




# ***Sikkerhetsaspekter ved bruk av legemidler til barn***

**Jenny Bergman  
cand.pharm og bivirkningsentusiast  
RELIS Vest**

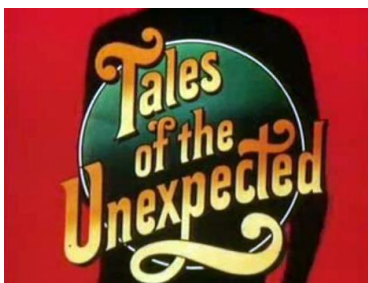


**Tenk om vi visste alt  
om alle bivirkninger  
og ingen barn måtte bli  
dårlige av medisinen sin**

Illustrasjoner i hovedsak ved Colourbox og Thomas Pahr

## Noen utfordringer

- Det mangler studier på barn
- Ikke alle bivirkninger blir studert og publisert
- Kunnskap bygges over tid
- De viktige bivirkningsmeldingene



## Off-label eller uregistrert

En norsk studie på Oslo og Akershus universitetssykehus:

- Totalt fikk 91% av 179 barn enten et uregistrert legemiddel eller et legemiddel brukt off-label
- 1/3 av forskrivningene var på uregistrerte legemidler
- Bruk off-label gjaldt oftest annen administrasjonsvei, men også avvik relatert til godkjent alder, dosering, indikasjon og håndtering

Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. J Pharm Pharmacol 2017; 69(4): 432-438.

## Pediatriforordningen



- The Paediatric Regulation, iverksatt i EU i 2007  
– Inkludert i EØS-avtalen/Norge i 2017

### MÅL:

- Økt god og etisk forskning på barn
- Økt tilgang til godkjente legemidler til barn
- Økt tilgang til informasjon om legemidler til barn

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

## Tryggere legemidler til barn

- Krav til plan om barn-spesifikke studier  
– PIP=Paediatric investigation plan, før godkjenning
- Forskningsnettverk for tilrettelegging av kliniske utprøvinger på barn: NorPedMed i Norge
- Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn  
[www.legemidlertilbarn.no](http://www.legemidlertilbarn.no)



Nasjonalt kompetansenettverk  
for legemidler til barn

## Før godkjenning er legemidler testet

- på få pasienter og enda færre barn
- på relativt like pasienter
- over kort tid



Duijnhoven RG, Straus SMJM et al. (2013). Number of Patients Studied Prior to Approval of New Medicines: A Database Analysis. PLoS Med 10(3): e1001407.

## Studiedesign og publisering:

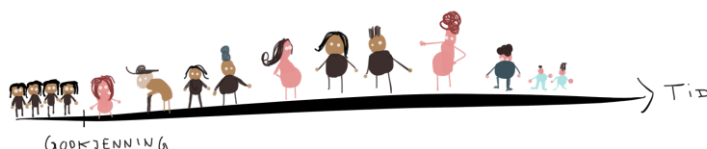
- Hvilke bivirkninger inkluderes og hvem velger
- Hvordan «finner» man bivirkningene
- Hvordan klassifiseres/grupperes bivirkningene
- Hva publiseres og hvordan



Tone Westergren, LIC-møte 2017

## Etter godkjenning blir legemidler brukt

- i nye og heterogene grupper
- i nye kombinasjoner
- over lengre tid



## Ikke overraskende at ...

- For 50 % av legemidlene oppdages alvorlige bivirkninger først etter registrering
- 3 % av alle legemidler trekkes tilbake på grunn av uakseptabel nytte/risiko
- 10 % får betydelige restriksjoner



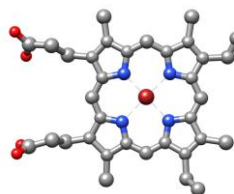
## Innstramminger siste 5 år

- **Dentinox NAF:** fra anbefalt, til råd om begrenset bruk
- **Solvipect:** fra dosering fra 0 år, til dosering fra 6 år
- **Paracetamol/kodein:** fra godkjent, til dødelig

## Dentinox NAF

- Små barn er målgruppen
  - Frarådes fra 2012 brukt til små barn
  - Uspesifikk doseringen
- Benzokain kan gi methemoglobinemi
  - Livstruende tilfeller i USA, høye konsentrasjoner benzokain på 7,5-20%
  - Bivirkningsmeldinger i Norge på Dentinox 0,5%

## Methemoglobinemi



- Oksidering av  $\text{Fe}^{2+}$  til  $\text{Fe}^{3+}$  i hemoglobinmolekylet = methemoglobin
- Kan ikke transportere oksygen
- Tidligere symptom ved samtidig anemi, hjerte- eller lungesykdom
- Kan kompliseres av medfødte defekter i enzymsystem som ellers reduserer  $\text{Fe}^{3+}$

NFT nr. 1/2018

## Solvipect mikstur

### Dosering

- **Voksne og barn >12 år:** 10 ml 3-5 ganger daglig.
- **Barn 6-12 år:** 10 ml 2-3 ganger daglig.
- **Barn 1-5 år:** 5 ml 2-3 ganger daglig
- **Barn under 1 år:** 2,5 ml 2-3 ganger daglig



## Solvipect mikstur

### Dosering

- *Voksne og barn >12 år*: 10 ml 3-5 ganger daglig.
- *Barn 6-12 år*: 10 ml 2-3 ganger daglig.
- Spesielle pasientgrupper: **Barn <6 år: Bruk bør unngås pga. manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.** Det er også rapportert om hudreaksjoner (f.eks. utslett og kløe), overfølsomhetsreaksjoner, diaré og respirasjonssvikt.



## Paracetamol/kodein

- Godkjent indikasjon til barn fra 3 år frem til 2014
- Plutselig farlig? Barna har ikke endret seg og legemidlene har ikke endret seg
- Men dokumentasjonen har endret seg
  - Opererte barn og unge har dødd
  - Diende barn har dødd

## Paracetamol/kodein

- Kodein omdannes til morfin via CYP2D6
- 1-2 % av kaukasier har ekstra genkopier for enzymet og er ultrasnake metaboliserere – økt risiko for bivirkninger og overdosering
- Metaboliseres videre via glukuronidering, som er dårlig utviklet hos barn under 6 mån

## FDA strammer inn



## Praktisk tilnærming

- Generell veileder i pediatri, fjernet anbefalinger om kodein i 2014
- Ny veileder i smertebehandling av barn, ventes i 2018
- RELIS har kommet med praktiske råd, særlig til ammende

## DU kan ...

- framsnakke kliniske studier på barn
- være kritisk til hva som er dokumentert
- forvente de uventede bivirkningene
- ... og du kan melde bivirkninger!



- **Meld på mistanke**
- **Meld alvorlige bivirkninger**
- **Meld nye bivirkninger**
- **Meld bivirkninger du tror andre kan lære noe av**