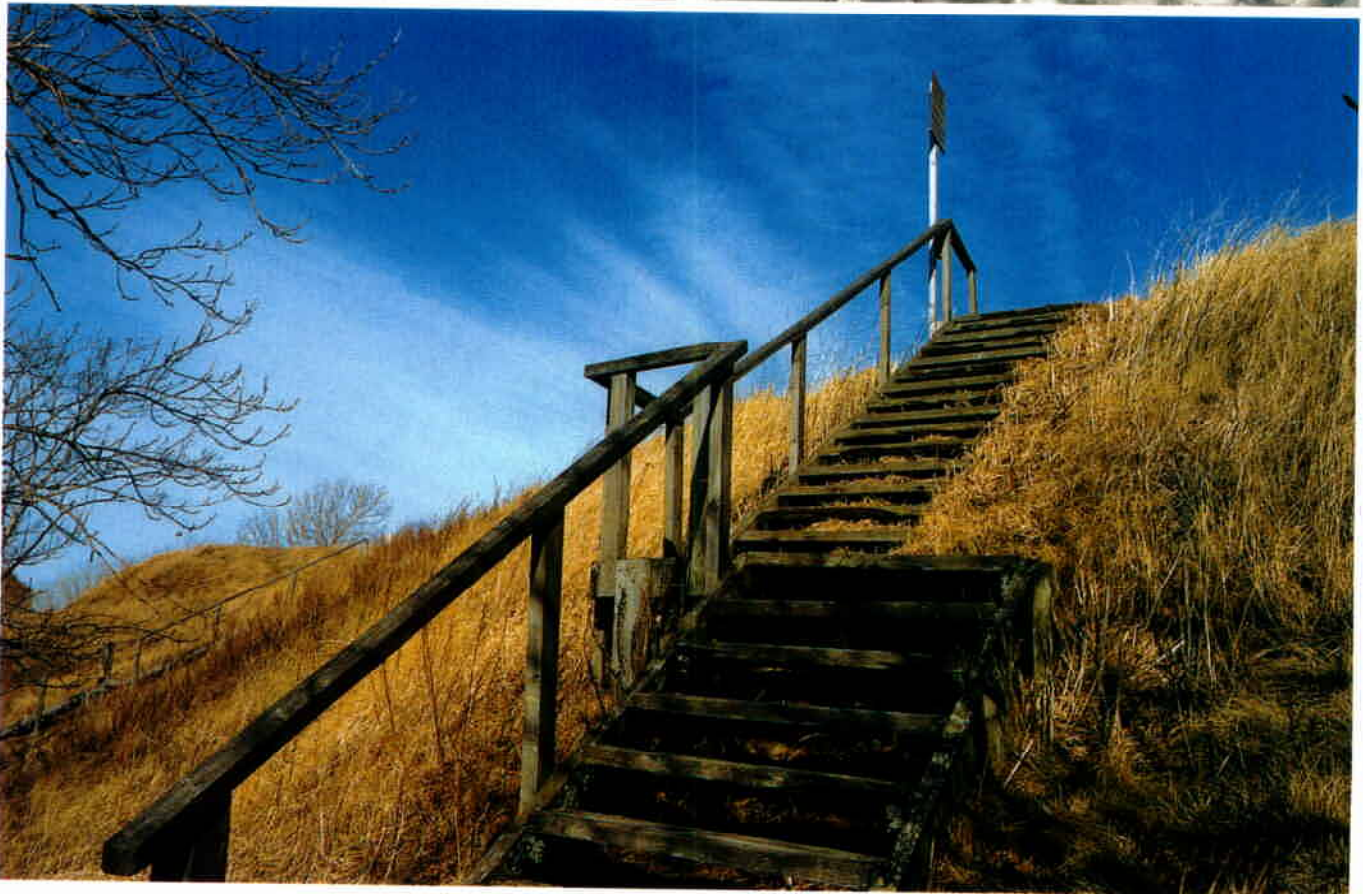


2.2000

TA
BU

L Ä Ä K E I N F O R M A A T I O T A L Ä Ä K E L A I T O K S E L T A
LÄKEMEDELSINFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET, FINLAND | DRUG INFORMATION FROM THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES, FINLAND



S a m m a n d r a g

Ledare

- Erkki Palva 28 Haltar eller lyckas pharmacovigilance?
Raimo Suhonen 29 Jag tror jag försöker med antimykotika...

Om biverkningar

- Marja-Leena Nurminen | Sari Ekholm 30 Läkemedelsverket varnar för interaktioner och överför försäljningen av johannesörtpreparaten till apoteken
Erkki Palva 31 Biverkningsregistret år 1999
Jussi Holmalahti | Liisa Turakka 33 Nasal dosering av läkemedel

S u m m a r y

Editorial

- Erkki Palva 35 Is pharmacovigilance faltering or reaching its goal?
Raimo Suhonen 36 I am going to try an antifungal...

ADR News

- Erkki Palva 37 Reports of adverse drug reactions 1999
Jussi Holmalahti | Liisa Turakka 39 Nasal administration of drugs

41 Lääkelaitoksen päätöksiä

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltynä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi kohdassa Julkaisut – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkelien otsikot ensimmäisestä numerosta (1.93) lähtien. Numerot 3.99, 4.99, 5.99, 6.99 ja 1/2000 löytyvät kotisivuilta pdf-muodossa.

Erkki Palva

FORSKNINGS DIREKTÖR

Enheten för läkemedelsinformation

Läkemedelsverket

Ledare

Haltar eller lyckas pharmacovigilance?

Under det gångna året avlägsnades flera nya läkemedel från den europeiska marknaden på grund av överraskande allvarliga biverkningar. Säkerhetsproblemen med serindol, tolkapon, trovafloxacin och grepafloxacin och de åtgärder dessa ledde till kan lika väl väcka frågor om det nuvarande systemet för försäljningstillstånd låter halvfarliga läkemedel komma ut på marknaden eller om säkerhetskraven för läkemedel som släpps ut på marknaden har skärpts i snabb takt.

Stapplar alltså pharmacovigilance och vad går det egentligen ut på? Verksamheten innefattar alla de åtgärder genom vilka man försöker åstadkomma signaler om säkerhetsrisker och analysera dem efter att ett läkemedel har släppts ut på marknaden samt de åtgärder som förbättrar läkemedelssäkerheten utgående från en avvägning av nytta och risk. Avgörande för på denna verksamhet är de första åren läkemedlet finns på marknaden. Ett nytt läkemedel har innan försäljningstillstånd beviljats även i detta fall undersökts på bara några tusen patienter, varvid sällsynta biverkningar inte avslöjas. I kliniska prövningar är också användningen av läkemedlet mycket mer kontrollerad än i levande livet, där problem i anslutning till övriga sjukdomar och interaktioner avslöjas för första gången. Så har det emellertid alltid varit; i själva verket är informationen om dessa saker bättre än tidigare **som om problemen är fler och kommer snabbare än tidigare?**

En del av problemet förklaras av den nuvarande globala marknadsföringen: betydande läkemedelsinnovationer tas nästan samtidigt i bruk i hela EU-området och i Förenta staterna. Detta utsätter snabbt stora mängder patienter för nya läkemedel, varvid man också kan iakttä rikligt med olika effekter som är skadliga för hälsan. Då biverkningsrapporterna effektivt och snabbt samlas ihop över hela marknadsområdet, kommer det många signaler om biverkningar. Vid en analys av dessa uppstår det problem då många av dem inte kan konstateras vara riktiga eller felaktiga enbart utgående från den information som ingår i biverkningsrapporten. Ofta skulle det behövas ytterligare information om grundmekanismerna och jämfö-

rande epidemiologiska uppgifter. Då signalerna samtidigt förstärks kontinuerligt tvingas man dock ofta fatta beslut som berör säkerheten i det skede då bilden av läkemedlets säkerhet ännu är oklar och förändras snabbt.

Beslut gällande läkemedelssäkerhet utarbetas allt oftare gemensamt inom EU, oberoende av de förfaringsätt som använts för beviljande av försäljningstillstånd för läkemedlen. Nyttan med detta tillvägagångssätt är att säkerhetsproblemen bedöms av en stora sakkunniggrupp, varvid kriterierna för besluten blir vedertagna och brokiga åtgärder i medlemsländerna inte ger upphov till bekymmer hos läkemedelsanvändarna. En utmaning för den gemensamma behandlingen är emellertid tillämpningen av dessa lösningar i olika EU-länders synnerligen varierande behandlingsskulturer.

I arbetet för läkemedelssäkerhet har de nationella biverkningsregistren fortfarande en viktig uppgift. De utgör det grundnätverk där nya signaler om säkerhetsproblem med läkemedlet uppkommer. I Finland har denna grund utformats redan under en mer än trettio år lång tid och grunden är nu stabil. Anmälningarna om biverkningar växer fortfarande. Betydelsefulla signaler uppkommer bara via enstaka insiktsfulla iakttagelser och misstankar och därför är det viktigt att anmäla också osäkra och egendomliga biverkningar.

Att samla ihop spontana anmälningar räcker dock ytterst sällan till för en kvantitativ värdering av biverkningar eller en noggrannare karakterisering – det behövs andra medel för detta. Å ena sidan krävs det en återgång till försök som belyser de eventuella mekanismerna hos de anmälda fenomenen, å andra sidan epidemiologiska undersökningar som mäter incidensen hos biverkningarna och storleken av riskerna. När man bättre känner till biverkningsmekanismerna, storleken på riskerna och riskgrupperna blir det ur säkerhetssynvinkel möjligt att vidta andra åtgärder än att avlägsna läkemedlet från marknaden; man kan nå ett beslut där man kan identifiera högriskpatienterna och möjliggöra en effektiv användning av läkemedlet för dem som har den största nyttan av det.

Sammandrag

Raimo Suhonen

Docent, dermatolog

Centralsjukhuset i S:t Michel

Jag tror jag försöker med antimykotika...

Då ytliga hudmykoser (hud, hår och naglar) uppträder på andra ställen än i det yttersta tåmellanrummet är diagnostiken inte lätt. Den ter sig svår för en dermatolog, ännu svårare för en allmänläkare, i praktiken omöjlig för apotekspersonal, och en patient, som själv fattar beslut om behandlingen, är på sju famnars vatten. Vad försöker man behandla med receptfria antimykotika?

Fotsvamp i tåmellanrummen förekommer hos ca var fjärde medborgare, oftast i det laterala tåmellanrummet. Den kan behandlas med receptfria antimykotika, och oftast sker en utläkning om behandlingen fortgått tillräckligt länge. Hudmykoser på fotsulan borde behandlas effektivt för att hindra att de sprider sig till naglarna. Vid behandling av fotsvamp på fotsulorna med utvärtesmedel har endast terbinafin gett ett relativt gott resultat, men som förstahandsbehandling borde invärtesmedel användas vid denna sjukdom.

I dessa fall går egenvården lätt till 'kråkorna'. Även andra allmänna hudsjukdomar (eksem, psoriasis, pustulos), på vilka antimykotika inte biter, kan förekomma på fotsulorna.

Utvärtesmedel är effektiva vid behandling av hudmykoser i ljumsktrakten. Eksem eller psoriasis som förekommer här svarar sämre på antimykotikabehandling. Paradoxalt nog kan de dock svara gynnsamt på antimykotika och i synnerhet på kombinationer med hydrokortison. Fel diagnos kan av en slump leda till ett gott resultat då hydrokortisonet dämpar eksemet och antimykotikan för en viss tid tar kål på de lokala jästsvamparna som kan spela en större eller mindre roll i sjukdomsbilden.

På bålen, i ansiktet och i hårbotten förekommer ett flertal hudsjukdomar, som i lekmannens ögon 'ser ut som svamp' – vad det nu sedan betyder? Verkliga svampsjukdomar

(dermatofytoser) förekommer sällan i dessa områdena, vilket inte hindrar patienterna från att först pröva antimykotika.

Diagnosens undergång

Då patienten äntligen kommer till mottagningen är det oftast fråga om en 'post festum' situation: det kan röra sig om en svampsjukdom, där egenvårdspreparatets effekt inte varit tillräcklig men där behandlingen kan ha gjort det svårare att känna igen sjukdomsbilden. Diagnostiken kunde underlättas av svampprov. Den redan använda antimykotikan leder ofta till ett 'felaktigt negativt' odlings svar – dess inverkan på nativundersökning (direkt mikroskopi) är däremot mindre.

Allergi mot antimykotika är relativt sällsynt, men man vet att den förbrukade mängden inverkar på uppkomsten av allergier. Receptfri-



Hudmykoser förekommer allmännast i tåmellanrummen. Diagnosen för detta tåmellanrum vållar i allmänhet inga svårigheter och mykosen kan behandlas med receptfria antimykotika. Om symptom dock förekommer även längs fotsulan är effekten hos nuvarande receptfria läkemedel i allmänhet otillräcklig.



Långvariga symptom enbart på den ena foten är karakteristiska för mykoser på fotsulan. En korrekt diagnos kan fördröjas om denna då behandlas med receptfria läkemedel före de diagnostiska undersökningarna. Patienten har psoriasis.



Nagelsvamp är oftast s.k. distal subungval, växer under nageln. Det är lönlöst att behandla den med receptfria antimykotika och behandlingen inverkar negativt på svampproven. Ingen lokalbehandling ger effekt vid såhär svår mykos.

Läkemedelsverket varnar för interaktioner och överför försäljningen av johannesört-preparaten till apoteken

heten leder sannolikt till en överanvändning av antimykotika.

Varför receptfria antimykotika?

Tanken med egenvårdsantimykotika är att åstadkomma en sänkning av behandlingströskeln, en inbesparing i de begränsade hälsovårdsresurserna och i patientens egna kostnader. En korrekt diagnos och en utan dröjsmål riktad behandling är dock kostnadseffektivare än ett behandlingsförsök i blindo. Jag räknar med att åtminstone 25 miljoner av brutoförbrukningen på 35 miljoner finska mark för egenvårdsantimykotika används på fel grunder. Jag baserar beräkningen på en undersökning där man konstaterat att en engelsk allmänpraktiserande läkares träffsäkerhet vid diagnos av hudsjukdomar var gott och väl 60%. Apotekspersonal och patienter hamnar ordentligt under detta värde, då ju patienten *mera* sällan klär av sig vid apoteksdysken.

Dermatologerna har vid praktiskt utövande blivit övertygade om att de flesta hudsjukdomar kunde behandlas med mindre kostnader och snabbare om patienterna utan egna behandlingsförsök direkt skulle söka hjälp hos läkare förtrogna med behandling av hudsjukdomar. Också hudsjukdomarna, misstankar om sådana och resultaten av behandlingsförsöken har bidragit till denna uppfattning.

Läkemedelsverket har 27.03.2000 beslutat begränsa försäljningen av johannesörtextraktpreparater enbart till apotek. Tidigare skedde försäljningen via livsmedelsaffärer och apotek. Beslutet förorsakas av att johannesört (*Hypericum perforatum*, *St. John's Wort*) kan åstadkomma en minskad plasmakoncentration vid samtidig användning av läkemedel som ciklosporin, digoxin, p-piller, teofyllin, warfarin och HIV-proteasinhämmare (t.ex. indinavir), med nedsatt läkemedelseffekt som följd. Majoriteten av interaktionerna tycks orsakas av att johannesört åstadkommer en ökad aktivering av leverenzym och transportproteiner.

Johannesörtpreparatens förpackningar, bipacksedlar och produktresuméer har försetts med tilläggsuppgifter över interaktioner, varningar och förslag till åtgärder.

Överläkare Anna-Liisa Enkovaara har i ett nyligen utkommet nummer av TABU (6/1999) redogjort för johannesörtens biverkningar.

Läkemedelsverket rekommenderar följande:

- ♦ Patienter som står på indinavir eller andra HIV-läkemedel bör inte använda preparat som innehåller johannesört då följden kan vara förlo-rad effekt hos HIV-läkemedlen.
- ♦ Patienter som använder andra läkemedel (även receptfria läkemedel) borde inte börja använda johannesörtpreparat innan de rådgjort med läkare eller apotekspersonal, då möjliga interaktioner kan leda till nedsatta läkemedelseffekter.
- ♦ Patienter som redan använder johannesörtpreparat samtidigt med andra läkemedel uppmanas kontakta läkare innan de avbryter behandlingen med johannesört då plasmakoncentrationen för vissa läkemedel (t.ex. warfarin, digoxin, ciklosporin, teofyllin) kan stiga till en farlig nivå.
- ♦ Patienterna uppmanas informera sin läkare om de använder preparat innehållande johannesört. Hälsovårdspersonalen uppmanas fråga patienterna om deras användning av johannesörtpreparat och rapportera alla misstänkta interaktioner till Läkemedelsverket.

Biverkningsregistret år 1999

År 1999 inkom 776 anmälningar om 750 fall av biverkningar till biverkningsregistret, vilket är rekord för registret. Mängden anmälningar har vuxit kontinuerligt och samtidigt har den relativa andelen allvarliga biverkningar förblivit densamma, dvs. ca 40 % (bild). Anmälningarna fördelas rätt jämt på olika läkemedel, vilket återspeglas i att det för bara 14 läkemedel kom in mer än 10 anmälningar (tabell).

Denna tabell över de flesta anmälningarna får inte i någon hänseelse ses som en förteckning över de 'skadligaste' läkemedlen; läkemedel toppar listan av olika orsaker. På listan finns å ena sidan många sådana nya läkemedel som snabbt har börjat användas i stor utsträckning; då man önskar att alla biverkningar för dessa ska anmälas, får man naturligtvis fler anmälningar än för många gamla kända läkemedel. Å andra sidan finns det också sådana gamla läkemedel på listan som ofta orsakar allvarliga biverkningar. Listan ska således främst ses som en förteckning över de säkerhetsfrågor

och bekymmer som oftast har förekommit. Den kan inte användas för inbördes bedömning av ämnens säkerhet.

I toppen på listan ligger den atypiska neurolepten klozapin. En majoritet av anmälningarna gäller neutropeni eller agranulocytos. Biverkningarna förekommer hos 1 % av de patienter som inleder klozapinterapi. Det strukturellt närliggande olanzapin verkar betydligt säkrare i detta avseende; bara en av inlämnade anmälningar gäller neutropeni.

Att amoxicillinet ständigt ligger i topp på listan beror på att det används så mycket och de flesta anmälda biverkningarna gäller eksem. I samband med terbinafin har anmälningarna närmast gällt förlorat smaksinne och hudreaktioner. Tre av dessa var allvarlig erythema multiforme. Bland de nya antiinflammatorika har det i samband med nimesulidin inkommit rapporter om fem fall av förhöjda leverenzymmer. Utöver detta har närmast olika hud- och gastrointestinala

Tabell. De läkemedel som år 1999 oftast anmäldes till Läkemedelsverkets biverkningsregister

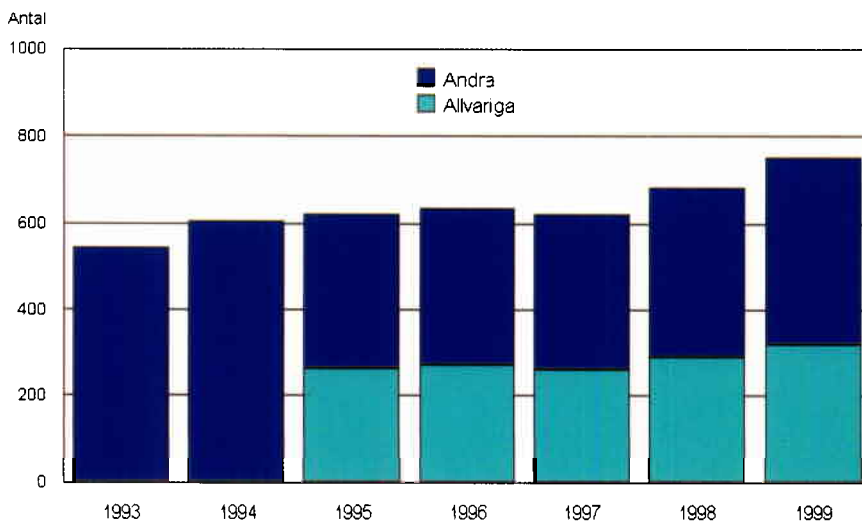
Läkemedel	antal
Klozapin	34
Amoxicillin	26
Terbinafin	23
Nimesulid	16
Atorvastatin	15
Mirtazapin	13
Sildenafil	12
Vigabatrin	12
Simvastatin	11
Reboxetin	11
Sulfa-trimetoprim	10
Tramadol	10
Valproinsyra	10
Olanzapin	10

symtom rapporterats. Av statinerna har atorvastatin, simvastatin och fluvastatin gett upphov till flest anmälningar. Muskelsmärter och höjda leverenzymmer är typiska för alla dessa.

Av de nya antidepressiva har mirtazapin och reboxetin givit upphov till flest reaktioner; biverkningarna fördelar sig jämnt över mycket olikartade symtom och fynd. Vigabatrin är det minst använda läkemedlet av ämnena på listtoppen. Man vet att det orsakar inskränkningar av synfältet hos en betydande del patienter, t.o.m. mer än en tredjedel, och av de 12 anmälningarna förra året gällde alla utom en dylika fall. Detta återspeglar det faktum att säkerhetsuppföljningen av vigabatrin i fråga om synfältssymtomen har effektiviserats i betydande grad. De vanligaste orsakerna till anmälningar av tramadol är centrala biverkningar, som svindel, illamående och kramper. Valproinsyrans anmälningsprofil består närmast av lever- och blodbiverkningar.

Den stora publicitet som sildenafil drabbats av har för sin del bidragit till att biverkningarna anmäls

Bild. Anmälningar av biverkningar



Sammandrag

aktivt: av 12 fall gäller 11 kardio-vaskulära symtom (7 hjärtinfarkter). Då de oavsett läkemedelsbehandling är rätt vanliga bland den grupp som behandlas med läkemedlet, är det svårt att utgående från dessa anmälningar säga någonting om den risk som läkemedlet eventuellt medför.

Det nationella systemet för biverkningsanmälningar är fortfarande hörnstenen för åtgärderna för pharmacovigilance. Hur känsligt systemet är i fråga om att upptäcka nya frågor beror i första hand på anmälarnas aktivitet.

Biverkningsregister.

Läkemedelsverkets biverkningsregister inledde sin verksamhet inom medicinalstyrelsen år 1966. Till registret inkommer årligen 700 anmälningar från läkare och tandläkare över misstänka eller konstaterade biverkning hos läkemedel.

Läkare och tandläkare uppmanas att anmäla misstänkta eller konstaterade biverkningar vid användningen av läkemedel till Läkemedelsverket. Anmälning bör alltid göras i följande fall:

- om man misstänker eller har konstaterat att användningen av ett läkemedel lett till en dödlig eller livsfarlig reaktion eller skadlig interaktion
- om biverkningen leder till sjukhusvistelse eller till att sjukhusvistelse förlängs
- om biverkningen till kvalitet eller styrka är oväntad och/eller tidigare okänd
- om biverkningens frekvens, oberoende av svårighetsgrad, verkar öka enligt läkarens eller tandläkarens åsikt
- om biverkningen förosakas eller misstänks ha förosakats av ett nytt läkemedel som funnits i handeln kortare tid än två år.

Det enklaste sättet att anmäla biverkningar är att använda de blanketter som har tryckts för ändamålet (Läkemedelsverkets blankett nr 720) och som kostnadsfritt kan rekvireras från Edita Ab, PB 800, 00043 Edita, tel. (09) 566 01. För mera detaljerade uppgifter kan en kopia av sjukberättelsen bifogas anmälan.

Anmälningarna om biverkningar sänds till Läkemedelsverket, Biverkningsregistret, PB 55, 00301 Helsingfors, tel. (09) 4733 4290.

Sammandrag

Jussi Holmalahti
FaD, ledande specialforskare

Liisa Turakka
Professor, avdelningschef

Farmaceutiska avdelningen
Läkemedelsverket

Nasal dosering av läkemedel

Näsans slemhinna är en möjlig administrationsrutt för läkemedel. Traditionellt har näsans slemhinna använts för administration av lokalt verkande läkemedel, såsom vid dosering av olika vasokonstriktorer och antihistaminer. På senare tid har man konstaterat att även vissa systemiskt verkande läkemedel (bl.a. calcitonin och buserelin) kan administreras på detta sätt. Utvecklingen har lett till en kraftigt ökad forskning runt nasal dosering av läkemedel och även till nya krav på de apparater som används vid doseringen. Med de nya doseringsapparaterna borde man uppnå samma tillförlitlighet som vid dosering via mer konventionella administrationsrutten. Trots de möjligheter som näsans slemhinna erbjuder som en ny administrationsrutt för läkemedel (bl.a. proteiner och peptider), är många problem ännu olösta.

Traditionella nasalläkemedel

Traditionellt har man vid nasal dosering använt sig av läkemedel i vätskeform, som doseras ur engångs-ampuller av plast, med pipett eller direkt ur en droppflaska. För dylik administration lämpar sig preparat där stora krav inte ställs på doseringens tillförlitlighet och då problem i samband med effekt och säkerhet inte föreligger, såsom t.ex. vid behandling av snuva. En tillförlitlig dosering av läkemedel i form av näsdroppar uppnås endast hos mycket små barn, där den doserade vätskemängden täcker hela slemhinnan. Hos vuxna rinner näsdropparna ned

i svalget och försvinner snabbt. För läkemedel i vätskeform har man lyckats förbättra fördelningen på slemhinnan genom dosering via en eller flerdosbehållare som kan klämmas varvid läkemedlet avges som grova sprayduschar. Problemen med dessa preparat har varit den inexacta doseringen. Man har försökt förbättra precisionen genom att i allt större omfattning använda endosbehållare. Endosbehållarna behöver inte innehålla konserveringsmedel, då däremot flerdosbehållarna fortfarande måste innehålla sådana.

Drivgaspreparat

Med beredningar som baserar sig på drivgaser har man lyckats förbättra läkemedlets dosering jämfört med läkemedel i vätskeform. Aerosoler är de mest använda läkemedelsberedningarna vid inhalation i lungorna. På marknaden har funnits flera preparat som innehållit freon och som varit avsedda för nasal dosering. Man har inom EU frångått användningen av dessa. För inhalationspreparatens del har man börjat ersätta freonerna med andra drivgaser eller med preparat av helt annan typ, men det är för tidigt att uppskatta om motsvarande förändring sker med näspreparaten. Problemen med drivgaspreparaten är dosens höga utgångshastighet och känslan av drivgasen på slemhinnan. Trots problemen kan aerosoler med drivgas anses vara ett beaktansvärt alternativ inom framtidens produktutveckling.

Mekaniska doseringsapparater

Då man frångått freoner har produktutveckling av alternativa doseringsapparater accelererat i allt snabbare takt. På marknaden förekommer många olika doseringsapparater för dosering av såväl lösningar, suspensioner, emulsioner, salvor som geler. För mekaniska pumpar har man funnit tillämpningar även vid annan läkemedelsdosering.

De mekaniska doseringsapparaterna kan indelas i endos- och flerdosapparater. I de första flerdosapparaterna var den mekaniska pumpen fogad till en läkemedelsbehållare av glas. För det lätt steriliserade glaset har man utvecklat alternativ av plast, vilkas egenskaper är överlägsna såväl till hållbarhet som till användbarhet. Samtidigt har tätningssmedlen blivit tillförlitligare. Pumpen är den mekaniska doseringsapparatsens viktigaste del. Den fungerar enligt samma princip i samtliga de apparater som finns på marknaden. Först fylls pumpens måttbehållare med sugkraft varefter måttbehållaren doserar den rätta volymen läkemedel, som sedan pumpen frigör i det tredje skedet. Via tre egenskaper som hänför sig till pumpen kan man kontrollera tre egenskaper i doseringen: vätskans volym, aerosolens spridningsvinkel och dess droppstorlek.

Läkemedlets fysikaliska egenskaper (viskositet, ytaktivitet, tixotropi, täthet) inverkar på aerosolens beteende. Också diametern och formen på munstyckets öppning liksom behållarens volym kan inverka på ae-

rosolens egenskaper. Vid nasal dosering är den optimala aerosolens droppstorlek relativt stor, varvid man undviker att läkemedlet förs längre ned i luftvägarna.

Från de första versionerna har nasaldoseringen utvecklats på många punkter. En av de viktigaste är att man har förbättrat apparaternas bruksegenskaper genom att vid produktutvecklingen beakta olika patientgrupper. Munstyckets form kan konstrueras olika för spädbarn, barn och vuxna, enligt var grupps särdrag. Med tanke på hantering av apparaten har man kunnat beakta äldre patienter samt patienter för vilka användningen är svår. Till de nuvarande apparaterna kan även fogas dosräknare som anger mängden resterande läkemedel. Man har även lyckats påverka läkemedlets hållbarhet genom att konstruera apparater och behållare som skilda delar som sätts i brukbart skick strax innan användningen.

Doseringsapparater utan konserveringsmedel

Det har varit nödvändigt att förse de traditionella mekaniska pumpapparaterna med konserveringsmedel. För att undvika undertryck i behållaren måste den avgivna läkemedelsmängden vid doseringen ersättas med luft utifrån. I de nyaste apparaterna kan ersättningsluftens renhet säkras kemiskt eller mekaniskt.

En grupp apparater för nasal dosering som är under utveckling utgörs av endosmekanismer vilka fungerar på samma sätt som engångsinjektionssprutor. Läkemedlet förpackas i en glasampull från vilken det avges genom ett inre eller yttre tryck. Metoden möjliggör en mycket snabb och exakt dosering av läke-

medlet t.ex. i förstahjälpsituationer. Metoden kan även användas vid dosering av läkemedel med sämre hållbarhet varvid ett frystorkat pulver och lösning kan förenas strax före doseringen.

Nasal doseringens nya möjligheter

Bland de traditionella läkemedlen nämns olika hormoner som en ny grupp läkemedel för dosering via näsans slemhinna. Som exempel kan nämnas bl.a. estrogener. Ny har man studerat nasal dosering av estradiol på näsans slemhinnor som ett alternativ till peroral, perkutan eller intravaginal dosering.

Ovan har vi närmast beskrivit faktorer förknippade med nasal dosering av vätska. Liksom inom gruppen inhalationsläkemedel försöker man använda pulver även vid nasal dosering. Talrika bioteknologiska läkemedel, speciellt proteiner och peptider, har bästa hållbarhet i torr, fast form. Studier har visat att preparat i pulverform kvarstår en längre tid på *näsans slemhinna jämfört med vätskan*. Det är lättare att utveckla preparat i pulverform för nasal dosering än motsvarande inhalationspreparat, ty pulvrets partikelstorlek och därtill hörande aerodynamiska egenskaper spelar en mindre viktig roll vid nasal dosering.

Vacciner, som vanligen är injektionsvätskor eller frystorkade pulver till injektionsvätska utgör en läkemedelsgrupp som utvecklas för nasal dosering. Pulvervaccinets dosering direkt på näsans slemhinna är ett alternativ till vaccinlösningar med dålig hållbarhet. Näspreparatets fördel är även att den administreras lättare än injektioner.

Man har redan länge studerat

nasal insulinterapi som ett alternativ till subkutana injektioner. I dessa studier motsvarar insulinets farmakokinetiska profil närmast profilen vid intravenös dosering, varvid möjligheter föreligger att på detta sätt ersätta doseringen i samband med måltiderna. Doseringen förutsätter dock användning av vissa hjälpsubstans för att garantera en snabb och jämn absorption av läkemedlet.

Nasal dosering är ett område inom läkemedelsforskningen där medicin- och apparatutvecklingen går hand i hand. Apparatforskningen befinner sig i en fortsatt tillväxt vilket återspeglas i mångfalden apparater som marknadsförs. Man bör dock observera att inte ens den bästa apparat kan producera ett säkert och effektivt läkemedel av hög kvalitet av ett läkemedel som är olämpligt för nasal dosering.

Litteratur

Bommer, R.. Advances in Nasal Drug Delivery Technology. Pharm. Tech. Eur. 11;9: 26 - 33, 1999

Hinchcliffe, R. and Illum L. Intranasal insulin delivery and therapy. Adv. Drug. Deliv. Rev. 35: 199-234, 1999

Langer, R. Selected advances in drug delivery and tissue engineering. J. Contr. Rel. 62: 7-11, 1999

Studd, J. et al.. Efficacy and acceptability of intranasal 17-beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Lancet 8; 353: 1574-1578, 1999

Översättning Mona Martin