

# När det saknas barnpassade läkemedel

- hur gör vi då?

Åsa Andersson  
Leg apotekare, Med Dr  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus, centrala ePed-redaktionen

# Olika åldrar: olika doser och olika förmågor



# *Off-label*

Ett läkemedel förskrivs/används på ett sätt som saknar stöd i produktinformationen (FASS)

- Ålder
- Indikation
- Administreringsväg

# Nuvarande situation

- Drygt 20 % av befolkningen i EU, dvs mer än 100 miljoner människor är under 19 år
- Samma andel gäller i Sverige
- 50 - 90 % av de läkemedel som används inom pediatriken är ej testade och utvärderade, åtminstone ej i hela åldersspannet
- Lämplig beredningsform av läkemedlet saknas ofta

# Better Medicines for Children...

EU Paediatric Regulation sedan jan 2007

Best Pharmaceuticals for Children Act i USA sedan  
2002

# Syfte

att förbättra hälsotillståndet hos barn i Europa genom att

- öka läkemedelsforskning av hög kvalitet
- underlätta utvecklandet och godkännandet av läkemedel ägnade åt barn
- förbättra informationen gällande läkemedel avsedda för barn

men samtidigt undvika onödiga studier inom barnpopulationen och inte försena godkännandeprocessen för vuxna

# PIP – Paediatric Investigation Plan

Företagen behöver beskriva en plan för studie i barnpopulationen

Utan att fördröja registrering av vuxenläkemedel

Undantag från PIP kan beviljas

Morot: 6 mån förlängd patenttid då barninfo inkl i SPC

# 10 år med Paediatric Regulation (2017)

238 nya läkemedel och

39 nya beredningsformer

avsedda för barn godkändes i EU

MEN alla nya läkemedel marknadsförs inte i alla länder...

# Does the EU's Paediatric Regulation work for new medicines for children in Denmark, Finland, Norway and Sweden? A cross-sectional study

Lepola et al, BMJ Paediatrics Open

Studie fr 2020, tillgängligheten av EU-godkända preparat undersöktes i de nordiska länderna:

- 21% (16/76) av de nya mediciner som godkänts för barn mellan 2007 och 2016 var inte tillgängliga i Sverige (bäst av de nordiska länderna, sämst 32%)
- 29% (16/56) av de nya pediatrika beredningsformerna var inte tillgängliga i Sverige (bäst av de nordiska länderna, sämst 50%)



# Vilken läkemedelsform?

Beror på:

Tillgängliga läkemedelsformer

Barnets ålder

Smak

Sjukdom



MEN vi begränsas inte bara av det...

# Manipulation of medicines, necessary in everyday practice for individualised doses in paediatric care



# Omformulering

- Manipulering
- Ändring av beredningsform

Ex:      krossa tablett för att kunna svälja  
          dela tablett för att få lägre dos  
          lösa upp tablett och ta en del av lösningen för att  
          få lägre dos

# Definition i min avhandling

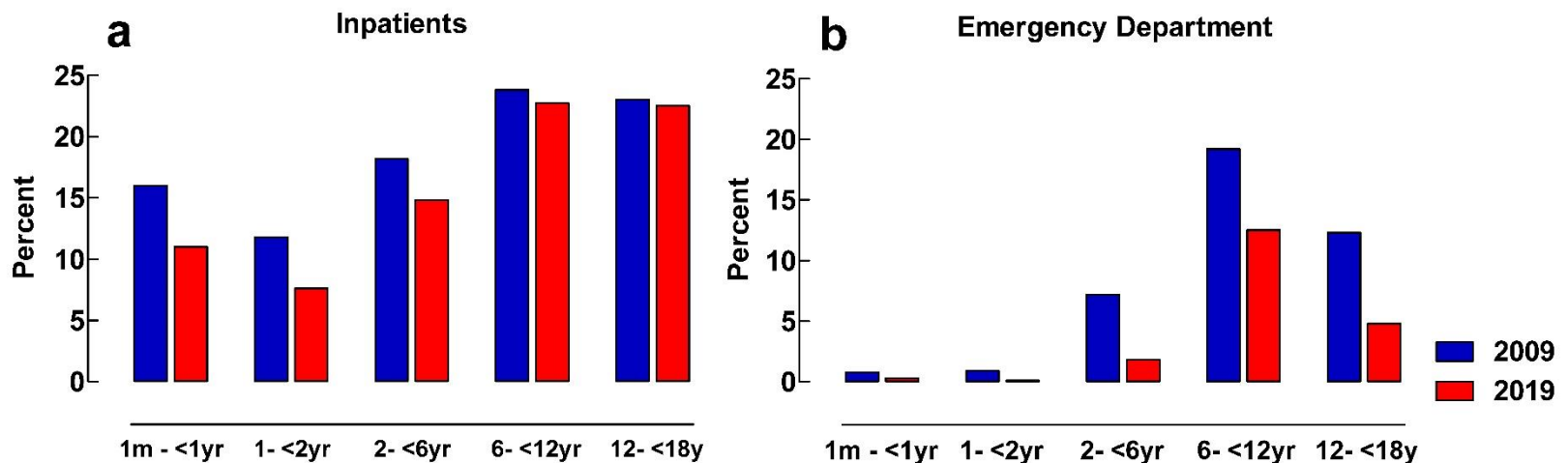
*A manipulation is the physical alteration of a medicine, with the intention to give the required proportion of the dose.*

Richey et al: MODRIC – Manipulation of drugs in Children 2013

# Exempel på omformuleringar

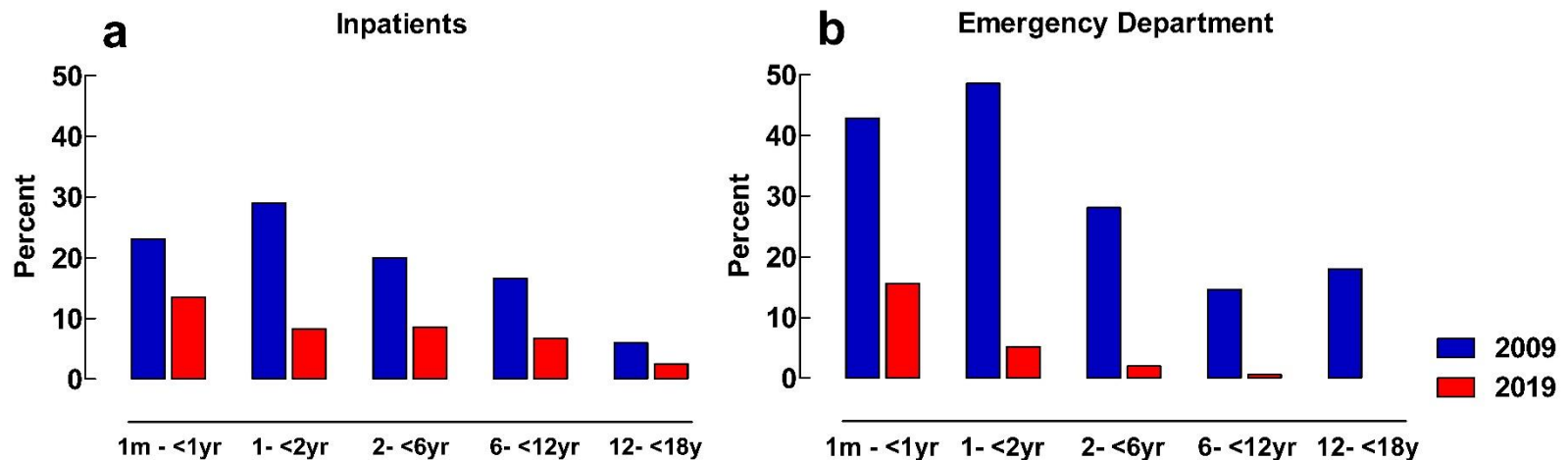
Drug dosage form	Manipulation
Tablet	<ul style="list-style-type: none"><li>• Split and a part given</li><li>• Crushed and a proportion of the powder given</li><li>• Dispersed in liquid and a proportion given</li></ul>
Capsule/sachet (powder)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opened and dispersed in liquid and a proportion given</li><li>• Opened and a proportion of the powder/granules given</li></ul>
Suppository	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cut/split and a part given</li><li>• Suppository melted and part of the solution given</li></ul>
Rectal solution	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proportion of unit dose given (and the rest discarded)</li><li>• Proportion of contents discarded and the remainder given</li></ul>
Nebuliser solution	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proportion given</li></ul>
Transdermal patch	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patch cut and a part applied</li><li>• Proportion of patch uncovered and applied</li></ul>

# Studie 1: oralt



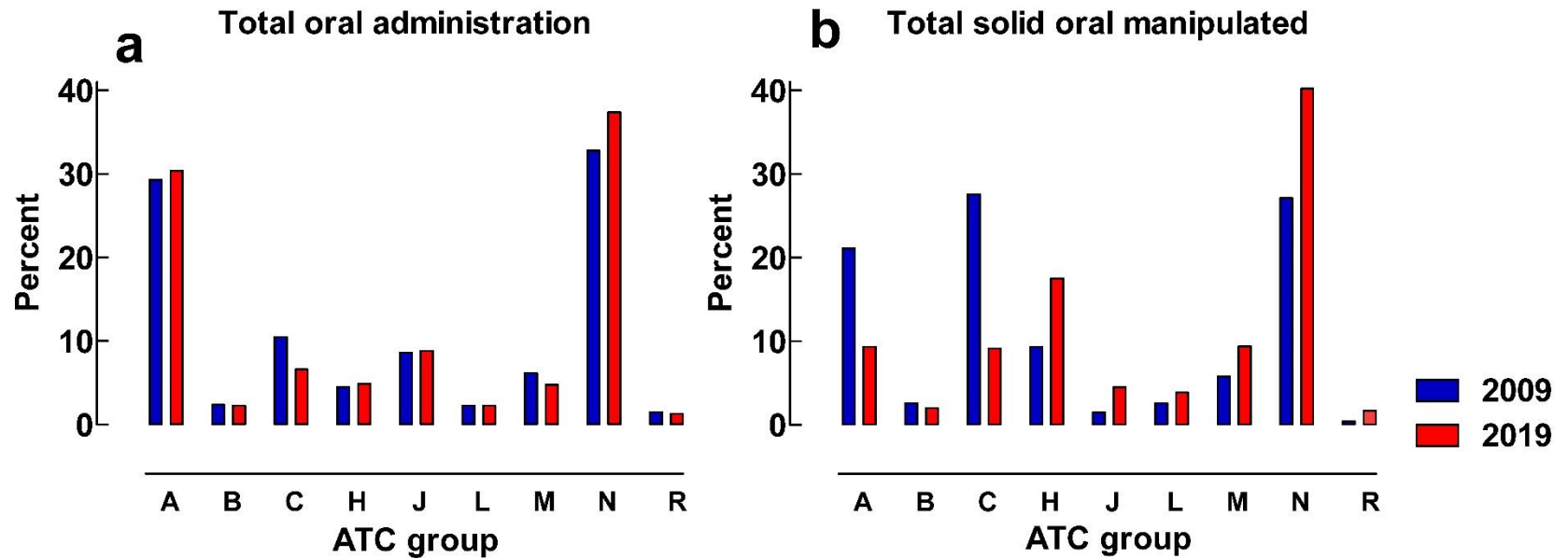
Patienter med minst en omformulerad fast ordination, dvs del av tablett, kapsel, delmängd av upplöst tablett mm

# Studie 1: rektalt

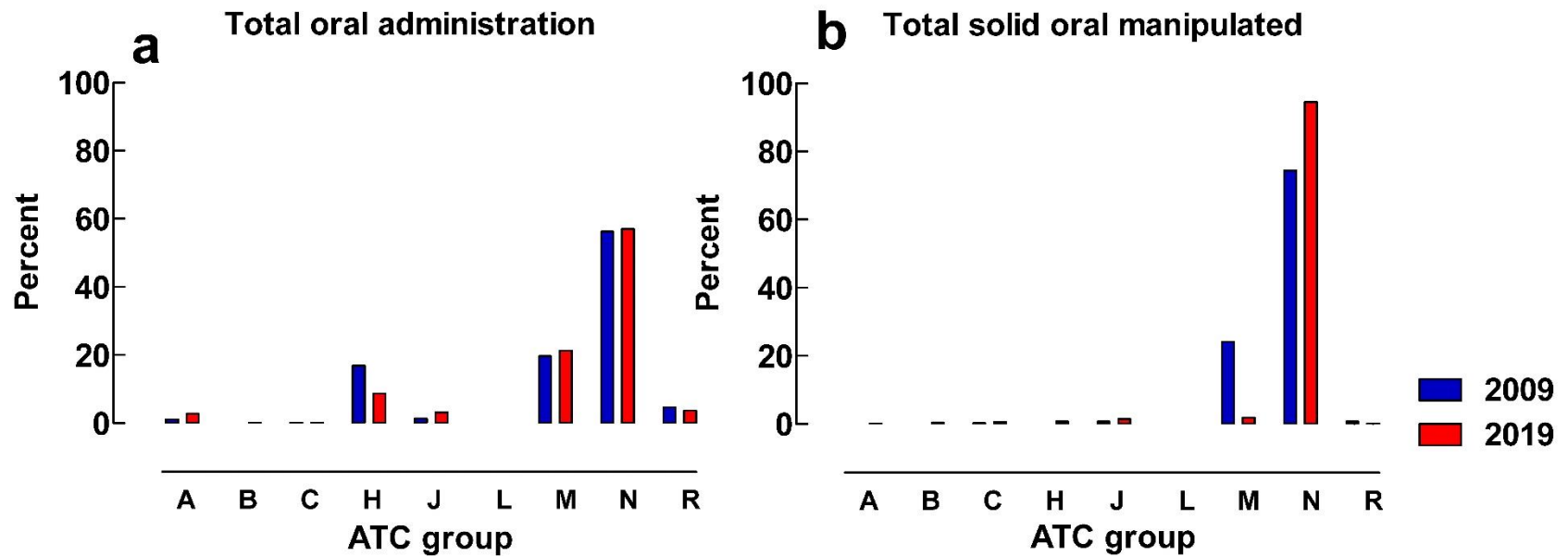


Patienter med minst en omformulerad fast ordination, dvs del av suppositorie, delmängd av klysma mm

# Studie 1: Vårdavdelning, oralt



# Studie 1: Akuten, oralt



# Studie 2: Kvalitativ studie

- Intervjuer med sjuksköterskor och farmaceuter på barnavdelning
- Tema: tankar kring omformulering av läkemedel till barn
- Kvalitativ innehållsanalys resulterade i 4 kategorier med vardera 3 subkategorier

CATEGORIES	SUBCATEGORIES
Medicines management in paediatric care	Working outside the box Strategies to avoid manipulations It all comes down to the child
Sources of knowledge	Knowledge base Written information Networking
Human interactions	Registered nurses and pharmacists With physicians With caregivers
Organisational factors	Time Documentation Working environment

# Working outside the box

*”undrar hur det här blir egentligen eller liksom det det är inte enligt regelboken helt, det förstår man, men man tänker att jag hoppas att det inte var allt för stor skada.”*

Sjuksköterska 3

*”man läser till farmaceut och man får lära sig om grunden om- om ehh syftet med att en tablett ser ut som den gör och allt innehåll och så gör ju att när man kommer till sjukhuset och man vet liksom att det här ska sväljas hela och mycket vatten och ståendes- s- sittandes och sådär. Och så kommer man hit och barnen ligger ned i sina sängar, de kan inte svälja, ehh vi måste få i barnet läkemedlet. Alltså det är väldigt mycket utanför boxen.”*

Apotekare 3

# Sources of knowledge

## **Knowledge base**

*“...att man inte vet vilka man får dela. Att man försöker söka informationen kring det, ehh,aa, och samma sak med att lösa upp i vätska också, får man lösa upp den här tabletten i vätska, får man inte göra det?”*

Sjuksköterska 2

## **Written information**

*” som apotekare så är det ju lättare att hitta den informationen. Alltså jag vet ju vart jag ska söka men går du och frågar en av mina sjuksköterskekollegor så kommer de ju säga att det är ganska svårt att förstå om de får eller inte manipulera ett läkemedel. För den informationen för de är ju inte lika.”*

Apotekare 1

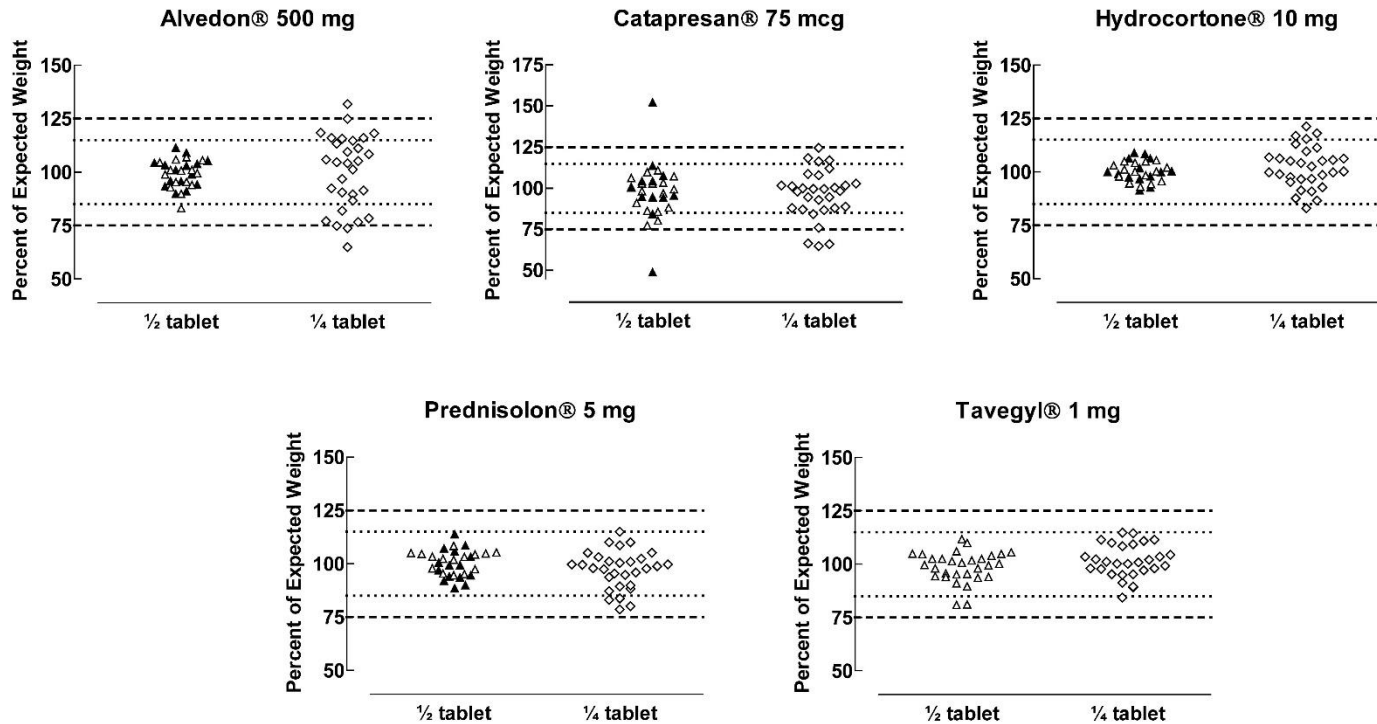
# Slutsatser, studie 2

- Den individuella patientens behov i fokus
- Manipuleringar måste stödjas av evidensbaserad lättillgänglig information
- Farmaceuter är värdefulla medlemmar i vårdteamet

# Studie 3: dosnoggrannhet

- 5 olika sorters tabletter delades för hand eller med tablettedelare
- Delades vidare med tablettedelare till  $\frac{1}{4}$
- Resultaten jämfördes med kriterier i europeisk och amerikansk farmakopé

# Studie 3: dosnoggrannhet



# Slutsatser (min studie)

- Tabletter större än 8 mm kan delas med större dosnoggrannhet
- Tabletter bör inte delas mer än en gång
- Behov av mikrotabletter el dyl
  
- Icke-funktionella skåror bör inte förekomma

# Tabletter med brytskåra

- Tabletten kan delas i två lika stora delar
- Brytskåran är endast till för att underlätta nedsväljning och båda delarna måste intas vid samma tidpunkt
- Tabletten får inte delas alls

Information om detta ska vara med i produktresumén

# Var hitta info om dela/krossa tabletter?

FASS delbarhetsinfo

Sväljes hela (Apoteket AB, ej uppdaterad sedan 2013)

Stöd vid Läkemedelshantering (app eller hemsida, Region Skåne) ([www.lakemedelshantering.se](http://www.lakemedelshantering.se))

”Knuse/dele”-lista

([www.legemidlertilborn.no/helsepersonell](http://www.legemidlertilborn.no/helsepersonell))

# Oftast ej lämpliga att dela/krossa

Entero- (dragering, tabletter, kapslar)

Depot

SR



# Ej godkänd manipulering



# Godkänd manipulering



## **Delbarhetsinformation:**

Tabletten kan delas i lika stora halvor

## **För delning av tabletterna:**

Placera tabletten på en hård platt yta med den skårade sidan uppåt.

Tryck med tummen i mitten av tabletten så delar den sig i två halvor.


(bipacksedel Bisoprolol Sandoz)

Men ej kvartar...

# Manipulering enligt klinisk praxis

BARNLÄKEMEDELSINSTRUKTION - 2705.2 - SID 1 (2)

**kloBAzam oralt 10 mg**  
(ex Frisium licens) tablett



**ADMINISTRERING**

Tabletten är brytskåra och kan delas i två lika stora doser.

Kliniskt förekommer delning av tabletten i 1/4-delar. Vid sådan hantering ska tablettdelare användas. Kvarvarande delar av tabletten ska sparas och ges till samma patient vid nästföljande doseringstillfällen.

Oralt:  
Tabletten kan krossas och blandas med lite mjukt mat för att underlätta nedsväljning.

Enteralt:  
Tabletten kan krossas och slammas upp i vatten i direkt anslutning till administreringen.

**HÅLLBARHET OCH FÖRVARING**  
**Klobazam (licensprodukt)**  
10 mg, Tablett  
Förvaras vid högst 25 °C.

**VANLIG INDIKATION OCH DOS**

Bör ordinerars av läkare med särskild kunskap om epilepsi.

**Svårbehandlad epilepsi som alternativ till klonazepam**

Barn 1 mån - 18 år:  
Initial dos ofta ca 0,1 mg/kg x 2 med fortsatt stegvis dosökning var 5:e - 7:e dag om otillräcklig effekt.

Vanlig underhållsdos: 0,15 - 1 mg/kg x 2

Maxdos:  
Barn under 2 år: max 10 mg/DYGN  
Barn från 2 år: max 60 mg/DYGN

Utsättning måste ske långsamt pga risk för abstinens.

**ÖVRIG INFORMATION**  
Klobazam finns även som oral suspension (licens), Clobazam Martindale Pharma 5 mg/5 mL.

Antidot flumazenil (f.d Lanexat). OBS - flumazenil är olämpligt att ge till patient med epilepsi/kramper då den plötsliga antagonistiska effekten i sig kan orsaka kramper.

**REFERENS/LÄNK**  
BNF-C  
<http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/>  
NeoFax

Rekommendation , (Grade 2D)  
<https://www.gradeworkinggroup.org/>  
Summary of Product Characteristics (SPC) Frisium tablett 10 mg  
Summary of Product Characteristics (SPC) Urbanyl tablett 10 mg  
UpToDate



## Levetiracetam oralt

(ex Keppra) tabletter

### INSTRUKTIONEN GÄLLER FÖR

Filmdragerad tablett 250, 500, 750 och 1000 mg (ex Keppra)

Observera att olika fabrikat inte är utbytbara med varandra.

### ADMINISTRERING

De flesta tabletter kan delas för att ge halv dos, undantag är Levetiracetam Actavis (tabletterna saknar brytskåra) samt Levetiracetam STADA 750 mg och 1000 mg och Levetiracetam Teva som endast kan delas för att underlätta nedsväljning.

Oralt: Delad tablett kan ge en bitter eftersmak.

Enteralt:

Den orala lösningen är att föredra, se annan instruktion. Tabletterna kan dock lösas upp i ca 10 mL vatten och ges enteralt. Blandningen av vattnet och tabletterna måste skakas i ca 5 min för att tabletterna ska lösas upp.

### HÅLLBARHET OCH FÖRVARING

#### Levetiracetam (registrerad produkt)

Filmdragerad tablett

Förvaras i rumstemperatur. Gäller alla styrkor och fabrikat.

### VANLIG INDIKATION OCH DOS

Vid nedsatt njurfunktion kan dosanpassning krävas.

Vid övergång mellan oral och intravenös behandling ges samma dos.

#### Epilepsi

Behandling bör ske i samråd med barnneurolog.

Barn 1 mån - 18 år:

Initial dos: 5 - 10 mg/kg x 2

Därefter försiktig upptitrering av dosen till klinisk effekt med observation på psykiska biverkningar.

Vanlig underhållsdos: 10 - 20 mg/kg x 2, men doser upp till 30 mg/kg x 2 kan förekomma. Max 1500 mg x 2.

#### Krampprofylax i samband med busulfankonditionering

Barn 1 mån - 18 år: 10 mg/kg x 2, max 1000 mg x 2

Behandlingen påbörjas kvällen innan första busulfan-dagen och avslutas 48 timmar efter sista dosen busulfan.

# Veterinärmedicin



# Lösa upp tablett och dra delmängd

Brustugun J, et al. Eur J Hosp Pharm Sci Pract 2019

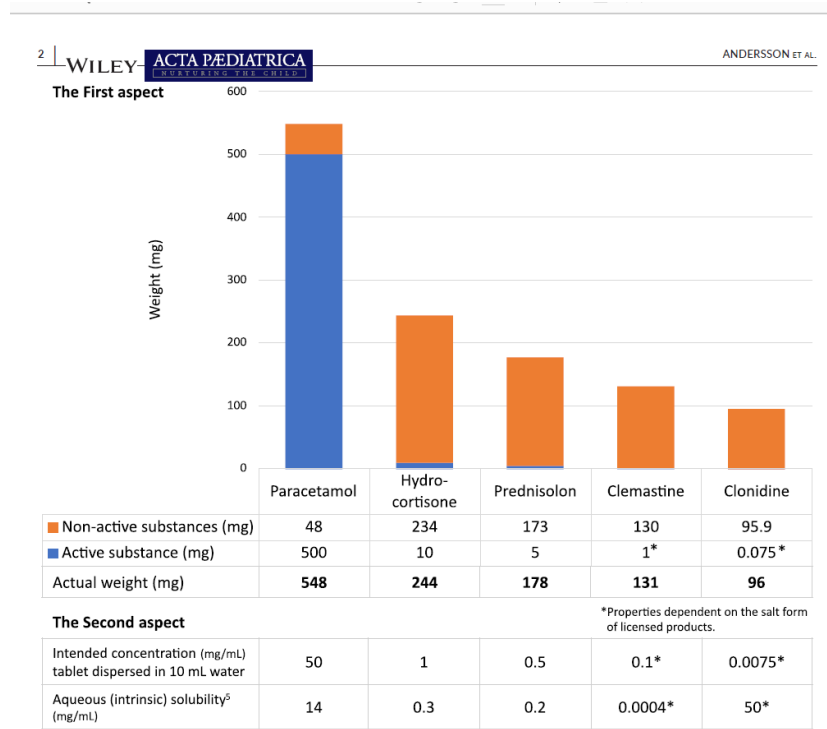


Fyra olika Aspirintabletter (löslig, tuggtablett, vanlig tablett) fick lösa upp sig själva.

Därefter testades olika metoder för att ta delmängd:

Resultat: 3,4 – 98,7 % av avsedd dos

# Jag ser ju att tabletten har löst sig...



Preparing paediatric medicines by dissolving tablets and extracting a portion may compromise dosing accuracy. Andersson Å et al Acta Paediatr 2023

# Dela suppositorier?

På längden eller tvären?

VARKEN ELLER!

Vet ej var i fettmassan den aktiva substansen är fördelad

Svårt på grund av suppositoriets form att dela i två lika stora delar

T ex Alvedon o Ipren hade tidigare  $\frac{1}{2}$  supp som dosering, men inte längre.

Studie på paracetamolsuppar kom fram till att det var svårt att uppnå önskad dos genom delning av supp och rekommenderar endast hela suppositorier (Anesth Analg 2005;100:1303-5)

# Alternativ till manipulering

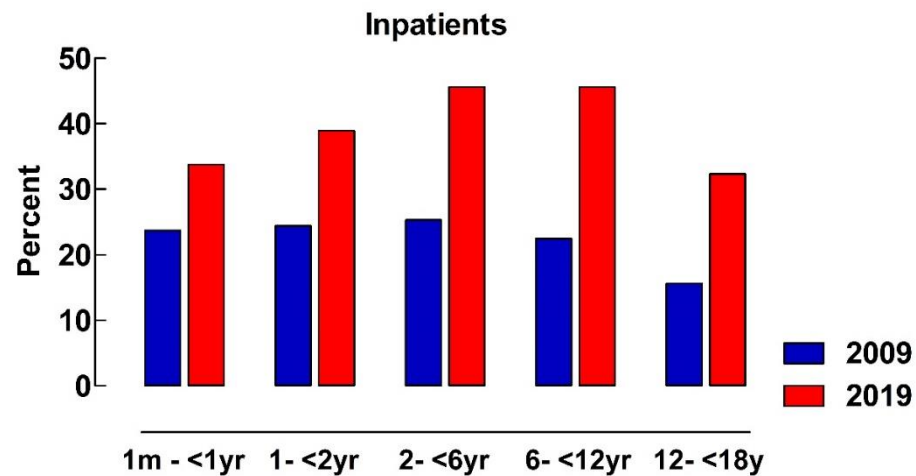
- Extemporetillverkade läkemedel
- Licensläkemedel

# Extemporeberedningar

- Tillverkas för en specifik patient (eller lagerberedning)
- När önskad styrka eller beredningsform saknas
- I Sverige: APL and Unimedica



# Studie 4: Patienter med oralt extemporepreparat



# Slutsatser

- Läkemedel lämpliga för pediatrik saknas fortf. 2019
- Ssk och farm känner sig otrygga när de omformulerar läkemedel.
- Farmaceuter är naturliga och uppskattade medlemmar av vårdteamet
- Fler beredningsformer lämpliga för pediatrik användning behövs. Dessa kommer även att kunna användas till vuxna patienter.
- Tabletter med delningsskåra eller krysskåra ska vara avsedda för att dela till lägre dos.

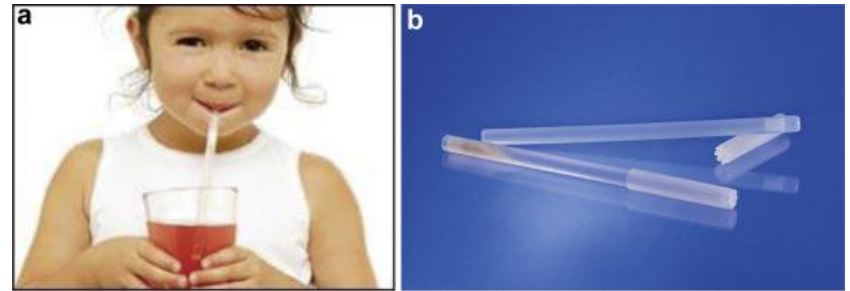
# Vad är en barnvänlig beredningsform?



# Vad är en barnvänlig beredningsform?

- Möjliggör variabla doser (utifrån ålder, vikt, kroppsytta)
- Ger en korrekt dos
- Är säker och accepterad av barnet
- Matchar barnets utveckling och förmåga
- Undviker medicineringsfel

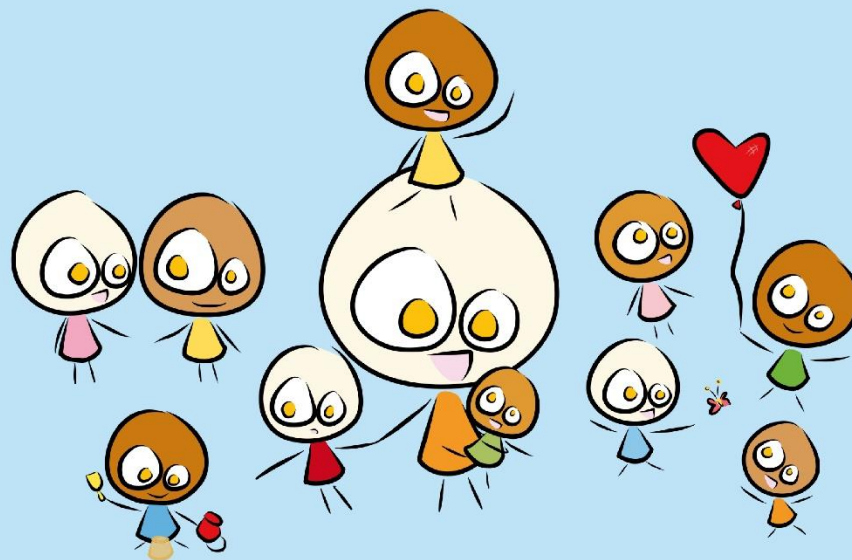
# FRAMTID?



# Flexilev, godkänt i Sverige mot Parkinsons sjukdom



Om vi skapar en värld som är bra  
för barn, så är den bra för alla!



Herregud & Co