

Kan vi stole på preparatomtaler?



Kommentar og debatt

Informasjon om legemidler med samme virkestoff kan variere. Preparatomtale og reklametekst for samme produkt kan gi ulik informasjon, myndigheter i ulike land godkjenner forskjellig innhold i preparatomtaler av samme produkt og av synonympreparater, og samme produsent kan gi ulik informasjon i ulike land. Liten forståelse for betydningen av entydig og pålitelig informasjon om samme legemiddelsubstans både hos produsenter og myndigheter har gitt en situasjon der markedet bestemmer, forskrivere forvirres og pasienten kan bli skadelidende.

1990-årene brakte store endringer i norsk og europeisk legemiddelpolitikk. Norge valgte å tilpasse seg deler av EUs regelverk på legemiddelområdet fra 1994 og ble fullt integrert fra 2000. Antall nye markedsføringstilatelser er nå 150–200 per år, mot 20–50 for ti år siden. Hverdagen er uten tvil blitt mer komplisert for forskriverne og mer forvirrende for pasientene.

Felles lovgivning innen EU skulle sikre ensartet informasjon om en legemiddelsubstans uavhengig av land og produsent. Isteden erfarer vi at det minste tegn på harmonisering blir motarbeidet av legemiddelindustrien. Produsentene ser på preparatomtalen som «sin» og som et viktig verktøy i markedsføringen (1), og EU kan bare ta affære hvis det er forskjeller i omtalen av synonympreparater som EU oppfatter som en trussel mot folkehelsen.

I dag godkjennes produkter i EU fortsatt etter både en sentral og en gjensidig prosedyre (2). I tillegg finnes en nasjonal prosedyre for nye legemiddelformer eller styrker eller for legemidler som bare skal markedsføres i angjeldende land. Bare ved sentral prosedyre foreligger det en felles preparatomtale (Summary of Product Characteristics; SPC), samt en relativt omfattende protokoll, EPAR (European Public Assessment Report), som er offentlig tilgjengelig. Denne protokollen inneholder de viktigste delene av den vitenskapelige diskusjonen som ligger bak anbefalingen fra den vitenskapelige komiteen (CPMP) til The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (www.emea.eu.int/index/indexh1.htm). Per 1. mai 2002 omfattet dette færre enn 200 produkter.

Preparatomtale og reklametekst

Statens legemiddelverk (www.legemiddelverket.no) godkjenner en preparatomtale

Kirsten Myhr

RELIS Øst legemiddelinformasjonscenter
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

(3). Denne finnes fortsatt bare for noen legemidler og er ikke allment tilgjengelig, men kan rekvireres fra produsenten. Läkemedelsverket i Sverige har ganske mange preparatomtaler på sin nettside (www.mpa.se), mens Legemiddelverket i Norge foreløpig ikke har noen. Det er ikke alltid man vil kunne få tilsendt en preparatomtale ved henvendelse til det aktuelle legemiddelfirma. Begrunnelsen kan være at omtalen er inne til ny godkjenning etter oppdateringer, eller at produsenten ikke har en. Preparatomtalen er produktunik, og innholdet kan variere fra en produsent til en annen og etter hvilken godkjennelsesprosedyre som er benyttet (2). Preparatomtalen er ikke en norm for hva som er medisinsk forsvarlig, men et uttrykk for hva produsenten har dokumentert og registreringsmyndigheten har godkjent *til bruk i markedsføringen*. Når gjensidig prosedyre benyttes, skal omtalen få samme innhold i alle land.

Innholdet i Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no) og svenske FASS (www.fass.se) ansees som reklame og skal ikke godkjennes, men innholdet skal ligge innenfor rammen av preparatomtalen (3). Det står produsenter fritt til å velge om de vil betale for oppføring i Felleskatalogen. De parallellimporterte og apotekfremstilte preparatene er ikke med. Nylig valgte Alpha, som ikke er medlem av Legemiddelindustriforeningen, ikke å ha sine produkter oppført i Felleskatalogen (4).

Normalt skal preparatomtalen, om den finnes, være mer oppdatert enn teksten i Felleskatalogen, men det er ikke noe krav til oppdatering for preparatomtale eller felleskatalogetekst. Det viktigste incitament til slik oppdatering vil antakelig være nye, godkjente indikasjoner som vil kunne oppfattes som et konkurransefortrinn. Det er ikke lov å ta med andre indikasjoner enn de godkjente, men det er ikke forbud mot å utelate informasjon.

Eksempler på uoverensstemmelser

De regionale legemiddelinformasjonscenterne i Norge, RELIS, vurderer ofte spørsmål om graviditet og amming. I det følgende gis to eksempler på spørsmål RELIS har fått om graviditet og amming der vi i utrednings-

Tabell 1 Tramadol – katalogtekst og preparatomtale for graviditet og amming i Norge og i Sverige. Bare viktige punkter er tatt med

Norsk produktkatalog (Felleskatalogen)	Norsk preparatomtale (SPC)	Svensk produktkatalog (FASS)	Svensk preparatomtale (SPC)
Nobligan Overgang i placenta: ...bør unngås de siste timene før forventet forløsning Overgang i morsmelk: ...kan benyttes under amming ved bruk av moderate doser over begrenset tid	Graviditet: ... Siste timene før forventet fødsel skal preparatet bare brukes hvis fordelen oppveier en mulig risiko... Amming: ... bør ikke brukes under amming	Graviditet. Kategori C. ...skall ikke anvendes av gravida kvinner Amming. Grupp III. ... risk for påverkan av barnet foreligger även med terapeutiska doser. Efter en enstaka dos behöver amning vanligtvis inte avbrytas	Graviditet...bør Nobligan inte användas av gravida kvinnor Amming. ...rekommenderas inte för användning under amning. Efter en enstaka dos behöver amningen vanligtvis inte avbrytas
Tradolan Som Nobligan	Som Felleskatalogen	Tradolan Nordic drugs Som Nobligan	Ingen SPC
Tramadol GEA Overgang i placenta: ...bør unngås de siste timene før forventet forløsning Overgang i morsmelk: ...kan benyttes under amming ved bruk av moderate doser over begrenset tid	Graviditet: ...bør unngås de siste timene før forventet forløsning Amming: ... Det er mulig at barnet kan påvirkes. ... bør ikke brukes under amming	Graviditet. Kategori C. ... Bør inte användas. ... Under timmarna före väntad förlossning bör dessa preparat endast ges på strikt indikation Amming. Grupp II. Rekommenderas inte för användning under amning	Graviditet: Under timmarna före väntad förlossning bör dessa preparat endast ges på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för barnet Amming: ...risk för barnet synes osannolikt med terapeutiska doser
Tramadol ratiopharm Overgang i placenta: ...bør unngås de siste timene før forventet forløsning Overgang i morsmelk: ...kan benyttes under amming ved bruk av moderate doser over begrenset tid	Samme som Felleskatalogen (likner lite på SPC-formatet, men kalles SPC)	Graviditet. Kategori C. ...skall inte användas av gravida kvinnor. ...kan ge opphov till förändringar i andningsfrekvensen hos nyfödda. Dessa är vanligen inte kliniskt relevanta Amming. Grupp III. ... rekommenderas inte för användning under amning	Som FASS
Tramagetic OD og Retard Overgang i placenta: ...skal bare brukes under graviditet hvis fordelen oppveier en mulig risiko Overgang i morsmelk: ...bør ikke brukes under amming	Sammenfallende med Felleskatalogen	Ikke registrert i Sverige	

fasen har funnet store forskjeller i informasjon.

Tramadol og graviditet og amming

Tramadol fikk norsk markedsføringstillatelse 1997, men midlet har vært markedsført i Tyskland helt fra 1977 (5). Tramadol er interessant fordi det er et relativt nytt, men ikke patentert legemiddel i Norge. Både norske og andre lands myndigheter og produsentnøytrale instanser mener at tramadol ikke representerer noe godt alternativ til ek-

sisterende analgetika (5, 6). Likevel markedsfører i alt fem legemiddelfirmaer tramadolprodukter i Norge, sju i Sverige. Til tross for at det er et relativt gammelt legemiddel, synes det å være lite kunnskap om risikoen for gravide og ammende (7).

Vi innhentet preparatomtaler fra alle fem produsenter med produkter på det norske marked og fra deres svenske kontorer. Tabell 1 gjengir utdrag av den informasjon som blir gitt i Norge og i Sverige i henholdsvis preparatomtalene og de to produktkatalogene,

Felleskatalogen og FASS. Bare de viktigste punktene i avsnittene om graviditet og amming er sitert. Vi fant at ulike produsenter gir forskjellig informasjon, *samme produsent* gir forskjellig informasjon i Norge og Sverige, og norske og svenske myndigheter godkjenner svært ulike preparatomtaler. Norsk legemiddelhandbok henviser til generell informasjon for opioidanalgetika ved graviditet og sier om amming at overgangen til morsmelk er minimal og at risikoen for påvirkning av barnet synes liten ved spora-

Tabell 2 Fenylpropanolamin – katalogtekst og preparatomtale for graviditet i Norge og i Sverige

Norsk produktkatalog (Felleskatalogen)	Norsk preparatomtale (SPC)	Svensk produktkatalog (FASS)	Svensk preparatomtale (SPC)
Rinexin Se Kontraindikasjoner (Graviditet i 1. trimester). Overgang i placenta: Passerer. Det er mulig at fosteret påvirkes. Enkelte tilfeller av øye- og øredefekter er sett ved bruk av fenylpropanolamin i 1. trimester. Preparatet skal derfor ikke benyttes i 1. trimester	Data fra gravide kvinner som har brukt fenylpropanolamin i 1. trimester viser enkelte tilfeller av øye- og øredefekter. Preparatet skal ikke brukes under graviditet og er <i>kontraindisert ved graviditet i 1. trimester</i>	Kategori A. <i>Inga kända risker</i> vid användning under graviditet	Som FASS-tekst

disk bruk i terapeutiske doser (8). RELIS Øst har anbefalt at tramadol ikke skal gis til gravide eller ammende fordi kunnskapen er mangelfull, og fordi det finnes alternativer med bedre dokumentasjon og med like god smertestillende effekt (7).

Fenylpropanolamin og graviditet

Av tabell 2 fremgår det hvilke opplysninger preparatomtalene i Norge og Sverige og Felleskatalogen/FASS har om fenylpropanolamin, et legemiddel som har vært brukt i mange år. Både i Norge og i Sverige er kun ett produkt markedsført. Også her er informasjonen motstridende når det gjelder bruk ved graviditet. Vurderingen fra RELIS samsvarer med Läkemedelsverkets vurdering (9). Ifølge Norsk legemiddelhandbok bør fenylpropanolamin ikke brukes under graviditet (8).

Juridiske forhold

Norsk legemiddelhandbok og faglige retningslinjer kan inneholde råd og anbefalinger som avviker fra både produsentenes reklametekster og deres preparatomtaler. Når teksten i Felleskatalogen ikke lenger forhåndsgodkjennes, regnes preparatomtalen, som altså ikke er lett tilgjengelig, som veiledende for myndighetene i saker om uaktomhet (10). Felleskatalogen, Norsk legemiddelhandbok o.l. blir nokså likestilte som referansedokumenter.

Er preparatomtalene troverdige?

Som eksemplene viser, gis det motstridende informasjon i norske og svenske preparatomtaler på vesentlige punkter. Preparatomtaler og reklametekster kan inneholde forskjellig eller feil informasjon om blant annet kontraindikasjoner, farmakologi og farmakodynamikk (11, 12). Dette har betydning for legemiddelsikkerheten.

Legemiddelindustrien er en sterk pådriver for at EU skal tillate reklame for reseptpliktige legemidler direkte til forbruker (13). Den europeiske legemiddelindustriforeningen (EFPIA) har i den forbindelse uttalt (14): «EFPIA hilser velkommen muligheten til å gi både pasienter og deres leger balansert, nøyaktig, pålitelig og validert informasjon om våre legemidler, basert på preparatomtalen som er godkjent av kompetent nasjonal eller europeisk myndighet.» Denne type uttalelse samsvarer dårlig med de omtalte eksemplene.

Det er et tankekors at det verken nasjonalt eller i EU kan stilles strengere krav til kvalitet på legemiddelinformasjon. Med nåværende lovgivning kan det virke som nærmest uoppnåelig å få gjennomført harmonisering mellom land, bortsett fra for de (få) produktene som blir godkjent sentralt. Legemiddelindustrien mener at dette ikke innebærer noen risiko fordi leger gjør individuelle vurderinger av fordeler og risiko for sine pasienter uavhengig av ulikheter i preparatomtaler (1). Ulikhetene gjør også at industrien kan argumentere mot substitusjonsprepara-

ter fordi enkelte land krever identiske preparatomtaler for slike (15).

For forskrivere må det oppleves som frustrerende og uakseptabelt at det er uoverensstemmelser mellom den informasjon som benyttes i det daglige arbeid, i Felleskatalogen, og preparatomtalen. At det er vesentlige forskjeller i preparatomtalene mellom land og mellom synonympreparater gir grunn til å sette spørsmålsteget ved preparatomtalenes troverdighet.

Litteratur

1. SPCs differ but ingredient stays the same. *Scrip World Pharmaceutical News* 7.8.1998.
2. EU-tilkobling. *Nytt om legemidler* 1999; nr. 4: 127–37.
3. Nilsen J. Hva er en preparatomtale? *Nytt om legemidler* 1999; nr. 6: 208.
4. Alharma ut av Felleskatalogen – lager egen katalog på nett og papir. www.accessiblemedicine.no/newsitem11.htm (6.6.2002).
5. Nobligan «Grünenthal» (tramadol): Analgetikum ved moderate smerter – men neppe et førstevalg. *Nytt om legemidler* 1997; nr. 3: 67–8.
6. Tramadol. *Prescrire Int* 1998; 7: 9–12.
7. Tramadol hos gravide og ammende (www.relis.no/database).
8. Norsk legemiddelhandbok (www.legemiddelhandboka.no) (1.4.2002).
9. Rinexin og graviditet (www.relis.no/database).
10. Ansvarsforhold ved avvikende informasjon. Brev fra Statens helsetilsyn 2. april 1997. Oslo: Statens helsetilsyn, 1997.
11. Haaavik PE. Preparatomtale av kodeinholdige medikamenter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1953–4.
12. Henriksen K. Feil om forgiftninger i Felleskatalogen. *Dagens Medisin* 23.5.2002.
13. Europe on the brink of direct-to-consumer advertising. *Lancet* 2002; 359: 1709. (<http://www.thelancet.com/journal/vol359/iss9319/contents>) (7.8.2002).
14. Health-literate patients – an asset to society. EFPIA, March 2002 (www.efpia.org/2%5Findust/healthlitpatient.pdf).
15. Politics favour generics but legislation may not. *Scrip World Pharmaceutical News* 27.2.2002.

○