

Hantering av Turbuhaler® efter användning

Miljö och säkerhet

Catarina Hortlund

Luleå tekniska universitet

Hälsovetenskapliga utbildningar
Receptarieprogrammet
Institutionen för Hälsovetenskap
Avdelningen för Medicinsk vetenskap

Luleå Tekniska Universitet
Institutionen för Hälsovetenskap
Examensarbete 10 p, HRP021, vt 2005
Handledare: Anders Ekedahl Dr Med Sci,
Forskning och Utveckling, Apoteket AB
Bitr. handledare: Doc. Staffan Castensson
Läkemedelsenheten, Apoteket AB

Av: Catarina Hortlund
Receptarieprogrammet

Hantering av Turbuhaler[®] efter användning – miljö och säkerhet

Handling of Turbuhaler[®] after disposal – environment and safety

Innehållsförteckning

Sammanfattning	3
Introduktion	4
Bakgrund	4
Läkemedlens spridning i miljön	5
Hantering av läkemedelsavfall	5
Regeringsuppdraget	6
Information, märkning och bipacksedlar	7
Glukokortikosteroider och miljö	8
Syfte	9
Material och metoder	9
Leverantörernas information om kassation via bifogad bipacksedel	9
Apotekspersonalens information om kassation	10
Insamling och vägning av kasserade Turbuhaler [®]	11
Resultat	11
Bipacksedelinformation	11
Intervjufrågor till apotekspersonal	14
Kvarvarande innehåll i kasserade Turbuhaler [®]	15
Diskussion	16
Slutsats	21
Tackord	22
Referenser	23

Sammanfattning

Läkemedel är substanser som framställs för att påverka levande organismer. De är biologiskt aktiva och sprids i miljön i oförändrad form eller som metaboliter. Läkemedlen är ofta anpassade för att motstå biologisk nedbrytning vilket innebär att de kan finnas kvar i miljön under lång tid. De godkända läkemedelssubstanser som finns i Sverige idag har bristfälliga data om dess påverkan på miljön vilket innebär att försiktighet bör iakttas vid hantering och kassation av läkemedel. Överladdade beredningsformer varav ett exempel är Turbuhaler[®] (pulverinhalatorer) innehåller betydande restmängder av aktivt läkemedel även efter att alla deklarerade doser har förbrukats. Denna beredningsform är vanlig och innebär en miljö- och säkerhetsrisk. I denna studie har Turbuhaler[®] innehållande budesonid som aktiv substans undersökts närmare med avseende på hantering efter användningen eftersom steroiden är potent och därför kan utöva en möjlig påverkan på miljön och dess organismer. Syftet med detta arbete var att studera miljömässiga konsekvenser av de instruktioner som finns och förmedlas i dagsläget för Turbuhaler[®]. Studien genomfördes genom granskning av bipacksedelsinformation för godkända beredningsformer med avseende på miljö- och kassation. Granskning av de informationskällor som apotekspersonalen har tillgång till gjordes i samma avseende, FASS och MOD-bild (muntlig omsorg i dialog). Intervjuer i form av en pilotstudie med apotekspersonal där frågorna berörde hur personalen informerar kund/patient om hur Turbuhaler[®] ska hanteras vid kassation och hur kunskapen om det kvarvarande innehållet såg ut hos personalen. En stickprovsundersökning gjordes dessutom för att mäta mängden kvarvarande läkemedelsinnehåll i kasserade Turbuhaler[®]. Studien visar att informationen om hantering efter användning är bristfällig från tillverkare/leverantörer, att kunskapen hos apotekets personal behöver förbättras och att Turbuhaler[®] innehåller betydande mängder av läkemedel när de kasseras. Restmängder motsvarande 275, 120 respektive 180 doser för stickprovsmätningen där ett medelvärde kunde beräknas innebär att större mängder läkemedelsrester finns kvar i inhalatorn efter att läkemedlet kasserats.

Introduktion

Bakgrund

Läkemedel är en av få kemikaliegrupper som avsiktligt framställs för att vara biologiskt aktiva, de framställs för att ha effekt på levande celler och organismer (1). I Sverige är mer än 1200 aktiva läkemedelssubstanser godkända men det finns endast sporadiska data om utsöndring, elimination i reningsverk, persistens (hållbarhet i naturen), bioackumulation och riskvärdering för högst 10% (1). Kunskaperna om läkemedel i miljön är därmed mycket bristfällig. Försiktighet bör därför iaktas vid hantering och kassation av läkemedel.

Överladdade beredningsformer innebär att betydande mängd aktivt läkemedel finns kvar i förpackningen efter att läkemedlet anses som förbrukat och kasseras. Överladdningen av beredningar görs för att säkerställa doseringsnoggrannhet under behandlingstiden. Exempel på olika former av överladdade beredningar är pulverinhalatorer (Turbuhaler[®]), trans-dermala plåster, ögondroppar i fleranvändningsförpackning (ögondroppsfaskor). Denna typ av farmaceutiska beredningar är vanliga och man kan anta att de utgör både en miljöbelastning och en säkerhetsrisk.

För att doseringsnoggrannheten skall kunna garanteras under hela användningstiden är läkemedelsmängden i Turbuhaler[®] större än den mängd som går åt. Det finns därför en avsevärd mängd aktivt läkemedel kvar även i de inhalatorer där alla deklarerade doser har använts. I genomsnitt hade endast en tredjedel av det deklarerade antalet doser använts i de pulverinhalatorer som lämnades tillbaka (2). I genomsnitt var alltså 66 % av det ursprungliga antalet deklarerade doser ej använda. Men, även om alla deklarerade doser i en Turbuhaler[®] förbrukats, innehåller denna fortfarande betydande mängd läkemedel. Tubuhaler[®] innehåller därmed vid kassation stora mängder aktivt läkemedel vilket måste tas i beaktande ur miljösynpunkt och av säkerhetsskäl.

Framtidens läkemedel måste vara biologiskt degraderbara och inte tillåtas ackumuleras i miljön, vare sig i levande organismer eller olika vattenmedia. Att acceptera utsläpp av

biologiskt aktiva läkemedel eller läkemedelsrester är inte förenligt med långsiktig hållbarhet (1). I Läkemedelsverkets rapport ”Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter” föreslås att förpackningar med betydande mängd läkemedelsrest bör hanteras som läkemedelsavfall i stället för som förpackningar avsedda för återvinning. För att förbättra förutsättningarna för detta kan informationen utökas till användare om att förpackningar som innehåller läkemedelsrester efter tömning skall hanteras som läkemedelsavfall (3). Turbuhaler[®] med budesonid som aktiv substans kommer att undersökas i detta arbete eftersom steroiden är potent och kan utöva en möjlig påverkan på miljön och dess organismer.

Läkemedlens spridning i miljön

Av de humanläkemedel som säljs går ca 90 % till hushåll och ca 10 % till vårdinrättningar (1). Den huvudsakliga spridningen av läkemedelsflödet sker genom att läkemedelssubstanserna eller deras nedbrytningsprodukter utsöndras med urin eller fekalier och via avloppssystem och reningsverk når ut i vattendragen. Läkemedelsrester kan dessutom nå markmiljön via spridning av slam från reningsverk (3). Andra spridningsvägar är via hushållssopor eller att läkemedel spolats ned i toaletten. Läkemedelsbranschen står för en mycket begränsad del av utsläppen eftersom de har etablerade miljöprogram som kontrollerar hanteringen av kemikalier och utsläpp av aktiva substanser från produktionen (4).

Hantering av läkemedelsavfall

Rutiner finns för kassation av överblivna läkemedel. Apoteken tar emot utgångna och överblivna läkemedel från allmänheten (öppenvården). Slutenvården har i regel rutiner som innebär att överblivna läkemedel återlämnas till apoteket, detsamma gäller för veterinärmottagningar (3). Undersökningar visar att omkring 900 ton läkemedel inklusive förpackningar årligen lämnas tillbaka till apoteken och transporteras till någon av landets fyra förbränningsanläggningar (5). Vanligaste orsakerna till återlämnande är ordinationsändringar, att läkemedlet blivit för gammalt eller att patienten har avlidit. En studie över återlämnade läkemedel som genomfördes i Skåne 1999 på samtliga ca 100 apotek visade att drygt 4 % av de läkemedel som sålts, räknat som definierade dygnsdoser (DDD) lämnades tillbaka till apoteket (6). Undersökningar gjorda av Apoteket AB visar att minst 90 % av sålda läkemedel också används (3).

Läkemedel och hushållsavfall bränns tillsammans i förbränningsugnarna vid landets förbränningsanläggningar, vilket kan väcka en tanke om varför ska läkemedel sorteras ut separat till apoteken om de ändå bränns som vanliga sopor? Det har betydelse eftersom det inte kan garanteras att samhällets kontroll före förbränningen är tillräckligt säker. Går läkemedelsavfallet med hushållssoporna så finns det möjlighet till läckage genom hela kedjan. Blöta sopor i hemmen, i sopbilar, på soptippar, på transporten till förbränning och i förbränningsanläggningarnas bunkrar där hushållssopor lagras. Läkemedelsavfall lagras inte utan tippas direkt i tråget som matar in till förbränningsanläggningen. Läkemedel i hushållssopor medför en risk för okontrollerat läckage till omgivningen och oönskad spridning genom djur och människor (7). Vid förbränning försvinner den potentiella risken för miljöpåverkan eftersom den biologiska aktiviteten hos läkemedelssubstansen försvinner, sammansättningen på askan påverkas sannolikt inte (3). Miljöpåverkan är därför knuten till de substanser som hamnar i avloppet och i deponerade hushållssopor och den vidare spridningen från dessa källor.

Regeringsuppdraget

I december 2002 fick Läkemedelsverket i uppdrag från regeringen att utreda miljöpåverkan från läkemedel inklusive förpackningar. I uppdraget ingick att göra en riskbedömning för miljöpåverkan utifrån förekomst i miljön relaterat till aktuell försäljningsvolym. Förslag skulle lämnas till åtgärder för att minska miljöpåverkan av läkemedel både nationellt och inom EU (8). I en proposition från regeringen lagd under våren 2001, Kemikaliestrategi för Giftfri miljö (proposition 2000/01:65), som antagits av riksdagen anges bland annat att senast år 2010 skall finnas uppgifter om egenskaper hos alla avsiktligt framställda eller utvunna kemiska ämnen som hanteras på marknaden. Detta gäller både nya och redan existerande ämnen (8).

I läkemedelsverkets rapport från 2004 gjordes ett urval av relevanta aktiva läkemedelssubstanser. Aktiva substanser som både detekterats i miljön och återfanns bland de 100 mest sålda substanserna valdes ut för miljöriskbedömning. Efter prioritering blev 30 aktiva substanser föremål för miljöriskbedömning (3). Budesonid finns inte bland de 30 utvalda substanserna men vid jämförelser av listan över de 100 mest sålda humanläkemedelssubstanserna med de av läkemedelsföretagens insända data rörande

bionedbrytning och ekotoxicitet finns budesonid med som intressant att gå vidare med. Budesonid har även data som tyder på potential att bioackumulera (3). Substanser som löper störst risk att utöva miljöpåverkan är de som används av ett stort antal personer och samtidigt är mycket biologiskt potenta.

Astmainhalatorer är förpackningar som är mycket tekniskt avancerade och därför befinner sig i gränslandet mellan att vara förpackning för ett läkemedel och att vara medicinsk-teknisk apparatur. Alla ”tömda” förpackningar innehåller ett större eller mindre mått av kvarvarande produktrester, dessa läkemedelsrester innebär givetvis en potentiell risk för hälsan hos personer som hanterar de tömda förpackningarna liksom för omgivande miljö (3). I FASS 2005 finns skrivet att läkemedelsförpackningar av ogenomskinligt material, inräknat pulverinhalatorer, som innehållit läkemedelssubstanser återlämnas till apotek.

Information, märkning och bipacksedlar

Varje läkemedel som är godkänt för försäljning i Sverige har en till godkännandet tillhörande produktresumé och bipacksedel. Läkemedelsverket godkänner informationen och dokumenten finns tillgängliga på Läkemedelsverkets webbplats, www.mpa.se. Bipacksedlarna innehåller information till patienten om hur läkemedlet verkar och hur det ska användas. Stora skillnader i hur bipacksedelsinformationen tas emot av användaren finns. Det har visats att nästan 20 % av patienterna har missat bipacksedeln helt och att ungefär 60 % av de som kommer ihåg att de har fått en bipacksedel säger att de har läst hela eller delar av bipacksedeln (9).

Enligt EU:s direktiv ska bipacksedel ingå i läkemedelsförpackningen om inte all information som krävs enligt direktivet framgår av yttre förpackning eller behållaren. Bipacksedeln ska utformas i överensstämmelse med sammanfattningen av produktens egenskaper men det ställs inga specifika krav på miljöinformation. Varningar ska anges om det avser av hälsoskäl påkallade varningar, fullständig information om aktiva substanser, hjälpämnen, läkemedelsform, mängd per viktenhet eller antal doser. Direktiven anger ur miljösynpunkt ett nytt krav att uppgift om särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel samt en anvisning till befintliga insamlingssystem av intresse (3).

EU-kommissionen underkände under våren 2004 ett förslag om miljöklassificering av läkemedel vilket troligen berodde på att miljöeffekter inte är något som ska vägas in vid godkännandet av ett läkemedel, även om en miljöriskbedömning görs. Av den anledningen är det inte heller möjligt att lagstifta om miljöklassificering i Sverige eftersom det skulle betraktas som ett handelshinder enligt EU-lagstiftningen (7).

Glukokortikosteroider och miljö

Glukokortikosteroider har omfattande effekter på kolhydrat-, protein- och fettmetabolismen samt påverkar funktionen hos hjärta, kärl, skelettmuskulatur, centrala nervsystemet och många andra vävnader. De påverkar vävnadernas känslighet för andra hormoner samt har antiinflammatoriska effekter. När glukokortikosteroider används i kroniskt höga doser kan systemiska effekter som hyperkortisolism och binjuresuppression uppkomma. Cushings syndrom som uppkommer på grund av för stor mängd glukokortikosteroider innebär kraftig proteinnedbrytning, med följd att hud och subkutan vävnad blir förtunnad och muskulaturen dåligt utvecklad. Proteinnedbrytningen leder till hyperglukemi vilket kan leda till insulinberoende diabetes Typ 2 (10). Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar, men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderade doseringar (4).

Budesonid är en syntetisk glukokortikosteroid med kraftig antiinflammatorisk effekt. Vid inhalation absorberas budesonid snabbt. Budesonid genomgår en omfattande första-passagemetabolism i levern (ca 90 %) och metaboliterna som bildas har låg glukokortikosteroid aktivitet. Aktiviteten för huvudmetaboliterna är mindre än 1 % av den för budesonid (4).

Trots en mycket stor användning är uppgifter om kortikosteroider och möjliga miljöeffekter mycket knapphändiga. För de flesta läkemedel inklusive steroiderna, med undantag för östrogener och androgener, är det stora problemet att man inte vet vilka effekter som ska studeras för att avgöra om de påverkar organismer i miljön (8). Vid Spenshults reumatikersjukhus pågår ett projekt som sponsras ekonomiskt av Apoteket och Läkemedelsindustriföreningen (Lif). Projektet innebär att bland annat prover på avloppsvattnet tas och analyseras. Redan befintliga analysmetoder används och nya skapas. Försök att ta fram analysmetoder för östrogener och kortikosteroider är på gång (7). Steroider

tillhör läkemedel som är fettlösliga och stabila vilket innebär en större risk för bioackumulation.

De preliminära ekotoxicitets-, bionedbrytnings- och bioackumuleringsomdömen som finns för budesonid är att det är giftigt för vattenlevande organismer (något EC_{50} värde > 1 mg/L men < 10 mg/L finns) och att det ej är lättnedbrytbart (något värde som kan tolkas som ej lättnedbrytbart finns) och att det har potential för bioackumulering utifrån $\log K_{ow}$ eller BCF. EC_{50} är ett ämnes effektiva genomsnittskoncentration, den dos där 50 % av de utsatta individerna påverkas av ämnet. BCF är biokoncentrationsfaktorn. $\log K_{ow}$ är biokoncentrationen uttryckt i förhållande till fettinnehållet för ämnen med hög fettupptagningsförmåga (3).

Toxicitet innebär att oönskade biologiska effekter orsakas av ett ämne i en eller flera typer av organismer. Den påverkan som ett ämne kan utöva på miljön kan delas in i akut och kronisk påverkan. Akut giftighet uppträder vanligtvis i anslutning till en engångsexponering ofta i hög dos eller koncentration av ett ämne och har oftast dödlig utgång. Kronisk giftighet innebär oönskade effekter som uppträder vid långvarig exponering för en låg dos eller koncentration av ett ämne. Effekten av kronisk giftighet kan också innebära döden som följd men innebär vanligen subletala effekter som störd fortplantning eller utveckling för organismen (3). Artskillnader påverkar också hur ett ämne påverkar organismen.

Syfte

Syftet med detta arbete är att undersöka vilken information kunden/patienten får av tillverkaren om hur Turbuhaler[®] skall hanteras efter användning via informationen i bifogad bipacksedelstext. Att undersöka vilken information som apotekspersonalen ger till kund/patient om återlämnande efter användning. Samt att studera vilka miljömässiga konsekvenser som följer av de instruktioner som finns och förmedlas i dagsläget.

Material och metoder

Leverantörernas information om kassation via bifogad bipacksedel

Bipacksedlar för de Turbuhaler[®] som finns på marknaden innehållande inhalationssteroiden budesonid, original och parallellimporterade, ses över med avseende på information om hantering av läkemedlet/förpackningen när denna skall kasseras. Leverantörerna av Turbuhaler[®] kontaktas per telefon för begäran om texter på bipacksedlar för de Turbuhaler[®] som de levererar till apoteket. För att se vilka leverantörer som är aktuella på marknaden används ATS-systemet (apotekets terminalsystem) som finns i apotekets datorer. På apoteket finns även läkemedelsinformationen i MOD-bilden (muntlig omsorg i dialog) som undersöks med avseende på information om kassation, även FASS produktresuméer undersöks i samma syfte.

De Turbuhaler[®] som var aktuella för undersökningen var följande:

Pulmicort[®] Turbuhaler[®] inhalationspulver

Verksamt ämne budesonid, finns i tre olika styrkor: 100 mikrogram/dos, 200 mikrogram/dos och 400 mikrogram/dos

Pulmicort innehåller inga andra ämnen än det verksamma ämnet.

Varje inhalator innehåller 200 doser eller 2x100 doser.

Symbicort[®] Turbuhaler[®] inhalationspulver

Verksamma ämnen: budesonid 160 mikrogram/dos och formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/dos

Övriga innehållsämnen: laktosmonohydrat 730 mikrogram/dos

Varje inhalator innehåller 120 doser.

Symbicort[®] mite Turbuhaler[®] inhalationspulver

Verksamma ämnen: budesonid 80 mikrogram/dos och formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/dos

Övriga innehållsämnen: laktosmonohydrat 810 mikrogram/dos

Varje inhalator innehåller 120 doser.

Symbicort[®] forte Turbuhaler[®] inhalationspulver

Verksamma ämnen: budesonid 320 mikrogram/dos och formoterolfumaratdihydrat 9 mikrogram/dos

Övriga innehållsämnen: laktosmonohydrat 491 mikrogram/dos

Varje inhalator innehåller 60 doser

Apotekspersonalens information om kassation

En pilotstudie genomförs där personalen på ett mindre och ett större apotek kommer att intervjuas om Turbuhaler[®].

Två huvudfrågor ställdes till personalen: 1) hur informerar du kunden/patienten vid utlämnandet av Turbuhaler[®] om de läkemedelsrester som finns kvar och bör destrueras efter att alla deklarerade doser har använts, 2) är du insatt i vilka mängder av läkemedlet som finns kvar i Turbuhaler[®] efter att den enligt den röda markeringen klassats som tömd. Utöver dessa noterades om personen var tekniker, receptarie eller apotekare.

Insamling och vägning av kasserade Turbuhaler[®]

Ett antal kasserade Turbuhaler[®] kommer dessutom att samlas in, öppnas, och innehållet vägas för att sedan kunna beräkna hur många doser som finns kvar i pulverinhalatorn. En stickprovsundersökning görs på ungefär 10 Turbuhaler[®].

En analysvåg vid Luleå tekniska Universitet på institutionen Kemikum användes för att väga innehållet i insamlade Turbuhaler[®]. Noggrannheten på vågen var fjärde decimalen osäker i vikten gram. Vågens maxvikt var 210 gram, skaldelsvärdet $d = 0,1 \text{ mg}/0,01 \text{ mg}$. Vägningen utfördes i dragskåp där analysvågen placerades. En liten petriskål vägdes och vågen nolltarerades efter denna. För att väga innehållet öppnades läkemedelsbehållaren i Turbuhaler[®] genom att korken togs bort med hjälp av en korköppnare och läkemedelsinnehållet tömdes ut i petriskålen. Skål och läkemedel vägdes och vikten noterades. Proceduren upprepades för vardera Turbuhaler[®] där innehållet skulle vägas.

Resultat

Bipacksedelinformation

Vid tiden för arbetets utförande fanns nio leverantörer av Turbuhaler[®] innehållande budesonid avsedda för inhalation vid astma i apotekets sortiment. Av dessa nio leverantörer är Astra Zeneca AB en, Astra Zeneca har patent på Turbuhaler[®] vilket medför att alla övriga är parallellimportörer och endast packar om produkterna för försäljning, saknar egen tillverkning. Fem av leverantörerna hänvisade till Läkemedelsverkets hemsida på internet där bipacksedelstexterna finns utlagda under *humanläkemedel - bipacksedlar för läkemedel som godkänts nationellt eller via ömsesidigt erkännande*. Övriga fyra leverantörer skickade kopior på sina bipacksedlar via e-post. Den information som lämnades vid telefonkontakten var

genomgående att Astras bipacksedel stod som grund för deras bipacksedlar och att inga större förändringar hade gjorts i informationen.

Produktresuméerna i FASS-texterna och MOD-informationen i apotekens terminalsystem ger ingen information om hanteringen av Turbuhaler[®] när de ska kasseras.

De leverantörer som var aktuella och de beredningar som de har godkända i Sverige för närvarande är de som anges i Tabell 1.

Tabell 1. Godkända beredningsformer i Sverige och dess leverantörer.

Leverantörer	Beredningsformer					
	Pulmicort 100, 200, 400 µg			Symbicort th	Symbicort mite	Symbicort forte
Astra Zeneca	x	x	x	x	x	x
Cross Pharma		x	x	x	x	x
Ivax Scandinavia		x	x	x	x	x
Medartuum	x			x		x
Orifarm	x	x	x	x	x	x
Paranova	x	x	x	x		
Parallell Pharma						x
Pharmachim		x	x	x		
Euro Pharma		x		x	x	x

Antal bipacksedlar per beredningsform som har granskats är:

Pulmicort[®] 100 µg/dos, 4 bipacksedlar

Pulmicort[®] 200 µg/dos, 3 bipacksedlar

Pulmicort[®] 400 µg/dos, 3 bipacksedlar

Symbicort[®] Turbuhaler[®], 4 bipacksedlar

Symbicort[®] mite, 2 bipacksedlar

Symbicort[®] forte, 3 bipacksedlar

19 av 37 möjliga eftersom fem av leverantörerna hänvisade till Astras bipacksedelstexter.

Bipacksedeltexterna för Pulmicort och Symbicort har instruktioner som berör kassation under rubrikerna "Förvaring och hållbarhet" respektive "Användaranvisning". Instruktionerna är det

samma för läkemedlen vad gäller kassation, större skillnader syns endast i beskrivningen mellan dosindikatorfönstrets markering för hur många doser som återstår vilket inte är exakt lika för Pulmicort och Symbicort. Genomgående samma information oberoende av leverantör.

Utdrag ur bipacksedeltext för Pulmicort nedan, text som berör kassation är inramad:

Förvaring och hållbarhet

Används före det utgångsdatum som finns tryckt på inhalatorn och förpackningen (Anv. före: månad-år).

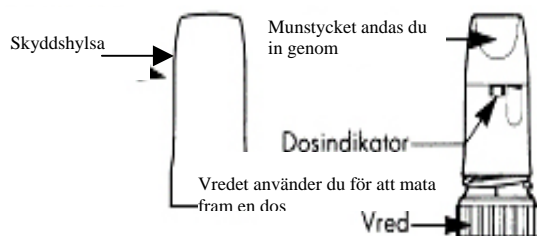
Förvaras vid högst 30°C.

Förvara inhalatorn med skyddshylsan påsatt.

Av miljö- och säkerhetsskäl ska du lämna överbliven eller för gammal medicin från allmänheten till apotek för omhändertagande.

Förvaras oåtkomligt för barn.

Användaranvisning



När ca 20 doser återstår framträder en röd markering i fönstret till dosindikatorn. När markeringen når fönstrets nedre kant är alla doser slut och inhalatorn skall kasseras. Det kan finnas läkemedel kvar i inhalatorn, dock inte tillräckligt för att ge ytterligare doser.

Kom ihåg

- Håll inhalatorn upprätt med vredet nedåt vid frammatning av en dos.
- Andas inte ut genom munstycket.
- Skruva alltid på skyddshylsan ordentligt efter varje användning.
- Försök inte ta av munstycket eller vrida på det. Det ska sitta kvar.
- Rengör munstycket regelbundet (en gång i veckan) med ett mjukt papper. **Använd aldrig vatten eller annan vätska.**

- När den röda markeringen når den undre kanten i dosindikatorns fönster är alla doser slut och inhalatorn skall kasseras. Det kan finnas läkemedel kvar i inhalatorn, dock inte tillräckligt för att ge ytterligare doser.
- Det ljud som hörs då du skakar inhalatorn är inte läkemedel utan kommer från det torkmedel som finns i vredet.

- Använd inte Turbuhaler om den skadats eller om munstycket lossats.

Utdrag ur bipacksedeltext för Symbicort nedan, text som berör kassation är inramad:

Förvaring och hållbarhet

Används senast det utgångsdatum som finns tryckt på inhalatorn (Exp. månad-år) och på förpackningen (Utg. dat.: månad-år).

Förvara inhalatorn med skyddshylsan på. Förvara inhalatorn vid högst 30°C.

Av miljö- och säkerhetsskäl ska överbliven eller för gammal medicin från allmänheten lämnas till apotek.

Användaranvisning



Dosräknaren visar hur många doser det är kvar. När siffran 0 visas mot röd bakgrund mitt i fönstret är alla doser slut och inhalatorn ska kasseras. Det kan finnas läkemedel kvar i inhalatorn, dock inte tillräckligt för att ge ytterligare doser.

Kom ihåg

- Andas aldrig ut genom munstycket.
- Skruva alltid på skyddshylsan ordentligt efter varje användning.
- Försök inte ta av munstycket eller vrida det. Munstycket sitter fast på inhalatorn och ska inte tas av.
- Rengör munstycket regelbundet (en gång i veckan) med ett mjukt papper. **Använd aldrig vatten eller annan vätska.**

- Dosräknaren visar hur många doser det är kvar. När siffran 0 visas mot röd bakgrund mitt i fönstret är alla doser slut och inhalatorn ska kasseras. Det kan finnas läkemedel kvar i inhalatorn, dock inte tillräckligt för att ge ytterligare doser.
- Det ljud som hörs om du skakar inhalatorn kommer från det torkmedel som finns i vredet.

Intervjufrågor till apotekspersonal

Svaren från personalen på apoteken var mycket enhetliga. Ingen skillnad mellan de olika yrkeskategorierna apotekare, receptarier eller tekniker syntes heller. Sammanlagt 19 personer intervjuades.

1) Hur informerar personalen kunden/patienten vid utlämnandet av Turbuhaler[®] om de läkemedelsrester som finns kvar och bör destrueras efter att alla deklarerade doser har använts?

-Säger inte det, säger inget särskilt, 12 st.

-Om kunden frågar ger jag information, 6 st

-Säger att Turbuhaler[®] ska lämnas tillbaka, 1 person.

2) Är personalen insatt i vilka mängder av läkemedlet som finns kvar i Turbuhaler[®] efter att den enligt markeringen klassats som tömd?

-Lite kvar 10-20 doser, 8 st.

-Ingenting kvar, 10 st.

-50 till 100 doser kvar, 1 person

Kvarvarande innehåll i kasserade Turbuhaler®

Oxis Turbuhaler® innehåller utöver aktiv substans (formoterolfumaratdihydrat) även laktosmonohydrat 450 mikrogram per angiven dos. Bricanyl innehåller enbart terbutalinsulfat och Pulmicort enbart budesonid.

Tabell 2. Mätresultat för vägda Turbuhaler® i stickprovsundersökningen

Beredningsform	nr	Vikt i milligram	Dosmarkering	Motsvarande antal doser
Pulmicort 100 µg/dos 200 doser	1	78,8	vit	788
Pulmicort 200 µg/dos 100 doser	2	60,3	vit	301
Pulmicort 200 µg/dos 100 doser	3	47,7	röd	238
Pulmicort 200 µg/dos 100 doser	4	59,4	röd	297
Pulmicort 400 µg/dos 100 doser	5	50,8	röd	127
Pulmicort 400 µg/dos 100 doser	6	50,1	röd	125
Pulmicort 400 µg/dos 100 doser	7	53,6	röd	134
Pulmicort 400 µg/dos 100 doser	8	39,8	röd	99
Pulmicort 400 µg/dos 100 doser	9	103,5	oanvänd	258
Bricanyl 0,25mg/dos 200 doser	10	45,6	röd	182
Bricanyl 0,25mg/dos 200 doser	11	48,2	röd	192
Bricanyl 0,5 mg/dos 200 doser	12	102,3	Vit	204
Oxis 9 µg/dos 60 doser	13	120,3	oanvänd	262

I en tidigare studie var överfyllnaden för de Pulmicort Turbuhaler® som då var aktuella i genomsnitt 65 mg för samtliga styrkor (2).

Nr 9 som har hela innehållet kvar gjordes en teoretisk beräkning för. Om alla 100 doser förbrukats är ~ 61 % av ursprunglig mängd fortfarande kvar av innehållet, $103,5 - 40 = 63,5$ mg kvar ger $63,5/(63,5 + 40) = 0,613$ (~ 61 %). Detta innebär att överfyllnaden är större

procentuellt än i tidigare studien nämnd ovan där fyllnadsspecifikationen för en Pulmicort 400µg 200 doser var – nominell fyllvikt 145 mg (130-170), ~ 65 mg = 45 % överfyllnad. Överfyllnaden mätt i vikt är i stort sett detsamma, 63,5 mg respektive 65 mg.

Med uppmätta vikter i Tabell 2 på kvarvarande innehåll blir det i genomsnitt kvar för de olika sorterna där ett medelvärde kan beräknas:

Beredningsform	Genomsnittsvärde	Spridning/variation
Pulmicort 200 mkg/dos	~ 55,8 mg	~ 50-60 mg
Pulmicort 400 mkg/dos	~ 48,6 mg (utan oanvänd) ~ 59,6 mg (med oanvänd)	~ 40-50 mg ~ 40-100 mg
Bricanyl 0,25 mg/dos	~ 46,9 mg	~ 40-50 mg

Detta motsvarar ungefär 275, 120 respektive 180 doser.

Diskussion

Det finns betydande mängder läkemedelsrester kvar i Turbuhaler[®] efter användning även om alla deklarerade doser har använts. Tidigare undersökningar visar på att i genomsnitt hade endast en tredjedel av det deklarerade antalet doser använts i de pulverinhalatorer som lämnades tillbaka till apoteket för kassation (2). Beredningsformen är en så kallad överladdad farmaceutisk beredning där orsaken till överfyllnaden är att doseringens noggrannhet skall kunna garanteras under hela användningstiden. Detta har betydelse ur miljö- och säkerhetssynpunkt eftersom Turbuhaler[®] därmed innehåller stora mängder aktivt läkemedel när den kasseras.

Kunskaperna om hur de läkemedel som används påverkar miljön är på många punkter bristfällig och bör därför hanteras med försiktighet. Läkemedel är ofta anpassade för att stå emot biologisk nedbrytning och kan därför finnas kvar i miljön under lång tid (11). Försiktighet är därför tillräddlig så länge följdverkningarna är osäkra eller okända om effekter på exempelvis människor, djur och andra organismer.

I dagsläget finns rutiner för omhändertagande av läkemedelsavfall från att läkemedlet inlämnas till apotek till förbränningsanläggningar. Problemet med kasserade läkemedel uppstår när de hamnar i avloppet eller kastas direkt i hushållssoporna och får en möjlighet att spridas via okontrollerat läckage och oönskad spridning genom djur eller människor.

Syftet och målsättningen med detta arbete var att få en överblick om hur Turbuhaler[®] hanteras efter användning när den kasserats. Genom att granska bipacksedelsinformationen från leverantörer, intervjuva apotekspersonal och genom att väga kvarvarande innehåll i ett antal kasserade Turbuhaler[®] avsågs att få en samlad bild av det nuvarande läget ur miljö- och säkerhetssynpunkt.

De beredningsformer av Turbuhaler[®] som finns på den Svenska marknaden är framförallt astmainhalatorer. Inom ramen för dessa finns exempelvis de som innehåller enbart budesonid (Pulmicort), kombinationspreparat (Oxis, Symbicort), enbart terbutalin (Bricanyl). Den substans som är aktuell ur miljösynpunkt är budesonid de övriga har inga påvisade data som tyder på miljörisker eller miljöfarlighet. I en pågående miljöklassificering av läkemedel som utförs av Stockholms läns landsting och Apoteket AB anges att budesonid har ett indexvärde på 8. Miljöfarlighetsbedömningen görs i samråd med ekotoxikologisk expertis och bedömningen baseras på data från läkemedelsföretag (11).

Modellen kallas **PBT**-index och bedömer substansens:

Persistens – förmåga att motstå nedbrytning i vattenmiljö.

Bioackumulation – ansamling i fettväv hos vattenlevande organismer.

Toxicitet – giftighet för vattenlevande organismer.

Var och en av dessa egenskaper ges ett siffervärde (0-3). Summan av värdena blir substansens PBT – index.

PBT – index = 0 anger att substansen är lättnedbrytbar, ej bioackumuleras och har låg ekotoxicitet.

PBT – index = 9 anger att substansen ej är lättnedbrytbar, har potential till bioackumulation och har mycket hög ekotoxicitet.

PBT – index är ett mått på läkemedelssubstansens miljöfarlighet. Den miljörisk och miljöfarlighet som ett ämne medför avgörs bland annat av hur stora mängder av ämnet som når vattenmiljön (11).

Budesonids PBT-index på 8 ligger högt vilket kan styrka valet av Turbuhaler[®] innehållande denna läkemedelssubstans i detta arbete ur miljö- och säkerhetssynpunkt.

I min granskning av bipacksedlar, MOD-bild och FASS har framkommit att brister i informationen från tillverkare/leverantörer finns. MOD-bilden och FASS produktresuméer saknar miljöinformation och kassationsinformation helt. Avsaknaden av information i MOD-bilden och FASS produktresuméer har troligtvis betydelse för hur apotekspersonalen informerar sina kunder eftersom dessa är de huvudsakliga informationskanalerna som apotekspersonalen använder sig av. Att det sedan finns en nyttillkommen sida i FASS 2005 som behandlar läkemedel och miljö där det påtalas att förpackningar av ogenomskinligt material t ex pulverinhalatorer ska återlämnas till apotek (4), är osäkert om denna information når fram till apotekspersonalen. Det är säkerligen beroende av om personen i fråga är intresserad av miljöfrågor och om tid finns att läsa och reflektera över denna nyttillkomna del i FASS. En uppenbar risk finns att annat prioriteras i första hand, exempelvis att lära sig nya läkemedel.

I bipacksedlarna som granskats finns viss information men denna är inte tillräckligt tydlig. Texten är densamma i bipacksedlarna för de beredningar av Turbuhaler[®] som är godkända i Sverige. Under rubrikerna "Användaranvisning" och "Kom ihåg" finns nämnt att *det kan finnas läkemedel kvar i inhalatorn, dock inte tillräckligt för att ge ytterligare doser*. Ordet kan innebära att det behöver inte finnas någonting alls kvar i förpackningen. Att meningen dessutom följs av kommentaren *det ljud som hörs då du skakar inhalatorn är inte läkemedel utan kommer från det torkmedel som finns i vredet*, blir som en bekräftelse på att inhalatorn är tom. Under "Förvaring och hållbarhet" finns skrivet *av miljö- och säkerhetsskäl ska du lämna överbliven eller för gammal medicin från allmänheten till apotek för omhändertagande*, detta håller om användaren vet att en Turbuhaler[®] inte är "tömd". Men om den röda markeringen kommit fram och användaren informerats om att det inte finns kvar någonting annat än torkmedel och eventuellt någon extra dos kvar när den röda markeringen syns så kan följden bli att Turbuhaler[®] ses som en tom plastförpackning och därmed kastas i hushållssoporna.

För bipacksedelstexten har ett förslag från läkemedelsverket nyligen lagts fram som berör standardtexter i bipacksedlar (12).

Texten "Av miljö och säkerhetsskäl ska överbliven eller för gammal medicin från allmänheten lämnas till apotek för omhändertagande"

Föreslås bytas till för t ex inhalationssprayer: ”Förbrukade flergångsinhalatorer från allmänheten ska lämnas tillbaka till apotek för omhändertagande, eftersom en mindre mängd läkemedel alltid finns kvar i inhalatorn.”

Förslaget innebär ett förtydligande i och med att uttrycket *alltid finns kvar* används och inte *kan finnas* som tidigare. Den nya texten gör klart att det finns läkemedelsrester kvar. Vad som däremot bör påpekas är att i Sverige förskrivs nästan inte inhalationssprayerna längre för att undvika användandet av drivgas, pulverinhalatorer är dominerande. En ändring är därför önskvärd i förslaget från läkemedelsverket att i texten skriva pulverinhalatorer i stället för inhalationssprayer då detta är mer relevant.

Ett dilemma med bipacksedelsinformationen är att i tidigare undersökningar har visats att av de som får denna typ av läkemedelsinformation missar 20 % den helt och hållet. Av de resterande 80 % är det 60 % som minns en bipacksedel och har läst hela eller delar av den (9).

Frågorna som ställdes till apotekspersonalen visade på brister i både informationen som lämnades till kund/patient om destruktion av Turbuhaler[®] och liten kunskap om att Turbuhaler[®] innehåller stora mängder läkemedel trots att de är ”tömda”. Denna kunskapsbrist kan dock inte läggas på personalen eftersom det är i informationen innan från tillverkarna som det brister. Kunskapen måste finnas att hämta någonstans för att man skall ha möjlighet att hämta in den.

Vägningen av kvarvarande innehåll i Turbuhaler[®] visar att det är betydande mängder läkemedel kvar i förpackningen även när den röda markeringen kommit fram. Det är fortfarande så stora mängder kvar att det rör sig om kvarvarande doser från i genomsnitt 120 till 275 i antal för de mätresultat som gjorts i denna stickprovsundersökning. Detta kan jämföras med det resultat som framkom i en tidigare studie som visade att det var stora mängder kvar i de Turbuhaler[®] som kasserats, överfyllnaden för de Pulmicort Turbuhaler[®] som då var aktuella var i genomsnitt 65 mg för samtliga styrkor (2).

I insamlandet av Turbuhaler[®] har ingen hänsyn tagits till sort. Detta förklarar varför Bricanyl och Oxis finns med som beredningsformer. Det är hur mycket som finns kvar efter kassation som är tyngdpunkten här och innehållet är av underordnad betydelse. Annars kan tyckas att endast Turbuhaler[®] med budesonid borde vara med men här kan alla beredningsformer

användas för att visa på läkemedelsrester. Budesonid är som tidigare nämnts viktigt av andra skäl som har med miljörisker att göra.

Frågan som ställdes i syftet visar att informationen brister från leverantörer i bipacksedelstexten för Turbuhaler[®], här är en förbättring på gång i och med Läkemedelsverkets nya förslag. Vad som saknas är en klar och tydlig rubrik som förslagsvis skulle benämnas miljöinformation i bipacksedelstexten. En sådan rubrik skulle kunna innehålla miljöfarlighetsdata och klar och tydlig information om att läkemedlet skall återlämnas till apotek för destruktion. Detta kan överföras även till FASS produktresuméer och till MOD-bilden.

Apotekspersonalen behöver utbildning om överladdade beredningsformer som Turbuhaler[®] för att öka medvetenheten om miljöriskerna och inte invaggas i tron att det exempelvis endast finns torkmedel kvar när alla doser har använts. Denna utbildning bör förslagsvis avsättas tid för och inte tas för givet att detta sköter personalen vid sidan av sitt ordinarie arbete. Miljöfrågor prioriteras inte alltid först på rangordningslistan av alla då detta är frågor som behöver växa fram hos varje individ och kräver ett nytänkande som inte alltid är självklart. Hur den utbildade personalen sedan ska omsätta sina kunskaper i praktiken blir nästa fråga att lösa. Det innebär en risk att kunden/patienten uppfattar en information att det finns stora mängder läkemedel kvar som en möjlighet att fortsätta använda inhalatorn efter att den är förbrukad. T ex i syfte att spara pengar eller att slippa besväret att hämta ut ny medicin. Därför måste informationen utåt till kunden noggrant värderas utifrån riskerna för missförstånd och felanvändning.

Vad gäller de stora läkemedelsrester som finns kvar i Turbuhaler[®] efter användning kan det ifrågasättas om tillverkaren kan förbättra dosuttaget på något sätt. Finns det möjlighet att utveckla den redan avancerade tekniken i Turbuhaler[®] utan att riskera att doseringens säkerhet försämras? Är den överladdning som finns idag nödvändig, kan den göras mindre?

Metodernas tillförlitlighet i arbetet är för granskningen av bipacksedlarna säkra resultat där inga större felaktigheter kan uppstå. Validiteten för intervjuerna med personal på apotek är däremot inte lika tydlig. Begränsningen ligger i att endast apotek i Norrbotten har besökts och att det är ett litet antal personer som intervjuats. Svaren på frågorna var väldigt likartade för dessa apotek men om resultaten är det samma för exempelvis ett antal apotek i Stockholm

eller Skåne krävs fler undersökningar för att påvisa. Det går inte att generalisera intervjuresultaten över hela landet utan att först utreda frågan. För att utreda om skillnader finns mellan exempelvis norr och söder eller storstad och landsbygd måste en ytterligare undersökning komma till. Stickprovsundersökningen av Turbuhaler® och kvarvarande innehåll är antagligen relativt rättvisande, det är ju den faktiska mängden som är kvar efter att den röda markeringen kommit fram som mäts. Denna är densamma vare sig Turbuhaler® har kasserats i Skåne eller i Norrbotten. Ett större antal Turbuhaler® skulle validera siffrorna så att de blev ännu mer exakta men resultatet som framkommit visar på vilka restmängder som faktiskt finns kvar i Turbuhaler®. Studien kan tolkas som relativt rättvisande trots sin litenhet. Det troligtvis största felet kan ligga i intervjuerna med apotekspersonalen.

Problem som återstår att arbeta med är undersökningar av kunskapsläget hos apotekspersonal över hela landet. En sådan kartläggning visar om det finns ett utbrett behov av utbildning och kan sedan omsättas i praktiken med utbildning på de områden där det behövs. Påtryckningar hos tillverkare av Turbuhaler® för förbättrad information i bipacksedlar, utveckling av produkten så att en mindre överladdning kan möjliggöras. Vidare kan både MOD-bild och FASS informationen förbättras så att informationen snabbt och enkelt når ut till apotekspersonal. En grupp som också bör involveras är forskrivare som har stora möjligheter att påverka exempelvis vilka mängder av läkemedel som skrivs ut. Det finns som konstaterats flera områden att gå vidare med där förbättringar kan göras.

Konsekvenserna av den hantering och information som finns idag är att det finns relativt stora risker att Turbuhaler® kastas i vanliga hushållssopor och att läckage av budesonid till miljön blir möjligt. Med de data som finns för budesonid är detta ytterst olämpligt och bör förhindras.

Slutsats

Arbetet visar på möjliga brister i kunskap och information som påverkar kassationsmönstret hos användare av Turbuhaler®. Tillverkare/leverantörer är inte tillräckligt tydliga i informationen som berör miljö- och säkerhet vilket antagligen grundar sig i att inga specifika miljökrav finns och att läkemedels nytta för patienten alltid måste gå före miljöfrågor. Så kommer det nog att vara fortsättningsvis men läkemedel i miljön kan följaktligen bli en fara för individen om de tillåts okontrollerad spridning. Destruktionen av läkemedel bör därför

vara en fråga som noggrant följs upp och regleras. Att tillåta en okontrollerad spridning i miljön av aktiva substanser innebär risker som är ohållbara för alla individer och organismer. Utbildning och förbättrade informationskällor är ett sätt att undvika problemet. Problemet spänner över stora områden och nästa steg i utvecklingen kan vara att fråga sig hur ser det ut utanför Sveriges gränser?

Tackord

Jag vill tacka min handledare Anders Ekedahl och biträdande handledare Staffan Castensson för hjälp och tips på tidigare studier, upplägg och igångsättning av arbetet. Tack även till Dag Malgeryd och Maria Höglund på Qulturum i Jönköping för utskick av information och diverse material. Tack till Anders Persson för hjälp med upplägget av redovisningen i Powerpoint och ett tack till kursansvarig Dan Haupt för hjälp med att ordna en lämplig plats för vägningen och behjälplighet i största allmänhet. Ett stort tack till alla inblandade personer som har gjort detta arbete möjligt.

Tack även till den apotekspersonal som hjälpt mig med insamling av Turbuhaler[®] som kasserats och avsatt tid för att svara på frågor.

Referenser

1. Gunnarson B., Wennmalm Å. 2005. Läkemedel i miljön. Läkemedelsboken 2005/2006. Apoteket AB, Stockholm. s.1039-1044.
2. Ekedahl A. Återlämnade inhalationsläkemedel på apotek. Allmänmedicin 1997;18:45-46.
3. Läkemedelsverket (2004). Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter. Rapport från Läkemedelsverket. Augusti 2004.
4. FASS 2005. Läkemedelsindustriföreningen, Lif.
5. Hultér Åsberg K. 900 ton läkemedel per år lämnas tillbaka till apoteken. Läkartidningen 2004;101:898-900.
6. Ekedahl A., Wergeman L., Rydberg T. Unused drugs in Sweden measured by returns to pharmacies. J Soc Adm Pharm 2003;20:26-31.
7. Bergeå N. Tema: Läkemedel i miljön. Läkemedelsvärden 2004;12:22-31.
8. Läkemedel och miljö. En skrift med fakta och tankar om hur läkemedel och läkemedelsrester kan påverka vår miljö och därmed vår hälsa. Apoteket AB, Stockholm 2005.
9. Gustafsson J., Kälvemark S., Nilsson G., Nilsson JGL. A method to evaluate patient information leaflets. Drug Inform J 2003;37:115-125.
10. Lännergren J., Ulfendahl M., Lundeberg T., Westwrbld H. Fysiologi. Studentlitteratur, Lund 1998. 2:a upplagan s.398-401.
11. Miljöklassificerade läkemedel 2005. Stockholms läns landsting.
12. <http://www.mpa.se/humanläkemedel/produktinformation.shtml> Läkemedelsverket 2005-05-10.