

18 06 20

LÄKEMEDEL

-

EN VÄGLEDNING OM BEGREPP OCH REGELVERK

VID OLIKA FORMER FÖR LÄKEMEDELSANVÄNDNING

OCH LÄKEMEDELSFORSKNING

1. SYFTE

Detta dokument beskriver olika former för förskrivning och användning av läkemedel vid Karolinska Universitetssjukhuset. Syftet är att i ett samlat dokument kortfattat beskriva gällande regelverk på läkemedelsområdet för att klargöra olika varianter av läkemedelsförskrivning med fokus på särskilda former för användning av läkemedel i klinik och forskning.

Lagstiftningen på läkemedelsområdet är mycket omfattande och delvis svårtolkad. I detta dokument ges endast vissa grundläggande regler. För närmare detaljer hänvisas till Läkemedelsverkets hemsida. Jurist vid FoU-staben på Karolinska Universitetssjukhuset bistår också med juridisk rådgivning i forskningsrelaterade frågor.

2. DEFINITION

Läkemedel definieras i läkemedelslagen som "Varje substans eller kombination av substanser 1. som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att förebygga eller behandla sjukdom hos människor eller djur, eller 2. som kan användas på eller tillföras människor eller djur i syfte att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller för att ställa diagnos."¹

3. FÖRSKRIVNING PÅ RECEPT²

Recept definieras som ett "underlag för expediering av läkemedel eller teknisk sprit, som utfärdats av behörig förskrivare, till enskild person".³

Behörig att förskriva läkemedel är legitimerade läkare och läkare som har särskilt förordnande att utöva yrket.³ Därtill har vissa andra yrkesgrupper inom hälso- och sjukvården begränsad förskrivningsrätt. Det gäller legitimerade tandläkare, tandläkare som har särskilt förordnande att utöva yrket, legitimerad tandhygienist samt barnmorskor och sjuksköterskor som uppfyller särskilda krav uppställda av Socialstyrelsen.

3.1 Läkemedel med särskilda restriktioner

Grundprincipen är att den fria förskrivningsrätten medför att samtliga behöriga förskrivande läkare har rätt att förskriva samtliga godkända läkemedel. Vissa specificerade läkemedel får emellertid förskrivas endast av läkare som uppfyller särskilda krav:

¹ SFS 2015:315, 2 kap. 1 §

² För mer detaljerade regler och vägledningstext hänvisas till https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/vagledning/Vagledning_HSLF_FS_2016_34_version_1_201605.pdf³

Recept kan även avse djur, men detta dokument begränsar sig helt till människor.

³ Till denna kategori hör exempelvis AT-läkare. För läkare som har särskilt förordnande gäller receptskrivningsrätten endast patienter vid tjänstestället under den tid läkaren har ett förordnande där.

- läkemedel godkända för behandling av ADHD får endast förskrivas av läkare med specialistkompetens i barn- och ungdomspsykiatri, psykiatri, rättspsykiatri, eller barn- och ungdomsneurologi med habilitering eller läkare med personlig dispens,⁴
- narkotikaklassade läkemedel godkända för behandling av opioidberoende får endast förskrivas av läkare med specialistkompetens i psykiatri eller beroendemedicin och som är verksam hos särskilt angivna vårdgivare,⁵
- läkemedel innehållande isotretinoin får endast förskrivas av läkare med specialistbehörighet i dermatologi eller efter personlig dispens⁶ och
- läkemedel innehållande mifepriston får endast förskrivas av läkare som är behörig att utföra abort.⁷

4. NÄR DET SAKNAS GODKÄNDA LÄKEMEDEL

I vissa situationer i hälso- och sjukvården uppstår behov av att använda läkemedel som inte är godkända i Sverige för den aktuella indikationen. Det finns ett antal olika vägar för att det ska vara möjligt att förskriva sådana läkemedel. Regelverket på detta område är komplicerat och förändras över tid, varför den information som följer nedan i förekommande fall bör kontrolleras med Läkemedelsverkets (LV) hemsida.

4.1 OFF LABEL-FÖRSKRIVNING

Ansökan om godkännande av ett läkemedel hos LV medför att det ansökande företaget beviljas ett marknadsföringstillstånd för en viss indikation. Detta kan baseras på att det finns dokumentation av risk-nytta och säkerhetsdata endast för denna indikation, men det kan också bero på att företaget av olika skäl valt att begränsa den indikation som man söker godkännande för av kommersiella skäl.

Med "off-label" förskrivning menas en användning av ett godkänt läkemedel som i någon mening avviker från den godkända produktresumén.⁸ Det kan gälla till exempel avvikande *indikation* eller *dos*⁹ eller *administrationssätt*. Det kan också gälla avvikande åldersgrupp. En vanlig situation är förskrivning av läkemedel till barn där dokumentationen för godkännande av preparatet endast baseras på vuxna patienter. Situationen med off-label kan också uppstå i samband med generiskt utbyte då det generiska preparatet inte alltid har samma indikationer som det godkända originalpreparatet

Off-label förskrivning är inte reglerat i läkemedelslagstiftningen utan anses rymmas inom den *fria förskrivningsrätten*. Det betyder att det sker på den förskrivande läkarens exklusiva ansvar och att det sker utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet.

Det är av stor vikt att förskrivande läkare vid en off-label förskrivning beaktar att evidens- och säkerhetsläget i vissa fall kan vara begränsat för annan indikation än den som företaget fått

⁴ [LVFS 2008:11](#)

⁵ [LVFS 2015:36](#)

⁶ [LVFS 2013:9](#)

⁷ [LVFS 1992:4](#)

⁸ <http://termbank.socialstyrelsen.se/showterm.php?ftid=793>

⁹ Vid förskrivning av läkemedel med en dosering som är högre än rekommenderad dos för angivet ändamål ska ordet "obs" anges på receptet.

godkännande för. Det innebär också att läkaren bör ha en skärpt uppmärksamhet när det gäller identifikation och rapportering av biverkningar.

4.2 LICENSFÖRSKRIVNING

Med licens avses ett tillstånd att sälja ett läkemedel som inte är godkänt för försäljning i Sverige, till exempel av en produkt som är godkänd i annat EU-land för samma indikation eller som avregistrerats i Sverige på grund av låg försäljning.

Genom licensförskrivning kan patienter erbjudas läkemedel som inte är godkända i Sverige. En licens kan vara enskild eller generell. Med *enskild licens* avses en licens som tillgodoser behandlingsbehovet för en enskild namngiven patient. Med *generell licens* avses en licens som tillgodoser behovet av licensläkemedel till flera patienter på en klinik eller annan likvärdig inrättning. Sådan föreskrivning sker endast genom rekvisition till kliniken ifråga och kan inte förskrivas via apotek.

Det får inte användas i forskningssyfte eller som en del i någon annan form av systematisk utvärdering av läkemedel. Eftersom licensen är ett försäljningstillstånd så görs ansökan till LV av apoteket men det ska baseras på en motivering från förskrivande läkare som beskriver patientens behov av läkemedlet ifråga. Förskrivaren måste förtydliga anledningen till önskemålet och varför behovet inte anses kunna täckas med ett godkänt läkemedel eller genom andra tillgängliga produkter.

Läkemedelsverket bedömer ändamålsenligheten i ansökan utifrån produktens effekt och säkerhet vid den sökta indikationen. Ärendet avgörs vanligen inom sju dagar.

4.3 EXTEMPORELÄKEMEDEL

Med extemporeläkemedel menas en produkt som tillverkas av ett apotek specifikt för en enskild patient. Produkten kan beskrivas som ett individanpassat läkemedel. Det kan vara på grund av att lämplig styrka eller beredningsform saknas eller läkemedel vars hållbarhet är så kort att de måste färdigställas i direkt anslutning till administrationen av läkemedlet.

Det är viktigt att extemporeläkemedel inte innefattar produkter som består av celler eller vävnader eller vävnadstekniska produkter. Sådana produkter är avancerade terapiläkemedel som vid ickerutinmässig beredning för enskild patient regleras under sjukhusundantaget (se avsnitt 4.6).

Om ett apotek tillverkar stora volymer (> 1 000 förpackningar/år) av en produkt så betecknas detta som *lagerberedning*. En sådan tillverkning förutsätter en *rikslicens* från Läkemedelsverket.

Om syftet är att systematiskt utvärdera effekten av ett extemporeläkemedel eller en lagerberedning ska en klinisk läkemedelsprövning genomföras (se p. 4.4).

4.4 KLINISK LÄKEMEDELSPRÖVNING

En klinisk läkemedelsprövning definieras som en "undersökning som utförs på människor för att fastställa eller bekräfta de kliniska, farmakologiska eller farmakodynamiska effekterna av ett eller flera prövningsläkemedel, att identifiera biverkningar av ett eller flera prövningsläkemedel eller att studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera prövningsläkemedel, i syfte att säkerställa dessa läkemedels säkerhet eller effekt."¹⁰

Detta betyder bland annat att om man vill genomföra en klinisk studie, där läkemedel ingår, så behövs ett tillstånd från LV innan studien påbörjas. Det kan behövas även om redan godkända läkemedel används, till exempel:

- om en ny indikation ska studeras,
- om produkten studeras på en annan patientgrupp än som studerats tidigare,
- om doseringen är lägre eller högre än den som studerats tidigare eller • om ett annorlunda användningssätt eller en ny beredningsform används.

Endast icke-interventionsstudier (observationsstudier) får genomföras utan tillstånd från LV. Till hjälp för kliniska forskare när det gäller att avgöra om en tilltänkt studie är en klinisk läkemedelsstudie eller en icke-interventionsstudie finns en särskild checklista framtagen av LV.¹¹ Observationsstudier får ej vara studier som är randomiserade eller har procedurer som är förutbestämda.

4.5 COMPASSIONATE USE PROGRAMME

Compassionate use programme (CUP) bygger på en tvingande EU-förordning (726/2004) där syftet är att möjliggöra för patienter att av humanitära skäl få tillgång till läkemedel under utveckling inom EU. Programmet riktar sig till patienter med en kronisk eller allvarligt försvagande sjukdom, eller patienter vars sjukdom anses vara livshotande och som inte kan behandlas på ett tillfredsställande sätt med godkänt läkemedel. Det är tillverkaren som ansöker hos Läkemedelsverket om att läkemedlet upptas inom detta program. Det är också tillverkaren som ska tillhandahålla preparatet utan kostnad till dess att produkten finns tillgänglig för försäljning i Sverige. Ett godkännande förutsätter att det finns en tillfredsställande dokumentation om läkemedlets effekt och säkerhet, där nyttan i förhållande till riskerna bedöms som övervägande positiv. Det finns för närvarande en handfull läkemedel på den svenska CUP-listan.

Läkare som önskar inkludera en patient i ett program, som även ska följa medverkande patienters säkerhet, gör detta genom en skriftlig förfrågan direkt till företaget om medverkan ryms inom beviljat tillstånd.

¹⁰ LVFS 2011:19

¹¹ https://lakemedelsverket.se/upload/foretag/humanlakemedel/klinisk-provning/Är_din_läkemedelsstudie_en_klinisk_prövning_2015-09-25.pdf ¹³ LVFS 2011:3

4.6 SJUKHUSUNDANTAGET (ENDAST FÖR AVANCERADE TERAPILÄKEMEDEL, ATMP).

Med begreppet "sjukhusundantaget" avses möjligheten att, efter godkännande av Läkemedelsverket, tillverka och använda avancerade terapiläkemedel, även om dessa inte har prövats eller godkänts inom EU.¹³ Avancerade terapier ska i största mån testas i läkemedelsprövning i likhet med andra läkemedel.

I begreppet avancerade terapiläkemedel innefattas:

- läkemedel för *genterapi*¹²,
- läkemedel för *somatisk cellterapi*¹³ och
- *vävnadstekniska produkter*

kombinerade eller ej med medicin-tekniska produkter.

Cellerna eller vävnaderna ska ha genomgått omfattande bearbetning eller avses att användas ickehomologt (på ett sätt som skiljer sig från cellernas ursprungliga funktion och lokalisering) eller vid indikationer som avviker från den biologiska produktens ursprungliga funktion.

Sjukhusundantaget gäller specialanpassade produkter som beretts på ett icke rutinmässigt sätt för en enskild patient under en läkares exklusiva ansvar. Ämnar man använda en terapi som är godkänd enligt sjukhusundantaget på en annan patientgrupp (indikation) krävs ett nytt sjukhusundantagstillstånd. Om syftet är systematisk utvärdering av ett sådant läkemedels effekt krävs tillstånd för klinisk läkemedelsprövning från LV samt godkännande av etikprövningsnämnd.

Exempel på avancerade terapiläkemedel:

- dendritiska celler för cancerbehandling (immunaktivering av antigenpresenterande celler)
- kondrocytimplantat för behandling av broskskador
- autologa celler för att reparera kardiovaskulär vävnad
- odlade autologa T-lymfocyter för cancerbehandling
- genvektor för behandling av enzymdefekt (lipas)
- adenovirusvektorer för cancerbehandling
- mesenkymala stromaceller för behandling av vävnadsavstötning (GvHD)

¹² a) vars aktiva substans innehåller eller består av rekombinant nukleinsyra som administreras till människor för att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en gensekvens, b) vars terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till dess rekombinanta nukleinsyresekvens eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

¹³ a) som innehåller eller består av celler eller vävnader som har utsatts för så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren, b) som tillhandahålls med uppgift om att det har förmåga att, eller administreras till människor för att behandla, förebygga eller diagnosticera sjukdom genom att dess celler eller vävnader har en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.

Användning av avancerade terapiläkemedel under sjukhusundantaget ska bygga på en risk-nytta värdering men till skillnad från en klinisk läkemedelsprövning så ligger ansvaret för denna värdering hos läkaren och verksamhetschefen i samråd med den enskilda patienten.

Klassificeringen av avancerad cell- och genterapi är komplex och det finns inför klassificering, dvs innan man söker sjukhusundantag alt. tillstånd för klinisk prövning, möjlighet att kontakta Läkemedelsverket för rådgivning. Vid Karolinska Universitetssjukhuset finns också Karolinska Centrum för Cellterapi (KCC) som en resurs vid planering av nya behandlingar med avancerade terapiläkemedel. Ingen cellterapibehandling (inkluderande både forskning och vård) får genomföras utan yttrande från Karolinska Centrum för Cellterapi.

5. VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL OCH NATURLÄKEMEDEL

Som läkemedel räknas också växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. Läkemedelslagen ställer krav på att också ett sådant läkemedel ska:

- vara av god kvalitet,
- vara verksamt för sitt ändamål,
- inte ha skadeverkningar som står i missförhållande till avsedd effekt vid normal användning.

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket har utfärdat råd för vägledning till om hur legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal bör förhålla sig till användning av växtbaserade läkemedel inom vården. Dessa råd är infogade under respektive avsnitt nedan.

5.1 Växtbaserade läkemedel

Med växtbaserat läkemedel avses läkemedel som innehåller uteslutande växtbaserade material (t. ex. torkade växtdelar) och/eller växtbaserade beredningar (t. ex. växtextrakt) som verksamma beståndsdelar.¹⁴ I Sverige finns för närvarande ett 70-tal växtbaserade läkemedel, varav ett 30-tal godkända väletablerade eller nya växtbaserade läkemedel och ett knappt 40-tal registrerade traditionella växtbaserade läkemedel. Den huvudsakliga skillnaden mellan dessa grupper är kraven på styrkt effekt.

5.1.1 Väletablerat växtbaserat läkemedel (VBL)

Med ett väletablerat växtbaserat läkemedel avses ett växtbaserat läkemedel för vilket det krävs att den aktiva substansen haft en omfattande medicinsk användning och varit godkänd som läkemedel i något EU-land under minst 10 år, samt att tillräckliga och samstämmiga data publicerats som visar att substansen har erkänd klinisk effekt och godtagbar säkerhet. I begreppet ”erkänd klinisk effekt” innefattas normalt att det finns bibliografiska resultat från minst en klinisk studie av god kvalitet som bekräftar substansens effekt. VBL är vanligen receptfria men kan i vissa fall vara receptbelagda. Sådana läkemedel måste vara godkända av LV.

Legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal kan, inom ramen för sin yrkeskompetens, informera om, rekommendera eller ordinera dessa preparat i likhet med konventionella läkemedel. I några fall är preparaten dessutom receptbelagda och kräver följaktligen förskrivning av läkare.

¹⁴ [LVFS 2006:11](#)

5.1.2 Nytt växtbaserat läkemedel

Ett nytt växtbaserat läkemedel ska kunna uppvisa preklinisk och klinisk dokumentation som så långt som möjligt säkerställer att produkten är säker och effektiv på samma sätt som vanliga läkemedel. Det är synnerligen ovanligt att nya växtbaserade läkemedel godkänns på detta sätt i Sverige.

Legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal kan, inom ramen för sin yrkeskompetens, informera om, rekommendera eller ordinera dessa preparat i likhet med konventionella läkemedel.

5.1.3 Traditionella växtbaserade läkemedel (TVBL)

Med traditionellt växtbaserat läkemedel avses växtbaserat läkemedel som uppfyller följande kriterier:¹⁵

- a) De har endast indikationer som är lämpliga för traditionella växtbaserade läkemedel, vars sammansättning och ändamål är avsedda och utformade för att endast användas utan läkares överinseende av diagnos eller ordination eller övervakning av behandlingen.
- b) De får endast tillföras i viss styrka och dosering.
- c) De är avsedda för intag genom munnen, utvärtes bruk och/eller inhalation.
- d) De, eller motsvarande produkter, har haft traditionell medicinsk användning under en period av minst 30 år, varav minst 15 år inom EU.
- e) Det är styrkt att de inte är skadliga, när de används på angivet sätt, och deras farmakologiska verkningar eller effekt förefaller rimliga på grundval av långvarig användning och erfarenhet.

Dokumentationen som ligger bakom deras registrering är således huvudsakligen baserad på uppgifter om deras långvariga medicinska användning inom EU, utan krav på särskilda kliniska studier. TVBL-preparat kan inte receptbeläggas och de får försälgas i fri handel. TVBL måste vara registrerade hos LV.

Legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal bör inta en mer restriktiv hållning mot TVBL. Legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal kan informera om traditionella växtbaserade naturläkemedel till patient, men bör, på grund av det mycket begränsade vetenskapliga underlaget, avstå från direkt rekommendation eller ordination av preparaten, då detta kan komma att stå i strid med vetenskap och beprövad erfarenhet.

5.2 Naturläkemedel (NLM)

Med naturläkemedel förstås läkemedel där aktiva beståndsdelar har ett naturligt ursprung men som inte är växtbaserade. De ska inte vara alltför bearbetade och utgör en djurdel, bakteriekultur, mineral, salt eller saltlösning. Det kan exempelvis vara fiskolja, mjölksyraproducerande bakterier och salter. Naturläkemedel får endast utgöra produkter lämpliga för egenvård i enlighet med väl beprövad inhemsk tradition eller tradition i länder som med avseende på läkemedelsanvändning står

¹⁵ [LVFS 2012:16](#)

Sverige nära.¹⁶ Dessa preparat finns kvar i Sverige inom det gamla regelverket för naturläkemedel och omfattas också av läkemedelslagens bestämmelser.

Legitimerade läkare kan förskriva eller rekommendera naturläkemedel som godkänts av LV. Det bör observeras att endast en handfull naturläkemedel har sådant godkännande i Sverige. Legitimerade sjuksköterskor, apotekare och receptarier kan inom ramen för sin yrkeskompetens rekommendera en patient/kund att använda ett naturläkemedel i egenvårdssyfte. De nämnda yrkeskategorierna ska, beträffande naturläkemedel, beakta vetenskap och beprövad erfarenhet och samråda med patienten i varje enskilt fall på samma sätt som när det gäller förskrivning/rekommendation av andra receptfria läkemedel. Utgångspunkten bör vara att sträva efter att hitta den behandling som är lämpligast för den enskilda patienten. Särskild omsorg bör läggas vid bedömningen om det över huvud taget är lämpligt att patienten/kunden rekommenderas läkemedelsbehandling inom egenvården. Förskrivning/rekommendation av naturläkemedel bör journalföras på samma sätt som andra läkemedel.

6 ÖVRIGA NATURPRODUKTER

Det finns också ett stort antal naturprodukter som inte tillhör kategorierna växtbaserade läkemedel eller naturläkemedel men som ändå har vissa likheter med dessa.

6.1 Kosttillskott

Kosttillskott räknas som livsmedel och är avsedda att komplettera en normal kost. Dessa kan bestå av vitaminer, mineraler eller andra ämnen såsom örter, aminosyror, essentiella fettsyror eller fibrer. Påståenden om förebyggande eller botande effekt vid sjukdom måste grundas på särskilda godkännanden från LV.

6.2 Homeopatiska läkemedel

Substanser i denna grupp av läkemedel kan komma från mineral-, växt- eller djurriket. Homeopatiska läkemedel måste vara registrerad hos LV för försäljning i Sverige. En sådan registrering innefattar inte någon effektbedömning och det finns heller inte några naturvetenskapliga studier som visar att användning av homeopatiska läkemedel är utan biverkningar. Produkterna får inte anges ha ett visst medicinskt användningsområde.

Läkemedelsverket avråder gravida, ammande och barn under 8 år från att använda homeopatiska läkemedel. Läkemedelsverket avråder även från att utan uppehåll inta homeopatiska läkemedel under längre perioder.

6.3 Antroposofiska medel

Dessa medel får försäljas tills vidare (längst till och med 2021-06-30) på dispens genom särskilt regeringsbeslut utanför den övriga läkemedelslagstiftningen. För fortsatt godkännande krävs ett normalt ansökningsförfarande av registrering som konventionella läkemedel.

¹⁶ [LVFS 2006:11](#)