränsade kliniska data och djurstudier indikerar inte några skadliga effekter på graviditet eller foster, men kontrollerade studier av användning av neuraminidashämmare hos gravida kvinnor saknas.

Hos gravida med andra riskfaktorer än graviditet för allvarlig influensa rekommenderas antiviral behandling oavsett trimester. Oseltamivir är förstahandsmedel då systemexponering är önskvärd vid manifest sjukdom. Vid behandlingsindikation hos i övrigt friska gravida rekommenderas i första hand zanamivir under första trimestern om effektiv inhalation är möjlig. Efter första trimestern bör oseltamivir i första hand användas (Rekommendationsgrad D).

För gravida finns inga säkerhetsdata för de intravenösa beredningarna av neuraminidashämmarna varför individuell nytta/riskanalys alltid måste göras.

Mycket begränsad information finns tillgänglig om barn som ammas av mödrar som tagit oseltamivir och om utsöndring av oseltamivir i bröstmjolk. Administrering av neuraminidashämmare i samband med amning kan övervägas om stor potentiell nytta finns för den ammande modern.

### Patienter med nedsatt immunförsvar

Dokumentation saknas rörande behandlingseffekt och säkerhet av antivirala läkemedel för immunsupprimerade patienter. Då det sannolikt föreligger högre virusnivåer samt längre duration av virusutsöndring i denna patientgrupp bedöms den potentiella behandlingens vinst kunna vara större än för andra grupper. För dessa patienter kan finnas skäl att sätta in behandling även senare än 48 timmar efter symtomdebut och att där det bedöms indicerat ge längre behandling än fem dagar (Rekommendationsgrad D). Risken för resistensutveckling vid behandling av immunsupprimerade patienter måste beaktas.

### Amantadin

Det första läkemedlet som utvecklades mot influensa var amantadin. Amantadin är endast verksamt mot influensa A. Medlet har för närvarande ingen plats i behandlingen och är numera avregistrerat i Sverige. Amantadin kan dock förskrivs på licens (för dosering se nedan), och nya behandlingsindikationer kan uppkomma i framtiden.

## Faktaruta 2. Rekommendationer för behandling av misstänkt influensa med antivirala läkemedel.

### Antiviral terapi bör övervägas till:

- Patienter som tillhör de medicinska riskgrupperna, vuxna såväl som barn (se Huvudbudskap).
- Gravida kvinnor med andra riskfaktorer för allvarlig influensa. Om influensa A(H1N1)2009 cirkulerar i landet och infektion med säsongsinfluensa av annan virusstyp inte kan säkerställas rekommenderas antiviral terapi även till friska gravida.
- Patienter som inte tillhör medicinska riskgrupperna, om symtomen bedöms som allvarliga inom 48 timmar. Hos vuxna är behov av sjukhusvård ett kriterium för allvarlig influensaorsakad sjukdom.

### Förutsättningar som måste vara uppfyllda:

- Symtombild talande för influensa.
- Laboratorieverifierad influensainfektion hos patienten **eller** lokal influensaepidemi som är virologiskt verifierad **eller** annat epidemiologiskt samband.
- Annan allvarlig infektion beaktad.
- Behandlingsstart tidigt i förloppet, helst inom 48 timmar efter symtomdebut.

## Rekommendationer för antiviral *profilax* mot influensa

Den viktigaste profylaktiska åtgärden för att begränsa de medicinska konsekvenserna av influensa är årlig vaccination av de medicinska riskgrupperna (Rekommendationsgrad A), undvikande av närbildkontakt med influensasjuka individer och god handhygien. Antivirala läkemedel kan vara ett komplement, men ersätter inte vaccination. Läkemedlen interfererar inte med immunsvaret mot inaktiverade influensavacciner.

Antivirala läkemedel är godkända för förebyggande behandling av influensa – som postexpositionsprofilax efter nära kontakt med en influensasmittad person och som säsongprofilax under exceptionella omständigheter vid ett influensautbrott i samhället.

I randomiserade, kontrollerade profylaxstudier i samhället, i hushåll och i särskilda boenden har zanamivir och oseltamivir uppvisat en skyddseffekt mot laboratorieverifierad klinisk influensa på 70–90 %. För postexpositionsprofilax har en behandlingstid av tio dagar använts.

För säsongprofilax har en behandlingstid av fyra veckor (zanamivir) och sex veckor (oseltamivir) utvärderats i placebokontrollerade randomiserade studier (1–3).

Trots att randomiserade kontrollerade studier har visat god effekt, har effekten av neuraminidashämmare som postexpositionsprofilax ifrågasatts (4). När det vidare begreppet influensaliknande sjukdom (ILI) användes som primärt utfallsmått i en metaanalys av antiviral postexpositionsprofilax, konkluderades att neuraminidashämmare inte har bevisad profylaxeffekt (4). Detta resultat är dock förväntat eftersom ILI också orsakas av ett flertal smittämnen förutom influensa, mot vilka behandling med neuraminidashämmare inte har effekt.

Utbredd eller rutinmässig användning av antiviral profylax rekommenderas inte eftersom data indikerar att risken för resistensutveckling är högre än om läkemedlen används för behandling (Rekommendationsgrad D). Vidare bör antiviral postexpositionsprofylax inte ges om det har gått mer än 36–48 timmar sedan individen exponerades för influensasmitta (Rekommendationsgrad A). Säsongprofylax bör endast användas i ytterst selekterade fall.

Om indikation för profylaxbehandling bedöms föreligga rekommenderas oseltamivir eller zanamivir (Rekommendationsgrad A).

### Målgrupp för postexpositionsprofylax

Den viktigaste målgruppen för antiviral postexpositionsprofylax är vuxna såväl som barn i de medicinska riskgrupperna, där vaccination inte varit möjlig eller patientens immunsvår gör att vaccinet kan ha suboptimal effekt (för speciella situationer se nedan). I situationer där expositionen för smitta bedöms som osäker eller låg eller vid mindre uttalad medicinsk risk hos patienten förordas övervakning och **tidig** behandling vid första symtom på influensa (Rekommendationsgrad D).

### Gravida

Postexpositionsprofylax till gravida som tillhör medicinska riskgrupper rekommenderas när influensa A(H1N1)2009 cirkulerar och kvinnan genom nära kontakt exponerats för influensa som inte säkert visats vara laboratorieverifierad influensa av annan virustyp. Oseltamivir rekommenderas i första hand under andra och tredje trimestern, medan zanamivir förordas under första trimestern då medlet ger låg systemexponering (Rekommendationsgrad D). För friska gravida kvinnor rekommenderas i första hand **tidig** behandling vid första symtom på influensa (Rekommendationsgrad D).

### Patienter med nedsatt immunförsvar

Det finns begränsad dokumentation rörande profylaxeffekt och säkerhet av oseltamivir hos immunsupprimerade patienter. Inga kontrollerade postexpositionsprofylaxstudier finns publicerade. En placebokontrollerad studie av antiviral säsongprofylax given under 12 veckor till immunsupprimerade patienter (193 oseltamivir, 195 placebo) visade att biverkningsprofilen liknade den som setts i andra patientpopulationer.

Incidensen av laboratoriebekräftad klinisk influensa var låg i båda studiegrupperna – 2,9 % i placebo och 2,1 % i oseltamivirgruppen – och ingen signifikant effekt kunde visas (95 % KI -2,3 – -4,1 % ([p = 0,772]) (5). Generellt bör profylax med antivirala läkemedel användas restriktivt i denna grupp, då det föreligger en högre risk för resistensutveckling än i andra patientpopulationer. Till gravt immunsupprimerade patienter som exponerats för influensasmittad person är antiviral postexpositionsprofylax indicerad. För att motverka resistensutveckling kan dosökning övervägas genom att läkemedlen ges två gånger dagligen som vid behandling (Rekommendationsgrad D). Till övriga immunsupprimerade patienter är övervakning och **tidig** in-

sättning av antiviral behandling vid första kliniska symtom, tillsammans med aktiv immunisering av omgivningen, ett alternativ (Rekommendationsgrad D).

### Hantering av influensaprofylax i speciella situationer

De viktigaste målgrupperna för antiviral profylax är de medicinska riskgrupperna. Indikationen för att ge profylax med antivirala medel bör bedömas från fall till fall beroende på omständigheter och population som behöver skyddas. I speciella situationer, till exempel nosokomiala influensautbrott, kan profylax med antivirala medel till riskgrupperna vara viktigt. Nedan följer beskrivning av speciella situationer där profylax med antivirala medel kan övervägas.

### Influensautbrott på sjukhus och särskilda boenden för äldre och andra patientkategorier

- Vid misstänkt influensautbrott på sjukhus och i särskilda boenden för äldre patienter rekommenderas virologisk diagnostik på de första fallen för att verifiera influensa, typbestämma stammen och identifiera eventuell antiviral resistens.
- Vid verifierat influensautbrott rekommenderas, efter individuell bedömning, profylax med oseltamivir eller zanamivir och vaccination av eventuella ovaccinerade (Rekommendationsgrad C). Om antiviral profylax anses indicerad bör den helst ges till alla patienter/boende, oberoende av vaccinationsstatus, och fortgå upp till 14 dagar eller till cirka sju dagar efter det att det sista konfirmerade fallet av influensa inträffat. Andra viktiga åtgärder för att minska smittspridningen är isolering av sjuka patienter, begränsning av antalet besökare, skärpta hygienrutiner och sjukskrivning av personal med symtom.
- Patienter på sjukhus som sannolikt blivit utsatta för influensasmitta bör erbjudas antiviral profylax (Rekommendationsgrad C). Vid fall av influensa på högriskavdelningar på sjukhus, som t.ex. transplantationsavdelningar, kan profylax till alla patienter bli aktuell (Rekommendationsgrad B). Även ovaccinerad sjukvårdspersonal bör då erbjudas antiviral profylax och vaccination.

### Influensa i samhället – medicinska riskgrupper

- För personer som tillhör en medicinsk riskgrupp är vaccination förstahandsåtgärd (Rekommendationsgrad A). Om vaccinationen sker sent och en influensaepidemi redan startat kan vid behov antiviral postexpositionsprofylax ges innan skyddseffekt uppnåtts, det vill säga under 10–14 dagar efter vaccinationstillfället.
- För individer som tillhör medicinska riskgrupper och av olika skäl inte kan vaccineras, och för individer med nedsatt immunförsvar med förväntad låg/ingen skyddseffekt av vaccinet, rekommenderas i första hand försiktighetsåtgärder såsom att undvika närkontakt med infekterade individer. I sällsynta fall kan långtidsprofylax vara indicerad till patienter med mycket hög risk för allvarlig sjukdom vid influensasmitta. I lågrisksituationer för smitta eller vid mindre grav medicinsk risk förordas övervakning och **tidig** behandling vid första symtom på influensa (Rekommendationsgrad D).

### Influensa inom hushåll med individ som tillhör medicinska riskgrupper

- Vid influensasmitta i en familj där någon familjemedlem i riskgrupp bedömts som *extra* sårbar vid influensasmitta bör antiviral postexpositionsprofylax övervägas till riskpatienten oavsett vaccinationsstatus, och i särskilda fall till alla inom hushållet (Rekommendationsgrad D). Detta kan t.ex. gälla patient i riskgrupp med allvarliga underliggande sjukdomar eller gravt nedsatt allmäntillstånd av annan anledning. Behandlingen bör ges under minst sju till tio dagar eller tills utbrottet i familjen är över (= 7 dagar efter sista insjuknandet). Profylaxen bör insättas så snart som möjligt och senast inom 36–48 timmar från misstänkt smittotillfälle (Rekommendationsgrad A).

### Doseringsrekommendationer för perorala beredningar och inhalationsberedningar

#### Dosering av oseltamivir för spädbarn yngre än 12 månader för behandling av och profylax mot influensa A(H1N1)2009

Administrering av oseltamivir till spädbarn yngre än ett år ska ske efter individuell bedömning av behandlande läkare, där den potentiella nyttan av behandling vägs mot den potentiella risken.

Den rekommenderade dosen hos spädbarn yngre än ett år (Tabell III) baseras på begränsade farmakokinetiska data som tyder på att exponeringen blir jämförbar med den exponering som visats effektiv hos äldre barn och vuxna.

**Tabell I. Doseringsrekommendation av antivirala läkemedel för behandling av och profylax mot influensa.**

Läkemedel	Åldersgrupper (år)				
	1–5	> 5–9	10–12	13–64	> 65
<b>Zanamivir</b>					
Behandling	Ej godkänd	10 mg × 2	10 mg × 2	10 mg × 2	10 mg × 2
Profylax	Ej godkänd	10 mg × 1	10 mg × 1	10 mg × 1	10 mg × 1
<b>Oseltamivir #</b>					
Behandling	Dosering efter /kroppsvikt*	Dosering efter /kroppsvikt*	Dosering efter /kroppsvikt*	75 mg × 2	75 mg × 2
Profylax	Dosering efter /kroppsvikt*	Dosering efter /kroppsvikt*	Dosering efter /kroppsvikt*	75 mg × 1	75 mg × 1
<b>Amantadin</b>					
Behandling	Ej godkänd**	Ej godkänd**	100 mg × 2***	100 mg × 2***	50 mg × 2
Profylax	Ej godkänd**	Ej godkänd**	100 mg × 2***	100 mg × 2***	50 mg × 2

\*Dosering efter kroppsvikt, se Tabell II.

\*\* Barndosering 1–9 år (USA): 5 mg/kg/dag upp till 150 mg/dag i två avdelade doser.

\*\*\* Barn > 10 år med vikt under 10 kg rekommenderas 5 mg/kg/dag i två avdelade doser.

# För dosmodifiering vid nedsatt njurfunktion (Se Tabell IV).

**Tabell II. Dosrekommendation av oseltamivir till barn > 1 år baserad på kroppsvikt.**

Kroppsvikt	Behandling	Profylax
	Rekommenderad dos i 5 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar
< 15 kg	30 mg × 2/dag	30 mg × 1/dag
> 15 kg till 23 kg	45 mg × 2/dag	45 mg × 1/dag
> 23 kg till 40 kg	60 mg × 2/dag	60 mg × 1/dag
> 40 kg	75 mg × 2/dag	75 mg × 1/dag

Det finns inga kontrollerade data som stödjer att dubbel dos av oseltamivir till fall med svår influensa har bättre behandlingseffekt än den godkända doseringen. Studier pågår och data väntas.

**Tabell III. Dosrekommendation av oseltamivir till barn < 1 år baserad på ålder.**

Ålder	Behandling	Profylax
	Rekommenderad dos i 5 dagar	Rekommenderad dos i 10 dagar
> 3 mån till 12 mån	3 mg/kg × 2/dag	3 mg/kg × 1/dag
> 1 mån till 3 mån	2,5 mg/kg × 2/dag	2,5 mg/kg × 1/dag
0 till 1 mån*	2 mg/kg × 2/dag*	2 mg/kg × 1/dag

\* Inga tillgängliga data finns för administrering av oseltamivir till spädbarn yngre än en månad.

**Tabell IV. Dosrekommendation för oseltamivir vid nedsatt njurfunktion\*.**

Kreatininclearance	Rekommenderad dos vid behandling	Rekommenderad dos vid profylax
> 60 mL/min	75 mg × 2/dag	75 mg × 1/dag
> 30–60 mL/min	30 mg × 2/dag	30 mg × 1/dag
> 10–30 mL/min	30 mg × 1/dag	30 mg varannan dag
≤ 10 mL/min	Rekommenderas ej	Rekommenderas ej
Patienter med intermittent hemodialys	30 mg efter varje hemodialyssession	30 mg efter varannan hemodialyssession
Patienter med peritonealdialys (CAPD)	30 mg, singeldos	30 mg en gång per vecka

\*Denna uppdaterade dosrekommendation för oseltamivir antogs av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i juni 2011.

När en passande formulering inte finns tillgänglig bör en apoteksberedd formulering i första hand användas. Dossprutan som idag medföljer i förpackningen för Tamiflu 12 mg/mL pulver till oral suspension (med mg-markeringar) är inte lämplig att använda vid dosjusteringar och kommersiellt tillgängliga sprutor (med mL-markeringar) kan leda till felaktiga doser.

En ny formulering med lägre koncentration av oseltamivir 6 mg/mL och med en anpassad dosspruta (i mL) har utvecklats och är för närvarande under bedömning för godkännande i Europa.

För detaljerad beskrivning av apoteksberedning och eventuell beredning av suspension i hemmet och doseringsrekommendationer för spädbarn, barn och vuxna, var god se Produktresumé/FASS.

#### Prematura barn

Det finns inga data till stöd för en doseringsrekommendation av oseltamivir för prematura barn. I en publicerad studie har man på basen av modellering identifierat att en dos om 1 mg/kg 2 gånger dagligen till prematura barn gav motsvarande oseltamivirkoncentrationer som 3 mg/kg 2 gånger dagligen till äldre barn (6). Den empiriska basen utgörs dock av enstaka mätningar hos 18 individer med en median gestationsålder på 27,5 veckor (24–38 veckor) och en ålder av 1,5–17,5 veckor, som erhållit 1,33–2,55 mg/kg × 2. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. Sammantaget är data på prematura barn begränsade för att tjäna som bas för en solid doseringsrekommendation.

#### Dosering av oseltamivir vid nedsatt njurfunktion

Dosjustering rekommenderas för vuxna med nedsatt njurfunktion. Rekommenderade doser visas i Tabell IV nedan. Där evidensbaserad dosrekommendation saknas (exempelvis patienter med CrCL < 10 mL/min som ej erhåller hemodialys, patienter med akut försämrad njurfunktion och vid CVVH (Continuous Venous Hemofiltration), hänvisas till Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) hemsida ([www.SFAI.se](http://www.SFAI.se)) för dosförslag.

#### Doseringsrekommendationer för intravenösa beredningar av neuraminidashämmare

Det europeiska läkemedelsverket (EMA) gav 2010 ett positivt yttrande angående villkor för användning, förskrivning och säkerhetsuppföljning av intravenöst zanamivir och oseltamivir under ett ”compassionate use program” (se [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Detta program kan användas som underlag för beslut om licensanvändning i Sverige och i andra EU-länder. Endast begränsade farmakokinetiska, prekliniska och kliniska data finns tillgängliga för de intravenösa läkemedelsberedningarna. Effektdata inväntas från pågående studier.

Neuraminidashämmare för intravenöst bruk är endast avsedda för att behandla vuxna och barn med en *livshotande* misstänkt eller bekräftad influensasjukdom som uppfyller följande kriterier:

1. Patienter som inte svarat på godkända antivirala läkemedel givet oralt eller inhalerat.

2. Patienter där endast intravenös administration av läkemedel är praktiskt möjlig.

Zanamivir och oseltamivir för intravenöst bruk finns ännu endast tillgängligt i mycket begränsad mängd för behandling av *livshotande* influensasjukdom. En så kallad beredskapslicens har beviljats (2010) och läkemedlen kan endast beställas från Apoteket CW Scheele i direkt anslutning till pågående patientbehandling.

### Doseringsrekommendationer för intravenöst zanamivir

Behandling med intravenöst zanamivir ska inledas så snart som möjligt vid *livshotande* sjukdom orsakad av misstänkt eller bekräftad influensa.

### Tabell V. Dosrekommendation för intravenöst zanamivir.

<b>Vuxna ≥ 18 år</b>	Standarddosen är 600 mg två gånger dagligen
<b>Barn och tonåringar under 18 år</b>	
< 1 månad	8 mg/kg två gånger dagligen
1 månad till < 3 månader	10 mg/kg två gånger dagligen
3 månader till < 6 månader	12 mg/kg två gånger dagligen
6 månader till < 6 år	14 mg/kg två gånger dagligen
≥ 6 år (om < 50 kg)	12 mg/kg två gånger dagligen
≥ 6 år (om ≥ 50 kg)	600 mg två gånger dagligen

Intravenöst zanamivir administreras som infusion med konstant hastighet under cirka 30 minuter två gånger dagligen (Tabell V). För prematura spädbarn finns inga dosrekommendationer.

Patienter med njurfunktionsnedsättning ska ha samma initialdos som patienter med normal njurfunktion följt av en **anpassad dos** (se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)) utifrån beräknad kreatininclearance. Instruktion finns i den information som tillhandahålls tillsammans med produkten. För barn under sex månader med njurfunktionsnedsättning finns för närvarande inga dosrekommendationer.

### Doseringsrekommendation för intravenöst oseltamivir

Behandling med intravenöst oseltamivir ska inledas så snart som möjligt vid livshotande sjukdom orsakad av misstänkt eller bekräftad influensa i fall där peroral terapi ej kan genomföras.

Intravenöst oseltamivir administreras som infusion med konstant hastighet under två timmar två gånger dagligen (Tabell VI).

För barn 0–1 år finns i villkor för användning endast information om vilka **dos** (se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)) som ska studeras i en planerad klinisk studie.

### Tabell VI. Dosrekommendation för intravenöst oseltamivir.

<b>Vuxna och tonåringar över 13 år</b>	100 mg två gånger dagligen
<b>Barn 1–12 år</b>	
Vikt ≤ 23 kg	3 mg/kg två gånger dagligen
Vikt > 23 till 40 kg	2,5 mg/kg två gånger dagligen
Vikt > 40 kg	100 mg två gånger dagligen

### Sjukdomsförlopp och klinisk diagnostik

Influensasjukdomens klinik varierar från lindrig övre luftvägsinfektion till allvarlig systemsjukdom. Många ungdomar och vuxna får den klassiska influensabilden som karakteriseras av ett plötsligt insjuknande med allmän sjukdomskänsla, frysningar och snabbt stigande feber (39–40°C), varefter kraftig huvudvärk och svår muskelvärk tillkommer (se Faktaruta 3). Redan vid sjukdomsdebuten har flertalet patienter luftvägssymtom som successivt ökar de närmaste dagarna. Torrhosta är särskilt framträdande. I normalfallet varar febern tre till fem dagar och som regel är den akuta sjukdomen över efter fem till sju dagar. Andra sjukdomar kan ge en influensaliknande bild, speciellt hos barn, vilket försvårar identifiering av patienter som bör erbjudas antivirala läkemedel.

Hos barn och äldre personer är symtombilden vid influensa mer okarakteristisk. I en nylig finsk studie har visats att intagningsdiagnoserna varierar mycket hos barn med slutlig influensadiagnos (7). Exempelvis fick 52 % av barn < 6 månader och 7–16 % av äldre barn intagningsdiagnosen sepsis. Svår sjukdom som kan kräva intensivvård orsakas hos barn både av influensa A och B. Gastrointestinala symtom är vanliga hos barn, liksom matningsproblem med åtföljande dehydrering. Äldre patienter har ofta lägre feber och mindre uttalad hosta än yngre och medelålders vuxna.

Eftersom ställningstagande till antiviral terapi måste göras inom 48 timmar efter insjuknandet måste man ofta lita till den kliniska diagnostiken. Virologisk verifikation av diagnosen kan ändå vara av värde. I de stora kliniska behandlingsstudierna med neuraminidashämmare var den diagnostiska träffsäkerheten för influensa baserad på enbart kliniska symtom under en epidemi i medeltal 60–70 % hos i övrigt friska personer i arbetsför ålder. Om det inte föreligger en epidemisk situation är den betydligt lägre.

I de medicinska riskgrupperna är sekundära komplikationer, framför allt bakteriell pneumoni (cirka 5 %), vanliga. De kan uppkomma redan efter några få dagar och är den viktigaste orsaken till influensarelaterade dödsfall vid säsongsinfluensa.

I samband med pandemier är allvarlig pneumoni orsakad av ett kraftigt immunsvår mot influensareplikationen i lungceller en vanligare komplikation än vid säsongsinfluensa. Även tidigare friska personer har drabbats. Antalet intensivvårdade, influensasjuka patienter i Sverige under pandemi-toppen 2009 uppskattas efter samanalys av två oberoende register till 133 personer (ca 1,3/100 000 invånare), och dessa utgjorde en stor belastning på landets intensivvårdsavdelningar. Ungefär 15 % av de intensivvårdade behövde extrakorporal syresättning (ECMO), och behandlingstiderna blev ofta mycket långa. Mellan 30 och 40 personer avled.

Flera observationella studier har indikerat att tidig antiviral behandling av svår influensa eller influensa hos riskgrupperna gör att andelen som progredierar till andningsinsufficiens kan minskas.

Andra ovanliga men allvarliga manifestationer vid alla typer av influensa är myokardit och encefalit.

Under epidemitider är det i allmänhet ganska lätt att ställa diagnos hos patienter med den typiska kliniska symtombilden, speciellt några dygn efter symtomdebut. Differentialdiagnoser bör dock alltid övervägas. Man bör särskilt tänka på allvarliga sjukdomar såsom primär bakteriell pneumoni, sepsis och malaria. Framför allt hos äldre patienter och småbarn är RS-virusinfektion en viktig differentialdiagnos. Man bör också tänka på att influensa kan förekomma utanför epidemitider, speciellt hos resenärer.

### Faktaruta 3. Symtom som bör inge misstanke om influensa.

#### Symtombild hos barn

Slöhet, feber, ovilja att äta, färgskiftning och irritabilitet, feberkramper  
Kräkningar (ibland hematemes), diarré, matnings-svårigheter (dehydrering)  
Med stigande ålder mer typisk bild med feber och luftvägssymtom, inklusive trakeitbild med hosta och andningssvårigheter  
Myosit med gångsvårigheter  
Ofta ses mindre allmänpåverkan än hos vuxna

#### Symtombild hos ungdomar och vuxna

Plötsligt insjuknande  
Frysningar, hög feber 38–40°C  
Påtaglig sjukdomskänsla  
Huvudvärk och muskelvärk  
Luftvägssymtom ofta inkluderande torrhosta  
Smärta bakom bröstbenet  
Nasala symtom och halsont  
Feber + hosta har högst prediktivt diagnostiskt värde

#### Symtombild hos äldre

Ofta atypisk och mer diffus klinisk bild  
Långsammare insättande feber som inte blir så hög som hos yngre  
Allmän sjukdomskänsla  
Förvirring

#### Tecken på allvarlig influensasjukdom

Subjektiv andnöd  
Förhöjd andningsfrekvens i relation till kroppstemperaturen  
Cyanos (sänkt syrgassaturation)  
Feber > 40°C  
Hemoptys  
Konfusion  
Cirkulatorisk kollaps med njursvikt

## Laborierediagnostik

Laborierediagnostik med CRP och LPK kan i vissa fall vara av värde. CRP är i regel < 100 mg/L och den vita blod-bilden normal eller visar leukopeni.

## Virologisk diagnostik

Referensmetod för påvisande av influensainfektion är nukleinsyraamplifiering (NAT, t.ex. PCR-teknik), som har hög analytisk känslighet och specificitet. Idag använder de flesta svenska laboratorier PCR-påvisning av influensa A och B samt specifikt PCR-test för influensa A(H1N1) 2009. Prover från övre (nasofarynxaspirat eller med svalg- eller nässekret) och nedre (bronsköljvätska, alternativt trakealsekret) luftvägarna kan användas. Det är viktigt att diagnostiken sker i samarbete mellan kliniker och laboratorieläkare.

Vid analys av ett stort antal prover är PCR-tekniken relativt snabb eftersom flera prover kan analyseras samtidigt. Dock är antigenpåvisning av influensa A och B med immunofluorescens (IF)-test eller kommersiella antigenester (snabbtester) snabbast om endast ett fåtal prover skall analyseras. Provmaterial är nasofarynxaspirat eller svalg- eller nässekret enligt tillverkarnas rekommendationer. Den analytiska känsligheten är lägre för dessa metoder än för PCR. Snabbtester utförda av erfarna undersökare har i studier visat hög specificitet (> 90 %), men relativt låg sensitivitet (20–70 % och ned till 11 % för vissa tester med avseende på influensa A(H1N1)2009) (8–12). Lägst är sensitiviteten för vuxna medan man får något högre känslighet vid analys av prover från barn eftersom barn ofta har högre koncentration av influensavirus i övre luftvägarna (13–14).

Resultatet av antigenestning eller PCR kan normalt erhållas samma dag som provet når viruslaboriet eller dagen efter. Serologisk diagnostik kräver akut- och konvalescentprov och har därför inte någon plats i akutdiagnostiken. Odling används inte längre som diagnostisk metod i Sverige, men det är viktigt att man fortsätter att odla influensavirus då virus behövs för framtagande av vaccinstammar och vidare karakterisering.

## När bör virologisk laborierediagnostik utföras?

Provtagning rekommenderas på indexfall för att säkerställa influensaförekomst i samhället och vid utbrott på institutioner, till exempel äldreboenden, samt för att undvika nosokomial smitta på sjukhus. Virologisk diagnostik bör även fortsättningsvis ske vid atypisk sjukdom, hos inläggningsfall och hos svårt sjuka och personer inom de medicinska riskgrupperna. Diagnostik kan även fortsättningsvis vara värdefull för handläggning av enskilda patienter.

Vid antiviral behandling utan klinisk förbättring bör följsamhet till behandling undersökas och prov tas för resistensanalys (se stycket om resistenstestning längre fram). Speciellt hos immunsupprimerade patienter finns risk för resistensutveckling. Influensapatienter som behandlas i respirator kan vara PCR-positiva i bronksköljvätska eller trakealsekret under lång tid. Detta beror ofta på att låga koncentrationer av avdödat virus finns kvar trots att virusreplikationen upphört. En bestämning av virusnivån kan vara av värde. För patienter som har höga viruskoncentrationer under längre tid trots antiviral

behandling bör resistens misstänkas. Det är dock problematiskt att använda kvantitativ PCR för att monitorera behandlingseffekten då provmaterialen är svåra att standardisera. Det krävs stora skillnader (> 10-faldiga) för att identifiera en säker förändring i virusmängd.

### Epidemiologisk övervakning med typning av virus

Influenzavirus cirkulerar vanligen under cirka sex till 16 veckor varje vinter. Epidemiotvecklingen är olika år från år. De flesta sjukdomsfallen inträffar inom fem till tio veckor efter det att inhemsk influensaspridning konstaterats, varefter aktiviteten avtar. Ju längre tid det tar för en årlig epidemi att komma igång, desto mindre blir den totala omfattningen av epidemin (15).

Den epidemiologiska anamnesen är väsentlig vid diagnostik av influensa. Övervakning av det epidemiologiska läget nationellt och lokalt är därför viktig. Data samlas in både från vårdgivare och från delar av populationen. Nationell information uppdateras veckovis på Smittskyddsinstitutets webbplats, och information om influensaspridningen i världen finns på de nationella smittskyddsinstitutets webbplatser med sammanfattningar på WHO:s och europeiska smittskyddsinstitutets (ECDCs) webbplatser.

Även typningen av influenzavirus är av stor betydelse, särskilt i början av en epidemi. Att karaktärisera aktuella virusisolat avseende vaccinlikhet och antiviral resistens är en viktig beredskapsåtgärd, för att så tidigt som möjligt kunna ändra preventionsstrategier om nya eller resistenta stammar dyker upp. Typningen sker i samarbete mellan SMI och landstingslaboratorierna.

## Resistensutveckling

### Metoder för resistensbestämning

Metoder för övervakning av resistensutveckling i samhället och vid kliniska frågeställningar finns på SMI. Genom sekvensering av neuraminidas- samt M2-genen kan kända mutationer som ger resistens mot neuraminidashämmare respektive amantadin identifieras. SMI har också ett test som mäter neuraminidashämmarnas effekt på enzymaktiviteten (16).

Resistensbestämning har för närvarande ingen plats vid okomplicerad influensainfektion, men bör diskuteras med SMI i speciella situationer. Gravt immunosupprimerade patienter är en riskgrupp där noggrann övervakning av antiviral resistens är indicerad.

Resistensövervakning är en viktig epidemiologisk fråga som samordnas nationellt och internationellt. Årligen analyserar SMI ett representativt urval av de influensastammar

som cirkulerar i Sverige. Både WHO och ECDC gör sammanställningar av resistensläget i världen och i Europa (Tabell VII).

### Klinisk resistensutveckling

#### Osetamivir

Före år 2007 rapporterades resistensutveckling mot neuraminidashämmarna i låg omfattning. Tidigare studier visade att mutationer som orsakar resistens mot neuraminidashämmarna reducerar virusets transmission/replikation. Under säsongen 2007–2008 noterades dock en kraftig ökning av osetamivirresistent A(H1N1) (säsongsinfluensa). Genom kompensatoriska mutationer i neuraminidasgenen kvarstod replikationsförmågan trots uppkomsten av resistensmutation (18). Det fanns ingen korrelation mellan antiviral användning och resistensutveckling. Sjukdomsbilden skiljde sig inte mellan dem som smittats av resistent virus och dem som smittats av känsligt virus. Via analys av arvsmassan för dessa virusvarianter visades att resistensen hade uppstått i flera olika stammar och gemensamt för dem alla var att de hade de kompensatoriska mutationerna. Den vanligaste förekommande resistensmutationen för osetamivir (H275Y) förändrar inte känsligheten för zanamivir.

De osetamivirresistenta stammarna spreds snabbt globalt och hösten 2009 var 99,6 % av A(H1N1)-stammarna (säsongsinfluensa) resistenta. På grund av pandemin har cirkulationen av den resistenta säsongsinfluensan nästan upphört och under säsongen 2010–2011 har endast ett fåtal resistenta isolat påvisats i världen (i Europa endast ett fall).

För influensa B, A(H3N2) samt A(H1N1)2009-influensan är resistensutvecklingen mot osetamivir fortfarande låg och det är främst vid behandling av immunosupprimerade patienter som resistens rapporterats (19). Merparten av osetamivirresistensen hos A(H1N1) (både säsong- och pandemisk) är orsakad av en specifik mutation (H275Y), men även andra mutationer kan orsaka resistens mot osetamivir och/eller zanamivir (20). Dock är det få mutationer som orsakar korsresistens mot osetamivir och zanamivir. Sammantaget visar erfarenheten att det är viktigt att kontinuerligt övervaka antiviral resistensutveckling hos influenzavirus.

Före pandemin 2009 var få (< 0,5 %) av de analyserade A(H1N1)2009-stammarna resistenta mot osetamivir eller zanamivir, medan alla var resistenta mot amantadin. Under pandemin ökade användningen av neuraminidashämmare kraftigt. Dock har endast 465 resistenta pandemiska A(H1N1)2009-isolat påvisats (WHO-sammanställning 2011-04-20) (18). Alla dessa är resistenta mot osetamivir

**Tabell VII. Resistensläget för olika influensa A- och B-stammar insamlade säsongen 2010–2011 (17).**

Läkemedel	Pandemisk A(H1N1)2009	Säsong A(H3N2)	Säsong A(H1N1)	Influensa B
Amantadin	Resistent	Resistent	Känslig	Resistent
Osetamivir	Känslig	Känslig	Resistent	Känslig
Zanamivir	Känslig	Känslig	Känslig	Känslig

och känsliga för zanamivir. Totalt 85 % av de resistenta stammarna har påvisats hos patienter under behandling, varav 36 % hos immunosupprimerade patienter. Mycket begränsad nosokomial spridning av resistenta stammar har observerats (21). I samhället har det varit mycket liten spridning av resistenta pandemistammar (22). Den rapporterade incidensen av resistens mot oseltamivir varierar från 0,01 till 3,1 % beroende på region. Skillnaden beror troligen på att fokus i vissa regioner har varit att studera stammar från behandlade patienter medan man i andra regioner haft en generell övervakning (23–24).

### Zanamivir

Resistensutveckling mot zanamivir har kvarstått på låg nivå sedan medlet registrerades i slutet av 1990-talet. Zanamivir-resistenta stammar har endast identifierats hos immunosupprimerade patienter (25) och ingen utbredd resistensutveckling har rapporterats.

### Korsresistens

Enstaka fallbeskrivningar av influensastammar som är korsresistenta mot neuraminidashämmare finns rapporterade. Dessa har uppstått när patienten efter resistensuppkomst, vanligen mot oseltamivir, har bytt behandling och ytterligare mutationer skett (26).

### Amantadin

Resistensutveckling mot amantadin är vanlig och uppträder snabbt hos cirka 30 % av behandlade patienter. Resistenta isolat kan spridas från person till person och orsaka sjukdom på samma sätt som vildtypsvirus. Utbredd global resistens mot amantadin bland A(H3N2)-stammar utvecklades under säsongen 2005–2006 och har därefter kvarstått (27). Säsongens A(H1N1)-stammar har fortsatt varit känsliga för medlet fram till A(H1N1)2009 dök upp. A(H1N1)2009 är resistent mot amantadin (28). Av de nu cirkulerande stammarna av influensa A och B i Sverige är ingen känslig för amantadin.

### Klinisk handläggning av antiviral resistens med terapivikt

Vid val av terapi bör resistensläget tas i beaktande. Om utbredd resistens mot oseltamivir föreligger i samhället rekommenderas zanamivir i första hand. I det enskilda patientfallet bör orsak till terapivikt utredas såsom följsamhet till behandling, eventuella underliggande sjukdomar som kan försvåra intag eller absorption av läkemedlet och antiviral resistens. Hos patienter med grav njursvikt eller extrakorporeal behandling kan oseltamivirkoncentrationer bestämmas för att säkerställa adekvat dosering (se nedan). Immunosupprimerade patienter och svårt sjuka patienter som intensivvårdas har ofta långvarig virusutsöndring och bör övervakas noggrant avseende resistensutveckling.

Om antiviral resistens identifieras bör terapibyte göras. Zanamivir är i majoriteten av fallen verksamt mot oseltamivirresistenta virusvarianter. I fall av korsresistens mot neuro-

minidashämmarna finns inga godkända terapialternativ och specialistläkare bör konsulteras. Kombinationsbehandling med läkemedel ur olika klasser och alternativa framtida vägar till behandling av svårt sjuka patienter med multiresistenta influensavirusvarianter beskrivs nedan.

### Koncentrationsbestämning av oseltamivir

Oseltamivir är en prodrug som snabbt omvandlas till aktiv oseltamivirsyra (oseltamivirkarboxylat) av esteraser i tarmvägg, lever och plasma. Oseltamivirkarboxylat elimineras enbart renalt. Indikation för plasmakoncentrationsbestämning (29) är säkerställande av adekvata koncentrationer vid påtagligt avvikande njurfunktion, såsom grav njursvikt eller olika former av extrakorporeal behandling.

Analysen utförs vid Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Prov bör tas som dalprov (före nästa ordinarie dos). Vid intermittent hemodialys bör prov tas både före och efter dialysbehandling. Vid andra dialysformer, speciella frågeställningar eller önskemål om AUC-bestämning rekommenderas kontakt med klinisk farmakologi före provtagningen.

### Framtidsperspektiv och nya läkemedel under utveckling

Inget talar för att säsongsinfluensorna kommer att försvinna. Vi kommer inte heller att kunna förhindra att nya fågel- eller grisinfluensavirus anpassas så att de kan infektera människors övre luftvägar, och därmed kan skapa nya pandemier. Om detta sker genom rekombination med redan cirkulerande virus blir de resulterande pandemierna sannolikt mildare än om ett intakt fågelvirus anpassas. Säkra influensavaccin som kan produceras på kort tid och effektiva antivirala medel behövs för att vi ska kunna hantera såväl svåra säsongsinfluensor som framtida pandemier på ett bra sätt.

Det finns ett stort behov av nya antivirala läkemedel med andra verkningsmekanismer och resistensprofiler än dagens neuraminidas- och M2-hämmare. Emellertid är de två nya läkemedel som kommit längst i klinisk utveckling båda neuraminidashämmare. Det ena preparatet (peramivir) har en ny administrationsväg (intravenöst) och det andra (laninamivir) har långtidsverkande effekt, som möjliggör dosering i singeldos.

*Peramivir* är en ny neuraminidashämmare som administreras intravenöst och är godkänd i Japan för behandling av säsongsinfluensa hos vuxna i engångsdos (300–600 mg × 1). En barnindikation är under bedömning i Japan. Kliniska behandlingsstudier av peramivir givet i flerdos mot svår influensa hos hospitaliserade patienter pågår. Medlet finns ännu inte tillgängligt i Europa. I USA fick intravenöst peramivir temporärt godkännande under pandemin 2009–2010 för behandling av livshotande influensa hos hospitaliserade patienter. Erfarenheten av behandling av influensa A(H1N1) 2009 hos 31 hospitaliserade patienter i USA har nyligen publicerats och data tyder på att peramivir reducerade mortaliteten och var väl tolererat (30). Denna observationella studie gav också de första data på användning av intravenöst peramivir hos barn, gravida kvinnor och patienter med njursvikt.

I kliniska behandlingsstudier av tidigare friska vuxna med okomplicerad säsongsinfluensa har effektstorleken av peramivir varit jämförbar med den som dokumenterats för oseltamivir/zanamivir (för sammanfattning av studier se 31). Den vanligaste orsaken till oseltamivirresistent A(H1N1) (säsong och 2009) är mutation H275Y som även medför viss korsresistens mot peramivir. Varianter med H275Y har nedsatt känslighet för peramivir, dock i mindre grad än för oseltamivir (32). Den kliniska betydelsen av den nedsatta känsligheten är ännu ofullständigt belyst, men gör att peramivir inte rekommenderas som ett förstahandsmedel mot oseltamivirresistent influensa. Ett fåtal kliniska fall av resistensutveckling mot peramivir har rapporterats (33). Endast ett fåtal mutationer inducerar korsresistens mot alla tre neuraminidashämmarna (peramivir, oseltamivir och zanamivir) (20). Dessa mutationer är mycket ovanliga.

*Laninamivir octanoate* är en ny långverkande neuraminidashämmare som kan ges i engångsdos och liksom zanamivir administreras via inhalation. Medlet är godkänt i Japan för behandling av säsongsinfluensa, men finns ännu ej tillgängligt i Europa. I behandlingsstudier på barn och vuxna med okomplicerad säsongsinfluensa har effekten av en engångsdos av laninamivir varit jämförbar med den efter femdagarsbehandling med oseltamivir två gånger per dag (34). Medlet har också visats vara effektivt mot oseltamivirresistent influensa, både kliniskt och i cellkultur.

*Kombinationsbehandling* med läkemedel ur olika klasser eller med två neuraminidashämmare är en tänkbar strategi för att snabbt få kontroll över virusreplikationen och reducera resistensutvecklingen. *In vitro*-studier och djurförsök har indikerat additiva och synergistiska effekter av kombinationer av oseltamivir med rimatadin och/eller amantadin (35–37). En trippelkombination (amantadin + ribavirin + oseltamivir) som *in vitro* visat synergistiska effekter mot amantadin- och oseltamivirresistent virus studeras nu i kliniska prövningar (38). Kombinationen av två neuraminidashämmare har i försök i cellkultur givit varierande resultat från additiva till antagonistiska effekter. I en nylig placebo-kontrollerad studie på vuxna (n = 541) visades att kombinationsbehandling med oseltamivir + zanamivir var mindre effektiv mot A(H3N2)-infektion både ur virologisk och ur klinisk synpunkt än monoterapi med respektive medel (39).

Nya kunskaper om mekanismer involverade i influensavirus replikationscykel har visat på nya möjliga angreppspunkter såsom polymerashämmare och adsorptionshämmare (40). En polymerashämmare, favipiravir (T-705) (41) och en fusionshämmare (receptorförstörande sialidas; DAS181) (42) utvärderas i kliniska fas 2-prövningar för behandling mot influensa A och B. Med tillgång till flera olika medel med olika verkningsmekanismer skulle en mer optimal kombinationsbehandling kunna tillämpas än som är möjligt idag.

Alternativa framtida vägar till behandling av svårt sjuka patienter med multiresistenta influensavirusvarianter innefattar heterosubtypspecifika monoklonala antikroppar (43), och hyperimmunglobulin. Data från en nylig studie indikerar att behandling med konvalescentplasma från patienter med genomgången influensa A(H1N1)2009 reducerade mortaliteten hos patienter med livshotande influensa-sjukdom (44). Enstaka fallbeskrivningar och djurstudier

indikerar att immunsupprimerande terapi i kombination med antiviral terapi kan minska symtomen genom att hämma den cytokinstorm man ibland ser vid svår influensa (45). Ingen av dessa alternativa behandlingsstrategier finns dokumenterade i kontrollerade randomiserade studier.

## Referenser

Referenser ges för uppdaterad information. För övrigt hänvisas till [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) där referenslistor från tidigare behandlingsrekommendationer publicerade 2000, 2002 och 2007 finns.

1. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282(1):31–5.
2. LaForce C, Man C, Henderson F, et al. Efficacy and safety in the prevention of influenza in community-dwelling high-risk adult and adolescent subjects; A 28-day, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Therapeutics* 2007;8:1579–90.
3. Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999;341:1336–43.
4. Jefferson T, Jones M, Del Mar. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106.
5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000402/WC500033106.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf)
6. Acosta EP, Jester P, Gal P, et al. Oseltamivir dosing for influenza infection in premature neonates. *J Infect Dis* 2010;202:563–6.
7. Silvennoinen H, Peltola V, Vainionpää R, et al. Admission diagnoses of children 0–16 years of age hospitalized with influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Jun 4.
8. Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:77–84.
9. Uyeki TM, Prasad R, Vukotich C, et al. Low sensitivity of rapid diagnostic test for influenza. *Clin Infect Dis* 2009;48:e89–92.
10. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, et al. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007;39:132–5.
11. Rahman M, Vandermause MF, Kieke BA, et al. Performance of Binax NOW Flu A and B and direct fluorescent assay in comparison with a composite of viral culture or reverse transcription polymerase chain reaction for detection of influenza infection during the 2006 to 2007 season. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:162–6.
12. Kok J, Blyth CC, Foo H, et al. Comparison of a rapid antigen test with nucleic acid testing during cocirculation of pandemic influenza A/H1N1 2009 and seasonal influenza A/H3N2. *J Clin Microbiol* 2009;48:290–1.
13. Steininger C, Redlberger M, Graninger W, et al. Near-patient assays for diagnosis of influenza virus infection in adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:267–3.
14. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* 2007;119:e6–11.
15. Andersson E, Kuhlmann-Berenzon S, Linde A, et al. Predictions by early indicators of the time and height of the peaks of yearly influenza outbreaks in Sweden. *Scand J Public Health* 2008;36(5):475–82.
16. Zambon M, Hayden FG. Position statement: global neuraminidase inhibitor susceptibility network. *Antiviral Res* 2001;49:147–56.
17. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Morbidity & Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries* 2011;60(1):1–24.
18. Bloom JD, Gong LI, Baltimore D. Permissive secondary mutations enable the evolution of influenza oseltamivir resistance. *Science* 2010;328(5983):1272–5.
19. [http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011\\_04\\_21\\_weekly\\_web\\_update\\_oseltamivir\\_resistance.pdf](http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_04_21_weekly_web_update_oseltamivir_resistance.pdf)
20. Lackenby A, Thompson CI, Democratis J. The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Dec;21(6):626–38. Review.

21. Chen LF, Dailey NJ, Rao AK, et al. Cluster of oseltamivir-resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections on a hospital ward among immunocompromised patients—North Carolina, 2009. *J Infect Dis* 2011 Mar 15;203(6):838–46.
22. Renaud C, Kuypers J, Englund JA. Emerging oseltamivir resistance in seasonal and pandemic influenza A/H1N1. *J Clin Virol* 2011 June 16, doi:10.1016/j.jcv.2011.05.019
23. Hurt AC, Deng YM, Ernest J, et al. Oseltamivir-resistant influenza viruses circulating during the first year of the influenza A(H1N1)2009 pandemic in the Asia-Pacific region, March 2009 to March 2010. *Euro Surveill*. 2011 Jan 20;16(3).
24. Ujike M, Ejima M, Anraku A, et al; Influenza Virus Surveillance Group of Japan. Monitoring and characterization of oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 virus, Japan, 2009–2010. *Emerg Infect Dis* 2011;17(3):470–9.
25. Thorlund K, Awad T, Boivin G, et al. Systematic Review of Influenza Resistance to the Neuraminidase Inhibitors. *BMC Infect Dis* 2011;11(1):134.
26. van der Vries E, Stelma FF, Boucher CA. Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2010;363(14):1381–2.
27. Bright RA, Medina M, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1995 to 2005: a cause of concern. *Lancet* 2005;366:1175–81.
28. Update: Influenza activity—United States, August 30–October 31, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1236–41.
29. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:471–84.
30. Hernandez JE, Adiga R, Bezan J, et al. Clinical experience in adults and children treated with intravenous peramivir for 2009 influenza A (H1N1) under an emergency IND program in the United States. *Clin Infect Dis* 2011;52:695–706.
31. [www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125127.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125127.htm)
32. Hayden F, deJong M. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis* 2011;203:6–10.
33. Memoli M, Hrabal R, Hassantoufighi A, et al. Rapid selection of oseltamivir- and peramivir-resistant H1N1 virus during therapy of 2 immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2010;50:1252–5.
34. Sugaya N, Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemother* 2010;54:2575–82.
35. Ilyushina NA, Bovin NV, Webster RG, et al. Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Res* 2006;70:121–31.
36. Govorkova EA, Fang HB, Tan M, et al. Neuraminidase inhibitor-ribose combinations exert additive and synergistic anti-influenza effects in MDCK cells. *Antimicrob Agents and Chemother* 2004;48:4855–63.
37. Ilyushina NA, Hoffman E, Salomon R, et al. Amantadine-oseltamivir combination therapy for H5N1 influenza virus infection in mice. *Antiviral Therapy* 2007;12:363–70.
38. Nguyen J, Hoopes J, Le M, et al. Triple combination of amantadine, ribavirin and oseltamivir is highly active and synergistic against drug-resistant influenza virus strains in vitro. *PLoS ONE* 2010;5(2):e9332.
39. Duval X, Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2010;7:e1000362.
40. Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold? *Clin Infect Dis* 2009;48 (Suppl 1):3–13.
41. Sleeman K, Mishin V, Deyde V, et al. In vitro activity of favipiravir (T705) against drug-resistant influenza and 2009 (A(H1N1)) viruses. *Antimicrob Agents and Chemother* 2010;54:2517–24.
42. Malkhov MP, Aschenbrenner LM, Smec DF, et al. Sialidase fusion protein as a novel broad-spectrum inhibitor of influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1470–9.
43. Corti D, Voss J, Gamblin SJ, et al. A neutralizing antibody selected from plasma cells that binds to group 1 and group 2 influenza A hemagglutinins. [www.sciencexpress.org](http://www.sciencexpress.org) / 28 July 2011 / Page 1 / 10.1126/science.1205669J.
44. Hung I, To K, Lee C-K, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A(H1N1)2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):510–9.
45. Walsh K, Teijaro J, Wilker P, et al. Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus. *PNAS* 2011, 29 June, doi/10.1073/pnas.1107024108

**Referenslista för avsnittet Antivirala läkemedel finns på sid 28.**

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket  
2001–2011 finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Antivirala läkemedel

Antivirala läkemedel mot influensa kan användas på två sätt: endera profylaktiskt för att förhindra ett insjuknande i symptomgivande influensa eller terapeutiskt för att reducera allvarlighetsgraden och durationen av sjukdomen.

Två klasser av läkemedel finns godkända för behandling eller profylax av influensa, neuraminidashämmare och M2-hämmare (Tabell I). Neuraminidashämmare är sialinsyreanaloger och hämmar virusenzymet neuraminidas som är av betydelse för frisättningen av nybildade influensaviruspartiklar från den infekterade cellen (1). Medlen gör att nybildade viruspartiklar bildar stora aggregat som fastnar på cellytan och inte kan spridas vidare till andra celler samt förhindrar penetration av virus genom luftrörssekret. Neuraminidashämmarna är verksamma både mot influensa A och B. Två läkemedel finns godkända, zanamivir (Relenza) ges som oral inhalation och oseltamivir (Tamiflu) som kapsel eller oral suspension. Båda läkemedlen är godkända för behandling av och profylax mot influensa A och B. Under pandemin 2009 godkändes en ny doseringsrekommendation för oseltamivir för behandling av A(H1N1)2009-influensa hos spädbarn yngre än ett år. Sedan år 2010 finns intravenösa beredningar av oseltamivir och zanamivir tillgängliga för licensförskrivning (efter ansökan via apoteket Scheele) till patienter med *livshotande* influensasjukdom.

För detaljerad information om respektive neuraminidashämmare var god se EPAR (European Public Assessment Report) och separata dokument om intravenösa beredningar ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) samt monografier på Läkemedelsverkets hemsida ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

Det första läkemedlet som utvecklades mot influensa var amantadin. Medlet verkar genom att blockera jonkanalfunktionen av influensavirus matrixprotein M2. Amantadin är endast verksamt mot influensa A. Medlet har för närvarande ingen plats i behandlingen och är numera avregistrerat i Sverige. Amantadin kan dock förskrivas på licens, och nya behandlingsindikationer kan uppkomma.

Då indikation för behandling med antivirala läkemedel bedöms föreligga måste hänsyn tas till patientens ålder, vikt och njurfunktion vid doseringen liksom till eventuella underliggande sjukdomar och till potentiella läkemedelsinteraktioner.

## Sammanfattning – behandlingseffekt av neuraminidashämmare mot säsongsinfluensa i kliniskt bruk

Läkemedlen mot influensa har effekt på virusreplikationen och inte direkt på kliniska symtom som orsakas av kroppens immunsvär. Influensavirus förökar sig framför allt under de första dagarna (1–3 dagar) efter symtomdebut, varefter virusmängden snabbt minskar till låga nivåer. Det är därför viktigt att sätta in antiviral terapi så snart som möjligt och senast inom 48 timmar efter symtomdebut. Hos immunsupprimerade patienter och hos svårt sjuka, hospitaliserade patienter kan dock virusförökningen pågå längre tid varför behandling kan insättas även senare. I flertalet kliniska studier gav neuraminidashämmarna snabbare reduktion av

virusutsöndring i näs/svalgprov än placebo. Virusmängden minskade signifikant redan inom 24 timmar efter påbörjad terapi (2). För influensa A(H1N1)2009 finns data på förkortning av virusutsöndringen om oseltamivirbehandling initierades inom tre dagar efter symtomdebut (3).

Studier på barn och vuxna har visat att ju tidigare behandlingen inleds mot säsongsinfluensa desto större är terapivinsten. Om behandlingen med oseltamivir påbörjades inom 12–24 timmar efter symtomdebut förkortades sjukdomstiden med 3,1–3,5 dagar jämfört med placebo (4,5). Tidig behandling ledde också till kortare feberduration, lindrigare symtom och snabbare återgång till normal aktivitet. Liknande studier för zanamivir visade att sjukdomstiden reducerades med tre dagar om medlet insattes inom 30 timmar efter symtomdebut jämfört med en dag om behandlingen startades senare (6). Ingen effekt i jämförelse med placebo kunde påvisas om den antivirala terapin sattes in efter mer än 48 timmar efter symtomdebut hos tidigare friska patienter med influensa.

Underlaget för godkännandet av neuraminidashämmare inkluderade huvudsakligen studier som utförts på tidigare friska vuxna och barn med okomplicerad influensa (se sid. 26). Om antiviral behandling påbörjas inom 48 timmar efter sjukdomsdebut minskar allvarlighetsgrad och duration av symtomen med en till två dagar (7). Huvuddelen av effektdata på neuraminidashämmare baseras på influensa A-virusinfektioner. Data från ett par kliniska studier talar för att oseltamivir är mindre effektivt mot influensa B än influensa A (se sid. 26 Tamiflu).

Data till stöd för att neuraminidashämmare reducerar influensarelaterade bakteriella komplikationer är begränsade. I en poolad analys av tio studier fann man att risken för sekundär bakteriell pneumoni minskade med 50 % hos patienter med laboratoriekonfirmerad influensa som fick oseltamivirbehandling jämfört med placebo, men för hospitalisering var det för få patienter för att tillåta några slutsatser (8). En nylig re-analys av de tio studierna plus ytterligare en studie fann att oseltamivir reducerade risken för antibiotikakrävande nedre luftvägsinfektioner med 37 % (95 % KI 18–52) hos patienter med konfirmerad influensa (9). En första Cochranerapport år 2006, som analyserade behandlings- och profylaxstudier hos vuxna, drog slutsatsen att neuraminidashämmarna förkortar sjukdomstiden och att oseltamivir minskar risken för influensarelaterade komplikationer i form av nedre luftvägsinfektion (10). En uppdaterad Cochrane-analys år 2009 där striktare kriterier för inklusion av granskade studier användes kom till motsatt slutsats (11). Baserat på ett fåtal randomiserade kontrollerade studier konkluderade författarna att det för närvarande saknas evidens för att antiviral behandling hos tidigare friska vuxna reducerar komplikationsfrekvensen. För att kunna besvara denna fråga behövs oberoende randomiserade studier som är dimensionerade för att utvärdera neuraminidashämmarnas effekt på influensarelaterade komplikationer.

En likande metaanalys av effekten av neuraminidashämmare på komplikationer har utförts på kliniska studier av barn med säsongsinfluensa (12). Konklusionen var att anti-

Tabell I. Egenskaper hos antivirala läkemedel mot influensa.

Egenskaper	Oseltamivir (Tamiflu)	Zanamivir (Relenza)	Amantadin (Licens)
<b>Verkningsmekanism</b>	Neuraminidashämmare	Neuraminidashämmare	M2-hämmare
<b>Aktivitetsspektrum</b>	Influensa A och B	Influensa A och B	Influensa A
<b>Godkända indikationer</b>	Profylax och behandling av influensa A och B hos vuxna och barn > 1 år  För A(H1N1)2009-influensa barn < 1 år	Profylax och behandling av influensa A och B hos vuxna och barn > 5 år	Profylax och behandling av influensa A hos vuxna och barn > 10 år
<b>Formulering</b>	Kapslar, pulver till oral lösning (På licens: IV-beredning)	Inhalationspulver (På licens: IV-beredning)	Tablett
<b>Kontraindikationer</b>	Överkänslighet	Överkänslighet	Överkänslighet Epilepsi Psykos Grav psykisk sjukdom Svåra hjärt-, lever- och njursjukdomar
<b>Varningar/försiktighet</b>	Dosjustering hos patient med nedsatt njurfunktion (KrCl < 30 mL/min)	Svår astma Bronkdilaterare bör inhaleras före zanamivir vid KOL/astma (Gäller inhalationspulver)	Dosjustering hos patient med nedsatt njurfunktion (KrCl < 50 mL/min) och hos äldre > 65 år Prostatahypertrofi Glaukom Tidigare psykisk sjukdom, kramper Nedsatt lever- och njurfunktion
<b>Biverkningar</b>	<i>Vanliga:</i> Illamående, kräkning, huvudvärk <i>Sällsynta:</i> Anafylaxi, allvarliga hudreaktioner, hepatit, neuro-psykiatriska symtom, gastro-intestinal blödning	<i>Sällsynta:</i> Bronkospasm och/eller nedsatt lungfunktion. Neuropsykiatriska symtom	<i>(Mindre) vanliga:</i> Centralnervösa symtom (konfusion, oro, hallucinationer, insomni) illamående, kräkningar <i>Sällsynta:</i> Hjärtrytmrubbningar, kramper
<b>Resistens</b>	I kliniska studier: Sällsynt vuxna (0,3 %), vanligare hos barn (4–18 %) I kliniskt bruk: Utbredd resistens hos säsongsinfluensa A(H1N1) från år 2008	Ingen resistens rapporterad hos immunkompetenta individer	Vanlig (vid behandling ~ 30 %)  I kliniskt bruk: Utbredd resistens hos säsongsinfluensa A(H3N2) från år 2006

viral behandling förkortar sjukdomstiden hos barn och förhindrar transmission av influensa i familjehushåll, men att evidens saknas för att behandlingen reducerar incidens av komplikationer i nedre luftvägarna. När det gäller akut mediaotit har en reduktion av incidensen visats för oseltamivir i två randomiserade kontrollerade behandlingsstudier hos barn. I en studie minskade incidensen av mediaotit från 26,5 % i placebogruppen till 16 % i oseltamivirgruppen ( $p = 0,013$ ) (13) och i en annan studie med 85 %, men bara i fall där antiviral behandling initierades inom 12 timmar efter symtomdebut (5). I en stor retrospektiv studie av barn i medicinska riskgrupper fann man att oseltamivir var associerad med reducerad risk för influensarelaterade komplikationer i form av luftvägssjukdomar (ej pneumoni), akut mediaotit och hospitalisering (14).

Effekten av antivirala läkemedel mot allvarlig livshotande säsongsinfluensa har inte utvärderats i kontrollerade studier och är inte en formellt godkänd indikation. Emellertid indikerar data från flera observationella studier att oseltamivir

reducerar mortaliteten hos hospitaliserade patienter med svår influensa och även hos dem med sent insatt behandling (> 48 tim efter sjukdomsdebut). I en prospektiv kanadensisk studie innefattande 327 hospitaliserade vuxna patienter med livshotande influensa var oseltamivirbehandling associerad med en signifikant minskad risk för död (odds ratio (OR) = 0,2 (95 % KI: 0,1–0,8)) (15). I en retrospektiv thailändsk studie av hospitaliserade patienter med laboratoriekonfirmerad influensa visades en signifikant reduktion av mortalitet i gruppen som behandlades med oseltamivir (OR = 0,13 (95 % KI: 0,04–0,4)) (16). I ytterligare en prospektiv studie av 754 sjukhusvårdade patienter med laboratoriekonfirmerad influensa konkluderades att oseltamivirbehandling inom fyra dagar från symtomdebut var associerad med ökad överlevnad (17). Terapistart med oseltamivir inom två dagar gav störst nytta med reduktion av mortalitet, syrgasbehov och vårdtid på sjukhus. Ett par mindre studier pekar i samma riktning som de ovan refererade.

## Sammanfattning – behandlingseffekt av oseltamivir mot influensa A(H1N1)2009

Influensa A(H1N1)2009 ger, som beskrivits tidigare, ibland svår virusorsakad pneumonit. Det överaktiva immunsvaret som orsakar pneumoniten är beroende av pågående virusreplikation. Därför bör tidig antiviral behandling vara av värde för att förhindra att influensainfektionen progredierar till lunginflammation. Klinisk rapportering och deskriptiva studier stöder nästan undantagslöst dessa hypoteser med signifikant minskade OR för allvarlig utgång hos patienter som behandlats tidigt (18–24). Trots avsaknad av placebo-kontrollerade studier råder därför nationell och internationell samstämmighet kring att personer som tillhör riskgrupp ska behandlas så fort influensa A(H1N1)2009 misstänks, oavsett influensans svårighetsgrad (Socialstyrelsen, (<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2010/2010-9-8>). Vid misstänkt pneumonit bör antiviral behandling sättas in även efter 48 timmar. Den kan reducera antigenstimuleringen och därmed minska symtomens svårighetsgrad. En fransk studie på gravida kvinnor visade att behandling insatt efter tre dagar gav OR 4,8 (95 % KI 1,9–12,1) förhöjd risk för allvarlig utgång jämfört med tidigare insatt behandling. Behandling insatt efter fem dagar ökade risken till 61,2 (95 % KI 14,4–261,3) (25). Andra faktorer än antiviral behandling, som till exempel tidigare insatt intensivvård hos dem som fått tidig behandling, har dock med all sannolikhet påverkat sjukdomsutgången.

## Klinisk dokumentation till underlag för godkännandet av neuraminidashämmare

För fullständiga referenser till registreringsstudierna, se monografier för Tamiflu och Relenza på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### Tamiflu (oseltamivir)

Oselamivir finns tillgängligt som kapsel (75 mg) och mixtur (12 mg/mL). Ytterligare tablettstyrkor, 30 mg och 45 mg är framtagna särskilt till barn, eftersom kapslarna har längre hållbarhet än suspensionen. Dosering för behandling av vuxna är en kapsel 75 mg × 2 dagligen och för profylax 75 mg × 1 dagligen (se Tabell I i rekommendationstexten). Till barn 1–12 år doseras oseltamivir efter kroppsvikt (se Tabell II i rekommendationstexten). Till spädbarn yngre än ett år för behandling av A(H1N1)2009 doseras oseltamivir efter ålder (se Tabell III i rekommendationstexten).

Oselamivirfosfat (prodrug) absorberas snabbt efter oral administrering och omvandlas till den aktiva metaboliten oseltamivirkarboxylat. Minst 75 % av given dos återfinns i cirkulationen som aktiv metabolit och distribueras ut vidare i kroppen. Den terminala halveringstiden är sex till tio timmar. Oselamivirkarboxylat elimineras fullständigt i urinen. Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 mL/min) bör dosen och intervallen ändras (se Tabell IV i rekommendationstexten). Samtidig administration av probenecid, som är en potent hämmare av tubulära sekretionen i njuren, resulterade i tvåfaldig ökning av serumkoncentrationen av oseltamivir. Inga andra kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner finns beskrivna.

### Behandlingsstudier

Kliniska studier av oseltamivir har inkluderat för övrigt friska vuxna (n = 1 355), barn (n = 698) och patienter i de medicinska riskgrupperna: äldre individer över 65 år (n = 741), barn med astma (n = 334) samt vuxna patienter med hjärt- och/eller lungsjukdom (n = 404). Den uppmätta effekten av oseltamivir hos individer med verifierad influensa varierade beroende på patientpopulationen. En förkortning av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,0–1,5 dagar uppmättes hos influensapositiva vuxna och barn, medan effekten i Intention-To-Treat (ITT)-analysen varierade mellan 0,7 och 0,9 dagar. Ingen effekt av oseltamivir på incidensen av sekundärkomplikationer kunde påvisas i studierna av vuxna, medan incidensen av akut mediaotit reducerades signifikant från 27 % i placebogruppen till 13 % hos oseltamivirbehandlade barn. I en sammanlagd analys av alla kontrollerade kliniska studier på vuxna och ungdomar reducerade oseltamivir incidensen av nedre luftvägsinfektioner som krävde antibiotika från 12,7 % i placebogruppen till 8,6 % i oseltamivirgruppen (p = 0,0012). I studien av astmasjuka barn kunde ingen effekt på sjukdomsduration eller astmaexacerbationer påvisas. En signifikant effekt observerades dock på forced expiratory volume (FEV1) i terapigruppen jämfört med placebo.

Majoriteten av patienterna i studierna hade influensa A. I en sammanlagd analys av alla patienter med influensa B, totalt 15 % av den influensapositiva populationen, visades att sjukdomen förkortades med 0,7 dagar (95 % KI 0,1–1,6 dagar) i oseltamivirgruppen jämfört med placebo. Kliniska studier efter godkännandet har indikerat att oseltamivir är mindre effektivt mot influensa B än mot influensa A (26–28).

Hos de medicinska riskgrupperna kunde ingen signifikant effekt på sjukdomsdurationen visas vid behandling med oseltamivir, men för feber sågs dock en signifikant förkortning på i genomsnitt 1,0 dag jämfört med placebo. Incidensen av antibiotikabehandlade komplikationer i nedre luftvägarna reducerades signifikant hos äldre individer > 65 år (från 19 % i placebo till 12 % i oseltamivirgruppen, p = 0,0156) medan ingen effekt på komplikationsfrekvensen kunde påvisas hos patienter med hjärt- och/eller lungsjukdom. Genomförda studier är inte tillräckligt stora för att kunna visa om oseltamivir påverkar mortaliteten i influensa. Få patienter i de kliniska studierna hospitaliserades, 0,7 % i oseltamivirgruppen mot 1,7 % i placebogruppen.

### Profylaxstudier

Oselamivirs preventiva effekt mot influensa har utvärderats i två studier av postexpositionsprofylax i familjehushåll (n = 1 239) och i tre studier av säsongprofylax i samhället (n = 2 134). Det primära effektmåttet var incidensen av laboratorieverifierad klinisk influensa. Endast vuxna och ungdomar äldre än tolv år inkluderades i de primära studierna. I ytterligare en postexpositionsprofylaxstudie ingick också barn i åldern 1–12 år (n = 215) (29), vilket var grunden för godkännandet av profylaxindikationen hos barn.

Skyddseffekten mot klinisk laboratoriekonfirmerad influensa av sju dagars oseltamivirprofylax insatt inom 48 timmar efter exponering för influensasmitta i familjehushåll, uppmättes till 92 % (95 % KI: 72–98) i populationen där indexfallet hade en verifierad influensa och till 89 % (95 % KI:

72–96) i ITT-populationen. I den andra studien, där första indexfallet behandlades med oseltamivir i fem dagar och hushållen randomiserades så att övriga familjemedlemmar antingen gavs behandling eller tio dagars profylax, uppmättes skyddseffekten till 63 % (95 % KI: 26–81) i totalpopulationen och till 59 % (95 % KI: 16–80) i hushåll med konfirmerad influensa hos indexfallet. I en subgruppsanalys av barn 1–12 år visades skyddseffekten vara likartad (64 %) (95 % KI: 16–85). Bland barn som inte redan utsöndrade virus före behandlingen var skyddseffekten 80 % (95 % KI: 22–95).

I de tre samhällsstudierna, varav två inkluderade friska vuxna med identisk design (sammanlagd analys) och en inkluderade äldre individer > 65 år, gavs oseltamivir under sex veckor som säsongspylax. Incidensen av klinisk influensa reducerades i den sammanlagda analysen från 25/519 (4,8 %) i placebogrupper till 6/520 (1,2 %) i oseltamivirgruppen (76 %) (95 % KI: 42–90). Motsvarande reduktion i äldrestudien var 12/272 (4,4 %) till 1/276 (0,4 %) (92 %) (95 % KI 37–99). I subgruppen av äldre som hade vaccinerats uppmättes skyddseffekten till 91 %.

Den profylaktiska skyddseffekten mot influensa B beräknades till 78 % i familjestudien. Övriga profylaxstudier inkluderade alltför få fall av influensa B för att tillåta någon säker slutsats om effekten.

### Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna i studierna var gastrointestinala symtom i form av illamående, kräkningar, och buksmärta. Frekvensen av olika symtom varierade något med åldern och kräkningar var relativt sett vanligare hos barn än hos vuxna. Säkerhetsprofilen hos äldre patienter över 65 år liknade den hos andra grupper. De rapporterade biverkningarna var i regel lindriga och övergående inom en till två dagar. Sällsynta, misstänkta biverkningar som rapporterats efter godkännandet är neuropsykiatriska symtom, leverpåverkan, överkänslighetsreaktioner och allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme.

### Relenza (zanamivir)

Zanamivir ges som oral inhalation via en diskhaler. Denna administrationsväg kan innebära svårigheter för en del patienter, varför noggrann instruktion krävs. Doseringen är samma i alla åldrar: två inhalationer två gånger dagligen under fem dagar för behandling och två inhalationer en gång dagligen för profylax (se Tabell II i rekommendations-texten).

Oral biotillgänglighet av zanamivir är mycket låg (cirka 2 %) och endast 10–20 % av given dos absorberas systemiskt. Ingen dosmodifiering behöver därför göras vid nedsatt njur- eller leverfunktion. Efter inhalation deponeras huvudparten av zanamivir i orofarynx och cirka 13 % når nedre luftvägarna. Koncentrationen av zanamivir lokalt i luftvägarna är mycket hög direkt efter inhalation av 10 mg och kvarstår fortfarande på en signifikant nivå efter 24 timmar. Det finns inga kända läkemedelsinteraktioner.

### Behandlingsstudier

De primära studierna inkluderade för övrigt friska yngre vuxna med influensaliknande sjukdom. Den uppmätta terapeutiska effekten hos influensapositiva patienter var en reduktion av sjukdomsdurationen på i genomsnitt 1,5 dagar (1–2,5 dagar) och en lindring av symtomen. ITT-analysen av alla patienter med kliniskt misstänkt influensa visade likartad effekt i två av huvudstudierna, medan symtomdurationen endast reducerades 0,5 dagar jämfört med placebo i den största studien. I en sammanslagen analys av alla patienter med influensa B (n = 163) visades att tiden till symtomlindring förkortades med 2,0 dagar (95 % KI: 0,50–3,50) jämfört med placebo. I behandlingsstudier av influensasjuka barn 5–12 år var effekten jämförbar med den hos vuxna med 1,25 dagars (95 % KI: 0,50–2,0) förkortning av sjukdomsdurationen (30). Det var dock för få barn i den yngsta åldersgruppen (5–6 år) för att säkerställa behandlingseffekten.

I de patientgrupper där störst behov av behandling föreligger, till exempel äldre och hjärt- och lungsjuka, är dokumentationen mer begränsad. I en behandlingsstudie inkluderades 525 patienter med lindrig/moderat astma och/eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Sjukdomstiden i zanamivirgruppen förkortades med 1,5 dagar (95 % KI: 0,5–3,25) hos dem med verifierad influensa, medan en icke-signifikant reduktion på 1,0 dagar (95 % KI: 0,0–2,0) uppmättes i ITT-analysen. En studie av äldre patienter (> 65 år) (n = 358) fick avbrytas i förtid på grund av rekryteringsproblem och ingen effekt av zanamivir på symtomdurationen kunde påvisas. I en sammanlagd analys av alla högriskpatienter som inkluderats i det kliniska programmet uppmättes en behandlingseffekt med 1,5 dagars förkortning av sjukdomsdurationen både i den influensapositiva populationen och i ITT-populationen.

I enskilda behandlingsstudier kunde ingen signifikant reduktion av sekundärkomplikationer påvisas vid jämförelse med placebo. I den sammanlagda analysen av alla högriskpatienter uppmättes en signifikant reduktion av incidensen av komplikationer som krävde antibiotika i zanamivirgruppen (17 %) jämfört med placebo (23 %) (p = 0,028). De genomförda studierna är inte tillräckligt stora för att kunna visa om zanamivir reducerar hospitalisering eller mortaliteten vid influensa.

### Profylaxstudier

Profylaxindikationen för zanamivir baseras på fyra fas III-studier, två post-expositionsprofylax- och två säsongspylaxstudier (31–34). Totalt inkluderades 7 574 personer, varav 552 barn i åldern fem till elva år. En av studierna rekryterade personer tillhörande medicinska riskgrupperna med hög risk för komplikationer vid influensa (34).

Skyddseffekten av tio dagars zanamivirprofylax, insatt inom 36 timmar efter exponering, för influensasmitta i familjehushåll utvärderades i två placebokontrollerade studier. I den första behandlades indexfallen med zanamivir medan ingen behandling gavs i den andra studien. Den uppmätta skyddseffekten i ITT-populationen i studierna var 79 % (95 % KI: 57–89) respektive 81 % (95 % KI: 64–91). Effektstorleken var jämförbar i subgruppsanalyser av barn.

I de två samhällsstudierna, varav en av friska vuxna och

en av personer med hög risk för komplikationer, gavs zanamivir under fyra veckor som säsongprofylax. Incidensen av klinisk influensa reducerades från 34/554 (6,1 %) i placebo-gruppen till 11/553 (2,0 %) i zanamivirgruppen (67 %) (95 % KI: 39–83). Motsvarande reduktion i riskgruppsstudien var 23/1 685 (1,4 %) till 4/1 678 (0,2 %) (83 %) (95 % KI: 56–93).

Subgruppsanalyser av profylaxstudierna visade att skyddseffekten av zanamivir mot både influensa A och influensa B var statistiskt signifikant.

### Biverkningar

Zanamivir tolereras i allmänhet väl. Biverkningar, vanligen i form av influensaliknande symtom, har rapporterats i samma frekvens i zanamivirgruppen som i placebo. Inga specifika läkemedelsinteraktioner har identifierats. Efter godkännandet har dock sällsynta fall av bronk obstruktion och bronkospasm, trånghetskänsla i halsen, hudutslag och neuropsykiatriska symtom rapporterats. Zanamivir bör därför inte användas hos patienter med svår astma/kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

### Amantadin

Amantadin var det första läkemedlet som blev godkänt för profylax och behandling av influensa A. Då medlet saknar effekt mot influensa B, orsakar centralnervösa biverkningar och snabbt ger resistensutveckling vid behandling har det fått mycket begränsad användning. Ett flertal interaktioner med andra läkemedel måste även beaktas.

Medlet har för närvarande ingen plats i behandlingen och är numera avregistrerat i Sverige. Amantadin kan dock förskrivas på licens som Symmetrel kapslar 100 mg eller via apoteket som Amantadin kapslar 50 mg i ex tempore-beredning. Eftersom amantadin eventuellt kan komma att användas i en framtida situation anges den rekommenderade doseringen i rekommendationstexten (se Tabell I).

### Referenser

Referenser ges för uppdaterad information. För övrigt hänvisas till [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) där referenslistor från tidigare behandlingsrekommendationer publicerade 2000, 2002 och 2007 finns.

- Gubareva L, Kaiser L, Hayden F. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827–35.
- Puhakka T, Lehti H, Vainionpää R, et al. Zanamivir: a significant reduction in viral load during treatment in military conscripts with influenza. *Scand J Infect Dis* 2003;35:52–8.
- Ling L, Chow A, Tan A, et al. Effects of early oseltamivir on viral shedding in 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010;50:963–9.
- Aoki FY, Macleod MD, Pappiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:123–9.
- Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:887–94.
- Hayden F, Osterhaus A, Treanor J, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997;337:874–80.
- Treanor J, Hayden F, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000;283:1016–24.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667–72.
- Hernan M, Lipstich M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011, 10.1093/cid/cir400
- Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303–13.
- Jefferson T, Jones M, Del Mar. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106.
- Shun-Shin M, Thomson M, Henghan, et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3172.
- Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127–33.
- Piedra PA, Schyulman L, Blumental W. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124:170–8.
- MacGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568–75.
- Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS ONE* 2009;4:e605.
- Lee N, Choi KW, Chan P, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax* 2010;65:510–5.
- Louie JK, Jamieson DJ, Rasmussen SA. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in postpartum women in California. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;204(2):144.e1–6.
- Yu H, Liao Q, Yuan Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ* 2010;341:c4779.
- Farias JA, Fernandez A, Monteverde E, et al. Critically ill infants and children with influenza A (H1N1) in pediatric intensive care units in Argentina. *Intensive Care Medicine* 2010;36(6):1015–22.
- Yates L, Pierce M, Stephens S, et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2010;14(34):109–82.
- Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically Ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302(17):1880–7.
- Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Apr 21.
- Fanella ST, Pinto MA, Bridger NA, et al. Pandemic (H1N1) 2009 Influenza in Hospitalized Children in Manitoba: Nosocomial Transmission and Lessons Learned from the First Wave. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(5):435–43.
- Dubar G, Azria E, Tesniere A, et al. French Registry on 2009 A/H1N1v during pregnancy. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS ONE* 2010; 5;5(10). pii: e13112.
- Sugaya N, Matmura K, Yamazaki M, et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007;44:197–202.
- Kawai N, Ikematsu, Iwaki N, et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and B: A Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 season. *Clin Infect Dis* 2006;43:439–44.
- Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:887–94.
- Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households; a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189:440–9.

30. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:410–7.
31. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Zanamivir Family Study Group. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *New Engl J Med* 2000;343:1282–9.
32. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: An effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582–8.
33. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31–5.
34. LaForce C, Man C, Henderson F, et al. Efficacy and safety in the prevention of influenza in community-dwelling high-risk adult and adolescent subjects; A 28-day, multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Therapeutics* 2007;8:1579–90.

### Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c ”Allt eller intet” uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c ”Utfallsstudier” (“Outcomes Research”)
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

### Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5



*Från vänster: Margareta Eriksson, Olle Wik, Ingrid Uhnöo, Karlis Pauksens, Annika Linde, Filip Josephson, Mia Brytting, Bo Bergman, Martin Holmberg och Malika Hadrati.*

#### Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Docent Bo Bergman  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent Mia Brytting  
Avdelning för Vaccin och Diagnostik  
Smittskyddsinstitutet  
171 82 Solna

Docent, överläkare Margareta Eriksson  
Barnakutkliniken Q8.00  
Astrid Lindgrens barnsjukhus  
Karolinska universitetssjukhuset  
171 76 Stockholm

Assistent Malika Hadrati  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Utredare, läkare Martin Holmberg  
Socialstyrelsen  
106 30 Stockholm

Specialistläkare Filip Josephson  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Professor Annika Linde  
Smittskyddsinstitutet  
171 82 Solna

Docent, överläkare Karlis Pauksens  
Infektionskliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Docent Ingrid Uhnöo  
Smittskyddsinstitutet  
Enhet för vaccin  
171 82 Solna

Smittskyddsläkare Olle Wik  
Smittskydd Värmland  
Centralsjukhuset  
651 85 Karlstad

# Läkemedelsmonografier

## Bydureon (exenatid)

ATC-kod: A10BX04

Suspension för injektion, 2 mg

Eli Lilly

Godkännandedatum: 2011-06-17. Central procedur.

### Indikation, dosering

Bydureon är avsett för behandling av typ 2-diabetes mellitus i kombination med

- metformin
- sulfonureider
- tiazolidindion
- metformin och en sulfonureid
- metformin och en tiazolidindion

hos patienter som inte erhållit tillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med högsta tolererbara dos av dessa orala läkemedel.

Den rekommenderade dosen är 2 mg exenatid en gång per vecka som en subkutan injektion.

### Sammanfattning av kliniska studier

#### Effekt

Bydureon, som administreras en gång per vecka, innehåller exenatid, en glukagonlik peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist, som tidigare är godkänd för dosering två gånger dagligen (Byetta) för behandling av patienter med typ 2-diabetes. Bydureon kan administreras av patienten själv som en subkutan injektion i buken, låret eller på baksidan av överarmen.

Exenatid ökar insulinsekretionen från betacellerna i pankreas. Effekten är glukosberoende; när blodglukoskoncentrationen sjunker, avtar insulinsekretionen. Exenatid hämmar även glukagonsekretionen, vilket leder till minskad produktion av glukos från levern, samt fördröjer magsäckstömningen, vilket reducerar hastigheten med vilken glukos från måltiden uppträder i cirkulationen. Administrering av exenatid har även visat sig reducera födointaget på grund av minskad aptit och ökad mättnadskänsla.

Godkännandet av Bydureon baseras huvudsakligen på fyra kontrollerade studier i vilka Bydureon (som tillägg till andra glukossänkande preparat) jämfördes med kortverkande exenatid (Byetta) två gånger dagligen (två studier, 24 respektive 30 veckors duration följt av en öppen förlängningsstudie där alla patienter behandlades med Bydureon 2 mg en gång per vecka i ytterligare 22 veckor), med sitagliptin och pioglitazon (26 veckor) samt med insulin glargin (26 veckor). Dessa studier omfattade 1 628 patienter (804 behandlade med Bydureon) varav 54 % var män och 46 % kvinnor. Tvåhundraåtta patienter (141 behandlade med Bydureon) var 65 år eller äldre.

#### Jämförelser med exenatid två gånger dagligen (Byetta)

Jämfört med exenatid två gånger dagligen, gav behandling med Bydureon en mer uttalad sänkning av HbA<sub>1c</sub>. Båda behandlingsgrupperna minskade i vikt utan signifikanta skillnader mellan de två behandlingsarmarna.

I stort sett bibehållna värden för HbA<sub>1c</sub> och vikt observerades från vecka 30 till 52 hos de patienter som deltog i både den kontrollerade 30-veckorsstudien och den okontrollerade förlängningsstudien. De patienter som bytte från exenatid två gånger dagligen till Bydureon (n = 121) erhöll samma förbättring av HbA<sub>1c</sub> på -2,0 % i slutet av den 22 veckor långa förlängningsstudien även om en viss förhöjning av fastglukos noterades under de första veckorna efter bytet.

#### Jämförelser med andra glukossänkande läkemedel

Behandling med Bydureon resulterade i en större effekt avseende förändring av HbA<sub>1c</sub> jämfört med sitagliptin 100 mg dagligen, pioglitazon 45 mg dagligen samt jämfört med insulin glargin. Patienter behandlade med Bydureon minskade i genomsnitt 2,6 kg i vikt medan insulinbehandlade patienter ökade sin kroppsvikt med 1,4 kg.

#### Säkerhet

Vid tiden för godkännandet hade 1 050 individer behandlats med Bydureon ≥ 6 månader. Av dessa hade 221 individer behandlats ≥ 1 år och 110 ≥ 2 år.

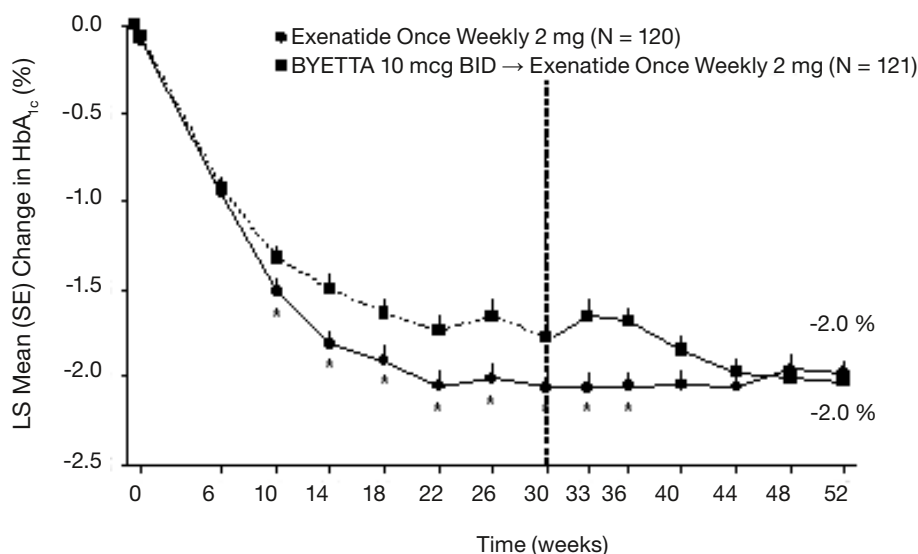
De vanligaste biverkningarna (≥ 5 % incidens) var kopplade till mag-tarmkanalen (illamående, kräkningar, diarré och förstoppning) och drabbade cirka 40 % av patienterna. Den vanligaste enskilda biverkningen var illamående i samband med behandlingsstarten. Förekomsten av illamående var lägre jämfört med exenatid två gånger/dag (20 % jämfört med 34 %). Reaktioner vid injektionsstället (klåda, subkutana knutor, erytem) observerades oftare hos patienter som fick Bydureon jämfört med hos patienter som fick andra läkemedel (16 % jämfört med 2–7%). Små subkutana knutor vid injektionsstället observerades ofta i de kliniska studierna. Detta överensstämde med de kända egenskaperna hos de poly(D,L-laktid-co-glykolid)polymer-mikrosfärer som ingår i Bydureon. De flesta enskilda knutorna var asymtomatiska, hindrade inte deltagandet i studien och försvann på fyra till åtta veckor. Hypoglykemi rapporterades framför allt i kombination med en sulfonureid (16 % incidens). De flesta biverkningarna var lätta till måttliga i intensitet.

Forts. sid 33.

**Tabell I. Resultat från två studier av Bydureon jämfört med exenatid två gånger dagligen i kombination med enbart kost och motion, metformin och/eller en sulfonureid och metformin och/eller en tiazolidindion (intent-to-treat-patienter).**

24-veckorsstudie	Bydureon 2 mg	Exenatid 10 mikrogram två gånger dagligen
N	129	123
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,5	8,4
Förändring från studiestart (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	97	94
Förändring från studiestart (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>30-veckorsstudie</b>		
N	148	147
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,3	8,3
Förändring från studiestart (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	102	102
Förändring från studiestart (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = standardfel, KI= konfidensintervall), \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001.

**Figur 1. LS Medelförändring av HbA<sub>1c</sub> (%) från studiestart till vecka 52 (N = 241).**

**Tabell II. Resultat från en 26-veckorsstudie av Bydureon jämfört med sitagliptin och jämfört med pioglitazon i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter).**

	Bydureon 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Vid studiestart	8,6	8,5	8,5
Förändring från studiestart (± SE)	-1,4 (± 0,1)*	-0,8 (± 0,1)*	-1,1 (± 0,1)*
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med sitagliptin</b>		-0,63 (-0,89, -0,37)**	
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med pioglitazon</b>		-0,32 (-0,57, -0,06,)*	

\*p &lt; 0,05, \*\*p &lt; 0,0001

**Tabell III. Resultat från en 26-veckorsstudie av Bydureon jämfört med insulin glargin i kombination med metformin och/eller en sulfonureid (intent-to-treat-patienter).**

	Bydureon 2 mg	Insulin glargin <sup>1</sup>
N	233	223
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,3	8,3
Förändring från studiestart (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	

<sup>1</sup> Insulin glargin doserades för en målkoncentration av glukos på 4,0–5,5 mmol/L (72–100 mg/dL). Den genomsnittliga dosen insulin glargin var 10,1 IE/dag i början av behandlingen och ökade till 31,1 IE/dag för patienter som behandlades med insulin glargin.

*Säkerhet, forts.*

I studiern hade cirka 45 % av patienterna som behandlats med Bydureon låg titer av antikroppar mot exenatid vid studiens slut. Totalt sett var HbA<sub>1c</sub> för dessa patienter jämförbara med de värden som observerades hos patienter utan antikroppar. Dock hade 12 % av patienterna i fas III-studierna högre antikroppstitrar och hos cirka 3 % av dessa var det glykemiska svaret obefintligt vid slutet av studiens kontrollerade period. Patienter som utvecklade antikroppar mot exenatid uppvisade oftare reaktioner vid injektionsstället (till exempel hudrodnad och klåda), men hade i övrigt liknande frekvens och typ av biverkningar som de utan antikroppar mot exenatid.

Tre fall av pankreatit rapporterades i de kliniska studierna (1 patient i Bydureongruppen och 2 patienter behandlade med pioglitazon). Vid misstanke om pankreatit bör behandlingen med Bydureon avslutas. Behandlingen bör inte återupptas efter det att pankreatit har diagnostiserats.

GLP-1-analoger har i rätta visats sig kunna orsaka C-cellstumörer i tyreoida. Det är inte helt säkerställt om dessa fynd har någon betydelse för människa, men inga kända fall av medullär tyreoidacancer finns rapporterade i studierna. Detta kommer att studeras vidare i uppföljningsstudier.

Klinisk erfarenhet från patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 mL/min) är mycket begränsad. Farmakokinetiska studier visar att dessa patienter har en ökad exponering av exenatid jämfört med njurfriska. Bydureon rekommenderas inte till dessa patienter och inte heller till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Ingen dosjustering är nödvändig baserat på ålder, men det ska påpekas att den kliniska erfarenheten av patienter äldre än 75 år är mycket begränsad. Eftersom njurfunktionen vanligtvis försämras med åldern bör hänsyn tas till patientens njurfunktion.

Efter utsättning kan effekten av Bydureon kvarstå, då exenatidnivåerna i plasma sakta avtar under tio veckor. Val av andra läkemedel och deras dosering bör följaktligen noggrant övervägas, eftersom eventuella biverkningar och effekten, åtminstone delvis, kvarstår till dess att exenatid försvunnit ur kroppen.

## Läkemedelsverkets värdering

Bydureon (exenatid) är den första GLP-1-analogen som doseras en gång per vecka. Effekten är väl så god som för exenatid givet två gånger dagligen och förekomsten av illamående vid insättandet förefaller vara något lägre. Dock ses en högre förekomst av antikroppar och hudreaktioner vid insticksstället jämfört med exenatid två gånger dagligen. En fördel med exenatid jämfört med insulin är att exenatid ofta leder till viktneigång. Dock måste även exenatid ges subkutant. Då effekten kvarstår upp till tio veckor efter utsättandet bör Bydureon användas med försiktighet till patienter med risk för ökad exponering, exempelvis äldre, och Bydureon bör inte ges till patienter med måttlig till svårt nedsatt njurfunktion.

Bydureon bedöms kunna vara av värde för patienter lämpliga för behandling med GLP-1-analog för vilka dosering en gång per vecka bedöms vara fördelaktig. Långtidssäkerheten är ännu ej fullständigt belyst och kommer att bli föremål för fortsatt uppföljning.

## Litteratur

Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Nedanstående publicerade referenser (2–4) har inte granskats av Läkemedelsverket.

1. EPAR (Central procedur) (<http://www.ema.europa.eu>) alternativt PAR (Ömsesidig procedur) relevant internetadress: ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)) eller (<http://www.hma.eu/mri.html>).
2. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372 (9645):1240–50. Date of Publication: 20081004/10. DOI:10.1016/S0140-6736-(08)61206-4.
3. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96 (5):1301–10. Date of Publication: May 2011. DOI: 10.1210/jc.2010-2081.
4. Bergenstal RM, Wysham C, MacConnell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): A randomised trial. *Lancet* 2010;376 (9739):431–9. Date of Publication: August 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60590-9.
5. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;375 (9733):2234–43. Date of Publication: 20100626/0702. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60406-0.

Du vet väl att samtliga läkemedelsmonografier finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Lucentis (ranibizumab) – ny indikation

ATC-kod: S01LA04

10 mg/mL injektionsvätska, lösning

Novartis

Godkännandedatum: 2011-05-27. Central procedur.

## Indikationer

Lucentis är indicerat till vuxna för

- behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD)
- behandling av nedsatt syn på grund av diabetiska makulaödem (DME)
- behandling av nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion).

## Dosering

### Vid behandling av synnedsättning sekundärt till RVO

Den rekommenderade dosen av Lucentis 0,5 mg, administrerad en gång som en intravitreal injektion. Detta motsvarar en injektionsvolym på 0,05 mL.

Behandlingen ges en gång i månaden och fortsätter tills maximal synskärpa har uppnåtts, bekräftat med stabil synskärpa vid tre på varandra följande månatliga bedömningar som görs under pågående behandling med ranibizumab. Om ingen förbättring av synskärpan ses under loppet av de första tre injektionerna, är fortsatt behandling inte att rekommendera.

Därefter ska patienternas synskärpa kontrolleras en gång i månaden.

Behandlingen återupptas när kontrollerna indikerar en nedsatt synskärpa på grund av DME eller makulaödem till följd av RVO. Månatliga injektioner bör ges till dess att stabil synskärpa nås igen vid tre konsekutiva månatliga kontroller, vilket innebär minst två injektioner. Intervallet mellan två doser ska inte vara kortare än en månad.

### Lucentis och fotokoagulation med laser vid RVO

Det finns en viss erfarenhet av att administrera Lucentis samtidigt med fotokoagulation med laser. När det ges samma dag ska Lucentis administreras minst 30 minuter efter fotokoagulation med laser. Lucentis kan administreras till patienter som tidigare har fått fotokoagulering med laser.

## Sammanfattning av kliniska studier

Lucentis, ranibizumab, tidigare godkänd för behandling av neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) samt nedsatt syn på grund av diabetiska makulaödem (DME), har nu godkänts för att behandla nedsatt syn på grund av makulaödem till följd av retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion, BRVO, eller centralvensocklusion, CRVO).

Godkännandet baseras på två randomiserade, dubbel-

maskerade multicenterstudier: BRAVO, som inkluderade patienter med BRVO, och CRUISE som inkluderade patienter med CRVO. Studierna inkluderade tillsammans knappt 800 patienter, ungefär lika många kvinnor som män med en genomsnittlig ålder av 67 år. Under det första halvåret behandlades patienterna med antingen en simulerad glaskroppsinjektion (sham) eller med ranibizumab 0,3 mg respektive 0,5 mg (1:1:1) en gång per månad. Från månad 3 kunde alla patienter med BRVO behandlas med laser vid behov. Efter sex månader fick patienter i shamgruppen 0,5 mg ranibizumab, medan övriga fortsatte med sin ursprungliga behandling vid behov. Under det andra halvåret följdes patienterna månatligen och återbehandlades vid försämrad syn eller ökat ödem. Patienterna från båda studierna fortsatte sedan behandling med 0,5 mg ranibizumab i en upp till två års förlängningsstudie, HORIZON (genomsnittlig behandlingstid var ytterligare 1,2 år). Under de första tolv månaderna fick patienterna i genomsnitt nio injektioner, under förlängningen ytterligare cirka tre injektioner.

I båda studierna gav behandling med ranibizumab en snabb (efter en vecka) och märkbar synförbättring på en standardiserad syntavla. I BRAVO var den genomsnittliga synförbättringen efter sex månader jämfört med studiestart (primärt effektmått) 7 respektive 18 bokstäver hos sham-respektive ranibizumabbehandlade (0,5 mg) patienter ( $p < 0,0001$ ). Efter tolv månader hade patienter med BRVO som fått sham det första halvåret vunnit i genomsnitt 14 bokstäver, medan synskärpan bibehölls hos dem som behandlats med ranibizumab från studiestart (+18 bokstäver). Motsvarande utfall för patienter med CRVO var 1 respektive 15 bokstäver efter sex månader ( $p < 0,0001$ ) och 7 respektive 14 bokstäver efter tolv månader. Avseende andelen patienter med en synskärpevinst på  $\geq 3$  rader var skillnaden hos ranibizumabbehandlade BRVO-patienter jämfört den ursprungligen shambehandlade gruppen 32 och 16 % efter sex respektive tolv månader. För CRVO var motsvarande utfall 31 % och 7 %. Preliminära data från HORIZON tyder på att effekten är väsentligen bibehållen efter två års behandling, dock förbättrades synen ytterligare hos de ursprungligen shambehandlade patienterna med BRVO under det andra året. Få patienter med uttalat ischemiska trombosor inkluderades i studierna och få patienter utvecklade neovaskulära komplikationer. Inga slutsatser om en eventuell effekt av ranibizumab i dessa fall kan därför dras.

Biverkningsprofilen liknade den man tidigare sett hos patienter med AMD och DME, det vill säga i huvudsak komplikationer associerade med glaskroppsinjektionen. Företaget har därför fått upprätta ett utbildningsprogram för att minimera risken för dessa komplikationer. Även för patienter med RVO är signalen om en möjlig ökad risk för arte-

riella tromboemboliska händelser relevant. Då säkerheten hos patienter med ischemiska trombosor inte är tillräckligt karakteriserad har företaget också åtagit sig att vidare studera detta i ett uppföljningsprogram där också effekter på neovaskulära komplikationer ska belysas.

### Läkemedelsverkets värdering

Lucentis har visats leda till en snabb och markant förbättring av synskärpan hos patienter med retinala ven-trombosor. För patienter med centralvenstrombos där möjligheten till en spontan synförbättring kan vara begränsad bedöms Lucentis vara ett mycket värdefullt tillskott jämfört med tillgängliga alternativ. Också för patienter med grenvenstrombos bedöms behandlingen vara av värde. Dock måste den snabba synförbättringen efter behandlingen vägas mot riskerna med injektionen och den inte ovanliga spontana visusförbättringen.

## Klinik

### Bakgrund

Ranibizumab är ett humaniserat, monoklonalt Fab-fragment av en antikropp som förhindrar att VEGF (vaskulär endotel-cellstillväxtfaktor, VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub> och VEGF<sub>110</sub>) binder till sina receptorer.

Makulaödem uppträder nästan alltid vid centralvenstrombos (CRVO) då ocklusionen sitter i centralvenen och involverar större delen av näthinnan. Vid grenvenstrombos (BRVO) beror graden av ödem på lokalisering och utbredning av trombosor, men makulaödem kan även uppträda under senförloppet av sjukdomen. Ett långvarigt ödem kan orsaka irreversibla skador vilket kan innebära en permanent synförsämring eller synförlust. VEGF har påvisats i ökade koncentrationer i glaskroppen hos patienter med ventrombosor. VEGF ökar kärlläckaget, vilket bidrar till makulaödem med åtföljande synnedsettning. Ranibizumab hämmar denna effekt.

Fotokoagulation ökar sannolikheten för en långsiktig synförbättring hos patienter med makulaödem på grund av BRVO och en spontan synförbättring över tid är inte ovanlig hos dessa patienter. Patienter med CRVO har generellt en sämre prognos, särskilt då sjukdomen är ischemisk och någon nytta av laserbehandling har inte etablerats hos dessa patienter. Dock behandlas neovaskulära komplikationer under sekundärförloppet med laser hos båda grupperna. Lucentis är det andra läkemedlet, och den första VEGF-hämmaren, som godkänts för denna sjukdom.

### Klinisk effekt

Ranibizumabs effekt undersöktes i två fas III-studier, en med patienter med BRVO (BRAVO) och en med patienter med CRVO (CRUISE).

Båda studierna var tolv månaders randomiserade, patient- och utvärderarmaskerade och kontrollerade multicenterstudier som sammanlagt rekryterade knappt 800 patienter, ungefär lika många kvinnor som män, med en genomsnittlig

ålder av 67 år. Femtio patienter med hemitrombos inkluderades i BRAVO. Patienterna från båda studierna fortsatte sedan behandling med 0,5 mg ranibizumab i en upp till två års förlängningsstudie, HORIZON (genomsnittlig behandlingstid var ytterligare 1,2 år). Majoriteten av inkluderade patienter hade någon riskfaktor för RVO (t.ex. högt blodtryck, glaukom, diabetes), hade en genomsnittlig synskärpa på 0,25 (BRAVO) och 0,2 (CRUISE) samt ett genomsnittligt makulaödem mätt med OCT på 520 µm (BRAVO) och 685 µm (CRUISE). Cirka 12 % och 29 % av patienter med BRVO respektive CRVO hade en synskärpa sämre än 0,1 vid studiestart. Patienter med en uttalad afferent pupilldefekt från studien exkluderades från studien och fluoresceinangiografi styrkte att endast enstaka patienter med en förmodligen mer utbredd ischemi deltog.

Under de första sex studiemånaderna behandlades patienterna antingen med en simulerad glaskropsinjektion med en nållös spruta (sham), med ranibizumab 0,3 mg eller med ranibizumab 0,5 mg (1:1:1) en gång per månad. Från månad 3 kunde alla patienter med BRVO behandlas med laser vid behov (kriterier enligt Branch Vein Occlusion Study, 1984). Från månad 6 fick patienter som erhållit shambehandling under det första halvåret 0,5 mg ranibizumab medan övriga fortsatte med sin ursprungliga behandling. Under det andra halvåret (månatlig uppföljning) och under uppföljningsstudien (kvartalsvis uppföljning) återbehandlades patienterna vid synförlust (< 0,5 i synskärpa) eller om makulaödemets tjocklek (central area mätt med OCT) översteg 250 µm. Den maskerade studiedesignen bibehölls.

I båda studierna erhöll majoriteten av patienterna månatliga injektioner under det första halvåret följt av ytterligare tre till fyra injektioner från månad 6. Laser (BRAVO) administrerades till 58 % av shambehandlade och 20 % av ranibizumabbehandlade patienter det första halvåret. Därefter var laserbehandlingen relativt jämnt fördelad mellan behandlingsgrupperna (cirka 25 %). I HORIZON administrerades i genomsnitt ytterligare tre injektioner. Cirka en fjärdedel av patienterna återbehandlades inte under uppföljningen.

Ranibizumab gav en snabb och märkbar synförbättring. Huvudsakliga effektdata från BRAVO och CRUISE summeras i Tabell I och Figur 1–2. Preliminära 24-månaders effektdata från HORIZON visas också i Tabell I.

Det centrala makulaödemet reducerades till ≤ 250 µm hos cirka 90 % av ranibizumab- och 46 % shambehandlade patienter med BRVO under det första halvåret ( $p < 0,0001$ ). Motsvarande utfall för patienter med CRVO var cirka 75 och 23 % ( $p < 0,0001$ ). När tidigare shambehandlade patienter fick aktiv behandling reducerades ödemet i en motsvarande grad. Få patienter hade kärlnybildning vid studiestart och även om ingen slutsats kan dras om ranibizumab har en gynnsam effekt på dessa sekundärkomplikationer sågs en trend till en högre grad av kärlnybildning hos shambehandlade patienter ( $p > 0,05$ ).

Undergruppsanalyser gjordes i studierna, dock är antalet patienter i många av dessa begränsat och data skall tolkas med försiktighet. Till exempel så hade inte initial synskärpa (< 34, 35–54, > 55 bokstäver), ödemtjocklek (< 450 µm, > 450 µm), ischemi (> 30 % av centralt fält) eller tid sedan diagnos (≤ 3, 3–12 eller ≥ 12 månader) någon avgörande inverkan på utfallet.

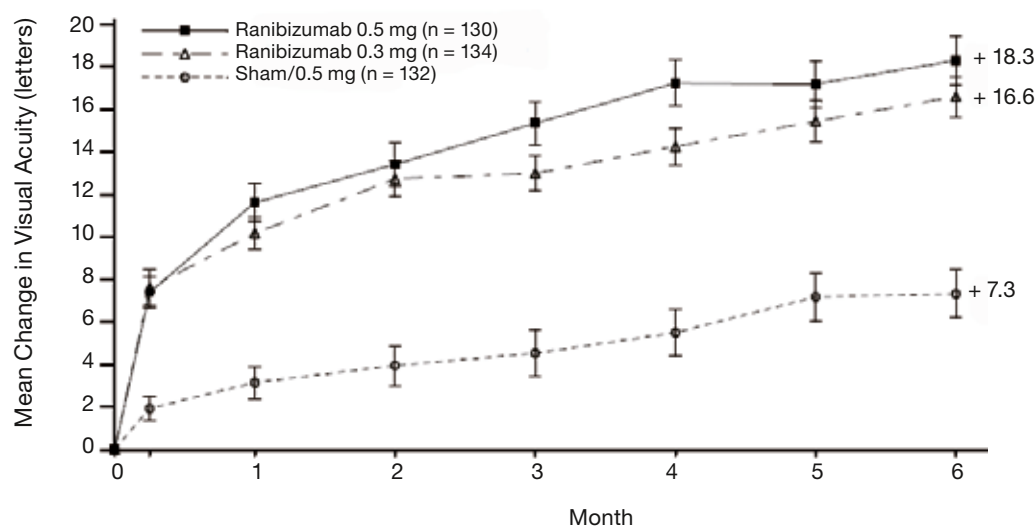
Forts. sid 38.

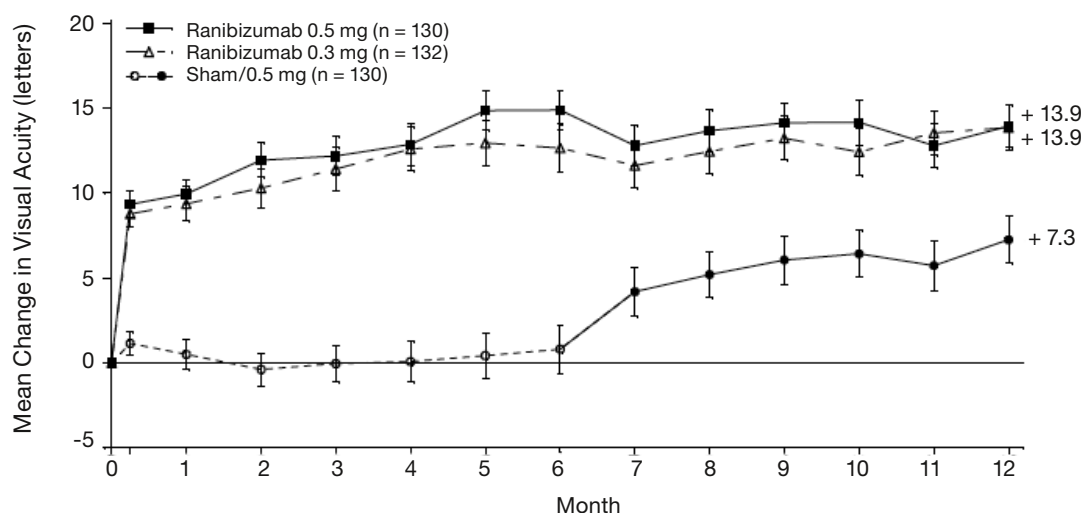
**Tabell I. Huvudsakliga effektdata från BRAVO och CRUISE. Preliminära effektdata från HORIZON. Från månad 6 erhöll samtliga patienter ranibizumab.**

	BRAVO		CRUISE	
	Sham/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)	Sham/Lucentis 0,5 mg (n = 132)	Lucentis 0,5 mg (n = 131)
<b>Månad 6</b>				
Medelförändring i synskärpa <sup>a, b, c</sup> (bokstäver ± SD)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Andel med ≥ 3 raders synvinst <sup>b, c</sup>	28,8 %	61,1 %	16,9 %	47,7 %
Andel med synskärpa ≥ 0,5 (BRAVO) el. ≥ 20/70 (CRUISE) <sup>b</sup>	41,7 %	64,9 %	40,8 %	63,1 %
Andel med synskärpa ≤ 0,1 <sup>d</sup>	9,1 %	0,8 %	27,7 %	11,5 %
<b>Månad 12<sup>c</sup></b>				
Medelförändring i synskärpa <sup>a, b</sup> (bokstäver ± SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Andel med ≥ 3 raders synvinst <sup>a, b</sup>	43,9 %	60,3 %	33,1 %	50,8 %
Andel med synskärpa ≥ 0,5 (BRAVO) el. ≥ 20/70 (CRUISE)	56,8 %	66,4 %	52,3 %	66,2 %
Andel med synskärpa ≤ 0,1	6,8 %	3,8 %	20,0 %	12,3 %
<b>Månad 24 (preliminära data)</b>				
	Sham/Lucentis 0,5 mg (n = 97)	Lucentis 0,3 / 0,5 mg (n = 207)	Sham/Lucentis (n = 98)	Lucentis 0,3/0,5 mg (n = 206)
Medelförändring i synskärpa <sup>a, b</sup> (bokstäver ± SD)	15,1 (13,8)	16,2 (15,5)	6,3 (17,3)	11,6 (19,0)

<sup>a</sup> Primärt effektmått, <sup>b</sup> Jämfört studiestart, <sup>c</sup> p < 0,0001, <sup>d</sup> p < 0,003.

**Figur 1. Medelförändring i synskärpa över tid hos patienter med BRVO – BRAVO.**



**Figur 2. Medelförändring i synskärpa över tid hos patienter med CRVO – CRUISE.****Klinisk effekt, forts.**

Även om en relevant synförbättring noterades hos patienter med en viss grad av retinal ischemi deltog endast enstaka patienter med en uttalad retinal ischemi i studierna och inga slutsatser om en eventuell effekt av ranibizumab i dessa fall kan dras. Behandling är inte rekommenderad till patienter med RVO som uppvisar kliniska tecken på irreversibel ischemisk synfunktionsnedsättning.

**Säkerhetsvärdering**

De senaste åren har flera läkemedel som administreras genom en injektion i glaskroppen godkänts i Sverige. Eftersom en ovarsam injektion in i ögat kan öka risken för allvarliga komplikationer i form av infektioner, näthinnerupturer eller traumatiska katarakter skall behandlingen förbehållas ögonläkare med vana att ge injektioner i glaskroppen. En noggrann desinficeringsprocedur av konjunktiva före injektionen är nödvändig för att minimera risken för endoftalmit.

Säkerheten av ranibizumab har studerats hos 525 patienter med RVO varav 413 patienter har behandlats under cirka två år. Få patienter (1–2 %) som fick ranibizumab avbröt studien på grund av ögon- eller systembiverkningar.

Vad gäller ögonbiverkningar/komplikationer såsom de tidigare identifierade riskerna för endoftalmit, ökat intraokulärt tryck, inflammation och glaskroppsbildningar liknade biverkningsprofilen den man tidigare sett hos patienter med AMD och DME. Som tidigare dominerade lokala biverkningar, generellt av lindrig och övergående natur. Också incidensen av systemiska biverkningar, till exempel risk för blödningar och arteriella tromboemboliska händelser, var jämförbar med vad som tidigare rapporterats. Allvarliga bi-

verkningar/komplikationer sågs hos få patienter, de flesta hos enstaka patienter och inkluderade ett fall av endoftalmit. Under det första halvåret observerades bortfall av det centrala retinala kapillärnätet hos 6,6 % shambehandlade och 2,3 % ranibizumabbehandlade patienter som bedömts som icke-ischemiska vid studiestart. Andelen patienter med ischemiska områden av varierande utbredning ökade under studiens gång, dock kan detta vara associerat med sjukdomen. Det fanns inga indikationer på att en samtidig laserbehandling ökade incidensen av eller gav svårare biverkningar.

Erfarenheten av Lucentisbehandling av vissa patientgrupper med RVO är begränsad. Företaget har därför förbundit sig att i ett uppföljningsprogram generera ytterligare data för att belysa effekt och säkerhet vad gäller till exempel patienter med neovaskulära komplikationer och ischemisk RVO. Företaget har sedan tidigare ålagt att upprätta ett utbildningsprogram för att minimera risken för de komplikationer som kunnat hänföras till själva injektionsproceduren.

**Litteratur**

1. EPAR (<http://www.ema.europa.eu>)
2. Resultat och värdering i denna monografi baseras på de fullständiga studierapporter som legat till grund för godkännandet. Nedanstående publicerade referenser har inte granskats av Läkemedelsverket.
3. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III-study. *Ophthalmology* 2011, in press.
4. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III-study. *Ophthalmology* 2011, in press.

# Yellox (bromfenak)

ATC-kod: S01BC11

Ögondroppar, lösning, 0,9 mg/mL

Croma Pharma GmbH

Godkännandedatum: 2011-05-18. Central procedur.

## Sammanfattning av kliniska studier

Yellox har godkänts för att behandla postoperativ inflammation efter kataraktextraktion. En droppe ges i det opererade ögat två gånger dagligen med början dagen efter kataraktkirurgi och behandlingen fortsätter under den postoperativa periodens första två veckor.

Yellox innehåller bromfenak, en NSAID som blockerar prostaglandinsyntesen, framför allt via hämning av cyklooxygenas 2.

Yellox studerades i två pivotala, randomiserade, maskerade, placebokontrollerade 14-dagarsstudier med identiska upplägg (presenteras i sammanlagen form nedan). Studierna (inkluderande tre äldre studier) rekryterade tillsammans 1 160 patienter varav 527 patienter i de pivotala studierna där ungefär lika många kvinnor som män ingick. Fördelningen bromfenak:placebo i de pivotala studierna var 2:1.

I de pivotala studierna var utläkningen av den postoperativa ögoninflammationen (primärt effektmått), mätt som avsaknad av inflammatoriska celler och ljusspridning ("flare") i kammarvattnet, signifikant högre hos Yelloxbehandlade patienter (64 %) jämfört med placebo (43 %) efter 14 dagars behandling,  $p < 0,0001$ . Skillnaden jämfört placebo avseende reduktion av inflammation var signifikant från dag 3 efter operationen. Färre bromfenakbehandlade patienter (10 %) behövde också tillägg av kortikosteroider jämfört med dem i placebogrupperna (39 %),  $p < 0,0001$ .

Biverkningar sågs hos 6,7 % av Yelloxbehandlade patienter i de pivotala studierna. De var huvudsakligen lokala och inkluderade onormal känsla i ögat, mild till måttlig hornhinneerosion, ögonklåda, ögonsmärta och ögonrodnad hos

0,5 till 0,1 % av patienterna. Inga behandlingsrelaterade 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 Yellox omedelbart utsättas.

## Läkemedelsverkets värdering

Yellox kliniska värde avseende minskning av postoperativ inflammation förefaller jämförbart med det tidigare godkända alternativet i klassen NSAID för lokalt ögonbruk. Dock saknas konklusiva jämförande studier. En fördel är att Yellox administreras med en glesare dosering, två gånger dagligen jämfört med tre till fyra gånger dagligen för tidigare godkända ögondroppar i klassen.

## Litteratur

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

1. EPAR (Central procedur) (<http://www.ema.europa.eu>): European Public Assessment Report – Yellox.

# Zoely/IOA (nomegestrolacetat, östradiol)

ATC-kod: G03A A14

Filmdragerade tabletter, 2,5 mg/1,5 mg

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Godkännandedatum: 2011-07-27. Central procedur.

## Indikation

Antikonception.

## Dosering

En tablett ska tas dagligen 28 dagar i följd. Varje tablettkarta börjar med 24 vita tabletter med aktiv substans, följt av 4 gula placebotabletter. Se produktresumé för fullständig information.

## Introduktion

Zoely är ett nytt kombinerat monofasiskt p-piller innehållande nomegesterolacetat (2,5 mg) och estradiol (1,5 mg).

Gestagenet nomegestrolacetat är ett progesteronderivat och förekommer inte i något tidigare godkänt antikonceptionsmedel. Nomegestrolacetat har stark affinitet till den humana progesteronreceptorn och har en antigonadotrop, progesteronreceptormedierad antiöstrogen aktivitet samt måttlig antiandrogen aktivitet. Nomegestrolacetat saknar östrogen och androgen aktivitet liksom glukokortikoid aktivitet.

Det estradiol som ingår i Zoely är ett naturligt östrogen identiskt med endogent, humant 17 $\beta$ -estradiol. Majoriteten av tillgängliga kombinerade antikonceptionsmedel på marknaden innehåller det syntetiska östrogenet etinylestradiol men sedan tidigare finns ytterligare ett kombinerat antikonceptionsmedel som innehåller estradiol.

Effekt och säkerhet har dokumenterats i två pivotala, jämförande långtidsstudier i vilka Zoely jämfördes med ett annat kombinerat p-piller innehållande drospirenon (3 mg) samt etinylestradiol (30  $\mu$ g) (21/7-regim).

## Sammanfattning av kliniska studier

### Effekt

Verkningsmekanismen för den kontraceptiva effekten av Zoely är ovulationshämmning. Zoelys kontraceptiva effekt studerades i två randomiserade, öppna, jämförande studier varav den ena främst utfördes i Europa och den andra främst i USA. Studierna omfattade mer än 3 200 kvinnor som behandlades med Zoely i 13 cykler och omkring 1 000 kvinnor som behandlades med ett annat kombinerat p-piller innehållande drospirenon 3 mg plus etinylestradiol 30  $\mu$ g. I den europeiska studien var Pearl Index (antal inträffade graviditeter per 100 kvinnoår) baserat på metod- och användarfel för åldersgruppen 18–35 år 0,38 (95 % konfidensintervall 0,10–0,97). I den amerikanska studien var Pearl Index, beräknat på samma sätt för åldersgruppen 18–35 år, högre (1,16; 95 % konfidensintervall 0,58–2,08). Motsvarande

Pearl Index för jämförelsegruppen var 0,81 (95 % konfidensintervall 0,17–2,35) i den europeiska studien samt 1,89 (95 % konfidensintervall 0,69–4,11) i den amerikanska studien. Motsvarande mönster med högre Pearl Index i amerikanska jämfört med europeiska studier har tidigare observerats i kliniska studier med p-piller.

I en tredje randomiserad, öppen studie behandlades 32 kvinnor med Zoely i sex cykler. Återkomst av ovulationen under de första 28 dagarna efter sista tablettintag observerades hos 79 % av kvinnorna.

### Säkerhet

I de kliniska studierna var akne, blödningsstörning, viktökning, minskad libido, depression/nedstämdhet, huvudvärk, migrän, illamående, metrorragi, menorragi, samt smärta i bröstet vanliga biverkningar. I Zoelygruppen rapporterades akne hos 15,4 % av kvinnorna (jämfört med 7,9 % i jämförelsegruppen), viktökning rapporterades hos 8,6 % av kvinnorna (jämfört med 5,7 % i jämförelsegruppen) och onormal bortfallsblödning (främst utebliven bortfallsblödning) rapporterades hos 10,5 % av kvinnorna (jämfört med 0,5 % i jämförelsegruppen).

Utebliven bortfallsblödning var vanligare i gruppen med Zoely och förekomsten ökade under cyklerna 1 till 12 från 17,6 % till 31,6 %. I jämförelsegruppen ökade förekomsten av utebliven bortfallsblödning under cyklerna 1 till 12 från 3,4 % till 5,8 %. Denna skillnad var statistiskt signifikant.

Stänkeblödningar var vanligast i början av användningen och förekom hos 20,8 % i gruppen med Zoely mot 14,4 % i jämförelsegruppen. Förekomsten av stänkeblödning minskade i båda grupperna med längre tids användning till 11,6 % respektive 7,3 % efter 13 månader.

Andelen kvinnor som avbröt behandlingen i de två studierna var något högre i Zoelygruppen än i jämförelsegruppen (33,3 % vs. 30,4 %).

Storleken på genomförda studier är för begränsad för att tillåta några slutsatser avseende risken för venös tromboembolism med Zoely, men uppföljning av denna risk kommer att ske efter godkännandet.

## Miljöaspekter

Zoely innehåller naturligt 17 $\beta$ -estradiol och inte syntetiskt etinylestradiol, vilket skulle kunna vara en fördel ur miljösynpunkt eftersom 17 $\beta$ -estradiol bryts ned snabbare än etinylestradiol i både kroppen och naturen. Liksom för andra kombinerade p-piller ska överblivna Zoelytabletter inte kastas i avloppet eller i soporna eftersom hormonerna kan ha skadliga effekter om de når vattenmiljön. Tabletterna ska återlämnas till apotek.

## Läkemedelsverkets värdering

Zoely är ett nytt kombinerat p-piller innehållande det nya gestagenet nomegestrolacetat och naturligt 17 $\beta$ -estradiol. Den kontraktiva effekten för Zoely är jämförbar med den för andra kombinerade p-piller. Biverkningsprofilen varierar mellan olika p-piller. Även om frekvensen av vissa biverkningar var högre för Zoely jämfört med jämförelseprodukten så har inga oväntade biverkningar observerats för Zoely jämfört med flertalet andra p-piller. Inga säkerhetsmässiga fördelar har påvisats jämfört med tidigare godkända produkter.

## Litteratur

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

1. European Public Assessment Report, EPAR (<http://www.ema.europa.eu>)
2. Av företaget insänd, icke tidigare publicerad, dokumentation.

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Xeplion (paliperidonpalmitat)

ATC-kod: N05AX13

Injektionsvätska, depotsuspension, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 100 mg + 150 mg

Janssen-Cilag International NV

Godkännandedatum: 2011-03-04. Central procedur.

## Indikation

Xeplion är indicerat för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter som har stabiliserats med paliperidon eller risperidon.

Hos ett urval av patienter med schizofreni och som tidigare svarat på oralt paliperidon eller risperidon kan Xeplion användas utan föregående stabilisering med oral behandling, om de psykotiska symtomen är lindriga till måttliga och en långverkande injektion behövs.

## Dosering och administrationssätt

Rekommenderad startdos av Xeplion är 150 mg behandlingsdag 1 och 100 mg en vecka senare. Båda inledande doserna administreras i deltamuskeln för att terapeutiska koncentrationer snabbt ska kunna uppnås. Efter den andra dosen kan månatliga underhållsdoser administreras antingen i deltamuskel eller i gluteusmuskel. Justering av underhållsdosen kan göras månatligen. När dosjusteringar görs ska Xeplions depotegenskaper beaktas, eftersom den fullständiga effekten av underhållsdoserna kanske inte uppträder förrän efter flera månader. Rekommenderad månatlig underhållsdos är 75 mg. Vissa patienter kan behöva lägre eller högre doser inom det rekommenderade dosintervallet på 25 till 150 mg. Det avgörs av den enskilda patientens tolerabilitets- och/eller effektprofil. Patienter med övervikt eller fetma kan behöva doser i övre delen av intervallet. Inga dosjusteringar som grundas på enbart ålder rekommenderas. Dosjusteringar kan dock krävas vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 80 mL/min).

Var god se produktresumé för information gällande rekommenderad dosering, kanylval och aptering för injektion i deltamuskel respektive gluteusmuskel.

## Sammanfattning av kliniska studier

Xeplion (paliperidonpalmitat) är ett atypiskt antipsykotiskt läkemedel och en ny depotsuspension för intramuskulär administration för underhållsbehandling av schizofreni. Xeplion ska inte användas för att behandla patienter som är akut agiterade eller i ett svårt psykotiskt tillstånd där omedelbar symptomkontroll krävs. Xeplion är palmitatesterprodrogen av paliperidon. Paliperidon är den aktiva 9-hydroxi-metaboliten till risperidon och är en monoaminerg receptorantagonist med dopamin typ 2 (D<sub>2</sub>)- och serotonin (5-hydroxytryptamin [5-HT]) typ 2A (5-HT<sub>2A</sub>)-antagonistiska egenskaper.

Paliperidon finns sedan tidigare som depotformulering i tablettform i en etablerad produkt, Invega. Xeplion är fram-

taget för administration en gång per månad medan Invega administreras dagligen. Moderssubstansen risperidon har tidigare framtagits för oral (Risperdal) respektive intramuskulär (Risperdal Consta) administration vid behandling av schizofreni och andra psykiatriska störningar. Hydrolys av paliperidonpalmitat till paliperidon och palmsyra sker främst genom esteraser, i lever och i mindre grad i muskelvävnad och blod. Exponering av paliperidonpalmitat i plasma är låg jämfört med paliperidon efter en intramuskulär injektion. Eftersom den aktiva substansen paliperidon frisätts då paliperidonpalmitat genomgår hydrolys, kan Xeplion förväntas uppvisa samma farmakologiska egenskaper som Invega.

Xeplion utgör en ny depotberedning som medger frisättning av paliperidon i två steg, för uppnående av tidigt insättande effekt respektive långtidseffekt. I korttidsstudier uppvisade Xeplion 13–23 % fler responderade jämfört med placebo. Statistiskt signifikanta behandlingseffekter uppnåddes vid behandling med Xeplion utan initial oral stödbehandling vid dag 8 och fortsättningsvis, liknande dem för orala antipsykotiska läkemedel för vilka insättandet av effekt kan väntas inom en till två veckor. Underhållseffekt av Xeplion styrktes av en återfallspreventionsstudie i vilken estimerat återfall efter 300 dagar uppgick till 27 % för Xeplion jämfört med 72 % för placebo. Behandlingseffekt påvisades för alla vikt- och BMI-kategorier, även om lägre plasmakoncentrationer uppmättes hos patienter med högt BMI med mindre uttalad effektstorlek som följd.

Inga nya säkerhetsrisker identifierades med undantag för lokala reaktioner på injektionsstället som förelåg i högre omfattning för Xeplion än för Risperdal Consta. Dopamin (D<sub>2</sub>)-receptorantagonism kan medföra ökad prolaktinfrisättning med risk för sekundära sexuella störningar, galaktorré och gynekomasti. Antiadrenerg effekt via alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer kan uppträda i form av trötthet. Metabola effekter av Xeplion rapporterades i form av blodsockerstegring och viktuppgång.

I likhet med andra långverkande neuroleptika för injektion ska tolerabilitet för den aktiva ingående substansen eller mot något hjälpämne säkerställas vid inledande behandling. Risk för ”post-injection delirium sedation syndrome” har ej påvisats. Dosreduktion kan vara indicerad vid nedsatt njurfunktion. Xeplion ska användas med försiktighet till äldre patienter med demens med riskfaktorer för stroke.

Säkerhet och effekt för Xeplion har inte fastställts hos barn < 18 år.

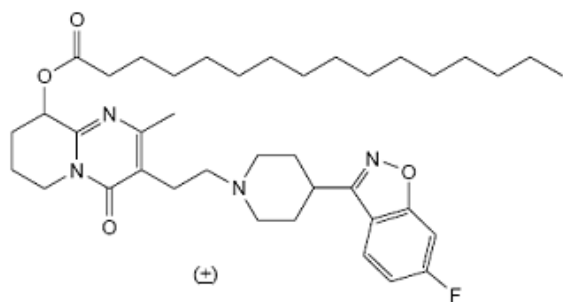
## Läkemedelsverkets värdering

Schizofreni är ett heterogent syndrom för vilket den farmakologiska behandlingen innefattar strävan efter optimering av effekt under minimering av biverkan för den enskilda patienten. Xeplion (paliperidonpalmitat) är tillsammans med Risperdal Consta (risperidon) och Zypadera (olanzapin) ett tredje atypiskt antipsykotiskt läkemedel tillgängligt i form av en depotsuspension för intramuskulär administrering, godkänt för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter.

Till skillnad från Risperdal Consta utgör oral tillförelse av antipsykotiskt läkemedel under den inledande behandlingen inte en förutsättning för säkerställande av behandlingseffekt då denna kan väntas inträda redan under första behandlingsveckan med Xeplion. En skillnad jämfört med Zypadera utgör frånvaron av påvisad risk för ”post-injection delirium sedation syndrome” (PDSS). Doseringsanvisningar för Xeplion rymmer därför inte motsvarande reglering av dosadministrering och säkerhetsuppföljning med föreskriven ökad observans med avseende på eventuell överdosering och PDSS-biverkan som för Zypadera. Dessa skillnader jämfört med övriga depotsuspensioner utgör potentiella värdefulla tillskott till den antipsykotiska behandlingsarsenalen.

## Aktiv substans

Paliperidon utgör den aktiva substansen i Xeplion (paliperidonpalmitat) ( $\pm$ )-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4-oxo-4Hpyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl hexadecanoat som har följande struktur:



Verkningsmekanismen för den verksamma substansen paliperidon ingående i den sedan tidigare registrerade perorala depotberedningen Invega, antas sammanhänga med en för atypiska antipsykotika vanligt förekommande kombinerad dopamin ( $D_2$ )- och serotonin ( $5-HT_{2A}$ )-antagonism.

## Klinisk effekt

Korttidseffekt studerades dels i fyra placebokontrollerade studier (en på 9 veckor och tre på 13 veckor) med fixa dosstrategier (SCH-201, PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007) dels i två non-inferiority-studier med flexibla doser mot Risperdal Consta utan en placebogrupp (PSY-3006, PSY-

3008). Underhållseffekt studerades i en placebokontrollerad återfallspreventionsstudie med flexibel dosering (PSY-3001) och en non-inferiority-studie mot Risperdal Consta utan placebokontroll under flexibel dosering (PSY-3002). Injektionsställe och använd nålstorlek varierade mellan dessa studier.

## Studerad population

För inklusion i akuta korttidsstudier kunde patienten vara man eller kvinna, 18 år eller äldre, med en etablerad DSM-IV-diagnos schizofreni sedan minst ett år och med en total PANSS-poäng på minst 60 och maximalt 120. Patienter som aldrig använt paliperidon eller risperidon testades för tolerabilitet under fyra till sex dagar med Invega innan första injektionen med Xeplion gavs.

## Utfallsmått

Primärt utfallsmått vid korttidsstudier var förändring från baseline av totalpoäng i Positive And Negative Symptoms Scale (PANSS). Sekundära utfallsmått utgjorde Personal and Social Performance (PSP)-skalan för utvärdering av funktion, Clinical Global Impression of Severity (CGI-S), och andelen responders (minst 30 % reduktion av initial PANSS-poäng). Sekundära tilläggsått utgjorde i vissa studier även subskalor av PANSS och utvärderingsmått gällande sömn. PANSS är en validerad skattningsskala, bestående av fem faktorer: positiva respektive negativa symptom, desorganiserat tankemönster, okontrollerad fientlighet/upphetsning och ångest/depression. PSP är en validerad skala där läkare bedömer patientens personliga och sociala funktion inom fyra områden: socialt värdefulla aktiviteter (arbete och studier), personliga och sociala relationer, förmågan att ta hand om sig själv samt störande och aggressiva beteenden.

## Korttidseffekt

I korttidsstudierna användes fixa doser, vilka gavs på dag 1, 8 och 36 i 9-veckorsstudien och i 13-veckorsstudien gavs en dos även dag 64. I de tre inledande placebokontrollerade studierna (201, 3003 och 3004) administrerades samtliga doser i gluteusmuskeln. Skillnader i effekt noterades mellan studier i olika deltagarländer med olika distribution av BMI bland patientgrupperna. Med ledning av resultaten anpassades dosering och administration av läkemedlet vid efterföljande non-inferiority-studien 3006 och korttidseffektstudien 3007 i avsikt att eliminera inverkan av vikt/BMI på behandlingseffekt. Signifikanta skillnader i effekt noterades jämfört med placebo och den ursprungliga dosregimen och resultaten var mer konsistenta (Tabell I och II). I dessa senare studier initierades behandlingen genom applicering av injektionslösningen i endera deltamuskeln i stället för gluteusmuskeln, och längre injektionsnål användes till överviktiga och obesa jämfört med till normalviktiga.

I non-inferiority-studierna påvisades minst likvärdig effekt relativt Risperdal Consta i en studie (PSY-3006), medan slutsatsen inte kunde dras i Studie PSY-3008.

**Tabell I. Totalpoäng på PANSS-skalan (Positive and Negative Syndrome Scale) – förändring från baslinjevärdet till effektmått i studierna 201, 3003, 3004 och 3007: LOCF, analysset för primär effekt.**

	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
3007*	n = 160	n = 155		n = 161	n = 160
Medelvärde vid baslinjen (SD)	86,8 (10,31)	86,9 (11,99)		86,2 (10,77)	88,4 (11,70)
Medelförändring (SD)	-2,9 (19,26)	-8,0 (19,90)	–	-11,6 (17,63)	-13,2 (18,48)
p-värde (mot placebo)	–	0,034		< 0,001	< 0,001
3003	n = 132		n = 93	n = 94	n = 30
Medelvärde vid baslinjen (SD)	92,4 (12,55)		89,9 (10,78)	90,1 (11,66)	92,2 (11,72)
Medelförändring (SD)	-4,1 (21,01)	–	-7,9 (18,71)	-11,0 (19,06)	-5,5 (19,78)
p-värde (mot placebo)	–		0,193	0,019	–
3004	n = 125	n = 129	n = 128	n = 131	
Medelvärde vid baslinjen (SD)	90,7 (12,22)	90,7 (12,25)	91,2 (12,02)	90,8 (11,70)	
Medelförändring (SD)	-7,0 (20,07)	-13,6 (21,45)	-13,2 (20,14)	-16,1 (20,36)	–
p-värde (mot placebo)	–	0,015	0,017	< 0,001	
201	n = 66		n = 63	n = 68	
Medelvärde vid baslinjen (SD)	87,8 (13,90)		88,0 (12,39)	85,2 (11,09)	
Medelförändring (SD)	6,2 (18,25)	–	-5,2 (21,52)	-7,8 (19,40)	–
p-värde (mot placebo)	–		0,001	< 0,0001	

\* För studie 3007 gavs en insättningsdos på 150 mg till alla patienter i Xeplion-behandlingsgrupperna på dag 1, varefter dosregimen för respektive grupp följdes. Observera: negativ förändring av poängen innebär förbättring. LOCF, Last observation carried forward.

**Tabell II. Andel responders (%) i studierna 201, 3003, 3004 och 3007: LOCF, analysset för primär effekt.**

	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg
3007*	20,0	<b>33,5</b>		<b>41,0</b>	<b>40,0</b>
3003	23,5		34,4	<b>39,9</b>	23,3
3004	31,2	<b>45,7</b>	37,5	<b>51,9</b>	
201	13,6		<b>33,3</b>	<b>36,8</b>	

\* För studie 3007 gavs en insättningsdos på 150 mg till alla patienter i Xeplion-behandlingsgrupperna på dag 1, varefter dosregimen för respektive grupp följdes. Resultat i **fet stil** indikerar statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo.

### Långtidseffekt

I återfallspreventionsstudien 3001 påvisades bibehållen effekt hos patienter som responderat på Xeplion. Studien omfattade 849 vuxna som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för schizofreni. En öppen akut-/underhållsfas över 33 veckor följdes av en förlängningsfas över 52 veckor. I studien administrerades Xeplion i dosering 25, 50, 75 och 100 mg varje månad med undantag för 75 mg-dosen som endast tilläts i den 52 veckor långa öppna förlängningsdelen av studien. Patienterna fick initialt flexibla doser (25–100 mg) av Xeplion under en 9 veckor lång övergångsperiod på vilken följde en 24 veckor lång underhållsperiod där patienternas PANSS-poäng skulle vara  $\leq 75$ . Dosjusteringar tilläts endast under de första 12 veckorna av underhållsperioden. Prövningen avbröts i förtid på grund av effektskäl eftersom man observe-

rade signifikant längre tid till återfall ( $p < 0,0001$ ) hos patienter som behandlades med Xeplion jämfört med dem som fick placebo (hazard ratio = 4,32; 95 % CI: 2,4–7,7).

Den andra långtidsstudien som genomfördes (3002) kunde inte fastställa non-inferiority för Xeplion gentemot Risperdal Consta beroende på suboptimal effekt av paliperidonpalmitat för obesa patienter medan likvärdig effekt påvisades för patienter med normal- eller övervikt. En viktig orsak till att non-inferiority (likvärdig effekt med Risperdal Consta) inte uppnåddes för obesa patienter bedömdes ha utgjorts av en otillräcklig initieringsregim med för låg dos på olämpligt injektionsställe (glutealinjektioner ger lägre plasmakoncentrationer än deltoidinjektioner innan steady state-koncentrationer uppnåtts).

## Farmakokinetiska simuleringar baserade på populationsanalyser

Inga direkta farmakokinetiska jämförelser företogs mellan paliperidonpalmitat (Xeplion) och paliperidon (Invega). Däremot indikerade genomförda farmakokinetiska simuleringar att jämförbara koncentrationer av paliperidon (cirka 20 nmol/L) uppnås med Xeplion vid rekommenderat dos-schema och administreringsätt (150 mg dag 1, 100 mg dag 8, 75 mg efter en månad) som för Invega i dosering 6 mg/dag.

### Farmakodynamik

Paliperidon är en selektiv blockerare av monoamineffekter och har farmakologiska egenskaper som skiljer sig från dem hos traditionella neuroleptika. Paliperidon binder starkt till serotonerga 5-HT<sub>2A</sub> (K<sub>i</sub> 0,22–0,25 nM)- och dopaminerga D<sub>2</sub> (K<sub>i</sub> 4,6 nM)-receptorer. Paliperidon blockerar också alfa<sub>1</sub>-adrenerga receptorer och, i mindre utsträckning, H<sub>1</sub>-histaminerga och alfa<sub>2</sub>-adrenerga receptorer. Paliperidon är inte bundet till kolinerga receptorer. Dominerande central serotoninantagonism har föreslagits kunna minska paliperidons tendens att orsaka extrapyramidala biverkningar.

Terapeutisk plasmakoncentration av paliperidon (> 7,5 ng/mL) uppnåddes dag 4 vilket motsvarade en 60-procentig D2-receptorblockad beräknad med hjälp av positronemissionstomografi (PET-metodik) hos friska försökspersoner. Denna nivå av blockad motsvarar i sin tur tröskelnivån för potentiell effekt av risperidon i tidigare genomförda studier. Korrelation mellan plasmakoncentration av paliperidon och incidens av extrapyramidala symtom (EPS) analyserades med hjälp av en riskmodell för Xeplion. Vid denna relaterades incidensen av EPS till genomsnittlig plasmakoncentration av paliperidon vid steady state under en sex veckor lång studie med oralt paliperidon. Koncentrationer upp till 20 ng/mL var inte associerade med ökad risk för EPS. Vid plasmakoncentrationer mellan 20 och 40 ng/mL ökade risken för att utveckla EPS med en faktor på 2,8. En dopamin D<sub>2</sub>-receptorblockad överstigande 80 % är associerad med ökad risk för EPS.

### Farmakokinetik

Den interindividuella variabiliteten för paliperidon efter administrering av Xeplion är 40–50 % liknande den för oralt administrerat paliperidon. Data gällande den intraindividuell variabiliteten saknas. Frisättningen av den aktiva substansen startar dag 1 och varar under minst fyra månader (median-T<sub>max</sub> = 13 dagar). Efter en intramuskulär injektion av enstaka doser (25–150 mg) i deltamuskeln observerades i genomsnitt 28 % högre C<sub>max</sub> jämfört med en injektion i gluteusmuskel. Terapeutisk koncentration av paliperidon uppnås därför snabbare vid injektion i deltamuskel jämfört med i gluteusmuskel vilket antas bero på olika distribution av muskel- och fettvävnad i dessa. De två intramuskulära insättningsdoserna i deltamuskeln (150 mg/ dag 1 och 100 mg/ dag 8) bidrar till att terapeutiska koncentrationer snabbt uppnås.

Xeplions frisättningsprofil samt dosregimen gör att terapeutiska koncentrationer kan upprätthållas över tid. Den totala exponeringen med paliperidon efter administrering

av Xeplion var dosproportionell över dosintervallet 25–150 mg och mindre än dosproportionell för C<sub>max</sub> för doser som översteg 50 mg. Den observerade halveringstiden styrs av den långsamma absorptionen och ökade med ökande dos. Skenbar halveringstid (median) varierade mellan 25 och 49 dagar.

En vecka efter administrering av en oral engångsdos på 1 mg <sup>14</sup>C-märkt paliperidon med omedelbar frisättning hade 59 % av dosen utsöndrats oförändrad i urinen, vilket visar att paliperidon inte metaboliseras i levern i någon större utsträckning. Ungefär 80 % av den tillförda radioaktiviteten återfanns i urinen och 11 % i feces. Fyra metabola vägar har identifierats *in vivo*, men ingen av dem svarar för mer än 6,5 % av dosen: dealkylering, hydroxylering, dehydrogenering och bensisoxazolklyvning. Visserligen tyder studier *in vitro* på att CYP2D6 och CYP3A4 har betydelse för paliperidons metabolism, men det finns inga belägg *in vivo* för att dessa isoenzymer spelar någon betydande roll för paliperidons metabolism.

Lägre exponering noterades vid initiering av behandling hos överviktiga och obesa patienter jämfört med normalviktiga (21 %–32 % dag 8 och 15). Efter den 8:e och 14:e injektionen förelåg ingen större skillnad i AUC<sub>T</sub> eller C<sub>max</sub> mellan patienter med normal BMI och överviktiga medan något större skillnad förelåg i jämförelse med obesa.

Farmakokinetiska populationsanalyser från studier med oralt paliperidon gav inga belägg för etnicitetsrelaterade skillnader i paliperidons farmakokinetik efter administrering av Xeplion. Inga kliniskt signifikanta skillnader har observerats mellan kvinnor och män.

I en studie av oralt paliperidon hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var plasmakoncentrationerna av fritt paliperidon liknande dem hos friska individer. Paliperidon har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Totalclearance av paliperidon var minskad hos patienter med nedsatt njurfunktion med i genomsnitt 32 % vid lätt (kreatininclearance [CrCl] = 50 till < 80 mL/min), 64 % vid måttligt (CrCl = 30 till < 50 mL/min) och 71 % vid gravt (CrCl = < 30 mL/min) nedsatt njurfunktion, vilket motsvarar en genomsnittlig ökning av exponering (AUC<sub>inf</sub>) på 1,5; 2,6 respektive 4,8 gånger jämfört med hos friska individer. Utifrån ett begränsat antal observationer av användning av Xeplion hos individer med lätt nedsatt njurfunktion samt farmakokinetiska simuleringar, rekommenderas en reducerad dos.

Paliperidon förväntas inte ge upphov till några kliniskt betydelsefulla farmakokinetiska interaktioner med läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer.

Samadministrering av paliperidon och natriumvalproat påverkade inte de farmakokinetiska egenskaperna hos valproat. Däremot orsakade samadministrering av paliperidon och karbamazepin en minskning av medelvärdet för C<sub>max</sub> och AUC av paliperidon vid steady state. Vid insättning av karbamazepin ska därför dosen av Xeplion utvärderas och ökas vid behov. Det motsatta gäller vid utsättning av karbamazepin, då dosen av Xeplion ska utvärderas och sänkas vid behov.

Inga interaktionsstudier har utförts för Xeplion och litium, men en farmakokinetisk interaktion är inte trolig. För-

siktighet rekommenderas om paliperidon används i kombination med läkemedel som är kända att sänka kramptröskeln, t.ex. fenotiaziner eller butyrofenoner, tricykliska antidepressiva eller SSRI, tramadol, meflokin, etc.

### Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med paliperidon saknas. Intramuskulärt injicerat paliperidonpalmitat och oralt administrerat paliperidon var inte teratogent i djurstudier, men andra typer av reproduktionstoxikologiska effekter har observerats. Användning av antipsykotiska läkemedel under graviditetens sista trimester har resulterat i långvariga men reversibla neurologiska störningar av extrapyramidal natur hos barnet. Xeplion ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Paliperidon passerar över i bröstmjölk i sådan omfattning att effekter på det ammade spädbarnet är sannolika om terapeutiska doser ges till den ammande kvinnan. Xeplion ska inte användas under amning.

### Säkerhet

I det kliniska säkerhetsprogrammet för paliperidonpalmitat behandlades 3 817 patienter med Xeplion. Säkerhetsprofilen var överensstämmande med den för paliperidon (Invega) och modersubstansen risperidon och framgår av produktresumén.

De vanligaste rapporterade biverkningarna ( $\geq 1/10$ ) var sömnlöshet och huvudvärk. Andra vanliga biverkningar ( $\geq 1/$  till  $< 1/10$ ) var viktökning, förhöjt blodglukos, förhöjda triglycerider i blodet, reaktioner vid administreringsstället, agitation, somnolens, dystoni, parkinsonism, akatysi, dyskinesi, extrapyramidal störning, tremor, yrsel, somnolens, illamående, förstoppning, diarré, kräkningar, övre luftvägsinfektioner och takykardi. Av dessa föreföll akatysi vara dosberoende.

### Reaktioner vid injektionsstället

Toxicitetsstudier påvisade en uttalad dosberoende irriteringspotential för paliperidonpalmitat vid injektionsstället i djurexperimentella studier inkluderande histiocytära inflammatoriska reaktioner, ofta med granulombildning framför allt vid högre dosering. Den vanligast rapporterade biverkan relaterad till injektionsstället var smärta, lindrig till måttlig. Injektioner i deltamuskel uppfattades som något mer smärtsamma än motsvarande injektioner i gluteusmuskel. Andra reaktioner vid injektionsstället var i de flesta fall lindriga och utgjordes av förhårnader (vanligt), klåda (mindre vanligt) och knutor (sällsynt).

### Viktökning

I en 13 veckor lång studie (3007) med insättningsdosen på 150 mg förelåg en dosberoende trend för den andel individer som uppvisade en onormal viktuppgång på  $\geq 7\%$ , med 5% incidens i placebogruppen jämfört med 6%, 8% och 13%

i de grupper som fick Xeplion i doser om 25 mg, 100 mg respektive 150 mg. Under den 35/52 veckor långa öppna maintenance/relapse-preventionsstudien 3001, uppfyllde 12% av de Xeplionbehandlade patienterna kriteriet viktuppgång  $\geq 7\%$  från dubbelblindningsfas till slutpunkt. Medelvärde av viktförändringen från baslinjen i den öppna delen var + 0,7 (4,79) kg.

### Serumprolaktin

I kliniska prövningar observerades medianökningar av serumprolaktin hos patienter av båda könen som fick Xeplion. Biverkningar som kan tyda på ökade prolaktinnivåer, t.ex. amenorré, galaktorré och gynekomasti, rapporterades för totalt  $< 1\%$  av patienterna.

### Överdoser

I allmänhet är de tecken och symtom som kan förväntas de som orsakas av att paliperidons kända farmakologiska effekter blir för stora, dvs. dåsigheit och sedering, takykardi och hypotoni, QT-förlängning samt extrapyramidala symtom.

Torsade de pointes och ventrikelflimmer har rapporterats för en patient i samband med överdosering av oralt paliperidon. I fråga om akut överdosering ska man beakta möjligheten att flera läkemedel kan vara inblandade. Man ska även väga in läkemedlets depotkaraktär och paliperidons långa elimineringshalveringstid när man tar ställning till patientens behandlingsbehov och återhämtning.

### Litteratur

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

European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002105/human\\_med\\_001424.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002105/human_med_001424.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).

Nedanstående publicerade referenser har inte granskats av Läkemedelsverket.

1. Gopal S, Gassmann-Mayer C, Palumbo J, et al. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2010;26(2):377–87.
2. Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, et al. A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010;25:685–97.
3. Hough D, Lindenmayer JP, Gopal S, et al. Safety and tolerability of deltoid and gluteal injections of paliperidone palmitate in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1022–31.
4. Owen RT. Paliperidone palmitate injection: its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia. *Drugs Today* 2010;46(7):463–71.
5. Pandina GJ, Lane R, Gopa S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:218–26.
6. Pandina GJ, Lindenmayer JP, Lull J, et al. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of 3 doses of paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:235–44.

# Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 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.

## TLV sätter takpris på utbytbara läkemedel

Introduktionen av utbytbara generiska läkemedel leder i regel till att originalläkemedlet inte längre är ett kostnadseffektivt alternativ.

Nya takprisregler innebär att TLV sänker det accepterade högsta priset på originalläkemedel med 65 % när en stabil generisk konkurrens uppstått, dock tidigast efter sex månader. Det nya priset blir ett tak, ett högsta pris, för att läkemedlet ska ingå i högkostnadsskyddet. Takpriserna kommer att leda till jämnare låga priser på utbytbara läkemedel.

## "Kryss" enbart av medicinska skäl

Det kommer fortfarande att vara prisskillnader mellan originalläkemedlet och det billigaste generiska alternativet. Det är därför fortfarande endast av medicinska skäl som originalläkemedel ska skrivas ut ("kryssas").

Det generiska utbytet frigör stora skattemedelbelopp som istället kan användas till andra angelägna områden inom hälso- och sjukvården. TLVs uppdrag är att få ut mesta möjliga hälsa för de pengar som går till subvention av läkemedel.

De nya reglerna börjar gälla 1 oktober 2011 och får genomslag på priserna av vissa originalläkemedel i december 2011.

Mer information på [www.tlv.se/takpris](http://www.tlv.se/takpris).

## TLV skapar ett stabilt regelverk för utbyte av läkemedel på apotek

TLV vill skapa stabilitet och ge förutsättningar för långsiktig planering för aktörer som berörs av reglerna för utbyte av läkemedel. Därför har TLV gjort en omfattande översyn av utbytesreglerna. Patientsäkerhet, tillgänglighet, miljöhänsyn, administration och kostnadseffektivitet har varit särskilt viktiga områden att utvärdera.

## Utbytesmodellen fungerar väl

Den svenska modellen för utbyte av läkemedel på apotek fungerar väl, ger stora samhällsvinster och frigör flera miljarder kronor varje år. Företagen som säljer utbytbara läkemedel

tävlade om att vara billigast för att just deras läkemedel ska bli det som apotekspersonalen byter till, vilket leder till en mycket kraftig priskonkurrens. Nu visar nya beräkningar att läkemedelsnotan annars skulle ha varit 8 miljarder kronor högre per år baserat på dagens användning.

## Periodens vara och två reserver blir permanent

TLV föreslår att den temporära delen i nuvarande regelverk blir permanent från och med den 1 januari 2012. Det betyder att apoteken ska fortsätta att byta ut läkemedel till alternativ med samma innehåll och marknadens lägsta pris, det vill säga periodens varor. TLV utser två reserver i varje utbytesgrupp så att apoteken på förhand ska veta vad de ska byta till om periodens vara inte är tillgänglig för beställning.

## Förbättringsområden

Det finns områden som behöver utvecklas för att underlätta för berörda parter. TLV kommer att ta initiativ till att apotekens IT-stöd tydligare ska ange vilket läkemedel som apoteken ska köpa in och sedan byta till. TLV kommer även att ta initiativ till att de apoteksanställda ska få bättre information och utbildning om hur reglerna ska tillämpas. Vidare kommer TLV att undersöka möjligheterna till sanktioner mot de läkemedelsföretag som inte levererar till apoteken enligt överenskommelse.

Mer information på [www.tlv.se/utbytesmodellen](http://www.tlv.se/utbytesmodellen).

## TLV har omprövat subventionen av teststickor för diabetiker

TLV har slagit fast hur mycket en teststicka för diabetiker maximalt får kosta för att ingå i läkemedelsförmånerna. För att få ett brett sortiment, stimulera konkurrens och för att garantera leveranssäkerhet godtas en viss prisskillnad mellan teststickorna. Mot denna bakgrund har TLV beslutat att ett 20-tal teststickor inte längre kommer att subventioneras och därmed utesluts de ur läkemedelsförmånerna.

För mer information gå in på [tlv.se/teststickor](http://tlv.se/teststickor).

Besluten träder i kraft den 1 oktober 2011.

### Nanofix ingår i högkostnadsskyddet

Nanofix innehåller koagulationsfaktor IX och läkemedlet används för att behandla och förebygga blödning hos patienter med hemofili B. Kostnaden för behandling med Nanofix är densamma som för behandling med det billigaste preparatet som redan ingår i högkostnadsskyddet.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Nanofix ska vara subventionerad och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 27 maj 2011.

### Palladon ingår i högkostnadsskyddet

Palladon (hydromorfon) injektions-/infusionsvätska används främst vid lindrande behandling av svår smärta i livets slutskede. TLV anser att Palladon injektions-/infusionsvätska jämfört med morfin är ett kostnadsbesparande och skonsammare behandlingsalternativ för de patienter med cancersmärta i livets slutskede som är i behov av höga doser.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Palladon ska vara subventionerad och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 27 maj 2011.

### Ny form av Rebif ingår i högkostnadsskyddet

Rebif är ett läkemedel innehållande interferon beta-1a som används för behandling av skovvis förlöpande multipel skleros. Rebif ingår sedan tidigare i högkostnadsskyddet i form av förfyllda sprutor för engångsbruk samt som lösning i cylinder för flerdosbruk tillsammans med ett elektroniskt injektionshjälpmedel.

Den nya beredningsformen injektionsvätska, injektionspenna förenklar hanteringen av läkemedlet. Behandlingskostnaden för de olika beredningsformerna bedöms som likvärdiga.

Mot bakgrund av ovanstående beslutar TLV att Rebif i den nya beredningsformen ska vara subventionerad och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 27 maj 2011.

### Ny form av Humira ingår i högkostnadsskyddet

Humira (adalimumab) används bland annat vid behandling av polyartikulär juvenil idiopatisk artrit, JIA. Sedan tidigare finns Humira som förfyllda sprutor och pennor för engångsbruk inom högkostnadsskyddet. Dessa båda beredningsformer är avsedda för behandling av vuxna patienter samt för patienter med polyartikulär JIA i åldrarna 13–17 år. Den nya beredningsformen, injektionsvätska, lösning, är avsedd att användas för patienter i åldrarna 4–17 år.

Läkemedelskostnaden för den nya beredningsformen är densamma som för de beredningsformer som redan finns inom högkostnadsskyddet. TLV beslutar att Humira i den nya beredningsformen ska vara subventionerad och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 27 maj 2011.

### Tadim ingår i högkostnadsskyddet

Tadim (kolistimetatnatrium) är ett antibiotikum och ska användas hos patienter med cystisk fibros som är koloniserade och infekterade i luftvägarna med bakterien *Pseudomonas aeruginosa*. Tadim ges till lungorna med en nebulisator.

TLV bedömer att Tadim är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ som ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 9 juni 2011.

### Brilique ingår i högkostnadsskyddet

Brilique (ticagrelor) är ett läkemedel som givet tillsammans med acetylsalicylsyra är godkänt för förebyggande behandling av ateroskrotiska händelser hos vuxna patienter med akut kranskärlssjukdom inklusive patienter som behandlas medicinskt och patienter som behandlas med perkutan koronarintervention, PCI, eller kranskärlskirurgi, CABG.

Vid jämförelse med likvärdig behandling bedömer TLV att Brilique får anses vara ett kostnadseffektivt läkemedel. Brilique ska därför vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 9 juni 2011.

### Palexia Depot ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Palexia Depot (tapentadol) kan användas för behandling av svår kronisk smärta hos vuxna patienter för vilka endast läkemedel med opioider ger tillräcklig smärtlindrande effekt. Det ansökande företaget har inte visat att läkemedlet är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för alla patienter som rekommenderas behandling med starka opioider.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Palexia Depot ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet för patienter med svår långvarig smärta som prövat, men inte tolererat, en stark opioid och avbrutit behandlingen.

Beslutet gäller från och med den 10 juni 2011.

### Dulcolax i förpackningsstorleken 50 stolpiller ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Dulcolax (bisakodyl) används vid förstoppning och för tarmtömning före exempelvis röntgenundersökning eller operation.

TLV bedömer att förpackningen som innehåller 50 stolpiller är kostnadseffektiv för svåra och långvariga förstoppningsbesvär, då man kan räkna med att hela förpackningen kommer till användning.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Dulcolax i förpackningsstorleken 50 stolpiller ska vara subventionerad och ingå i högkostnadsskyddet endast för behandling av patienter med svåra och långvariga förstoppningsbesvär.

Beslutet gäller från och med den 10 juni 2011.

## Fenantoin Recip ingår i högkostnadsskyddet med begränsning

Fenantoin Recip (fentyoin) är ett läkemedel för behandling av epilepsi. Fenantoin Recip är ett angeläget behandlingsalternativ för patienter som idag redan är välinställda på detta läkemedel. Däremot är det inte ett kostnadseffektivt alternativ vid nyinsättning eftersom det finns billigare alternativ som innehåller samma verksamma substans.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Fenantoin Recip ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet för patienter som redan är välinställda på behandling med detta preparat. Fenantoin Recip ingår därmed inte i högkostnadsskyddet vid nyinsättning.

Beslutet gäller från och med den 17 juni 2011.

## Premalex ingår inte i högkostnadsskyddet

Premalex (escitalopram) för behandling av patienter med premenstruellt dysforiskt syndrom, PMDS, kommer inte att ingå i högkostnadsskyddet. Företaget har inte kunnat visa att läkemedlet är kostnadseffektivt till det ansökta priset.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Premalex inte ska vara subventionerat.

Beslutet gäller från och med den 28 juni 2011.

## Levetiracetam Desitin ingår i högkostnadsskyddet

Levetiracetam Desitin (levetiracetam) i beredningsformen dragerat granulat i dospåse är ett läkemedel för behandling av epileptiska anfall. Den verksamma substansen, levetiracetam, finns sedan tidigare på den svenska marknaden i beredningsformerna filmdragerad tablett och oral lösning. Levetiracetam Desitin har ett lägre pris per milligram än befintliga beredningsformer. TLV bedömer att läkemedlet är ett kostnadseffektivt alternativ.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Levetiracetam Desitin ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 26 augusti 2011.

## Gilenya ingår i högkostnadsskyddet

Gilenya (fingolimod) är avsett för användning som sjukdomsmodifierande behandling vid skovvis förloppande MS, till patienter med initialt hög sjukdomsaktivitet eller hög sjukdomsaktivitet trots behandling med betainterferon.

Behandlingskostnaden för Gilenya är lägre än alternativ behandling godkänd för samma sjukdom. TLV anser därmed att Gilenya är ett kostnadseffektivt alternativ och läkemedlet ska därför subventioneras och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 26 augusti 2011.

## Xeplion ingår i högkostnadsskyddet

Xeplion (paliperidon) är en depotinjektion som huvudsakligen används till underhållsbehandling vid schizofreni. Behandling med Xeplion leder till en lägre totalkostnad än med behandling med Risperdal Consta. Xeplion är därmed en kostnadseffektiv behandling vid schizofreni.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Xeplion ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 2 september 2011.

## Risperdal Constas uppföljningsvillkor uppfyllt

TLV finner att uppföljningsvillkoret för Risperdal Consta är uppfyllt och att det i dagsläget inte finns någon anledning att inleda en förnyad prövning av Risperdal Constas subventionsstatus. Risperdal Consta ingår därmed som tidigare i högkostnadsskyddet.

Beslutet gäller från och med den 22 juni 2011.

## Snabbguide till TLVs beslut

### Beviljas generell subvention

Nanofix för behandling av hemofili B ingår i högkostnadsskyddet sedan den 27 maj 2011.

Palladon för behandling av svår smärta ingår i högkostnadsskyddet sedan den 27 maj 2011.

Rebif för behandling av MS ingår i ny beredningsform i högkostnadsskyddet sedan den 27 maj 2011.

Humira för behandling av polyartikulär JIA ingår i högkostnadsskyddet i en ny beredningsform sedan den 27 maj 2011.

Tadim för behandling av infektion med *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros ingår i högkostnadsskyddet sedan den 9 juni 2011.

Brilique för förebyggande behandling av akut kranskärlsjukdom ingår i högkostnadsskyddet sedan den 9 juni 2011.

Levetiracetam Desitin för behandling av epilepsi ingår i högkostnadsskyddet sedan den 26 augusti 2011.

Gilenya för behandling av MS ingår i högkostnadsskyddet sedan den 26 augusti 2011.

Xeplion för behandling av schizofreni ingår i högkostnadsskyddet sedan den 2 september 2011.

### Beslut om begränsad subvention

Palexia Depot för behandling av svår smärta ingår i högkostnadsskyddet för patienter med svår långvarig smärta som provat, men inte tolererat, en stark opioid och avbrutit behandlingen. Beslutet gäller sedan den 10 juni 2011.

Dulcolax i förpackningsstorleken 50 stolpiller subventioneras endast för patienter med svåra och långvariga förstoppningsbesvär. Beslutet gäller sedan den 10 juni 2011.

Fenantoin Recip för behandling av epilepsi ingår inte i högkostnadsskyddet vid nyinsättning. Beslutet gäller sedan den 17 juni 2011.

#### **Ansökan om subvention avslås**

Premalex för behandling av PMDS ingår inte i högkostnadsskyddet. Beslutet gäller sedan den 28 juni 2011.

#### **Uppföljningsbeslut**

Risperdal Consta har uppfyllt uppföljningsvillkoren och ingår som tidigare i högkostnadsskyddet. Beslutet gäller sedan den 22 juni 2011.

#### **Utträde ur förmånerna den 1 juli 2011**

##### **Actavis AB**

Captopril Actavis, tablett, 50 mg, blister, 200 tabletter.

Simvastatin Actavis, filmdragerad tablett, 80 mg, blister, 98 tabletter.

##### **Apoteket produktion och laboratorier AB, APL**

Glaubersalt APL, pulver till oral lösning, burk, 75 g.

##### **GlaxoSmithKline Consumer Health Care A/S**

Minifom, kapsel, mjuk, 100 mg, plastburk, 250 kapslar.

##### **Pharmachim AB**

Nexium, enterotablett, 20 mg, blister, 28 tabletter.

Nexium, enterotablett, 20 mg, blister, 56 tabletter.

Nexium, enterotablett, 20 mg, blister, 98 tabletter.

Nexium, enterotablett, 40 mg, blister, 28 tabletter.

Nexium, enterotablett, 40 mg, blister, 98 tabletter.

#### **Utträde ur förmånerna den 1 augusti 2011**

##### **BioPhausia AB**

Citodon, suppositorium, 500 mg/30 mg, strip, 10 suppositorier.

Citodon, suppositorium, 500 mg/30 mg, strip, 50 suppositorier.

##### **Meda AB**

Teofyllamin Meda, injektionsvätska, lösning, 23 mg/mL, glasampull, 10 × 10 mL.

#### **Utträde ur förmånerna den 1 oktober 2011**

##### **Actavis AB**

Metronidazol Actavis, kräm, 1 %, plasttub, 25 mg.

### **Prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel via e-post och RSS**

Du kan prenumerera på nyheter om tandvård och läkemedel från TLV. Gå in på [www.tlv.se/nyhetsmejl](http://www.tlv.se/nyhetsmejl).

I en meny till vänster kan du välja att få beslut eller nyhetsbrev till din e-postadress, eller att prenumerera på nyheter via RSS. Det kostar dig ingenting och du kan självklart avsluta prenumerationen när du vill.

### **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.

# Uppgift om biverkning

Läkemedel, Naturläkemedel, Kosmetika/Hygienprodukter

Datum	Patient (efternamn, förnamn, personnummer)     <input type="checkbox"/> Man <input type="checkbox"/> Kvinna
Rapportörens namn	
Titel	
Adress	
Telefon	
Biverkningens diagnos	Datum då biverkningen uppträdde
Grundsjukdom	
Förlopp (eller kopia av epikris inkl. labdata)	

Följder av biverkan:		Biverkan har medfört:	
<input type="checkbox"/> Okänt	<input type="checkbox"/> Ännu ej tillfrisknat	<input type="checkbox"/> Sjukhusvistelse	<input type="checkbox"/> Förlängd sjukhusvistelse
<input type="checkbox"/> Tillfrisknat utan men	<input type="checkbox"/> Livshotande reaktion	<input type="checkbox"/> Intensivvård	<input type="checkbox"/> Sjukskrivning
<input type="checkbox"/> Återställd med funktionsnedsättning			<input type="checkbox"/> Inget av ovanstående
	<input type="checkbox"/> Patienten avled		
	Dödsorsak:		
	Datum:		

Upphörde reaktionen vid utsättning?	Återkom reaktionen vid återinsättning?	Tidigare läkemedelsreaktioner:
<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt	
<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej utsatt	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej återinsatt	

Misstänkt läkemedel/preparat (för vacciner även batchnr.)	Läkemedelsform/likn		Dosering	Behandlingens varaktighet		Indikation (om annan än grundsjukdom)
	Form	Styrka		Fr.o.m.	T.o.m.	

Övriga läkemedel/preparat

Inga andra läkemedel/preparat


## Bilagor:

- Journalanteckning  Lablista  
 Epikris  Läkemedelslista

Blanketten insändes till regionalt biverkningscentrum. För adress, se Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) eller FASS.

## Vad skall rapporteras?

### \* Nya läkemedel

(se förteckning i FASS kapitel om biverkningar eller Information från Läkemedelsverket)

Alla misstänkta biverkningar förutom de som återfinns som "vanliga" i FASS-texten

### \* För **samtliga** läkemedel skall rapporteras misstänkta biverkningar som leder till:

- . Dödsfall
- . Livshotande tillstånd
- . Permanent skada eller långvarig funktionsnedsättning
- . Sjukhusvård eller förlängning därav
- . Nya oväntade biverkningar eller interaktioner
- . Biverkningar som tycks öka i frekvens eller allvarlighetsgrad

Däremot behöver banala biverkningar av äldre läkemedel inte rapporteras.

- Som biverkningar räknas vad gäller rapporteringskrav enligt EUs regler även förgiftningar med och missbruk av nya läkemedel.

- Samma rapporteringsregler gäller biverkningar av naturläkemedel och läkemedel anända till djur. För kosmetika/hygienprodukter är det önskvärt att nya eller allvarliga biverkningar rapporteras.

Rapportera redan vid **misstanke** om biverkning.

## Vem rapporterar?

Ansvaret för rapportering av biverkningar åligger den huvudman (såväl offentlig som privat) som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården (LVFS 2001:12). I biverkningsregistret införs rapporter från läkare, tandläkare samt sjuksköterskor.

Vid frågor som gäller sjuksköterskornas rapportering av biverkningar, vänligen kontakta Regionalt Biverkningscentrum.

## Hur rapporterar man?

enklast genom att:

- blanketthuvudet på blanketten ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris/slutanteckning eller relevanta daganteckningar  
+ annan relevant information, ex laboratorielistor
- alternativt kan man skicka en epikris och kontakta regionalt centrum per telefon

## Vart skickas blanketten?

### Norra regionen

Län: AC, BD, Y och Z  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 UMEÅ  
Tel 090-785 39 08  
Fax 090-12 04 30

[martin.backstrom@pharm.umu.se](mailto:martin.backstrom@pharm.umu.se)

### Stockholmsregionen Syd

Län AB och I  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
/Huddinge  
141 86 STOCKHOLM  
Tel 08-585 811 80  
Fax 08-585 811 85

[biverkningsenheten@karolinska.se](mailto:biverkningsenheten@karolinska.se)

### Stockholmsregionen Norr

Län AB och I  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset  
/Solna  
171 76 STOCKHOLM  
Tel 08-51773009  
Fax 08-517 715 33

[biverkningsenheten@karolinska.se](mailto:biverkningsenheten@karolinska.se)

### Uppsala/Örebro regionen

Län C, D, S, T, U, W och X  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Akademiska sjukhuset  
751 85 UPPSALA  
Tel 018-611 29 29  
Fax 018-611 42 01

[biverkningsavdelningen@akademiska.se](mailto:biverkningsavdelningen@akademiska.se)

### Västra regionen

Län N (Norra), O, P, R  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 GÖTEBORG  
Tel 031-342 27 20  
Fax 031-82 67 23  
[biverkningsenheten@pharm.gu.se](mailto:biverkningsenheten@pharm.gu.se)

### Östra regionen

Län E, F och H  
Enhet för Rationell Läkemedelsanvändning  
Avd för klinisk farmakologi  
Linköpings Universitetssjukhus  
581 85 LINKÖPING  
Tel 010-103 44 20  
Fax 013-10 41 95  
[biverkningsenheten@lio.se](mailto:biverkningsenheten@lio.se)

### Södra regionen

Län G,K,L,M,N (Södra)  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Skånes universitetssjukhus, Lund  
205 02 MALMÖ  
Tel 046-17 53 38  
Fax 046-211 19 87  
[biverkningsenheten.usil@skane.se](mailto:biverkningsenheten.usil@skane.se)

## Produkter som betraktas som kosmetika/hygienprodukter

Ansiktsmake-up  
Bad- och duschprodukter  
Brun-utan-sol-produkter  
Handdesinfektionsmedel  
Hårborttagningsprodukter  
Hårvårdsprodukter  
Hudkrämer och hudrengöringsmedel  
Massagekrämer  
Munvårdsprodukter

Nagelprodukter  
Parfymprodukter  
Puder  
Rakprodukter  
Rengöringsmedel för yrkesmässig användning (ej ytrensning)  
Skyddskrämer (barriärkrämer)  
Solskyddsprodukter  
Transpirationsmedel

Rapporterade uppgifter behandlas i ett register i enlighet med förordningen 2001:710 om biverkningsregister angående läkemedel hos Läkemedelsverket

Överväg om detta även bör anmälas till Läkemedelsförsäkringen (information: [www.lakemedelsforsakringen.nu](http://www.lakemedelsforsakringen.nu))

# Anmälan/Rapport Medicinteknisk avvikelse

Datum

Vårdenhetens dnr

## 0. Denna rapport har sänts till

<input type="checkbox"/> Tillverkaren/leverantören	Datum:
<input type="checkbox"/> Läkemedelsverket	Datum:
<input type="checkbox"/> Socialstyrelsen	Datum:

## 1. Vårdenhet (sjukhus, avdelning, mottagning, primärvård, särskild boendeform, tandvård) eller motsvarande:

Enhetens namn:		Telefon:
Adress och postadress:		Telefax:
Kontaktperson:		Telefon:
E-postadress:		

## 2. Medicinteknisk produkt

Tillverkare/fabrikat:		
Produktnamn/ benämning:		
Artikelnr/ typbeteckning/ programversion:		Inköpsår:
Lot nr/ batch nr/ Serienummer:		
CE-märkning:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej, <input type="checkbox"/> Upphandlad innan 1998-06-14 <input type="checkbox"/> Produkten är specialanpassad (jfr. LVFS 2001:5, 2003:11) <input type="checkbox"/> Produkten är under klinisk prövning (jfr. LVFS 2001:5, 2003:11) <input type="checkbox"/> Produkten är avsedd för utvärdering av prestanda (jfr. LVFS 2001:7) <input type="checkbox"/> Produkten är egentillverkad (jfr. SOSFS 2001:12) <input type="checkbox"/> Annan →

## 3. Leverantör

Företag:		Telefon:
Adress och postadress:		Telefax:
Kontaktperson:		Datum för kontakt:
E-postadress:		

## 4. Datum och plats för avvikelsen

Datum:	Plats:
--------	--------

## 5. Händelseförlopp (använd bilaga om utrymmet inte är tillräckligt)

--

## 6. Aktuell följd av avvikelsen

- Dödsfall
- Allvarligt försämrad hälsa
- Kunnat orsaka dödsfall eller allvarligt försämrad hälsa
- Ingen känd skada
- Annat →

## 7. Trolig olycks-/felorsak (flera alternativ är möjliga)

- Produktfel
- Bristande information
- Handhavandefel
- Använd för fel ändamål
- Bristande underhåll
- Annan

Kommentarer till ovanstående bedömning:

--

## 8. Planerade och vidtagna åtgärder/ kommentarer

--

## 9. Rapportör

Namnsteckning:	Adress:	
Namnförtydligande:	Telefon:	Telefax:
E-postadress:		

Formuläret avsett för:

anmälan till tillverkare av medicintekniska produkter och till Läkemedelsverket enligt SOSFS 2001:12

anmälan till Socialstyrelsen enligt SOSFS 2001:12, avseende egentillverkade medicintekniska produkter, eller

kompletterande anmälan till Socialstyrelsen enligt SOSFS 2002:4 (Lex Maria) eller annan rapport till Socialstyrelsen

i fråga om avvikelser (olyckor, tillbud och iakttagelser avseende användning och hantering av medicintekniska produkter). (Se bilaga med adresser till Läkemedelsverket och Socialstyrelsens regionala tillsynsenheter)

## Bilaga

### Läkemedelsverket

- Läkemedelsverket  
Medicinteknik  
Box 26  
751 03 Uppsala  
tel 018-17 46 00  
fax 018-50 31 15  
e-post [registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)  
Internet: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

### Socialstyrelsens regionala tillsynsenheter:

- **Göteborg** (för Västra Götalands samt Hallands län)  
Socialstyrelsen  
Box 53148  
400 15 Göteborg  
Tel 075-247 30 00 , fax 031-778 19 30  
Besök: Vasagatan 45, 3 tr
- **Jönköping** (för Östergötlands, Jönköpings och Kalmar län)  
Socialstyrelsen  
Box 2163  
550 02 Jönköping  
Tel: 036-30 94 00, fax 036-30 78 79  
Besök: Målargatan 3, plan 5
- **Malmö** (för Skåne, Kronobergs och Blekinge län samt kommunerna Halmstad, Hylte och Laholm)  
Socialstyrelsen  
Box 4106  
203 12 Malmö  
Tel: 040-10 79 00, fax 040-10 79 98  
Besök: Torggatan 4, vån 10
- **Stockholm** (för Stockholms och Gotlands län)  
Socialstyrelsen  
Regionala tillsynsenheten  
106 30 Stockholm  
Tel: 08-555 530 00, fax 08-555 531 62  
Besök: Rålambsvägen 3
- **Umeå** (för Västernorrlands, Jämtlands, Västerbottens och Norrbottens län)  
Socialstyrelsen  
Box 34  
901 02 Umeå  
Tel: 090-71 43 20, fax 090-71 43 39  
Besök: Nygatan 18-20
- **Örebro** (för Uppsala, Gävleborgs, Västmanlands, Dalarnas, Värmlands, Örebro och Södermanlands län)  
Socialstyrelsen  
Box 423  
701 48 Örebro  
Tel 019-670 77 00, fax 019-611 05 90  
Besök: Olaigatan 15  
e-post [socialstyrelsen@socialstyrelsen.se](mailto:socialstyrelsen@socialstyrelsen.se)  
Internet: [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)

# B

## Tidigare utgivna nummer

### Nummer 4: 2011

**Behandlingsrekommendationer:**

Läkemedelsbehandling av psoriasis.

**Monografier:**

Azyter (azitromycin)

Halaven (eribulin)

Pradaxa (dabigatranetexilat) – kompletterande monografi

Trobalt (retigabin)

Firmagon (degarelix)

Plenaxis (abarelix)

Information från Läkemedelsverket 2011(22)4

### Nummer 3: 2011

**Behandlingsrekommendationer:**

Antiretroviral behandling av HIV-infektion.

Profylax och behandling av invasiv svampinfektion vid hematologisk sjukdom samt efter stamcells-transplantation.

**Monografier:**

Startvac

Trocoxil (mavacoxib)

Information från Läkemedelsverket 2011(22)3

### Nummer 2: 2011

**Behandlingsrekommendation:**

Behandling av urinrängningar och trängningsinkontinens – överaktiv blåsa.

**Monografier:**

Brilique (ticagrelor)

Efient (prasugrel)

Information från Läkemedelsverket 2011(22)2

### Nummer 1: 2011

**Behandlingsrekommendation:**

Läkemedelsbehandling av epilepsi.

**Monografier:**

Lucentis (ranibizumab)

Information från Läkemedelsverket 2011(22)1

### Nummer 6: 2010

**Behandlingsrekommendation:**

Smärtlindring i livets slutskede.

**Monografier:**

Ozurdex (dexametason)

Suiseng vet.

Information från Läkemedelsverket 2010(21)6

### Nummer 5: 2010

**Behandlingsrekommendationer:**

Diagnostik, behandling och uppföljning av akut mediaotit (AOM).

Behandling av huvudlöss.

**Monografier:**

Inga monografier i detta nummer.

Information från Läkemedelsverket 2010(21)5