



Rolf Johansen,
sykehusfarmasøyt,
Sykehusapoteket
Lillehammer.

Hvilke legemidler er byttbare?

Bytte mellom likeverdige preparater med forskjellig navn er en svært vanlig problemstilling i helsevesenet.

Sykehus er en stor del av legemidlene satt ut på anbud, og helseforetakene skriver i stor grad avtaler om bruk av preparat ut fra pris. Myndighetene legger også opp til at pasienter skal få det billigste alternativet ved forskrivning på blå resept, dels ved at apotekene pålegges å tilby pasientene billigste alternativ og dels ved at kundene selv må dekke mellomlegget ved valg av dyrere preparater. Generisk bytte i sykehus innebærer mange utfordringer (1). Hvordan kan for eksempel en sykepleier finne ut hvilke legemidler som er likeverdige? Det naturlige vil kanskje være å gå inn i ATC-registeret i Felleskatalogen og se om det er flere preparater som har samme ATC-nummer. Dessverre er det ikke så enkelt, og i denne artikkelen finner du mange eksempler på at preparater med samme ATC-nummer slett ikke er likeverdige.

Preparater med samme virkestoff

Legemidler med samme virkestoff kan finnes i flere legemiddelformer med til dels svært forskjellige egenskaper. Metoprolol er en betablokker som vanligvis gis i form av depottabletter, men den finnes også som vanlige tabletter med mye kortere virketid. Originalpreparatene heter Selo-Zok depottabletter og Seloken tabletter, mens kopipreparatene heter henholdsvis Metoprolol depottabletter, fra Sandoz, og Metoprolol tabletter, fra NM Pharma eller Mylan. Det er med andre ord ikke så rart at feil kan skje av og til. I alle fall sendte Legemiddelverket i 2008 ut en melding om forvekslingsfaren etter at det hadde skjedd forveksling i sykehus (2). Det at preparater med samme virkestoff finnes som både vanlige tabletter og depottabletter er tilfelle når det gjelder en rekke preparater. Eksempler er betablokkeren propranolol med henholdsvis Pranolol tabletter og Inderal Retard depottabletter og kalsiumantagonisten nifedipin med Adalat tabletter og Adalat Oros depottabletter. Vi har også kalsiumantagonisten verapamil der vi har Isoptin og Veracard som vanlige tabletter, mens Isoptin Retard er et tilsvarende depotpreparat.

Depotpreparater

Et depotpreparat frigir virkestoffet gradvis over tid, og depottabletter eller depotkapsler lages derfor slik at pasienten slipper å ta preparatet så ofte. Det er imidlertid flere måter å lage depotpreparater på og de kan være svært forskjellige med tanke på hvor raskt legemidlet frigis. For eksempel er Lasix Retard og Furix Retard begge depotpreparater av furosemid. Felleskata-

logen 2010 oppgir for Lasix Retard at diuresen vanligvis starter en halv time etter inntak og varer i cirka fire til åtte timer, mens det for Furix Retard oppgis at diuresen vanligvis starter to til tre timer etter inntak og varer i cirka 12 timer. Et annet eksempel er kalsiumantagonisten diltiazem som fins i form av to ulike depotpreparater, der Cardizem Retard skal gis to ganger daglig, mens Cardizem Uno gis kun én gang daglig. Det smertestillende middelet tramadol fins også i flere varianter. Tramadol og Nobligan er navn på hurtigvirkende preparater som doseres tre til fire ganger daglig, depotpreparatene Nobligan Retard og Tramagetic Retard doseres to ganger daglig, mens Tramagetic OD kun skal doseres en gang daglig.

Preparater med erytromycin

Erytromycin er et antibiotikum som vil bli ødelagt ved kontakt med magesyre, og dette kan unngås på to forskjellige måter. Ery-Max kapsler inneholder små korn erytromycin omgitt av et magesaftresistent lag som ikke løses før i tynntarmen, men til gjengjeld vil nesten alt virkestoffet bli absorbert. Abbotycin ES tabletter inneholder derimot virkestoffet i form av erytromycinetylsuksinat – en inaktiv ester som tåler magesyre og omdannes til aktiv substans først når det absorberes over i blodbanen. Her

Et spesielt problem er mangelen på gode oppslagsverk.

absorberes imidlertid bare omtrent halvparten. Dette gjør at preparatene må doseres forskjellig, og 250 mg Ery-Max kapsler tilsvarer 500 mg Abbotycin ES tabletter. Erytromycinetylsuksinat inngår i miksturen av både Ery-Max og Abbotycin. Bytter man mellom EryMax mikstur og Abbotycin mikstur så er doseringen den samme. Men dersom man vil bytte fra kapsler til mikstur så vil altså 250 mg EryMax kapsler tilsvare 500 mg EryMax mikstur, mens 500 mg Abbotycin ES tabletter vil tilsvare 500 mg Abbotycin mikstur. Det er slett ikke så merkelig om man blir forvirret.

Intravenøse soppmidler

Det finnes tre parenterale preparater på det norske markedet med amfotericin B til behandling av systemiske soppinfeksjoner. Det eldste av dem, Fungizone, er en vanlig

www.sykepleien.no

Les mer og finn litteraturhenvisninger på våre nettsider.

Søkeord:

- ▶ Legemidler
- ▶ Medisinhåndtering
- ▶ Sikkerhet
- ▶ Økonomi
- ▶ Medikament-håndtering





FEIL FOREKOMMER: Preparater med samme virkestoff finnes som både vanlige tabletter og depottabletter og Legemiddelverkets oversikt over byttbare legemidler egner seg dårlig som oppslagsverk. Arkivfoto: Erik M. Sundt.

infusjonssubstans der virkestoffet løses i en infusjonsvæske. Et par nyere preparater har imidlertid mindre bivirkninger og er lettere å dosere. Abelcet er laget som infusjonskonsentrat der virkestoffet finnes som kompleks med fosfolipider, mens virkestoffet er innkapslet i liposomer i AmBisome. Normal døgndose for de tre preparatene varierer, og halveringstid for preparatene er så forskjellig som henholdsvis 15 dager (Fungizone), 173 timer (Abelcet) og syv timer (AmBisome). Her har vi med andre ord tre preparater oppført under samme ATC-nummer, der doseringen er forskjellig i tillegg til at de også må doseres svært nøyaktig.

Preparater med diclofenac

Det fins seks perorale preparater med diclofenac i Felleskatalogen 2010. Ser man i ATC-registeret i Felleskatalogen står alle under samme ATC-gruppe, men preparatene skiller seg fra hverandre på flere måter. Den som skiller seg klart ut er Modifenac, som er kapsler med modifisert frisetting, det vil si depotpreparat der virkestoffet frigis gradvis over tid. Diclofenac og Voltaren er enterotabletter, som innebærer at tablettene først løses opp i tarmen. Disse inneholder natriumsaltet av diclofenac og maksimal effekt kommer først etter cirka to timer. Cataflam, DiclofenacKalium og Voltarol er derimot vanlige tabletter, inneholder kaliumsaltet av diclofenac og har maksimal effekt etter 20–60 minutter.

ATC-nummer

I de aller fleste tilfeller vil preparater med samme ATC-nummer ha samme virkestoff, men det fins også unntak. ATC-nummeret

kan for eksempel angi en gruppe stoffer som er mer eller mindre lik. Hydroksyetylstivelse med ATC-nummer B05A A07, brukes som plasmasubstitutt og består av store molekyler med forskjellig størrelse og egenskaper. Det er fem preparater på markedet. HyperHAES er det preparatet som skiller seg klart ut ved at gjennomsnittlig molekylvekt er større, det har et høyt innhold av natriumklorid og er kun beregnet som engangsdosebehandling ved akutt hypovolemi og sjokk. De fire øvrige inneholder HES 130/0,4 og kan gis gjentatte ganger eller kontinuerlig. For Voluven og Venofundin er imidlertid HES gitt i en isotonisk løsning med saltvann, mens Volulyte og Tetraspan inneholder HES i en balansert elektrolyttløsning. For sammensatte preparater så kan det også tenkes at ATC-gruppen dekker preparater der bare ett av virkestoffene er like. «N04B A02 – Levodopa og dekarboksylasehemmer» er for eksempel en gruppe parkinsonmidler der alle inneholder levodopa. Men det varierer hvilken substans som er tilsatt som dekarboksylasehemmer for å hemme nedbrytningen av levodopa.

Sammensatte preparater

Bytte mellom sammensatte preparater kompliseres av at man må holde rede på styrken av hvert enkelt innholdsstoff. Felleskatalogen oppgir tre preparater med lisinopril og diuretika: Zestoretic, Zestoretic mite og Lisinopril/Hydrochlortiazid. Den sistnevnte finnes dessuten i to styrker: 10 mg/12,5 mg og 20 mg/12,5 mg, der tallet over brøken står for innhold av lisinopril, mens tallet under brøken angir mengde hydrochlortiazid. Ved bytte må man derfor merke seg at Zestoretic har styrken 20 mg/12,5 mg, mens

Zestoretic mite har styrken 10 mg/12,5 mg. Man må også merke seg at man ikke kan gi to av den svakeste i stedet for en av den sterkeste, fordi innholdet av hydrochlortiazid er det samme per tablett for alle styrker. Paralgin forte og Pinex forte er to preparater som mange kanskje tenker på som likeverdige. Her må man imidlertid merke seg at selv om de har samme virkestoffer og begge inneholder 30 mg kodein, så inneholder Pinex forte 100 mg mer paracetamol per tablett.

Hva kan man bytte?

Det kunne vært gitt mange flere eksempler enn det jeg har nevnt her, og det skulle være åpenbart at ATC-registeret er en dårlig kilde til å finne ut hvilke preparater som uten videre er byttbare.

Hvordan kan man så finne ut hvilke preparater som er byttbare? Generisk bytte har vært praktisert i mange år i apotek, og ordningen har vært basert på at bytte kun kan gjøres mellom preparater som Legemiddelverket har definert som likeverdige. Disse preparatene fins på den såkalte «byttelista» til Legemiddelverket og forutsetter at det foreligger dokumentasjon på at preparatene både inneholder det samme og oppfører seg helt likt i kroppen. Preparatene skal være bioekvivalente, det vil si at legemidlet skal absorberes like godt og like raskt, maksimal plasmakonsentrasjon etter samme dose skal være det samme og nås etter like lang tid.

Byttelista finner man på Legemiddelverkets hjemmesider, men den foreligger dessverre kun i form av et stort Excel regneark og som sådan er den uegnet som oppslagsverk (3). For at man skal kunne anvende den praktisk er man avhengig av at den søkes opp i et dataprogram, slik det gjøres i apotek, eller at man manuelt lager egnede lister ut fra opplysningene i byttelista. Det virker unektelig veldig tungvint å lage manuelle byttelister lokalt, og det burde ikke være noen vanskelig sak å integrere byttelista i programmer som allerede brukes i helsevesenet eller gjøre den tilgjengelig på håndholdt PC. Man bør også kunne forvente at myndighetene gjør lista lett søkbar på nett og tilgjengelig i en versjon som var hensiktsmessig å skrive ut på papir. Inntil videre bør man i alle fall konferere med farmasøyt om hvilke preparater som er byttbare og hvordan bytter kan håndteres hensiktsmessig.

Hva sier lovverket?

Generisk bytte i sykehus og helsevesenet for øvrig er omtalt i Legemiddelhåndteringsforskriften fra 2008 (4). Denne forskriften gjør det klart at generisk bytte i helsevesenet er fullt lovlig, men det skal foreligge lokale prosedyrer på hva som kan byttes og hvordan dette skal håndteres. Generisk bytte skal skje i henhold til byttelista fra Legemiddelverket, og generisk bytte på preparater som ikke står på denne lista er ikke tillatt uten at legen selv endrer ordineringsen i hvert enkelt tilfelle. Forskriften forutsetter også at alle bytter skal dokumenteres, for eksempel ved at den opprinnelige ordineringsen settes i parentes, mens det man bytter til skrives over i kurven.

Likeverdige preparater

Nå kan det være mindre forskjell også på preparater som myndighetene har godkjent som byttbare. Dette kan dreie seg om små forskjeller i hvordan preparatene absorberes eller forskjeller i hjelpestoffer. For eksempel kan det variere om preparater et tilsatt fargestoff og eventuelt hva slags, noe som kan ha betydning for allergiske reaksjoner. Ikke minst kan det være psykologiske mekanismer inne i bildet, ved at enkelte pasienter kan ha veldig tro på bestemte preparatnavn.

Det er imidlertid liten grunn til å tro at bytte mellom preparater som myndighetene har godkjent som likeverdige i seg selv innebærer noe helseproblem av betydning. I alle fall er konklusjonen etter en gjennomgang av 423 bivirkningsmeldinger ved likeverdig bytte fra 2005 at dette ikke ser ut til å representere et sikkerhetsproblem (5). Mer usikkert er det nok i hvilken grad generisk bytte bidrar til feil i legemiddelhåndteringen slik at pasienten får feil legemiddel.

En norsk studie viste i alle fall nylig at 75 prosent av sykepleierne ved et stort norsk sykehus oppfattet de hyppige byttene av

Generisk bytte i helsevesenet innebærer en rekke utfordringer og feilkilder.

legemidler som et problem, og at 42 prosent hadde opplevd feil som skyldtes bytte (6). I tillegg er det velkjent at feil i legemiddelhåndtering generelt er et stort problem i helsevesenet (7). De mange utfordringene knyttet til håndtering av generisk bytte i helsevesenet burde tilsi at man fokuserer sterkt på å kvalitetssikre dette (1).

Oppsummering.

Generisk bytte i helsevesenet innebærer en rekke utfordringer og feilkilder. At preparater er oppført under samme ATC-kode i Felleskatalogen betyr ikke at preparatene er likeverdige og uten videre kan byttes. Forskjeller på preparater kan skyldes at noen er hurtigvirkende tabletter mens andre er depottabletter. Det kan også være stor forskjell på virketid mellom ulike depottabletter og hvordan de doseres. Enterodrasjering er en annen ting som påvirker hvor fort de virker ved at de først løses i tarmen. Unntaksvis angir heller ikke ATC-koden et entydig virkestoff, men kan omfatte en gruppe beslektede stoffer. Enkelte preparater kan kreve spesiell oppmerksomhet ved bytte, dette gjelder for eksempel preparater med metoprolol, erytromycin og amfotericin B.

Et spesielt problem er mangelen på gode oppslagsverk som enkelt kan gi sikre opplysninger om hvilke preparater som er likeverdige og står på byttelista. Generisk bytte innebærer så pass mange muligheter for feil at både helsepersonell og myndigheter må ta problemet på alvor. ■■■

LITTERATUR

1. Johansen R, Fosnes GS, Holm H, Løken G, Englund K, Jørgensenborg K, Skovly Ø, Dybendal T, Strøm I. Generisk bytte av legemidler i sykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127:1232-3. http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1528909
2. Metoprolol depottabletter må ikke byttes til vanlige metoprololtabletter.

Legemiddelverkets hjemmeside: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_77278.aspx?filterBy=CopyToMedecs (08.04.2010)

3. Byttbare legemidler. Legemiddelverkets hjemmeside: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16454.

http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16454.aspx?filterBy=CopyToMedecs (08.04.2010)

4. Legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp. Rundskriv fra Helsedirektoratet, IS-09/2008. http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/rundskriv/legemiddelh_ndtering_for_virksomheter_og_helsepersonell_som_yter_helsehjelp_159584 (08.04.2010)

5. Reppe LA, Stenberg-Nilsen H, Harg P, Hegge AB, Lillefloth AK, Buajordet I. Bivirkninger ved generisk bytte i Norge i 2005. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128:2696-700. http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1773811
6. Håkønsen H, Hopen HS, Abelsen L, Ek B, Toverud EL. Generic substitution: a

potential risk factor for medication errors in hospitals. Adv Ther. 2010 Feb; 27(2): 118-26.

7. Bruheim M. Fatale feil. Sykepleien 2008 96(3): 36-40. http://www.sykepleien.no/ikb/viewer/page/sykepleien/fagutvikling/fagartikler/vis?p_document_id=116946 (08.04.10)