



# OSLO TINGRETT



**Avsagt:** i Oslo tingrett.

**Saksnr.:** 14-176078TVI-OTIR/05

**Dommer:** Tingrettsdommer Frode Støle

**Saken gjelder:** Krav om forbud mot varemerkeinngrep og ulovlige konkurransehandling. Erstatningskrav.

GlaxoSmithKline AS

Advokat Henrik Felix Reimers  
Advokat Ida Gjessing

**mot**

Sandoz AS  
Novartis Norge AS

Advokat Thomas Gaarder-Olsen  
Advokat Thomas Gaarder-Olsen

## DOM

Saken gjelder fargebruk på inhalatorer. Hovedspørsmålet er om de saksøkte har anledning til å bruke fargen lilla ved salg og markedsføring av inhalatoren Airflusal Forspiro i Norge, eller om dette – som følge av saksøkers bruk av lilla på inhalatoren Seretide Diskus – er i strid med varemerkeloven og/eller markedsføringsloven. Saken reiser blant annet spørsmål om fargen lilla er innarbeidet som varemerke for saksøker.

### **Framstilling av saken**

#### Partene

GlaxoSmithKline AS ("GSK") er det norske datterselskapet i et av verdens største legemiddelkonsern. På verdensbasis har GlaxoSmithKline nærmere 100 000 ansatte og en årlig omsetning på 27,4 milliarder britiske pund (2011). I Norge er GSK ca 100 personer og har en årlig omsetning på omkring 700 millioner kroner. Astma og KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) er et hovedsatsingsområde for konsernet. GSK er blant de ledende aktørene på dette terapiområdet, både med hensyn til innovasjon og omsetningstall.

Sandoz A/S er det danske datterselskapet i Sandoz-konsernet, som er en av verdens største produsenter av generiske legemidler (generika). Generika er legemidler som på lovlig vis kopierer et originalpreparat etter at patentbeskyttelsen for originalpreparatet har utløpt. Generiske legemidler har samme sammensetning av virkestoff og samme legemiddelform som originalpreparatet. Sandoz-konsernet er i sin tur en del av Novartis, som er verdens fjerde største legemiddelselskap med totalt ca 135 000 ansatte. Det danske Sandoz A/S har markedsføringstillatelse i Norge for Airflusal Forspiro. Sandoz A/S har imidlertid ingen ansatte i Norge, og Novartis Norge AS forestår salg og markedsføring av Airflusal i Norge. Denne funksjonsdelingen mellom Sandoz A/S og Novartis Norge AS er bakgrunnen for at begge selskapene er saksøkt. I fortsettelsen refererer "Sandoz" til begge de saksøkte hvis ikke annet følger av sammenhengen.

#### Seretide og Airflusal

Seretide er en inhalasjonsmedisin som brukes av astma- og KOLS-pasienter. Den inneholder to ulike virkestoffer; ett som utvider luftveiene (er "bronkodilaterende"), og ett som demper betennelsen som pasientene har i luftveiene (er "anti-inflammatorisk"). Pasientene puster inn medisinen gjennom en tørrpulverinhalator (kalt Diskus) eller ved hjelp av en sprayaerosol.

Seretide ble lansert i 1999 og var den første astmamedisinen som kombinerte et bronkodilaterende og et anti-inflammatorisk virkestoff. Det ga opphav til en ny klasse av astma- og KOLS-medisiner som kalles *kombinasjonspreparater*. Retten kommer tilbake til de ulike typene inhalasjonsmedisiner nedenfor.

Seretide er et legemiddel som har hatt betydelig kommersiell suksess, både i Norge og globalt. I henhold til statistikk fra Legemiddelindustriforeningen har Seretide siden år 2000 ligget blant de øverste på listen over Norges 25 mest solgte legemidler målt i salgsverdi, de fleste årene på tredje eller fjerdeplass. Årlig omsetning i Norge har vært over 200 millioner kroner. Siden lanseringen har legemiddelet solgt for over 3 milliarder kroner i Norge.

GSK har i alle år siden lanseringen brukt store ressurser på å markedsføre Seretide. Bare i Norge er det brukt flere hundre millioner kroner på å markedsføre produktet. Markedsføringen har vært rettet mot leger og farmasøyter, og har blant annet skjedd ved at GSK har utarbeidet brosjyrer, pamfletter, bøker og annet informasjonsmateriell, inkludert medisinsk-faglige tekster utarbeidet av norske lungeleger på oppdrag fra GSK. Materialet har blitt sendt helsepersonell i posten, blitt delt ut på stands under kongresser og faglige møter, eller det har blitt delt ut av GSKs legemiddelkonsulenter på besøk på legekontorene. I markedsføringen har fargen lilla vært brukt bevisst og gjennomgående. I tillegg til at selve inhalatorene er lilla, har emballasjen lilla fargeelementer, og lilla har vært brukt på reklamemateriell, stands, gaveartikler osv. Seretide Diskus er utført med en mørk lillanyanse (Pantone 2587C) på nedre del av inhalatoren, og en lysere lillanyanse (Pantone 2567C) på øvre del.

GSK-konsernet hadde patentbeskyttelse for preparatet Seretide frem til 2014. Etter dette har en rekke produsenter lansert generiske versjoner av medisinen.

Sandoz' legemiddel Airflusal er en generisk versjon av Seretide. Airflusal benytter de samme virkestoffene (salmeterol og flutikason) i samme forhold som Seretide. Forspiro er navnet på Sandoz' tørrpulverinhalator. Den gjør i prinsippet samme oppgave som GSKs inhalator Diskus, men det er funksjonelle og designmessige forskjeller mellom de to inhalatorene. Sandoz har ikke selv hatt utviklingsarbeid knyttet til selve medisinen, men selskapet har utviklet inhalatoren. Dette arbeidet har krevd forskning og innovasjon, og Sandoz har fått en designutmærkelse (Red Dot Award) for Forspiro-inhalatoren.

Sandoz har gitt Airflusal Forspiro en lilla farge, kombinert med hvite elementer. Lillafargen som brukes (Pantone 2573C) er ikke identisk med noen av de to nyansene GSK benytter på Seretide Diskus.

Airflusal kom på markedet i Norge i mars-april 2014. GSK var alene om å bruke lilla farge på inhalatorer i Norge frem til dette tidspunktet.

### Generelt om ulike typer inhalasjonsmedisiner

Inhalasjonsmedisiner kan deles i grupper etter ulike kriterier. Et hovedskille går mellom anfallsmedisin og forebyggende medisin. Begge disse gruppene kan igjen deles inn i ytterligere undergrupper.

Anfallsmedisiner har et hurtigvirkende virkestoff med bronkodilaterende effekt, de sørger raskt for at muskulaturen i luftveiene slapper av og at luftveiene åpner seg. De fleste anfallsmedisiner er korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister (*Short Acting  $\beta_2$  Agonists* – "SABA"). Eksempler på slike medisiner er GSKs Ventolin og AstraZenecas Bricanyl. Det finnes også anfallsmedisin som benytter hurtigvirkende antikolinergika (*Short Acting Muscarinic Antagonists* – "SAMA"). Et eksempel er Atrovent fra Boehringer Ingelheim.

Både  $\beta_2$ -agonistene og antikolinergika-medisinene finnes også i varianter som har mer langvarig luftveisutvidende effekt (*Long Acting  $\beta_2$  Agonists* – "LABA" og *Long Acting Muscarinic Antagonists* – "SAMA"). LAMA og LABA-preparater kan som hovedregel ikke benyttes som anfallsmedisin, men tas fast for å kontrollere/forebygge astma og KOLS. Eksempler på LABA er GSKs Serevent, AstraZenecas Oxis og Novartis' Onbrez (sistnevnte er kun godkjent for KOLS-behandling).

En annen type medisin som tas regelmessig med sikte på å forebygge, er inhalasjonssteroider (*Inhaled Corticosteroids* – "ICS"). Disse har betennelsesdempende effekt. Eksempler er GSKs Flutide og Astras Pulmicort.

Seretide kombinerer som nevnt en bronkodilator (salmeterol) og et betennelsesdempende virkestoff (flutikason). Seretide var ved lanseringen i 1999 det første legemiddelet som kombinerte ICS og LABA. Produktet er en kombinasjon av Serevent og Flutide. I 2001 kom AstraZeneca på markedet med Symbicort, som er en annen ICS/LABA-kombinasjon. Symbicort markedsføres i en inhalator med rød fargedetalj. Disse medisinene ble som nevnt kalt *kombinasjonspreparater*. Frem til 2008 var Seretide og Symbicort alene i denne klassen. I 2008 kom imidlertid Inuxair med en tredje ICS/LABA-kombinasjon. I 2012 kom det ytterligere en kombinasjon i Flutiform, og i 2013 kom GSK med en ny ICS/LABA-kombinasjon kalt Relvar. Etter dette har flere generiske versjoner av Seretide og Symbicort blitt lansert, herunder Airflusal fra 2014.

De siste par årene (fra 2013) er det for øvrig også kommet en del nye typer kombinasjonspreparater som kombinerer LABA og LAMA-virkestoffer.

Et sentralt spørsmål i saken er om det på uformelt grunnlag har blitt etablert et fargekodesystem for inhalatorer, som tilsier at en inhalator inneholdende en SABA som regel er blå, en LABA som regel grønn/blågrønn, en ICS som regel rød/oransje/brun og en ICS/LABA-kombinasjon som regel rød eller lilla. Dette kommer retten tilbake til.

### Markedsundersøkelsene

GSK har fått utført flere markedsundersøkelser hvor allmennpraktiserende leger, apotekfarmasøyter og i noen grad pasienter har fått spørsmål som tar sikte på å undersøke om fargen lilla er innarbeidet som varemerke for Seretide. Den første undersøkelsen i Norge, foretatt i 2014, ble gjenstand for kritikk fra Sandoz' sakkyndige Dr. Anne Niedermann. Det ble deretter gjennomført en ny undersøkelse i 2015 i regi av Respons Analyse AS. Under hovedforhandlingen var det 2015-undersøkelsen som sto sentralt i GSKs bevisføring.

Dr. Almut Pflüger har på oppdrag fra GSK gjort lignende undersøkelser i en rekke andre land.

Både dr. Pflüger og dr. Niedermann har avgitt skriftlige erklæringer i saken og forklarte seg som sakkyndige vitner under hovedforhandlingen. Retten hørte også forklaring fra Morten Engan i Respons Analyse, som hadde ansvaret for gjennomføringen av den siste undersøkelsen i Norge.

2015-undersøkelsen fra Respons Analyse ble foretatt blant 150 allmennpraktiserende leger og 145 farmasøyter. Pasienter var ikke med i undersøkelsen. Respondentene ble forevist en fargeprøve (lilla, Pantone 2587C – hovedfargen på Seretide Diskus) på et ark. Undersøkelsen skjedde ved telefonintervju etter en forutgående screening, hvor leger som oppga at de aldri skriver ut astmamedisin og farmasøyter som oppga at de aldri leverer ut astmamedisin, ble ekskludert. De som ikke ble ekskludert fikk tilsendt tre ulike fargeprøver i lukkede konvolutter, og ble oppringt noen få virkedager senere. De som hadde åpnet fargeprøvene før telefonintervjuet ble ekskludert.

Respondentene ble i intervjuet bedt om å åpne konvolutten med den lilla fargeprøven, og fikk blant annet følgende spørsmål:

Q1: Når du ser på denne fargen og samtidig tenker på inhalatorer, hva er det første du tenker på?

Her nevnte 90 % av de spurte farmasøytene og 61 % av legene GSK, Seretide eller Diskus.

Q2: Har du sett denne fargen i forbindelse med inhalatorer?

Her kunne man svare ja, nei eller kanskje/ikke sikker. 99 % av farmasøytene og 91 % av legene svarte ja eller kanskje.

Q4: Hvilket av følgende utsagn er du enig i?

- Etter min oppfatning, så kommer inhalatorer med denne fargen fra et spesifikt selskap.
- Etter min oppfatning, så kan inhalatorer med denne fargen komme fra et hvilket som helst selskap.

De to utsagnene ble "rotert" av intervju-systemet til Respons Analyse slik at det var tilfeldig hvilket som kom først i intervjuerens opplesning av spørsmålet. Det var mulig å svare "ikke sikker" i stedet for å velge ett av alternativene.

85 % av farmasøytene og 69 % av legene var enig i at inhalatorer med denne fargen kommer fra et spesifikt selskap. Tallet blir henholdsvis 84 % for farmasøyter og 64 % for leger hvis man trekker ut fra grunnlaget de som svarte nei på Q2 (dvs de som ikke har sett den lilla fargen i forbindelse med inhalatorer). Dette fremgår av Almut Pflügers erklæring av 18. august 2015. De refererte resultatene (selve tallene) oppfatter retten som uomstridte. Derimot er partene – og de sakkyndige vitnene – uenige om hvilke konklusjoner undersøkelsen gir grunnlag for. Retten kommer tilbake til dette.

#### Varemerkeregistreringer

GSK har ikke noen varemerkeregistrering for fargen lilla i Norge.

I EU har GSK registrert et fargemerke som varemerke for Seretide; Community Trade Mark 003890126. Merkets grafiske gjengivelse er et bilde av en Seretide Diskus, og beskrivelsen er som følger:

The trade mark consists of the colour dark purple (Pantone 2587C) applied to a significant proportion of an inhaler, and the colour light purple (Pantone 2567C) applied to the remainder of the inhaler.

Slike fellesskapsvaremerker gjelder i alle EU-land, men ikke ellers i EØS.

GSK har også registrert en farge (lilla, Pantone 2587C) som varemerke i BeNeLux-landenes varemerkeregister. Varemerket gjelder for varegruppene astma/KOLS-medisiner og inhalatorer for behandling av astma og KOLS. I Storbritannia har GSK i august 2015 fått registrert et tilsvarende fargemerke. Etter det opplyste løper det en innsigelsesperiode på to måneder frem til 21. oktober i år, så registreringen er ikke endelig.

Disse varemerkeregistreringene er blant annet basert på markedsundersøkelser utført av Dr. Almut Pflüger i Storbritannia og BeNeLux-landene vedrørende innarbeidelsen av fargen lilla som kjennetegn for GSK/Seretide.

#### Andre rettslige prosesser mellom GSK og Sandoz vedrørende Airflusal

GSK har gått til rettslige skritt i flere andre jurisdiksjoner for å hindre Sandoz i å markedsføre og selge Airflusal Forspiro i lilla. Det har også vært en midlertidig forføyningssak i Norge i 2014. Disse øvrige sakene skal kort nevnes her.

## Norge

GSK begjærte i april 2014 – nokså umiddelbart etter at Airflusal kom for salg i norske apotek – midlertidig forføyning med krav om at salget av produktet måtte opphøre og at det måtte trekkes tilbake fra markedet. Grunnlaget for kravet var markedsføringsloven §§ 30 og 25. Oslo byfogdembete avsa kjennelse 8. mai 2014 hvor begjæringen ikke ble tatt til følge. Byfogdembetet konkluderte med at ingen av de to påberopte bestemmelsene i markedsføringsloven var brutt. For så vidt gjelder § 30, drøftet retten de tre vilkårene *etterligning*, *forvekslingsfare*, og om bruken av lilla farge på Airflusal er en *urimelig utnyttelse* av GSKs markedsføringsinnsats.

Retten la til grunn at Forspiros form og design ikke var en etterligning av Diskus, med unntak av fargebruken. Hvorvidt bruken av lilla innebærer etterligning tok retten ikke endelig stilling til. Retten la til grunn at det ikke var forvekslingsfare. Videre la retten til grunn at fargevalget på Airflusal Forspiro ikke var en urimelig utnyttelse av GSKs innsats, "fordi bruken av lilla er vel begrunnet av hensyn til pasientene". Retten la til grunn at det ikke er uvanlig å bruke farger for å indikere bruksområde og virkestoff i inhalatorer, at GSK selv har etablert et fargekodesystem for sine diskuser Ventolin, Serevent, Flutide og Seretide, og at dette "åpenbart [er] gjort nettopp for at pasientene lett skal bruke riktig medisin i det enkelte tilfellet". I den avsluttende drøftelsen sier retten:

Hensynet til pasientene tilsier, som ovenfor nevnt, at produsentene i størst mulig grad benytter samme farge på samme type medisin. Nettopp av hensyn til pasientene bør i hvert fall ikke en konkurrent som introduserer et nytt legemiddel, benytte en farge for dette legemiddel, som allerede i stor utstrekning benyttes til de andre typene astma/kols-medisin. Dette ville medføre stor fare for at pasienten velger feil type medisin og for forvirring blant pasientene. Hvis Sandoz derfor ikke kan benytte blå, grønn og rød (samt brun/beige/oransje), er det ikke mange andre farger enn lilla igjen.

For markedsføringsloven § 25, som også er påberopt i saken her, viste retten til den refererte drøftelsen om urimelig utnyttelse. Ettersom bruken av lilla var "begrunnet i ønske om å ha et system med fargekoder for astma/kols-medisiner av hensyn til pasientene", forelå heller ikke brudd på god forretningsskikk, i det Sandoz hadde *saklig grunn* for sitt fargevalg.

GSK anket byfogdembetets kjennelse, men trakk senere anken – etter det opplyste fordi man ønsket å få en full rettslig behandling av hovedkravet (denne saken) i stedet for en videreføring av forføyningssaken.

## Tyskland

I Tyskland begjærte GlaxoSmithKline midlertidig forføyning mot Sandoz i 2014 for å få stoppet markedsføring og salg av Airflusal Forspiro. I førsteinstansdomstolen Landgericht fikk selskapet medhold, men Sandoz anket til Oberlandesgericht i Köln. Her ble det holdt en høring 13. juni 2014 hvor det kom frem at ankeinstansen i en forhåndsrådslagning

hadde kommet til et annet resultat enn førsteinstansdomstolen. Dette førte til at GSK trakk sin begjæring om midlertidig forføyning.

#### *Danmark*

I Danmark anla GSKs danske søsterselskap inngrepssak mot Sandoz for Sø- og Handelsretten i København 2. juni 2014. Det ble krevd forbud mot salg og markedsføring av Airflusal i hele EU, subsidiært i Danmark. Grunnlaget for kravet var dels at Sandoz' markedsføring av Airflusal i lilla var et inngrep i det registrerte fellesskapsvaremerket som er nevnt ovenfor (CTM 003890126), og dels brudd på den danske markedsføringsloven. Kravet førte ikke frem. Sø- og Handelsrettens la i sin kjennelse av 8. oktober til grunn at GSK ikke hadde godtgjort eller sannsynliggjort "at farven på Sandoz' inhalator krænker GSK's inhalator efter varemærkeretlige og/eller markedsføringsretlige regler". Det ble spesielt pekt på at det etter rettens syn ikke var grunnlag for en "så udvidet fortolkning af GSK's EU farvemærke, at den registrerede rettighed kan være helt uafhængig af den fysiske form og særlige anvendelse og sammensætning af de to lilla farver, der fremgår af den illustration af produktet, som indgår i registreringen af rettigheden".

Retten la også vekt på at det ikke var sannsynliggjort at den lilla fargen var innarbeidet som kjennetegn for nettopp GSKs inhalator eller at fargen på annen måte har den betydning for brukernes valg av GSKs inhalator som hevdet av GSK.

#### *Irland*

I Irland er det anlagt en inngrepssak og en sak om midlertidig forføyning. Forføyningssaken ble avgjort 19. mai 2015, mens hovedsaken foreløpig ikke er avgjort. GSK fikk ikke medhold i sitt forføyningskrav, som også i Irland var basert – blant annet – på GSKs EU-registrerte fargemerke.

#### *Sør-Korea*

21. august 2015 avsa Seoul Central District Court i Sør-Korea en kjennelse hvor GSKs krav om forbud mot lilla Airflusal-inhalatorer og destruksjon av produserte enheter ble forkastet. Kravene bygget på at markedsføringen av Airflusal stred mot en sørkoreansk lov mot "unfair competition". Domstolen drøfter blant annet om kombinasjonen av form og farge på Seretide Diskus er innarbeidet som opprinnelseskjennetegn for produktet, om Aiflusal Forspiro er identisk med eller ligner Seretide Diskus, om det er forvekslingsfare og om Sandoz ved formgivning og fargevalg på Airflusal har skaffet seg økonomiske fordeler ved å dra veksler på GSKs markedsføringsinnsats på en måte som strider mot "fair commercial practices". Domstolen var enig med Sandoz på alle punkter.

## *Canada*

I Canada hadde GSK tidligere et registrert fargemerke for lillanyansene Pantone 2587C og 2567C, som i beskrivelsen tilsvare EU-merket som er referert ovenfor. Dette varemerket ble strøket fra det canadiske varemerkeregisteret ved en dom fra Federal Court i Ottawa 12. mars 2010. Sandoz Canada Inc. var en av flere saksøkere, og kravet var at fargemerket måtte strykes fordi det ikke hadde tilstrekkelig særpreg ("distinctiveness") til at det kunne registreres som varemerke. Domstolen var enig med saksøkerne i at merket manglet nødvendig særpreg, og avgjørelsen ble opprettholdt av Federal Court of Appeal 19. november 2010.

## Denne tvisten

Hovedforhandling i denne saken ble avholdt i Oslo tinghus over fire rettsdager fra 15. til 18. september 2015. Retten tok imot partsforklaringer fra Åge Nærdal, tidligere administrerende direktør i GSK, og fra dr. Jan-Torsten Tews, leder for forretningsområdet Global Respiratory i Sandoz International GmbH. Videre hørte retten vitneforklaringer fra Principal Design Engineer Michael Birsha Davies i GSK, seniorkonsulent Morten Engan i Respons Analyse AS, Business Franchise Head Respiratory Anita Patel Jusnes fra Novartis Norge AS og provisorfarmasøyt Lise Ekroll Aarvold.

Retten hørte også forklaring fra tre sakkyndige vitner engasjert av GSK. Dette var dr. Christian Scheier fra Decode Consulting, professor Lars Erling Olsen fra Markedshøyskolen og dr. Almut Pflüger fra Pflüger Rechtsforschung GmbH.

Sandoz hadde på sin side også engasjert tre sakkyndige vitner som avga forklaring: Dette var dr. Nils Ringdal, spesialist i indremedisin og lungesykdommer, dr. Anne Niedermann fra Institut für Demoskopie Allensbach og førsteamanuensis (dr. juris) Monica Viken fra Handelshøyskolen BI.

Det ble ført dokumentbevis fra et omfattende faktisk utdrag ("FU") og et tilleggstrag ("TU"). Retten vil noen steder nedenfor henvise til utdragene.

## **Saksøkerens påstand og påstandsgrunnlag**

GSK nedla slik påstand:

1. Sandoz A/S og Novartis Norge AS forbys å benytte lilla ved markedsføring, distribusjon og salg av Airflusal Forspiro samt å innføre produktet i slik hensikt.

### *Subsidiært:*

Sandoz A/S og Novartis Norge AS forbys å markedsføre, distribuere og selge Airflusal Forspiro ved bruk av lilla farge og i slik form som produktet foreligger i på markedet per i dag, samt å innføre produktet i slik hensikt.

2. Sandoz A/S og Novartis Norge AS pålegges å trekke tilbake produktet Airflusal Forspiro fra forhandlere i den form og farge som produktet foreligger i på markedet per i dag.
3. Sandoz A/S og Novartis Norge AS pålegges å betale erstatning utmålt etter rettens skjønn.
4. GlaxoSmithKline AS tilkjennes sakens omkostninger.

Til støtte for denne påstanden pekte GSK i hovedtrekk på følgende påstandsgrunnlag og rettsregler:

Fargen lilla er blitt godt kjent som særlig kjennetegn for GSK og produktet Seretide, som følge av langvarig og konsekvent bruk av lilla i all markedsføring. Fargen lilla er et innarbeidet varemerke, jf varemerkeloven § 3.

Ved vurderingen av om lilla er innarbeidet som varemerke for GSK, er det ikke noe krav at varemerket kan gjengis grafisk i form av en bestemt lillanyanse. Dette er et vilkår for registrering, jf varemerkeloven § 14 – men ikke for innarbeidelsesvern etter § 3.

Den relevante omsetningskretsen er primært forskrivende leger og apotekfarmasøyer. Det er disse som er adressat for markedsføringen av legemidler, og det er legen som er beslutningstaker i valg av reseptpliktig medisin. Pasienter har i liten grad innflytelse på beslutningen.

Ved vurderingen av innarbeidelse er markedsundersøkelsene et sterkt og viktig bevismoment, men ikke avgjørende eller obligatorisk. De må anses som støttebevis til andre relevante bevismomenter, som blant annet omfatter GSKs konsekvente og eksklusive bruk av lilla gjennom 15 år, salgsvolum og markedsandeler, og størrelsen på de investeringene som er gjort i markedsføring av Seretide. Retten må avgjøre spørsmålet etter en fri bevisvurdering.

Sandoz' bruk av lilla på emballasje, inhalator og markedsmateriell for Airflusal Forspiro er et inngrep i GSKs innarbeidede rettigheter, i strid med varemerkeloven § 4. Det er full vare- og kjennetegnsidentitet, hvilket betyr at det er § 4 første ledd bokstav a) som kommer til anvendelse. Subsidiært anføres at det er forvekslingsfare, jf bokstav b), og at en *intendert* forvekslingsfare nettopp er årsaken til fargevalget på Airflusal. Forvekslingsfaren består blant annet i at omsetningskretsen kan tro at Airflusal og Seretide har felles kommersiell opprinnelse, for eksempel ved at de kommer fra selskaper i samme konisern.

Om retten ikke kommer til at bruken av lilla i seg selv er et inngrep i GSKs varemerkerettigheter, anføres subsidiært at kombinasjonen av farge og form på Airflusal Forspiro krenker GSKs varemerkerettigheter. Forspiros form er i all hovedsak lik Diskus' form.

Sandoz' handlinger er også, uavhengig av varemerkerettigheter, brudd på generalklausulen i markedsføringsloven § 25. Sandoz' fargevalg på Forspiro er et bevisst valg som er i strid med god forretningsskikk. Det er en illojal konkurransehandling og en urimelig utnyttelse av GSKs markedsføringsinnsats og -resultater.

Det er ikke ført bevis for at det eksisterer noen fargekode eller etablert fargebruk som kan begrunne fargevalget på Airflusal Forspiro. Eneste unntak er at det muligens kan være grunnlag for å si at blåfargen bør forbeholdes anfallsmedisin. Den reelle grunnen til bruken av lilla på Airflusal er et ønske om å utnytte GSKs opparbeidede goodwill. Etterligningen er egnet til å skade GSK, og utgjør et brudd på avstands- og variasjonsplikten. Sandoz har en skjerpet variasjonsplikt.

Forbud mot bruk av lilla på Airflusal vil ikke virke konkurransebegrensende. Sandoz står fritt til å konkurrere, med en annen farge.

Kravet om forbud mot varemerkeinngrepet har hjemmel i varemerkeloven § 57, og kravet om at produktet trekkes tilbake fra forhandlere har hjemmel i varemerkeloven § 59. Alternativt følger forbudskravet og kravet om tilbaketrekking av at Sandoz' handlinger er i strid med markedsføringsloven § 25.

GSK har krav på erstatning etter varemerkeloven § 58, alternativt den tilsvarende bestemmelsen i markedsføringsloven § 48b. Erstatningskravet er basert på alternativet i begge bestemmelsers bokstav a). Erstatningsfastsettelsen beror på rettens skjønn, men GSK anfører at rimelig lisensavgift for utnyttelsen utgjør 20 % av omsetningen for Airflusal i Norge, eller knapt 300 000 kroner. I tillegg kreves erstatning for tapt goodwill.

I tillegg har GSK et selvstendig krav på erstatning for kostnader pådratt i forbindelse med forføyningssaken for Oslo byfogdembete i 2014. Grunnlaget for dette kravet er alminnelige erstatningsregler. Det er årsakssammenheng mellom de pådratte utgiftene og Sandoz' brudd på markedsføringsloven og varemerkeloven, og utgiftene er påregnelige. Kravets størrelse er 896 556 kroner, inklusive renter.

### **Saksøktes påstand og påstandsgrunnlag**

Sandoz nedla følgende påstand:

1. Sandoz A/S og Novartis Norge AS frifinnes.
2. Sandoz A/S og Novartis Norge AS tilkjennes sakens fulle omkostninger.

Til støtte for denne påstanden pekte de saksøkte i hovedtrekk på følgende påstandsgrunnlag og rettsregler:

GSK har ikke noe registrert varemerke som gjelder Seretides farger i Norge, i motsetning til hva som er tilfelle i EU. Anførselen om varemerkeinnngrep er basert på innarbeidelse av fargen lilla som sådan – alle nyanser av lilla – som varemerke i Norge.

Sandoz bestrider at en slik varemerkerett foreligger. For det første tilfredsstiller ikke en så generell beskrivelse det grunnleggende kravet at et varemerke skal kunne gjengis grafisk, jf varemerkeloven § 2 første ledd og § 14 første ledd.

For øvrig har GSK ikke dokumentert at lilla er brukt som kjennetegn. GSKs fargebruk har andre funksjoner enn å angi kommersiell opprinnelse, primært å indikere inhalatorens virkestoffer og bruksområde. Dette er i samsvar med et allment akseptert fargekodesystem. Forskjellige lillanyanser brukes også av GSK for å indikere styrkegrad eller dosering. Fargebruken har derfor et funksjonelt preg. GSK bruker også farger for å skille mellom de fire ulike astmamedisinene som kommer i Diskus-inhalatorer: blå for Ventolin (SABA), grønn for Serevent (LABA), oransje for Flutide (ICS), lilla for Seretide (ICS/LABA).

Eksistensen av et fargekodesystem har støtte i en rekke norske og internasjonale kilder, blant annet fra Astma- og allergiforbundet, fra Norsk Elektronisk Legehåndbok og materiale utarbeidet av eller støttet av GSK selv. Systemet er etablert av hensyn til pasientene, for at det skal være enkelt å vite hvilken medisin som skal tas når. Systemet er også bekreftet av vitnene Nils Ringdal (lege, spesialist i indremedisin og lungesykdommer) og Lise Ekroll Aarvold (provisorfarmasøyt, apoteker). At det kan påvises unntak fra fargekodesystemet betyr ikke at fargekodene ikke eksisterer.

Verken lilla generelt eller Pantone 2587C er innarbeidet som GSKs kjennetegn. De fremlagte markedsundersøkelsene beviser ikke slik innarbeidelse, blant annet på grunn av metodiske svakheter og ledende spørsmål. Undersøkelsen til Respons Analyse utelater en vesentlig del av den relevante omsetningskretsen ved at pasienter ikke er med.

"Lilla" mangler nødvendig særpreg. Det at mange assosierer lilla med Seretide eller GSK er ikke nok til å vise at fargen oppfattes som en garanti for kommersiell opprinnelse. Fargen brukes beskrivende og dekorativt, og den brukes *sammen med* andre distinkte kjennetegn som ordmerkene SERETIDE, GLAXOSMITHKLINE og GSK samt den særpregede formen på Diskus-inhalatoren.

Det er et særskilt friholdelsesbehov for farger. Det er et begrenset antall farger tilgjengelig. Friholdelsesbehovet er særlig stort for inhalasjonsmedisiner, på grunn av fargekodesystemet.

Uansett er det ikke fare for forveksling. Det er varemerkeloven § 4 første ledd bokstav b) som eventuelt er den aktuelle bestemmelsen for vurdering av varemerkeinnngrep, og her er det krav om forvekslingsfare. Seretide og Airflusal er reseptbelagte medisiner, og det er

ikke fare for at leger forveksler produktene og skriver resept på "feil" medisin som følge av fargebruk – eller at et apotek utleverer feil medisin som følge av fargebruken. Det er klare forskjeller i varemerkebruk og utforming som forhindrer forvekslingsfare.

Sandoz' bruk av lilla på Airflusal Forspiro er heller ikke i strid med markedsføringsloven. Ved vurderingen av den rettslige standarden "god forretningsskikk" i markedsføringsloven § 25, må retten legge vekt på praksis i den aktuelle bransjen, herunder at produsenter av inhalasjonsmedisiner i stor utstrekning følger et fargekodesystem. Fargebruken på Airflusal er i tråd med dette fargekodesystemet, og lilla er et naturlig fargevalg for et kombinasjonspreparat med virkestoffene salmeterol og flutikason. Variasjonsplikten er oppfylt, særlig gjennom utvikling av en helt ny inhalator som er vesentlig forskjellig fra Diskus. Det gjelder ikke noen skjerpet variasjonsplikt for Sandoz, og anførselen om dette er ubegrunnet.

GSKs erstatningskrav kan ikke føre frem fordi det ikke er sannsynliggjort noe økonomisk tap som følge av Sandoz' fargebruk. Det særskilte erstatningskravet om dekning av utgifter til forføyningssaken kan ikke føre frem. Dette er rettskraftig avgjort av Oslo byfogdembete etter at GSK valgte å trekke sin anke til lagmannsretten. GSK kan da ikke senere kreve erstatning for disse sakskostnadene i en annen rettsprosess.

## **Rettens vurdering – spørsmålet om varemerkeinngrep**

### Oversikt og utgangspunkter

Problemstillingen er om Sandoz' bruk av lilla på Airflusal Forspiro er et inngrep i et varemerke som tilhører GSK. Det aktuelle varemerket er i så fall et rent fargemerke for fargen lilla. Det er ikke registrert noe slikt fargemerke i Norge, og fellesskapsvaremerket som er nevnt over har ikke virkning i Norge. I den grad GSK har varemerkebeskyttelse for fargen lilla på inhalatorer i Norge, er det derfor som følge av innarbeidelse, jf varemerkeloven § 3 tredje ledd. Bestemmelsen lyder slik:

Varemerkerett oppnås uten registrering når merket er innarbeidet. Et varemerke anses innarbeidet når og så lenge det i omsetningskretsen her i riket for slike varer eller tjenester det gjelder, er godt kjent som noens særlige kjennetegn. [...]

Vilkårene for innarbeidelsesvern er altså at merket i den relevante omsetningskretsen er "godt kjent" som "noens særlige kjennetegn". I det siste vilkåret ligger et krav om at merket må ha tilstrekkelig særpreg (distinktivitet) til at det kan fungere som kjennetegn; altså fungere som indikasjon på en bestemt kommersiell opprinnelse.

Det er et spørsmål om det i tillegg er et vilkår at merket kan gjengis grafisk. Dette er et vilkår for registrering av varemerker, jf varemerkeloven § 14 første ledd. Partene er uenige om vilkåret også gjelder for innarbeidelsesvern. Vilåret fremgår ikke av ordlyden i § 3 tredje ledd, og etter rettens syn følger det klart av lovforarbeidene at dette *ikke* er et vilkår

for innarbeidelsesvern. Det samme er lagt til grunn i toneangivende juridisk teori. Det vises til Ot prp nr 98 (2008-2009) s. 41 og Birger Stuevold Lassen og Are Stenviks *Kjenne- tegnsrett*, 3. utgave, Universitetsforlaget 2011 (heretter omtalt som "Lassen/Stenvik") s. 260.

Hvis GSK har en innarbeidet varemerkerett for fargen lilla på inhalatorer, er det spørsmål om Sandoz' fargevalg på Forspiro er et ulovlig *inngrep* i GSKs varemerkerett. Dette spørsmålet reguleres i varemerkeloven § 4 første ledd, som lyder slik:

Varemerkeretten innebærer at ingen uten samtykke fra innehaveren av varemerkeretten (merkehaveren) i næringsvirksomhet kan bruke:

- a) tegn som er identisk med varemerket for slike varer eller tjenester som varemerket er beskyttet for
- b) tegn som er identisk med eller ligner varemerket for varer eller tjenester av samme eller lignende slag, såfremt det er risiko for forveksling, for eksempel ved at bruken av tegnet kan gi inntrykk av at det finnes en forbindelse mellom tegnet og varemerket.

Partene er uenige om det er bokstav a eller b som er aktuell i saken her. GSK er av den oppfatning at den aktuelle bestemmelsen er bokstav a, fordi det er full kjennetegnslikhet (kjennetegnet er fargen lilla, og Airflusal Forspiro er lilla) og full vareslagslikhet. Sandoz mener det ikke er full kjennetegnslikhet fordi det brukes andre lillanyanser på Forspiro enn de som benyttes på Seretide Diskus. Det er derfor etter Sandoz' syn ikke snakk om identiske kjennetegn, men kjennetegn som ligner hverandre og som brukes for varer av samme slag. Da er det § 4 første ledd bokstav b som er aktuell inngrepsbestemmelse. Spørsmålet har betydning fordi det i så fall gjelder et vilkår om *forvekslingsfare*, som ikke er aktuelt etter bokstav a.

Til de rettslige utgangspunkter hører også at viktige deler av norsk varemerkelovgivning er gjennomføring av EUs varemerkedirektiv (direktiv 2008/95). Direktivet gjelder ikke alle sider ved norsk varemerkerett. Primært omfatter det regler om registreringssøknader og om registrerte varemerker. For de deler av lovgivningen som gjennomfører direktivregler, har direktivet – og rettspraksis fra EU-domstolen – vesentlig betydning for tolkningen.

Det følger av EU-domstolens praksis at det prinsipielt er anledning til å registrere en farge som varemerke, jf blant annet sak C-104/01 *Libertel*, men at adgangen er nokså snever. Det heter i dommens premiss 66 at "Hvad angår en farve i sig selv kan den kun antages at have fornødent særpræg før brug i undtagelsestilfælde, navnlig når antallet af varer og tjenesteydelser, som varemærket søges registreret for, er meget begrænset, og det relevante marked er meget specifikt".

I premiss 69 konkluderer domstolen slik:

...en farve i sig selv kan have fornødent særpræg i direktivets artikel 3, stk. 1, litra b)'s forstand, såfremt varemærket, som det opfattes af den relevante kundekreds, er egnet til at identificere den vare eller tjenesteydelse, for hvilken varemærket søges registreret, som hidrørende fra en bestemt virksomhed og dermed til at adskille denne vare eller tjenesteydelse fra andre virksomheders.

Dommen er kommentert i Lassen/Stenvik, hvor forfatterne videre skriver (på side 117):

Farger kan imidlertid, på samme måter som andre varemerker som i utgangspunktet mangler særpræg, slite seg til den nødvendige distinktivitet gjennom innarbeidelse [...]. For øvrig vil det nok bare være helt spesielle farger som retter seg utelukkende mot en spesiell, sakkyndig omsetningskrets, som kan anses egnet til å fylle oppgaven som særlig kjennetegn for én næringsdrivende. Kirurgen som møter operasjonsinstrumenter i en kraftig nyanse av lilla, vil åpenbart ikke oppfatte fargen som stålets egen, og antagelig heller ikke som et dekorativt eller funksjonelt element. Det er derfor i slike tilfelle at forholdene ligger best til rette for rene fargeregistreringer.

All den tid EU-domstolen har lagt til grunn at farger kan *registreres* som varemerker, må det også legges til grunn at rene farger kan oppnå vern gjennom *innarbeidelse*.

#### Er fargen lilla innarbeidet som varemerke for GSK på det norske markedet for inhalatorer?

For å gi et definitivt svar på dette spørsmålet, må retten først ta stilling til hvem som utgjør den relevante omsetningskretsen for astma-/KOLS-inhalatorer, og deretter om lilla innen denne kretsen er "godt kjent som noens særlige kjennetegn". I formuleringen "noens særlige kjennetegn" ligger som nevnt at merket må ha *særpræg*, ellers vil det ikke kunne fungere som noens særlige kjennetegn. Dette følger også av definisjonen av varemerker i varemerkeloven § 2; et av de sentrale begrepskjennetegnene er at merket "er egnet til å skille en virksomhets varer eller tjenester fra andres". Det er derimot ikke krav om at det er kjent i omsetningskretsen *hvem* som har varemerket, jf formuleringen "noens" kjennetegn.

Etter rettens syn er det mye som taler for at den relevante omsetningskretsen i dette tilfellet omfatter følgende grupper:

- forskrivende leger (som bestemmer hvilken medisin pasienten skal bruke);
- farmasøyter (som handler med medisinen i engros- og detaljistledet); og
- pasienter (som er sluttbrukere og som betaler for medisinen).

*Markedsføringen* av inhalasjonsmedisiner retter seg primært mot de to førstnevnte gruppene, ettersom det ikke er tillatt å reklamere for reseptpliktige legemidler overfor allmennheten.

Etter bevisførselen, og da særlig forklaringen til det sakkyndige vitnet Ringdal, legger retten til grunn at pasienter gjennom dialogen med sin behandlende lege kan ha en viss innflytelse på hvilken inhalasjonsmedisin som velges. Retten peker også på at GSK selv i flere sammenhenger har lagt til grunn at pasienter er en del av den relevante omsetningskretsen. Dette gjelder blant annet ved søknad om registrering av varemerkerett

for formen på Diskus (et 3D-merke), og – av særlig betydning – i forberedelsen av denne saken. GSKs første markedsundersøkelse som ble foretatt for å bevise innarbeidelse av fargen lilla i Norge, ble utført i 2014 blant leger, farmasøyter og pasienter, jf FU side 1261 flg.

Denne første undersøkelsen ble møtt med faglig kritikk fra Sandoz' sakkyndige dr. Anne Niedermann, og dette var noe av bakgrunnen for at GSK valgte å utføre en ny undersøkelse i 2015. Denne gangen var pasienter ikke med. Retten viser i så måte til den skriftlige erklæringen som ble avgitt av Morten Engan, hvor det fremgår at oppdraget Respons Analyse fikk, var å gjøre en undersøkelse blant et tilstrekkelig antall av allmennpraktiserende leger, apotekansatte farmasøyter og "Astma/KOLS-pasienter i Norge". Om pasientgruppen heter det at Respons Analyse ikke var "i stand til å rekruttere et tilstrekkelig antall pasienter og denne delen av undersøkelsen ble derfor avbrutt". Retten oppfatter det slik at GSK har ment at pasienter er en del av den relevante omsetningskretsen, men at de etter praktiske utfordringer med å rekruttere pasienter til undersøkelse for bevisformål, nå hevder at pasienter ikke har nevneverdig betydning. Retten er ikke overbevist av den nye argumentasjonslinjen til GSK, og legger til grunn at pasienter er en del av den relevante omsetningskretsen. I tillegg til den mulighet for påvirkning som er nevnt ovenfor, legger retten en viss vekt på at EU-domstolen i C-412/05 *Travatan* – som handlet om varemerkere registrering for et reseptpliktig legemiddel – forutsatte at den relevante omsetningskrets omfattet pasienter så vel som leger og farmasøyter, se dommens premiss 49, 57 og 58.

Retten legger også vekt på at pasientene rent faktisk er kjøpere og sluttbrukere. For de fleste andre produkter enn reseptpliktige legemidler ville det overhodet ikke vært rom for diskusjon om kjøper/sluttbruker er en del av den relevante omsetningskretsen, se for eksempel Rt-2005-1601 GULE SIDER premiss 56. For legemidler er det holdepunkter for at også andre enn de som handler med og kjøper medisinene (apotek og pasienter), er med i den relevante omsetningskretsen, nemlig legene. Selv om denne gruppen ikke handler med legemidlene i det hele tatt, har de gjennom reseptordningen stor (avgjørende) innflytelse på valget av legemiddel i det enkelte tilfellet, og det er primært denne gruppen markedsføringen retter seg mot. At legene har denne rollen betyr at de må inkluderes i den relevante omsetningskretsen, men det er etter rettens vurdering ikke tilstrekkelig til at pasientene ekskluderes.

Slik bevisførselen og argumentasjonen under hovedforhandlingen ble lagt opp, er hovedspørsmålet etter rettens syn om det er sannsynliggjort at fargen lilla som sådan har oppnådd tilstrekkelig distinktivitet (særpreget) til at den – på en inhalator – oppfattes som et særlig kjennetegn for GSK. I EU-domstolens avgjørelse i forente saker C-108/97 og C-109/97 *Windsurfing Chiemsee* premiss 46 formuleres problemstillingen om særpreget ervervet gjennom bruk slik:

Det bemærkes for det andet, at det særpræg, som et varemærke får som følge af den brug, der gøres deraf, betyder [...] at dette er egnet til at identificere den vare, for hvilken der ansøges omregistrering, som hidrørende fra en bestemt virksomhed, og dermed til at adskille denne vare fra andre virksomheders.

Spørsmålet må avgjøres etter en fri bevisvurdering, hvor en rekke momenter kan ha betydning, blant annet GSKs markedsføringsinnsats og -resultater, Seretides markedsandel, de foretatte markedsundersøkelser, sakkyndiges vurderinger mv. Særlige forhold ved markedet og ved omsetningen av inhalatorer i Norge er også relevant. Dette omfatter blant annet at produktet er et reseptpliktig legemiddel, hvordan andre inhalasjonsmedisiner fra GSK og andre produsenter markedsføres osv.

Etter rettens syn er det i utgangspunktet mye som taler mot at fargen lilla på en inhalator kan ha tilstrekkelig særpreg til at den kan skille inhalatorer fra én legemiddelprodusent fra inhalatorer fra andre produsenter. En farge er i utgangspunktet ikke distinktiv i seg selv, og GSKs bruk av fargen lilla forekommer alltid i kombinasjon med andre varemerker. Ordmerker som Seretide, Diskus og GSK forekommer på etiketter, emballasje og pakningsvedlegg. Selve formen på inhalatoren er også et varemerke som i seg selv er mer distinktivt enn fargen. Når fargen brukes på denne måten, i kombinasjon med andre merker og merkeelementer, kan *fargens* funksjon som opprinnelsesindikator være vanskelig å fastslå. Det vises i denne sammenheng til Erika Lunells bok *Okonventionella varumärken* (Norstedts Juridik 2008), s. 230-231:

Om ansökan avser ett "kombinationsmärke" – som består av någon kombination av ord, figurer, former, ljud, dofter och/eller färgelement – måste det betraktat som helhet uppfylla kravet på att särskilja varor eller tjänster på marknaden. I ett sådant fall bidrar de olika tecknen sammantaget på ett positivt sätt till en ökad särskiljningsförmåga för märket. Om varumerkesskydd söks för ett enskilt tecken – och inte för helheten – måste emellertid det tecken som är föremål för ansökan som sådant uppfattas som ursprungsangivelse. (Forfatterens kursivering)

Spørsmålet er altså om fargen lilla *alene* ("som sådant") har evnen til å skape en forestilling i omsetningskretsen av at en inhalator kommer fra en bestemt legemiddelprodusent, uten drahjelp fra ordmerkene på etiketter, formen på inhalatoren osv. Lunell skriver videre:

Förmågan för tecknet att fungera som ett kännetecken kan då påverkas negativt av varumärkessignaler som utsänds av andra kännetecken som samtidigt finns på produkten. Konsumenter är vana vid att titta på etiketten vid val mellan olika produkter. Det finns därför en risk för att ett ordmärke, som redan är distinktivt och uppfattas som ett kännetecken, "tar över", så att ett okonventionellt tecken inte kan inarbetas. För att skydd skall kunna ges krävs att det okonventionella tecknet, trots förekomsten av andra distinktiva kännetecken, uppfattas som ett individualiseringsmedel av konsumenterna som i sig självt har förmågan att särskilja sökandens varor eller tjänster.

Retten oppfatter Lunells betraktninger om dette som relevante for den vurderingen som skal gjøres her. Når man samtidig tar i betraktning at GSK har markedsført andre inhalasjonsmedisiner i identiske Diskus-inhalatorer, men med andre farger og andre

ordmerker (blå Ventoline, grønn Serevent, oransje Flutide), blir det enda vanskeligere å tenke seg at fargen lilla i seg selv kan ha den funksjonen i omsetningskretsen at den indikerer et bestemt kommersielt opphav. De tre andre medisinene har vært markedsført i sine respektive farger siden før Seretide kom på markedet, og ingen har hevdet at blått, grønt eller oransje sender signaler om hvem som har produsert Ventolin, Serevent eller Flutide. GSK har pekt på at parallellen til disse andre inhalatorene er forfeilet, fordi Seretide, i motsetning til de andre medisinene, har vært alene om sin farge i 15 år. Seretide har derfor fått anledning til å opparbeide særpreg, noe de andre ikke har. Etter rettens syn er det mer nærliggende å se det slik at GSKs fargebruk på de fire ulike inhalasjonsmedisinene som tilbys i Diskus-form, har en annen funksjon: å skille ulike medisiner – med ulike bruksområder og ulike virkestoffer – fra hverandre. Dette gjelder helt uavhengig av om det foreligger et "fargekodesystem" for inhalasjonsmedisiner i bransjen generelt. GSKs bruk av fire forskjellige farger på fire forskjellige inhalasjonsmedisiner gjør det lite nærliggende å konkludere med at én av de fire fargene har fått kjennetegnfunksjon.

Retten peker også på at GSK på sprayaerosolversjonen av Seretide bruker tre ulike lillanyanser for tre ulike styrke/doseringsvarianter (25/50, 25/125 og 25/250). Den sprayen som gir lavest mengde flutikason pr dose (25/50) har en lysere lillafarge enn den som er litt sterkere (25/125), og den sterkeste (25/250) har den mørkeste lillanyansen. Her brukes fargenyansene beskrivende eller funksjonelt ved at den skiller mellom ulike doseringer. Dette taler mot at fargen lilla har distinktiv funksjon, på samme måte som selskapets bruk av fire forskjellige farger på fire forskjellige inhalasjonsmedisiner.

De beviser som Sandoz har ført for å vise at det i legemiddelbransjen foreligger et "fargekodesystem" for inhalatorer med ulike virkestoffer og bruksområder, taler etter rettens vurdering også imot at lilla har kjennetegnfunksjon for Seretide. Selv om retten ikke fullt ut kan følge Sandoz på dette punktet, er det sannsynliggjort at både industrien og helsepersonell i mange sammenhenger – både før og etter lanseringen av Seretide – har brukt farger for å beskrive funksjon/bruksområde for inhalasjonsmedisin overfor pasienter og leger. Dette har i de senere år blitt vanskeligere på grunn av større variasjon i produsentenes fargebruk for nye inhalasjonsmedisiner, jf nærmere i drøftelsen nedenfor. Ikke desto mindre: Det forhold at farger *har vært brukt* i nokså stor utstrekning for å beskrive funksjonelle trekk ved medisinene, må etter rettens vurdering gjøre det vanskeligere å innarbeide en farge som kjennetegn, altså som indikasjon på eller garanti for kommersiell opprinnelse. Lignende synspunkter er fremholdt i den canadiske Federal Court of Appeal-dommen fra 19. november 2010, som handlet om at GSKs fargemerke for lilla Pantone 2587C og 2567C ble strøket fra det canadiske varemerkeregisteret. Her heter det (i premiss 40) at "in a market that has created certain therapeutic associations with product colour, it becomes more difficult to establish commercial distinctiveness on the partial basis of colour and it weakens the argument for a secondary meaning".

Selve det forhold at en rekke forskjellige farger blir brukt på inhalatorer som markedsføres i Norge, taler også mot at én enkelt farge er distinktiv og har kjennetegnelsesfunksjon. Det er ifølge dr. Ringdals forklaring 37 ulike inhalatorer på det norske markedet. Farger som forekommer på inhalatorene er (i alle fall) blå, grønn, gul, oransje, lilla, rød, rosa og brun. I denne sammenheng viser retten til en artikkel av Ph.d. Marc Green som begge parter har vist til, om "Color in Trademark and Tradedress Disputes". Her heter det blant annet (FU side 1299):

"In perceptual terms, a distinctive color is one which is highly different from all alternatives. For example, if one car model was red and all other cars were blue, then the red car would be distinctive. On the other hand, if other cars were yellow, orange, magenta and pink, then a red car would not be as distinctive. The key point is that distinctiveness is not a property of a single product but rather of the product and all of the possible alternatives."

På tross av de momentene som er trukket frem her, fremgår det av undersøkelsen som Respons Analyse har utført for GSK, at 85 % av de spurte farmasøytene og 69 % av de spurte legene var enig i at "inhalatorer med denne fargen [kommer] fra et spesifikt selskap". Dette indikerer isolert sett at fargen har ervervet distinktivitet for inhalatorer. Dr. Anne Niedermann ga uttrykk for at undersøkelsen mangler bevisverdi, og viste blant annet til at formuleringen "et spesifikt selskap" var feil, det måtte stått "bare ett spesifikt selskap" for at undersøkelsen kunne gi grunnlag for konklusjoner om ervervet distinktivitet. Denne innvendingen er etter rettens syn ikke overbevisende. Formuleringen må ses i sammenheng med spørsmålet som helhet. Respondentene ble bedt om å ta stilling til hvilket av to utsagn man var enig i, slik:

Q4: Hvilket av følgende utsagn er du enig i?

- Etter min oppfatning, så kommer inhalatorer med denne fargen fra et spesifikt selskap.
- Etter min oppfatning, så kan inhalatorer med denne fargen komme fra et hvilket som helst selskap.

Når de to utsagnene blir stilt opp mot hverandre på denne måten, er det etter rettens syn vanskelig å tenke seg at noen av respondentene kan ha misforstått. Hadde man skrevet "bare ett" i stedet for "et" spesifikt selskap, ville meningsinnholdet – ut fra sammenhengen med det andre utsagnet – formodentlig vært identisk for de aller fleste.

Både Niedermann og Viken hadde også andre innvendinger til undersøkelsen, blant annet mot det første spørsmålet i undersøkelsen ("Når du ser på denne fargen og samtidig tenker på inhalatorer, hva er det første du tenker på?"). Dr. Niedermann pekte på at dette spørsmålet ikke hører med i en klassisk tre-trinns test på ervervet distinktivitet, slik denne brukes i blant annet Tyskland. Monica Viken mente også at det ville vært bedre om dette spørsmålet ikke var blitt stilt. Innvendingen handler – så vidt retten forstår – om at dette spørsmålet lett vil føre til at respondentene får *assosiasjoner* til Seretide eller GSK, og at slike assosiasjoner kan kontaminere resultatene på det etterfølgende spørsmål 4, som er kjernespørsmålet for å prøve ervervet distinktivitet. Hypotesen er at hvis ikke spørsmål 1

allerede hadde satt i gang slike assosiasjoner hos respondentene, kunne resultatene på spørsmål 4 blitt annerledes. Dr. Pflüger var på sin side ikke særlig bekymret over dette. Hun viste blant annet til en rekke undersøkelser hun hadde gjort i andre land, uten et slikt innledende spørsmål som ble brukt i den norske undersøkelsen, hvor resultatene ble sammenlignbare med de norske resultatene.

Det var også andre større og mindre innvendinger til undersøkelsen, som retten ikke vil gå i detaljer om. Det er imidlertid én svakhet ved Respons Analyses undersøkelse som etter rettens vurdering må få betydning for saken, og det er at testen ikke kan bevise ervervet særpreget for fargen lilla generelt, i alle sine nyanser. GSKs krav i saken er basert på at man har varemerkerett til fargen lilla som sådan, og at Sandoz derfor skal forbys å bruke "lilla", jf påstanden. Undersøkelsen handlet imidlertid om Pantone 2587C. Det var denne bestemte lillanyansen respondentene ble forevist i undersøkelsen. Det kan tenkes at resultatene i undersøkelsen ville blitt nokså like om fargeprøven i stedet hadde vært Pantone 2573C (Forspiros farge), eller en annen lillanyanse. Dette vet vi ikke. Det er imidlertid på det rene at fargen lilla rommer et stort antall nyanser, fra lyse til mørke og fra kalde til nokså varme nyanser. Undersøkelsen gir, etter rettens vurdering, ikke bevismessig dekning for at fargen lilla *som sådan* er innarbeidet som varemerke. I høyden kan den gi grunnlag for å si at nyansen Pantone 2587C er innarbeidet som varemerke for GSK. Dette var også den mest grunnleggende innvendingen til både dr. Niedermann og Monica Viken. Niedermann spissformulerte kritikken slik: "The test object does not match the claim". Dette er etter rettens syn treffende.

Retten har ovenfor pekt på en del momenter som taler mot at fargen kan anses innarbeidet. Samlet antas disse momentene å tale nokså sterkt mot innarbeidelsesvern for fargen lilla. Samtidig er retten av den oppfatning at Respons Analyse-undersøkelsen gir en ikke ubetydelig støtte til den posisjon at lillanyansen Pantone 2587 har tilstrekkelig distinktivitet og kan anses innarbeidet. Det er imidlertid ikke nødvendig for retten å ta endelig stilling til innarbeidelsesspørsmålet. Det er nok å konstatere at en eventuell innarbeidelse ikke dekker alle nyanser av lilla. Konsekvensen av dette er at inngrepsvurderingen må skje med utgangspunkt i varemerkeloven § 4 første ledd bokstav b, fordi fargene som brukes på Airflusal Forspiro og Seretide ikke er identiske. Det er derfor ikke full kjennetegnslikhet, og dette betyr igjen at det ikke er gjort noe ulovlig varemerkeinngrep med mindre det foreligger forvekslingsfare, jf nedenfor.

#### Kjennetegnslikhet?

GSKs standpunkt om at det er full kjennetegnslikhet forutsetter etter rettens syn at selskapet får medhold i at hele fargen lilla er innarbeidet som varemerke. Legger man til grunn at det i høyden er ført bevis for innarbeidelse av én bestemt nyanse, er ikke bruk av en annen lillanyanse på varer av samme slag automatisk et varemerkeinngrep, fordi fargen på Forspiro ("tegnet") ikke er "identisk med varemerket" (fargen på Seretide Diskus).

En mulig innvending til dette resonnementet er at de to (eller tre) fargenyansene ligger så tett opp til hverandre at de likevel må anses identiske. Det vises i denne forbindelse til Lassen/Stenvik s. 310:

Med "identisk" menes i direktivet ikke bare kjennetegn som er *helt* likt, men også kjennetegn som skiller seg så lite fra det beskyttede varemerket at ulikhetene kan bli oversett av en gjennomsnittsforbruker, jf EU-domstolens avgjørelse i sak C-291/00 ARTHUR ET FELICIE [...]

Det kan også vises til Marc Greens artikkel (nevnt ovenfor). Her hevdes at mennesker kan skille mellom 150 fargenyanser når man ser dem ved siden av hverandre, men at hjernen ikke kan skille mellom mer enn 10-12 nyanser i hukommelsen. ("Color memory is vastly inferior to color discrimination", FU s. 1298). Dette kan tale for at man må anse nærliggende nyanser for identiske i relasjon til varemerkeloven § 4. I samme retning trekker dr. Christian Scheiers erklæring (FU s. 1424 flg). Han fremholder at det er mye vanskeligere for mennesker å skille mellom ulike fargenyanser enn mellom forskjellige farger, og at de lillanyansene som brukes på Seretide og Airflusal av de fleste "will be seen simply as purple".

Retten har likevel kommet til at fargenyansene ikke kan anses identiske i lovens forstand for de varene denne saken handler om. Det er nødvendig å gå nærmere inn i premissene for den rettsavgjørelsen Lassen/Stenvik viser til, C-291/00. Her heter det i premiss 51-54:

51. There is therefore identity between the sign and the trade mark where the former reproduces, without any modification or addition, all the elements constituting the latter.

52. However, the perception of identity between the sign and the trade mark must be assessed globally with respect to an average consumer who is deemed to be reasonably well informed, reasonably observant and circumspect. The sign produces an overall impression on such a consumer. That consumer only rarely has the chance to make a direct comparison between signs and trade marks and must place his trust in the imperfect picture of them that he has kept in his mind. Moreover, his level of attention is likely to vary according to the category of goods or services in question (see, to that effect, Case C-342/97 Lloyd Schuhfabrik Meyer [1999] ECR I-3819, paragraph 26).

53. Since the perception of identity between the sign and the trade mark is not the result of a direct comparison of all the characteristics of the elements compared, insignificant differences between the sign and the trade mark may go unnoticed by an average consumer.

54. In those circumstances, the answer to the question referred must be that Article 5(1)(a) of the directive must be interpreted as meaning that a sign is identical with the trade mark where it reproduces, without any modification or addition, all the elements constituting the trade mark or where, viewed as a whole, it contains differences so insignificant that they may go unnoticed by an average consumer.

Retten forstår dette slik at merkene skal anses identiske for det første hvis de er helt identiske (premiss 51), og for det andre hvis det er slike "insignificant differences" mellom varemerket og tegnet, at gjennomsnittsforbrukeren kan overse forskjellene (premiss 52-54). Når man vurderer det andre alternativet – "insignificant differences" – må man

vurdere oppfattelsen av likhet på et overordnet nivå, som helhet ("*assessed globally*"). Den rimelig velinformerte og rimelig observante forbrukeren blir utsatt for et helhetsinntrykk ("*overall impression*"), uten å ha anledning til direkte sammenligning. Når denne gjennomsnittsfbrukeren – enten vi nå snakker om en lege, pasient eller farmasøyt – ser fargen på Airflusal Forspiro eller Seretide Diskus, ser han ikke bare fargen, han ser også nødvendigvis de andre distinktive merkene som forekommer sammen med fargen. Han ser ordmerkene, formen på inhalatorene, emballasjen. Dette inngår i helhetsinntrykket, fordi fargen aldri brukes alene. Forskjellene som helhetsinntrykket gir, er etter rettens syn ikke så små at en gjennomsnittsfbruker kan overse dem.

Retten er på denne bakgrunn av den oppfatning at det ikke foreligger full kjennetegnslikhet, og at man derfor må gjøre inngrepsvurderingen med utgangspunkt i § 4 bokstav b. Det sentrale spørsmålet er da om det foreligger forvekslingsfare.

#### Forvekslingsfare?

Risiko for forveksling er en betingelse for at varemerkeloven § 4 første ledd bokstav b skal komme til anvendelse. Spørsmålet er om det på grunn av kjennetegnslikhet og vareslagslikhet foreligger "risiko for forveksling". Det er kombinasjonseffekten av kjennetegnslikhet og vareslagslikhet som kan gi risiko for forveksling. Det som skal sammenlignes, er det "helhetsinntrykket kjennetegnene gir – eller rettere: det helhetsinntrykket man kan regne med at de vil etterlate seg i erindringen", jf Lassen/Stenvik s. 391.

Vareslagslikheten er i dette tilfellet fullstendig; både Airflusal Forspiro og Seretide Diskus er inhalasjonsmedisiner som brukes av KOLS- og astmapasienter. Airflusal er en generisk versjon av Seretide, hvilket må innebære full vareslagslikhet. Spørsmålet er derfor primært om *kjennetegnslikheten* er så stor at det samlet sett foreligger risiko for forveksling. Det skal mindre til i dette tilfellet enn om vareslagslikheten hadde vært mindre. Retten har allerede vært inne på kjennetegnslikhet, og konstatert at det etter rettens vurdering ikke foreligger *full* kjennetegnslikhet, jf over. Det kan likevel i prinsippet tenkes at det foreligger en så stor kjennetegnslikhet at det er risiko for forveksling. Dette skal vurderes her.

Man snakker ofte om to typer forvekslingsrisiko; direkte og indirekte forveksling. Begrepene er i Halvor Manshaus' kommentarer til varemerkeloven § 4 i Gyldendal Rettsdata (note 38) beskrevet slik:

Det sondres mellom direkte og indirekte forveksling. Direkte forveksling foreligger dersom omsetningskretsen står i fare for å velge en vare i den tro at den stammer fra en annen. Indirekte forveksling oppstår når omsetningskretsen vil kunne få inntrykk av en forretningsmessig forbindelse mellom to varemerker. Se Rt. 2008 s. 1268 premiss 43 vedrørende indirekte likhet, som presiserer at gjenkallelse av erindringer og assosiasjoner ikke er tilstrekkelig.

*Direkte forveksling* foreligger eksempelvis hvis en pasient får utlevert Airflusal på apoteket til tross for at legen har forskrevet Seretide, eller hvis legen skriver ut Airflusal til tross for at hun egentlig hadde tenkt å skrive ut Seretide. Etter bevisførselen legger retten til grunn at det ikke er sannsynliggjort noen reell fare for direkte forveksling. Vitnene Ringdal (forskrivende lege) og Aarvold (apotekfarmasøyt) avviste dette kategorisk. GSK har for øvrig ikke lagt vekt på faren for direkte forveksling i sin bevisførsel. Retten tilføyer at både Sandoz' partsvitne dr. Tews og legen Nils Ringdal viste vesentlige funksjonelle og designmessige forskjeller på de to inhalatorene. Blant annet kan nevnes at Diskus er rund, mens Forspiro er mer oval og har en flat underside slik at den kan stå på et bord. I Forspiro ser pasienten den enkelte dosen, og får en "kvittering" på at dosen er tatt ved at en foliebit kommer ut av inhalatoren. Diskus gir ingen slik "kvittering". Ringdal fremholdt at denne egenskapen ved inhalatoren var ny og nyttig, særlig for eldre pasienter. Det kan også nevnes at Bryn Aarflot på vegne av Glaxo Group Ltd skrev et brev til Patentstyret 21. mai 2015 vedrørende selskapets søknad om 3D-varemerke for Diskus. Her fremheves sju ulike karakteristiske trekk ved inhalatorens utforming (FU s. 2620). Ingen av disse sju trekkene forekommer på Airflusal Forspiro. Etter rettens syn er forskjellene i utforming markante. GSK har selv i et prosesskriv i en varemerketvist i Polen, fremhevet Forspiro som en inhalator som ikke kopierer Diskus' karakteristiske form (FU s. 1260).

Derimot har GSK vært opptatt av faren for *indirekte* forveksling. Synspunktet er at Sandoz' fargevalg er begrunnet med et *ønske* om indirekte forveksling. Sandoz har valgt lilla for sitt produkt for at noe av den goodwill som GSK har opparbeidet for Seretide, skal smitte over på Airflusal. GSK har argumentert for at leger som skal forskrive inhalasjonsmedisin kan komme til å tro at produktet har felles kommersiell opprinnelse med Seretide som følge av fargebruken. I denne forbindelse har man vist til forklaringen og erklæringen til dr. Scheier (FU s. 1424-1434).

Dr. Scheier driver et konsulentselskap som arbeider i grensesnittet mellom vitenskap (psykologi, nevrovitenskap) og markedsføring. Han viste til at GSK over tid har vært alene om å bruke fargen lilla på inhalatorer, og at fargen er brukt i alle grensesnitt og kontaktpunkter med leger, farmasøyter og pasienter. Dette har etter hans oppfatning ført til at lilla har blitt en selvstendig "diagnostic characteristic" for Seretide og produsenten GSK. Når dette sammenholdes med menneskers begrensede evne til å skille mellom fargenyanser og likheten i fargenyanser på Airflusal Forspiro og Seretide Diskus, kan konsekvensene av Forspiros fargebruk, etter Scheiers syn, bli blant annet utvanning av lillafargens distinktive evne, utvanning av merkevaren Seretides verdi, *forveksling mellom produktene og forveksling mellom produsentene*.

Scheiers avsnitt om forveksling mellom *produktene* handler om direkte forvekslingsrisiko, jf over. Altså at legen i en stresset situasjon forskriver Airflusal uten at dette egentlig var meningen, på grunn av at Airflusal-produktet aktiverer et indre bilde av Seretide i hjernen.

Som allerede nevnt anser retten det relativt klart ut fra bevisførselen for øvrig at det ikke foreligger slik direkte forvekslingsfare.

Spørsmålet om forveksling mellom produsenter ligger derimot tettere opp til spørsmålet om indirekte forveksling. Her skriver Scheier følgende:

- iv. **Confusion between manufacturers:** Due to the similarities in colour and shape of the "Seretide" and "Airflusal" products the neural network that already exists in the human brain for "Seretide" and its manufacturer is altered, a new nodal point for "Airflusal" is added in the core neural network of the human brain. This will lead to properties from "Seretide" (e.g. quality and performance expectations) being transferred to "Airflusal". Consumers do not necessarily have to know the explicit name of the manufacturers, it suffices for them to conclude there is a shared, even if unnamed or unknown source. Finally, a manufacturer mix-up can also occur even if the doctors, pharmacist or patient recognize that they are dealing with a different manufacturer, but the visual similarities between "Seretide" and "Airflusal" cause them to assume the two companies must be formally affiliated or have entered into a cooperation with one another.

Det fremgikk i krysseksaminasjon av dr. Scheier at han ikke hadde spesifikke kunnskaper om det norske markedet for inhalasjonsmedisiner eller om de varemerkerettslige temaene som saken reiser. Retten oppfatter ham som en merkevareekspert mer enn en varemerkeekspert. Selv om retten ikke betviler at det er vitenskapelig dekning for den generelle beskrivelsen han gir av visse mekanismer i den menneskelige hjernen, gir verken forklaringen hans eller erklæringen hans tungtveiende konkret støtte til at det er indirekte forvekslingsfare mellom Airflusal og Seretide i Norge.

Etter rettens syn må det ut fra bevisførselen for øvrig legges til grunn at leger som forskriver astmamedisin har høy merkebevissthet når det gjelder farmasøytiske produkter, og at de gjennomgående har god oversikt over hvem de største legemiddelprodusentene er. Det må antas å være en vesentlig høyere varemerkebevissthet og produsentkunnskap blant leger (om legemidler) enn hva man generelt finner blant forbrukere (om produkter og tjenester generelt). Å kjenne til forskjeller mellom ulike farmasøytiske produkter er en sentral del av utdannelsen og yrkesutøvelsen til leger. Den massive markedsføring av Seretide som ble dokumentert under hovedforhandlingen retter seg særlig mot leger, og den kommuniserer både egenskaper ved produktet og hvem som er produsent. Tilsvarende gjelder nok for Novartis' og Sandoz' markedsføring. Retten antar at meget få leger i Norge vil tro at GSK og Novartis tilhører samme konsern. De er hovedkonkurrenter innen terapiområdet lungemedisin, og dette må antas vel kjent. Dette må også gjelde for apotekfarmasøyter, som handler med medisin fra de ulike produsentene til daglig, og som også er i målgruppen for selskapenes markedsføring. Denne gruppen har antagelig en minst like høy bevissthet om merker og produsenter enn allmennpraktiserende leger.

Dr. Scheiers nokså generelle uttalelse om at de visuelle likhetene mellom Airflusal og Seretide kan føre til at leger, farmasøyter og pasienter vil anta at medisinene kommer fra to selskaper som er "formally affiliated or have entered into a cooperation with one another",

er etter rettens syn ikke tilstrekkelig til å konstatere indirekte forvekslingsrisiko når det gjelder de to reseptpliktige legemidlene saken handler om. Formen er etter rettens syn ikke særlig lik, og det er etter rettens syn ikke sannsynliggjort at leger eller farmasøyter vil trekke den slutningen at to inhalatorer kommer fra samme konsern e.l.l. fordi de har nokså like farger.

GSK har videre anført at *pasienter* kan være mer tilbøyelige til å akseptere et skifte fra Seretide til Airflusal hvis den nye medisinen kommer i farger som pasienten er vant til, fordi dette gir trygghet. Etter rettens vurdering er dette kanskje riktig, men det er ikke sannsynliggjort at årsaken til denne effekten er at pasientene tenker på felles kommersiell opprinnelse. Altså at "denne medisinen er lilla, så den kommer sikkert fra samme dyktige produsent som den andre lilla medisinen som jeg har brukt i årevis og er komfortabel med". Hvis fargevalget har noen betydning for pasienters tilbøyelighet til å akseptere et skifte, er det minst like sannsynlig at dette har helt andre årsaker, for eksempel at pasientene tenker at "denne medisinen er lilla, så den har sikkert samme bruksområde som den andre lilla medisinen som jeg har brukt i årevis".

Det er ikke ført bevis for eller på annen måte sannsynliggjort verken (1) at pasienter vil være mer tilbøyelig til å akseptere en ny medisin hvis den har en farge man er vant til, eller (2) at dette henger sammen med forestillinger om felles kommersiell opprinnelse.

Etter dette er rettens konklusjon at det ikke foreligger "risiko for forveksling", jf varemerkeloven § 4 første ledd bokstav b. Det foreligger da heller ikke noe ulovlig varemerkeinngrep.

#### Den subsidiære påstanden – kombinasjonen av form og farge

Det følger av det som er sagt ovenfor at det etter rettens syn er markante forskjeller i utformingen av Sandoz' inhalator Forspiro og GSKs inhalator Diskus. GSKs subsidiære påstand pkt 1, er at de saksøkte skal forbys å markedsføre Airflusal Forspiro "ved bruk av lilla farge og i slik form som produktet foreligger i". Påstandsgrunnlaget – som ble viet liten selvstendig oppmerksomhet under hovedforhandlingen – er at hvis ikke fargebruken isolert sett er et varemerkeinngrep, så er i alle fall kombinasjonen av farge og form et inngrep i GSKs varemerkerettigheter.

Etter rettens syn kan dette ikke føre frem. For det første er det ikke påfallende likhet i de to inhalatorenes form, jf merknader om dette ovenfor. For det andre er det tekniske grunner til den formlikhet som foreligger, noe som taler mot at formlikhet kan være en varemerkekrenkelse. Formlikheten består primært i rundhet. Diskus er rund. Forspiro er ikke rund, men den er avrundet/oval. Forspiros rundhet har sammenheng med tekniske forhold, nemlig at dosene av tørrpulver ligger i en lang remse av folie inne i inhalatoren. Remsen er kveilet, noe som gir en rund form. Alternativet hadde vært å brette remsen, da

kunne man fått en mer kantete form. Å kveile remsen er i følge forklaringen fra dr. Tews mer hensiktsmessig og pålitelig enn å brette den. Etter rettens syn er dette en tilforlatelig teknisk begrunnelse for den smule formlikhet som finnes. Den understøttes av at flere andre tørrpulverinhalatorer på det norske markedet også er avrundet, formodentlig av samme grunn (eksempelvis GSKs Ellipta og Boehringer Ingelheims Handihaler). Formlikheten er under ingen omstendighet så stor at den – i kombinasjon med fargelighet – kan gi risiko for forveksling.

## **Rettens vurdering – markedsføringsloven § 25**

### Innledning

Neste spørsmål er om bruken av lilla farge (eventuelt i kombinasjon med avrundet form) på Airflusal Forspiro er i strid med markedsføringsloven § 25. Bestemmelsen lyder som følger:

I næringsvirksomhet må det ikke foretas handling som strider mot god forretningsskikk næringsdrivende imellom.

Bestemmelsen oppstiller en rettslig standard – god forretningsskikk – som gir anvisning på en utpreget skjønnsmessig bedømmelse. Det følger av Høyesteretts avgjørelse i Rt-1998-1315 (iskremdommen) at "god forretningsskikk"-standarden skal verne om lojaliteten i næringslivet. Bestemmelsen retter seg typisk mot illojale konkurranse-handlinger.

I saken om midlertidig forføyning for Oslo byfogdembete i 2014, anførte GSK at Sandoz' fargevalg var i strid med markedsføringsloven §§ 25 og 30. Paragraf 30 retter seg mot etterligninger av andres produkter, og lyder slik:

I næringsvirksomhet er det forbudt å anvende etterlignede kjennetegn, produkter, kataloger, reklamemidler eller andre frambringelser på slik måte og under slike omstendigheter at det må anses som en urimelig utnyttelse av en annens innsats eller resultater og fører med seg fare for forveksling.

Denne bestemmelsen er ikke påberopt i saken her. Slik retten har vurdert forvekslingsrisikoen ovenfor, ville § 30 uansett ikke kunne få anvendelse i saken her – jf at forvekslingsfare er et vilkår for anvendelse av bestemmelsen. Anvendelse av generalklausulen i § 25 kan imidlertid være aktuelt også i etterligningssaker hvor det ikke foreligger forvekslingsfare, se eksempelvis Helset, Reimers m.fl., *Immaterialrett og produktetterligning mv. etter markedsføringsloven* s. 637-639.

Det er fremhevet av Høyesterett i Rt-1995-1908 (Mozell-dommen) at det "må vises forsiktighet med å anvende [generalklausulen] på forhold av lignende karakter som spesialbestemmelsene når vilkårene etter disse ikke er oppfylt". Iskremdommen supplerer dette utgangspunktet; her heter det at det må vurderes konkret om generalklausulen skal

anvendes i slike tilfeller; og vurderingstemaet "vil primært være om det foreligger elementer i saken som ikke fanges opp av vedkommende spesialbestemmelse, og som hensynet til sunn konkurranse tilsier bør gis et vern som går utover det som følger av spesialbestemmelsen".

Anvendelse av § 25 synes derfor særlig å være aktuelt hvis hensynet til sunn konkurranse i markedet for inhalasjonsmedisiner tilsier et sterkere etterligningsvern for Seretide enn spesialbestemmelsen i § 30 gir.

#### Eksisterer det et fargekodesystem for inhalasjonsmedisiner?

Etter rettens syn må spørsmålet om det eksisterer en etablert praksis for fargebruk ha stor betydning for vurderingen av om god forretningsskikk-standarden er overtrådt. Dersom det er slik at legemiddelprodusenter, pasienter, helsemyndigheter og/eller leger oppfatter fargen på en inhalasjonsmedisin som indikasjon på hvilket virkestoff eller bruksområde medisinen har, så kan det vanskelig tenkes å være i strid med god forretningsskikk at et nytt produkt gis en farge i tråd med etablert fargebruk.

Innledningsvis skal det fastslås at det ikke eksisterer noe fargekodesystem i den forstand at norske eller europeiske legemiddelmyndigheter stiller bestemte, generelle krav til fargebruk på inhalatorer avhengig av virkestoff. Dette er heller ikke anført.

Bevisførselen gir imidlertid dekning for at både industrien og helsepersonell i en rekke sammenhenger opp gjennom årene har brukt farger for å beskrive forskjellige inhalasjonsmedisiners funksjon og bruksområde.

Det ble ført et stort antall dokumentbevis om dette bevistemaet, fra begge parter. Retten vil ikke gjennomgå dette i detalj, men vil fremheve enkelte av de kildene som vurderes å ha særlig betydning for vurderingen.

Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL), er et medisinsk oppslagsverk for leger og annet helsepersonell, utgitt av Norsk Helseinformatikk AS. I kapittelet om "Inhalasjon av legemidler", har NEL et avsnitt med overskriften "Farvekoder":

- Noen inhalatorer har farvekoder som gjør dem lette å skille
- Eksempel:
  - Blå: Korttidsvirkende  $\beta$ 2-stimulatorer
  - Grønn: Langtidsvirkende  $\beta$ 2-stimulatorer
  - Oransje eller brune: Steroider
  - Lilla eller rød: Kombinasjon av steroider og langtidsvirkende  $\beta$ 2-stimulator

Artikkelen er sist oppdatert i april 2012. På dette tidspunktet var det fire kombinasjonspreparater på det norske markedet: Seretide (lilla), Symbicort (rød), Inuxair (rosa med en mørkere rosa/lilla hette) og Flutiform (oransje).

GSK har produsert og distribuert et hefte som heter "Astma hos voksne". Dette ble først utgitt i 1999 og igjen i 2006. Det er skrevet av to norske overleger på oppdrag fra GSK, og har blant annet blitt delt ut til allmennpraktiserende leger. Her beskrives fire ulike typer inhalasjonsmedisiner, med bruk av farger på tekst og illustrasjoner. Korttidsvirkende anfallsmedisin beskrives med blå farge og omtales som "blå medisin". Steroidene omtales som "sykdomsforebyggende medisin (kortison til inhalasjon, brun eller oransje medisin)" og beskrives med oransje tekst og illustrasjon. Langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonister beskrives som "anfallsbeskyttende medisin" med grønn farge på tekst og illustrasjon. Kombinasjonspreparater beskrives som "Sykdomsforebyggende og anfallsbeskyttende medisin i én inhalator (kortison til inhalasjon/langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist, lilla eller rød medisin)", med lilla tekst.

Da denne brosjyren ble gitt ut, var det bare Symbicort (rød) og Seretide (lilla) som fantes i sistnevnte kategori på det norske markedet. GSK har på denne bakgrunn pekt på at heftet kun kan ses på som en beskrivelse av hva som fantes på markedet på det aktuelle tidspunktet, og at teksten ikke indikerer at farger generelt brukes for å beskrive funksjonelle trekk ved medisinene. Det er også pekt på at heftet var informasjon som rettet seg mot pasienter, og at det derfor ikke var tillatt å operere med produkt navn i heftet som følge av markedsføringsforbudet for reseptpliktige legemidler.

Etter rettens syn er det nærliggende å lese denne pasientinformasjonen slik at farger bevisst ble brukt overfor pasientene for å forenkle formidlingen av – og gjøre det lettere å huske – viktige funksjonelle trekk ved medisinene.

Tilsvarende beskrivelser er påvist i en rekke andre kilder både fra Norge og andre land. Det er særlig interessant for rettens vurdering at GSK selv bruker og har brukt farger for å beskrive inhalasjonsmedisiners bruksområde og virkestoffer.

Sandoz' har dokumentert fra en New Zealandsk nettside tilhørende GlaxoSmithKline (<http://seretide.co.nz/asthma/asthma-q-and-a.html>). Utskriften som er fremlagt (FU s. 1542 flg) er fra desember 2014, men nettsiden har fremdeles det innholdet som er referert nedenfor. Her finner man blant annet en liste med ordforklaringer, hvor man eksempelvis kan lese:

**Bronchodilator** - A medicine that helps open (dilate) the air tubes. Usually given in a blue inhaler.

**Control** - Good asthma control means no symptoms of wheezing, breathlessness, cough or chest tightness. This also includes no restrictions to activities or asthma attacks and an infrequent need to use rescue (usually blue) inhalers.

**Inhaler** - A device that delivers asthma medicines to the lungs. Inhalers for relief medication are usually blue and preventers are often brown, red, or orange.

**Reliever** - Reliever inhalers (usually blue), also known as rescue inhalers. These act quickly to relax the airways making it easier to breathe and relieving symptoms, but have no effect on the underlying inflammation. People with well-controlled asthma should rarely need a reliever inhaler.

Her bruker GSK farger deskriptivt; de viser til at inhalasjonsmedisiner med en bestemt type virkestoff (i definisjonen av bronchodilator) eller et bestemt bruksområde (særlig i definisjonene av inhaler og reliever) *vanligvis* eller *ofte* kommer i bestemte farger.

Det er også interessant å se på en artikkel publisert i tidsskriftet Fagblad for lungesykepleiere, som begge parter har vist til. I tidsskriftets utgave nr 1 i 2013 er det inntatt en artikkel som heter "Inhalasjonsmedisiner – virkestoffer" (Marit Leine). Til slutt i artikkelen forekommer en tabell med oppsummert oversikt. Her deles medisinene inn i hoved- og undergrupper, med beskrivelse av virkning og virkestoff med mer. Under tabellen er inntatt følgende tekst:

Bakgrunnsfargene i tabellen er ikke tilfeldig valgt. De fleste inhalatorer, med unntak av noen av de nyere preparatene, følger fargekoder. De fleste SABA kommer i inhalatorer med blå farge/fargedetalj, og de fleste medisiner som inneholder ICS kommer i inhalatorer som har en rødlig farge/fargedetalj (for eksempel oransje, brun, rosa, lilla eller rød).

Fire inhalasjonsmedisiner er nevnt i tabellens kategori kombinasjonspreparater (LABA + ICS). Dette er Seretide, Flutiform, Inuxair og Symbicort. Bakgrunnsfargen for disse feltene er rosa.

I samme tidsskrifts utgave nr 1 for 2014, er tabellen revidert. Her er det tatt med flere medikamenter, blant annet er ICS+LABA-kategorien utvidet med Airflusal, Duoresp (som har en rød hette og er generisk Symbicort) og GSKs Relvar. Relvar var blå, men har blitt endret til gul, jf nærmere omtale nedenfor. I tillegg har en ny kategori kombinasjonspreparater tilkommet (LABA + LAMA), med produktene Anoro (GSK) og Ultibro (Novartis). Anoro har rød fargedetalj, Ultibro har gul fargedetalj.

Under tabellen heter det i denne utgaven:

NB! Vi har valgt å ikke trykke tabellen i fargekodene som ble omtalt i forrige tabell fordi nyere inhalasjonsmedisiner ikke lenger benytter disse kodene.

Man mener altså fremdeles at et fargekodesystem har eksistert, men at de nyere produktene på markedet ikke følger koden.

Det er også vist til en artikkel fra Sykehuset Innlandet, som i 2011 opererte med fargekoder for de ulike typene inhalasjonsmedisiner i tråd med øvrige kilder som er nevnt ovenfor (FU s. 838-839). Dokumentet er oppdatert i 2015, og i den oppdaterte versjonen brukes ikke fargekoder.

Retten vil også nevne GSKs nye kombinasjonspreparat Relvar Ellipta, som er en ICS/LABA-kombinasjon som kom på markedet i Norge i 2013. Den ble lansert med blå hette, men fargen er nylig besluttet endret til gult. Dette har sammenheng med motstand fra helsepersonell og pasientorganisasjoner i Storbritannia. Det ble blant annet uttrykt bekymring fra flere leger og farmasøyter på vegne av UK Clinical Pharmacy Association Respiratory Group. Disse skrev et innlegg hvor de forklarer at farmasøyter og annet helsepersonell i mange år har undervist pasienter om når de skal bruke ulike astma- og KOLS-medisiner, og at man ofte bruker enkle uttrykk som "reliever" eller "blue inhaler" for å beskrive anfallsmedisin, og "preventer" eller "brown, red or purple inhaler" for å forklare når pasienter skal bruke inhalasjonssteroider. Det heter videre:

We are concerned that the new Relvar Ellipta inhaler will be confusing for patients because it has a blue cover and the brand name sounds similar to "reliever". This could cause patients to use Relvar Ellipta on an "as needed" basis rather than regularly just once a day.

Flere lignende innvendinger kom, og GSK bestemte seg for å endre fargen på produktet fra og med 2015. Endringer i Storbritannia fører med seg tilsvarende endring i hele EU og også i Norge. I en pressemelding om endringen sa GSK:

The colour change is in response to the practical insights and feedback that GSK has received from a number of professional and patient organisations. Given the common practice in the UK of referring to short acting beta agonists (SABAs) as "blue inhalers", the change will further support the clear distinction between Relvar and SABAs in clinical practice.

Samme type endring skjer i disse dager med AstraZenecas produkt Duaklir. Det er en LABA/LAMA-kombinasjonsmedisin som endrer farge fra blå til oransje, formodentlig av tilsvarende årsaker.

GSKs partsrepresentant, Åge Nærdal, brukte i sin forklaring tabellen som er gjengitt nedenfor. Her angis fargen på ulike medisiner, delt inn i hovedkategoriene anfallsmedisin ("Reliever") og forebyggende medisin ("Preventer"), og med undergrupper for type virkestoff. Tabellen angir også kronologien i utviklingen av astma- og KOLS-medisiner, og viser hvilke farger som er benyttet på de ulike produktene.

| Year | Inhalation |      |             | Pneumology |      |      |                      |                       |
|------|------------|------|-------------|------------|------|------|----------------------|-----------------------|
|      | SABA       | SABA | Combination | Steroid    | LABA | LAMA | Combination ICS/LABA | Combination LAMA/LABA |
| 1970 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 1972 |            |      |             | Seretide   |      |      |                      |                       |
| 1979 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 1988 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 1991 |            |      |             | Relvar     |      |      |                      |                       |
| 1994 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 1995 |            |      |             | Relvar     |      |      |                      |                       |
| 1995 |            |      | Combination |            |      |      |                      |                       |
| 1996 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 1996 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 1997 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 1998 |            |      |             | Relvar     |      |      |                      |                       |
| 1998 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 1999 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2000 |            |      |             | Relvar     |      |      |                      |                       |
| 2001 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2002 |            |      |             | Relvar     |      |      |                      |                       |
| 2002 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2004 |            |      |             | Relvar     |      |      |                      |                       |
| 2005 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2008 |            |      |             | Relvar     |      |      |                      |                       |
| 2009 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2012 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2012 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2012 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2013 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2013 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2013 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2013 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2014 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2014 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2014 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2014 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2014 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2014 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |
| 2015 |            |      |             |            |      |      |                      |                       |

Retten er enig med GSK i at oversikten viser at det nå ikke lenger er mulig å si at det finnes et konsekvent fargekodesystem for inhalasjonsmedisiner. Med de senere årenes utvikling er det blitt større variasjon i fargebruken. Samtidig kan man ut fra oversikten godt kjenne igjen de tendensene som gjorde at norsk helsepersonell og industrien (herunder GSK) tidligere har brukt fargekoder for å beskrive de ulike medisintypenes anvendelsesområde. Det er fremdeles slik at alle korttidsvirkende  $\beta_2$ -agonister (den typiske anfallsmedisinen) er blå. Man kan også forstå hvorfor ICS-gruppen flere steder har vært omtalt som "brune, røde eller oransje" medisiner.

Når det gjelder kombinasjoner av ICS og LABA, var Seretide og Symbicort alene i gruppen fra 1999 til 2008. Når kategorien flere steder er omtalt som "rød/lilla medisin", kan forklaringen være at det kun var to medisiner; lilla Seretide og rød Symbicort. Senere har imidlertid dette blitt mer sammensatt. GSK fremhevet den gule Relvar og den gullfargede Rolenium. Sandoz kontret med at Rolenium ennå ikke finnes på markedet i Norge og at det i andre land finnes flere generiske versjoner av Seretide som er lilla.

Etter rettens syn har det klart skjedd en diversifisering, og det er ganske klart at Sandoz ikke måtte velge lilla når de lanserte en generisk versjon av Seretide. Man kunne valgt en annen farge uten at dette ville medført nevneverdige problemer, for eksempel gul, gullfarget, sølvfarget eller lignende.

Samtidig er det ikke opplagt at man kunne valgt en hvilken som helst farge. Blå ville klart vært et dårlig valg, jf erfaringene med Relvar og Duaklir. Også grønn, brun og oransje kunne ført til at enkelte leger, pasienter og farmasøyter fikk assosiasjoner til andre typer inhalasjonsmedisiner.

Retten viser på dette punktet til forklaringen fra det sakkyndige vitnet dr. Ringdal, som mente at lilla var "et naturlig fargevalg" for en ICS/LABA-kombinasjon, og som mente at andre fargevalg kunne være uheldig for pasientsikkerheten. Et eksempel Ringdal brukte var at hvis en sølvfarget inhalator godkjennes for generisk bytte med Seretide, vil pasienten kunne få forskjellige inhalatorer fra forskjellige apotek (på samme resept). Pasienten kan da komme til å bruke begge to, fordi han/hun ikke forstår at det er samme medisin. Dette kan føre til overmedisinering. Etter hans oppfatning burde alle ICS/LABA-kombinasjoner være røde eller lilla. Når han ble konfrontert med at det innenfor denne kategorien brukes fem ulike farger i dag, ga han uttrykk for at fargeforventningen likevel er sterk fordi Seretide og Symbicort har over 90 % av markedet.

Også vitnene Anita Patel Jusnes (Novartis) og Lise Ekroll Aarvold (apotekfarmasøyt) ga uttrykk for at lilla var en naturlig farge for Airflusal, ut fra at det finnes et fargekodesystem.

Oppsummeringsvis er det rettens syn at det ikke eksisterer noe enhetlig fargekodesystem for inhalasjonsmedisiner som følges konsekvent av produsentene i dag. Like klart er det at farger opp gjennom årene har blitt brukt – i stor utstrekning – for å beskrive funksjonelle egenskaper (virkestoff og bruksområde) ved inhalasjonsmedisiner. Fargekoden er klarest for SABA og ICS-preparatene, og mindre tydelig for kombinasjonspreparater. Ser man på hvilke medisiner som ikke etterlever den etablerte fargebruken som er beskrevet ovenfor, er dette særlig nyere inhalasjonsmedisiner, og i stor grad medisiner med liten markedsandel. Retten antar derfor, i samsvar med Aarvold og Ringdals forklaringer, at mange leger og farmasøyter i Norge fortsatt har forventninger om at en inhalasjonsmedisin med en bestemt farge har eller bør ha bestemte egenskaper.

#### Er det i strid med god forretningsskikk å markedsføre Airflusal Forspiro i lilla?

Retten kan i utgangspunktet ikke se at hensynet til sunn konkurranse i markedet for inhalasjonsmedisiner tilsier et sterkere etterligningsvern for Seretide enn spesialbestemmelsen i markedsføringsloven § 30 gir.

Etter rettens syn kan hensynet til sunn konkurranse i markedet for inhalasjonsmedisiner ikke begrunne et forbud mot at Sandoz bruker lilla ved salg og markedsføring av Airflusal. Enerett på farger ville tvert imot virke begrensende på konkurransen.

Det er fremhevet av GSK selv i den britiske diskusjonen om fargevalg på Relvar, at det bare er et begrenset utvalg av farger ("limited scope of colours", FU s. 1117) som er tilgjengelig. Det er et generelt friholdelsesbehov for farger, og friholdelsesbehovet er spesielt stort i et marked hvor farger tradisjonelt har blitt brukt for å beskrive funksjonelle trekk ved medisinene. Hvis enkelte farger er utelukket eller kommersielt lite hensiktsmessige på grunn av assosiasjoner til virkestoff/bruksområde (typisk blå, men kanskje også grønn, oransje og brun), og andre farger utelukkes som følge av at enkeltprodusenter gis enerett, blir det tilgjengelige utvalget av farger fort begrenset. Dette er neppe gunstig for konkurransen.

Historikken med deskriptiv bruk av farger tilsier også at farger i mindre grad er distinktive enn for produkter generelt, jf drøftelsen ovenfor. Dette innebærer i så fall også mindre behov for enerett til farger ut fra hensynet til sunn konkurranse.

Videre er det rettens syn at Sandoz' fargevalg for Forspiro ikke kan anses å være en illojal konkurransehandling. Her spiller særlig to forhold inn, og de to forholdene må vurderes i sammenheng.

For det første innebærer den tradisjonelle deskriptive bruken av farger på dette terapiområdet at Sandoz kan hevde at valget av lilla er det mest hensiktsmessige ut fra hensynet til pasientene. Lungelegen Ringdal mente at dette var høyst reelt. Vitnet Jusnes ga også uttrykk for at lilla var naturlig fargevalg og begrunnet dette med pasienthensyn. Etter rettens syn er det ikke usannsynlig at Sandoz i tillegg har ansett det kommersielt nyttig at medisinen får lignende farge som markedsleder Seretide. Dette rokker imidlertid ikke ved at fargevalget kan begrunnes ut fra hensynet til pasientene, noe som sterkt taler mot å anse det for illojalt.

For det andre har Sandoz, etter rettens syn, holdt en markert avstand til Seretide Diskus i *utformingen* av Airflusal Forspiro. Spørsmålet om fargevalget er en illojal konkurransehandling, kan ikke vurderes isolert fra hvordan produktet fremstår totalt sett. Spørsmålet må være om utforming, fargevalg, innpakning og presentasjon av Airflusal Forspiro, vurdert som helhet, er en illojal konkurransehandling. I denne forbindelse vises til drøftelsen ovenfor om forvekslingsrisiko. Det er etter rettens syn markante forskjeller i design og funksjon på de to inhalatorene. Dr. Tews' forklaring om produktutviklingen, dr. Ringdals forklaring om de funksjonelle fortrinn inhalatoren har, særlig for eldre pasienter, og designprisen Red Dot Award, viser i sum at Forspiro er et innovativt produkt, som det er lagt ned betydelige ressurser i å utvikle. Det er på ingen måte grunnlag for å karakterisere inhalatoren som en etterligning av GSKs Diskus. Det visuelle helhetsinntrykk de to produktene gir, er ikke så likt at det foreligger noen forvekslingsrisiko, verken direkte eller indirekte. Helhetsinntrykket er etter rettens syn heller ikke så likt at markedsføringen av Airflusal Forspiro kan anses som en illojal konkurransehandling. Etter rettens syn har

Sandoz ikke lagt seg spesielt tett opp til markedsleder Seretide på noen andre punkter enn i fargevalget, og variasjonsplikten må derfor anses oppfylt.

Retten har på denne bakgrunn blitt stående ved at markedsføringen av Airflusal Forspiro ikke er i strid med god forretningsskikk. Det er da ikke grunnlag for GSKs krav om forbud og erstatning.

### **Sakskostnader**

Sandoz har vunnet saken fullt ut, og har etter hovedregelen i tvisteloven § 20-2 krav på full erstatning for sine sakskostnader. Retten har vurdert unntaksbestemmelsene i tvisteloven § 20-3 tredje ledd, men kan ikke se at tungtveiende grunner gjør det rimelig at GSK fritas for erstatningsansvaret.

Advokat Gaarder-Olsen fremla en sakskostnadsoppgave ved avslutning av hovedforhandlingen på totalt 1 492 134, hvorav 298 427 kroner er oppgitt å være merverdiavgift. Retten legger til grunn at begge de saksøkte har fradrag for inngående merverdiavgift, og at merverdiavgiften derfor ikke er en endelig kostnad. Erstatning for sakskostnader skal da beregnes uten merverdiavgift. Av nettobeløpet på 1 193 708 er ca 1,1 millioner kroner salær, resten er utgifter.

Advokat Gaarder-Olsen har supplert sakskostnadsoppgaven ved prosesskriv av 7. oktober 2015. Her kreves til sammen 245 855 kroner i erstatning for reiseutgifter og utgifter til kost og losji for Sandoz' representanter som kom til Oslo fra Tyskland (Timo Götting, Jan-Torsten Tews og advokat Anke Nordemann-Schiffel), tilsvarende utgifter for Anne Niedermann og Nils Ringdal, samt honorar til Niedermann, Viken og Aarvold. Merverdiavgift er ikke spesifisert, og retten legger til grunn at beløpene er uten avgift.

GSK har ikke hatt innvendinger til de saksøktes sakskostnadsoppgave, og retten legger til grunn at utgiftene har vært rimelige og nødvendige. Oppgaven legges til grunn for sakskostnadsavgjørelsen, med den justering at merverdiavgift på advokatsalær holdes utenfor. Samlet sakskostnadsansvar for GSK blir dermed 1 193 708 pluss 245 855 kroner, til sammen 1 439 563.

\* \* \*

Dommen er ikke avsagt innen lovens frist. Grunnen er sakens omfang og andre berammelser.

\* \* \*

## DOMSSLUTNING

1. Sandoz A/S og Novartis Norge AS frifinnes.
2. GlaxoSmithKline AS dømmes til innen 2 – to – uker fra dommens forkynnelse å betale 1 439 563 – énmillionfirehundreogtrettinitusenfemhundreogsekstire – kroner i sakskostnader til Sandoz A/S og Novartis Norge AS.

Retten hevet

Frode Støle

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker vedlegges.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

18 November 2015  
EMA/606103/2014  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors

Final

|                                                                                                                                                                        |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Draft finalised by Project and Maintenance Group 2 of Member States and EMA pharmacovigilance governance structure                                                     | 5 December 2014  |
| Draft consulted with the European Commission's Patient Safety Quality of Care Working Group (PSQCWG)                                                                   | 11 February 2015 |
| Draft agreed by Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)                                                                                                     | 12 February 2015 |
| Draft agreed by the Implementation Group (IG) of Member States and EMA pharmacovigilance governance structure                                                          | 18 February 2015 |
| Draft circulated to the Committee for Human Medicinal Products (CHMP) and the Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMD-h)  | 19 February 2015 |
| Draft adopted by the European Risk Management Strategy Facilitation Group (ERMS-FG)                                                                                    | 17 March 2015    |
| Draft released for public consultation                                                                                                                                 | 14 April 2015    |
| End of public consultation (deadline for comments)                                                                                                                     | 14 June 2015     |
| Revised draft agreed by Project and Maintenance Group 2 of Member States and EMA pharmacovigilance governance structure                                                | 15 August 2015   |
| Draft consulted with CHMP Quality Working Party (QWP) and Biologics Working Party (BWP)                                                                                | 4 September 2015 |
| Revised draft consulted with Committee for Human Medicinal Products (CHMP) and Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMD-h) | 4 September 2015 |



|                                                                                                                       |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Revised draft agreed by Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)                                            | 10 September 2015 |
| Revised draft agreed by the Implementation Group (IG) of Member States and EMA pharmacovigilance governance structure | 14 September 2015 |
| Revised draft consulted with the European Commission's Patient Safety Quality of Care Working Group (PSQCWG)          | 5 October 2015    |
| Revised draft endorsed by the European Risk Management Strategy Facilitation Group (ERMS-FG)                          | 12 October 2015   |
| Revised draft discussed by Heads of Medicines Agencies (HMA)                                                          | 23 October 2015   |
| Revised draft adopted by Heads of Medicines Agencies (HMA)                                                            | 18 November 2015  |
| Final guidance published (date of coming into effect)                                                                 | 27 November 2015  |

|          |                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Keywords | <i>Pharmacovigilance, medication errors, risk minimisation, error prevention;</i> |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|

# Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors

## Table of contents

|                                                                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Executive summary .....</b>                                                                                             | <b>5</b>  |
| <b>1. Introduction .....</b>                                                                                               | <b>5</b>  |
| <b>2. Scope.....</b>                                                                                                       | <b>6</b>  |
| <b>3. Legal basis .....</b>                                                                                                | <b>6</b>  |
| <b>4. Definitions.....</b>                                                                                                 | <b>6</b>  |
| <b>5. Structure and processes .....</b>                                                                                    | <b>7</b>  |
| 5.1. General principles of risk management planning and the tools used .....                                               | 7         |
| 5.1.1. Reporting and Coding of medication errors .....                                                                     | 9         |
| 5.1.2. Root cause analysis .....                                                                                           | 9         |
| 5.1.3. Use-related risk analysis and Human Factor/Usability Engineering .....                                              | 9         |
| 5.2. Assessing the potential for medication errors during the product life-cycle.....                                      | 10        |
| 5.2.1. General considerations for potential sources of medication error.....                                               | 10        |
| 5.2.2. Typical errors during the clinical trial programme .....                                                            | 11        |
| 5.2.3. Defects and device failure (pre-authorisation) .....                                                                | 12        |
| 5.2.4. Medication errors resulting in harm during post-authorisation use .....                                             | 12        |
| <b>6. Risk minimisation .....</b>                                                                                          | <b>14</b> |
| 6.1. Risk minimisation measures.....                                                                                       | 14        |
| 6.1.1. Error prevention through naming, packaging and labelling (including name review activities and use of colour) ..... | 15        |
| 6.1.2. Risk minimisation tools and activities .....                                                                        | 18        |
| 6.1.3. Criteria to assess effectiveness of error prevention during post-marketing.....                                     | 20        |
| 6.2. Specific considerations in high risk groups .....                                                                     | 21        |
| 6.2.1. Paediatric patients .....                                                                                           | 21        |
| 6.2.2. Elderly patients .....                                                                                              | 22        |
| 6.2.3. Patients with visual impairment.....                                                                                | 22        |
| 6.3. General principles of good communication in relation to medicines information .....                                   | 23        |
| <b>7. Operation of the EU regulatory network.....</b>                                                                      | <b>24</b> |
| 7.1. Competent authorities in Member States .....                                                                          | 24        |
| 7.2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee .....                                                                     | 25        |
| 7.3. Patients and healthcare professionals.....                                                                            | 25        |
| 7.4. Marketing authorisation applicant or holder .....                                                                     | 26        |
| 7.5. European Medicines Agency .....                                                                                       | 26        |
| <b>List of acronyms .....</b>                                                                                              | <b>27</b> |
| <b>Annexes .....</b>                                                                                                       | <b>29</b> |
| Annex 1 – Potential sources of medication error in medicinal product design .....                                          | 29        |

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| Annex 2 – Design features which may reduce the risk of medication errors ..... | 35 |
| Annex 3 - Examples of medication error characterised further through PASS..... | 41 |

## Executive summary

Medication errors present a major public health burden and there is a need to optimise risk minimisation and prevention of medication errors through the existing regulatory framework. The European Medicines Agency (EMA) in collaboration with the EU regulatory network was mandated to develop regulatory guidance for medication errors, taking into account the recommendations of a stakeholder workshop held in London in 2013. This guidance is intended to support the implementation of the new legal provisions regarding the reporting, evaluation and prevention of medication errors and is intended mainly for the pharmaceutical industry and national competent authorities. Healthcare professionals (HCP) are expected to consult national clinical guidance on reducing the risk of medication errors.

This good practice guide is one of the key deliverables of the Agency's medication error initiative and offers guidance on risk minimisation and prevention of medication errors. The guidance includes population-specific aspects in paediatric and elderly patients, as well as guidance on the systematic assessment and prevention of the risk of medication errors throughout the product life-cycle.

The key recommendations:

- The potential for medication errors should be considered at all stages of the product life-cycle but particularly during product development.
- To minimise the risk of medication errors
  - careful consideration should be given to the name and pharmaceutical design of a medicinal product (including its type of dosage form, appearance and other formulation characteristics, packaging and labelling) in order to minimise the risk of mix-ups between different products;
  - the product information should inform HCPs, patients and caregivers of the most appropriate use of the product.
- Where medication errors result in adverse outcomes, corrective actions should be taken.

## 1. Introduction

A medication error is an unintended failure in the drug treatment process that leads to, or has the potential to lead to, harm to the patient. This includes the prescribing, storing, dispensing, preparation for administration or administration of a medicinal product. Examples of common medication errors include giving a medication to the wrong patient, the wrong dose of a medication being given to a patient or forgetting to give a patient a medication that had been prescribed for them. Competent authorities in EU Member States, marketing authorisation holders (MAHs) and the Agency have a number of obligations as detailed in Title IX of Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) 726/2004, chapter 3, Article 28 and (for those medicinal products supplied with CE marked devices, Directive 93/42/EEC, Article 10 and Annex I). These relate to the recording, reporting and assessment of suspected adverse reactions (serious and non-serious) associated with an error in the prescribing, storing, dispensing, preparation or administration of a medicinal product for human use authorised in the European Union (EU), including scientific evaluation and risk minimisation and prevention.

Medication errors represent a significant public health burden, with an estimated global annual cost exceeding €4<sup>1</sup>. Individual studies have reported inpatient medication error rates of 4.8% to 5.3% and

<sup>1</sup> [http://www.who.int/patientsafety/information\\_centre/reports/Alliance\\_Forum\\_Programme\\_2008.pdf](http://www.who.int/patientsafety/information_centre/reports/Alliance_Forum_Programme_2008.pdf)

in another study, prescribing errors for inpatients occurred 12.3 times per 1000 patient admissions<sup>2</sup>. In most cases medication errors are preventable, provided that the potential risks of medication errors have been considered during the product development, appropriate measures put in place and reactive measures taken in response to documented reports of medication error. It is important that reports of medication errors and interventions are evaluated, and corrective and preventative actions considered, proportionate to the risk and in accordance with quality management systems, as described further in Good Vigilance Practices (GVP) Module I - Pharmacovigilance systems and their quality systems<sup>3</sup>.

This good practice guide is complementary to the guideline on GVP and the scientific guidelines on quality, safety and efficacy of medicines published on the Agency's website, including the position paper on potential medication errors in the context of benefit-risk balance and risk minimisation measures (EMA/CHMP/277591/2013)<sup>4</sup>.

## 2. Scope

This good practice guide outlines the key principles of risk management planning in relation to medication errors arising from the medicinal product and its delivery system (if applicable). This includes medication errors related to the name and the design of the product, with a special focus on the type of dosage form, the type of administration device (if applicable) and the packaging. This guidance describes the main sources and categories (types) of medication error which may need to be considered, provides real-life examples of such errors, the measures implemented to minimise the risk of medication errors occurring and suggests proactive approaches to risk management planning throughout the product life-cycle. This guidance should be read in conjunction with the latest version of GVP Module V on risk management systems and GVP Module XVI on risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators. The recording, coding, reporting and assessment of medication errors is covered in a separate document (see section 5.1.1.)

Risk management planning in relation to events associated with intentional overdose, abuse, misuse, occupational exposure, off-label use and of medication errors occurring in the context of clinical trials conducted in accordance with Regulation (EU) No 536/2014, repealing Directive 2001/20/EC, are outside the scope of this guidance.

## 3. Legal basis

Directive 2001/83/EC specifies that the definition of the term 'adverse reaction' covers noxious and unintended effects resulting not only from the authorised use of a medicinal product at normal doses, but also from medication errors and uses outside the terms of the marketing authorisation, including the misuse and abuse of the medicinal product. The risk management system (described in Directive 2001/83/EC) documents the risks which may be associated with use of a medicinal product, including those which arise from medication errors and any measures which may mitigate these risks. Commission Implementing Regulation 520/2012 defines the content and format of the risk management plan (RMP).

## 4. Definitions

The definitions provided in Article 1 of Directive 2001/83/EC and those provided in chapter 4 of the good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors (see section

<sup>2</sup> Medication Errors: An Overview for Clinicians Wittich, Christopher M. et al. Mayo Clinic Proceedings , Volume 89 , Issue 8 , 1116 - 1125

<sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129132.pdf)

<sup>4</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144096.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144096.pdf)

5.1.1.) should be applied for the purpose of this guidance; of particular relevance for risk minimisation and prevention of medication errors are the definitions provided in GVP Module V on risk management systems (Rev 1) which include the general principles presented in the ICH-E2E guideline, and GVP Module XVI on risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 1).

## 5. Structure and processes

### 5.1. General principles of risk management planning and the tools used

GVP Module V describes the general principles of risk management planning, which is a global process, continuous throughout the life-cycle of the product. It involves the identification of risk at the pre-authorisation phase, during evaluation of the marketing authorisation application and post-authorisation phases. It also involves planning of pharmacovigilance activities to monitor and further characterise risks, planning and implementation of risk minimisation activities and measurement of the success of these activities.



Risk management planning in relation to medication errors should be proactive, beginning at an early stage in product development and continuing with the development of newly marketed products (which could be used with the concerned product) and with any changes to the use of the product in clinical practice. Medication errors can arise at any stage of the treatment process, including prescribing, storing, dispensing, preparation for administration or administration. Such errors can lead to over- or underdosing, incorrect application via the wrong route of administration or administration to the wrong patients. The consequences may include serious adverse reactions including death, an increased incidence and/or severity of adverse reactions and loss of effectiveness.

During the product development process, applicants should consider the various sources of medication error, their relevance for the product and the likely impact on the balance of risks and benefits. This should take into account relevant products in the same or similar indication(s) already on the market. Once the product is marketed, MAHs should consider whether any significant changes to the marketing

authorisation may increase the risk of medication error. Such changes may include (but are not limited to) the introduction of a medicinal product that differs from an authorised/established product regarding the

- product name,
- concentration or strength,
- pharmaceutical form,
- composition,
- method of preparing for administration,
- route of administration,
- administration device (or method of supply of administration device),
- patient population or indication,
- inbuilt distinguishing features in terms of appearance (e.g. appearance of insulin pen device).

The RMP may be used to document safety considerations given to the product design (as applicable) and should be kept updated during the product life-cycle. The RMP may provide detailed descriptions of medication errors in relation to the product design (including packaging), pharmaceutical properties and pharmacology of the product, and at all stages: dispensing; preparation for administration; and administration. The RMP may also include aggregated data in the form of a summary of medication errors identified during the clinical trial programme (and any corrective and preventative measures taken as a result of these reports), the effects of device failure (where a device component forms an integral part of the medicinal product as well as co-packed medical devices) and a summary of any medication errors reported with the marketed product. Any risk minimisation measures proposed by the MAH to reduce confusion between newly marketed and existing products (where significant changes to the marketing authorisation or line extensions have been introduced) should be discussed in the RMP.

Situations where medication errors may occur but where the impact of medication errors occurring is uncertain may represent a potential risk (e.g. risk of overdose resulting from inaccurate dosing of an oral liquid medication, risk of decreased efficacy resulting from difficulty using the administration device). Where reports of medication errors have been received which have resulted in adverse outcomes, medication error (specifying the adverse outcome) should be considered an identified risk. The decision whether to classify the adverse outcome due to a medication error as an important risk will depend on the number of cases reported in clinical trials or in post marketing use and also on the level of risk associated with this error. A medication error leading to a risk which impacts on the benefit-risk balance of the product or which has implications for public health may be considered an important safety concern and included in the RMP. Both routine and additional risk minimisation measures may be implemented to reduce the risk of medication errors.

Furthermore, MAHs have an obligation to describe and discuss patterns of medication errors and potential medication errors within every periodic safety update report (PSUR), even when these are not associated with adverse outcomes. Development safety update reports (DSURs) should also include any evidence of clinically significant medication errors. The context of product use should be considered and discussed in relation to these reports, including: the setting of use; stage of medication process; category (type) of medication error; contributing factor(s); medicinal product(s) involved; variables amongst the treated population; patient outcome(s); seriousness; region/country of occurrence; and mitigating factors. The context of reports of medication errors is relevant not only for root cause analysis (RCA) but also for developing appropriate risk minimisation measures.

### **5.1.1. Reporting and Coding of medication errors**

Guidance on the reporting and coding of medication errors is provided in the good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors (EMA/762563/2014).

### **5.1.2. Root cause analysis**

Individual cases of medication error should be properly followed-up in the first instance, in order to obtain an accurate version of events and factors contributing to the adverse event as described in GVP Module VI<sup>5</sup> and which is further described in the good practice guide referred to in section 5.1.1. A root cause analysis (RCA) may then be applied to analyse medication error situations or even specific events when determining what actions to take. A pharmaceutical quality system will likely already include RCA applied to investigations of deviations and suspected product defects, but the methodology may be of use in the investigation of medication errors. The goal is to identify both active errors (errors occurring at the point of the interface between humans and a complex system) and latent errors (the hidden problems within healthcare systems that contribute to the event). Any RCA undertaken should be proportionate to the consequences of the issue. The analysis should be approached broadly, considering the sequence of events that may have led to the error. MAHs and parties involved in the manufacture, research, sale or supply of the product should contribute to the analysis of events.

### **5.1.3. Use-related risk analysis and Human Factor/Usability Engineering**

Risk management is an important part of the development of medicinal products with delivery systems. Risk management involves systematic application of policies, procedures and practices to the tasks of analysing, evaluating, controlling and monitoring risk.

The US Food and Drug Administration (FDA) has issued guidance<sup>6</sup> on safety considerations for product design to minimize medication errors; this guidance is complementary to EU guidance and is not binding in the EU, but may be useful to consider. The FDA guidance recommends two tools in particular, "failure mode and effects analysis" and "simulated use testing" (also known as "human factors" or "usability" or "user" testing). However, other risk management tools are available, including the "Fault-Tree-Analysis" and "Hazard Analysis", which may be equally effective in the management of risks. The report of the stakeholder workshop on medication errors<sup>7</sup> in 2013 notes the pharmaceutical industry's suggestion to use other methods of human factor engineering to inspect the usability of the product, including cognitive walkthrough, heuristic evaluation and task analysis methods such as the "perception-cognition-action" (PCA) analysis, to be carried out early in development. Ultimately, the applicant should select the most appropriate risk management tools to investigate product usability.

For medicinal products delivered via an administration device, the relevant harmonised standards are EN 14971 Application of Risk Management to Medical Devices and ISO/IEC 62366: Medical Devices – Application of Usability Engineering to Medical Devices<sup>8</sup>. These are applicable throughout the administration device life-cycle (from development to decommissioning).

#### **5.1.3.1. Failure mode and effects analysis**

The Institute for Safe Medication Practices (ISMP) has issued guidance on the principles of conducting failure mode and effects analysis (FMEA)<sup>9</sup>. Broadly, this involves analysis of all the potential sources of

<sup>5</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/06/WC500144009.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144009.pdf)

<sup>6</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm331808.htm>

<sup>7</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/05/WC500143163.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/05/WC500143163.pdf)

<sup>8</sup> [http://www.iso.org/iso/catalogue\\_detail.htm?csnumber=38594](http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=38594)

<sup>9</sup> <https://www.ismp.org/tools/FMEA.asp>

medication error before they occur, in the situations under which they may occur (e.g. prescribing, dispensing, preparation and administration). The FMEA proactively considers 1) the processes in each situation, 2) possible failures (what might happen), 3) the possible causes, 4) the effects on the patients, 5) the severity of the effect on the patient, 6) the probability the error may occur (which collectively suggest how much of a hazard is presented) and 7) proposed actions to reduce the occurrence of failures.

In addition to errors which may be due to product design (some examples of which are provided in Annex 1 of this guide), errors may relate to the product name, labelling and marking with Braille, packaging and issues relating to storage of medicines. For this reason, it is recommended to use the intended packaging and labelling as early as possible in the assessment of potential medication errors, to assist with early detection of potential problems.

#### **5.1.3.2. Human factors testing**

Human factors testing can explore whether instructions for use can be adequately understood and followed by users. Where simulated use testing has been performed, the results of this can be provided as supporting evidence in EU marketing authorisation applications. Such data may also be requested during the assessment of the application if assessors have concerns over the risk of medication errors. For a medicinal product delivered using a non-reusable, single unit integrated administration device, compliance with Annex I of the Medical Device Directive 93/42/EEC<sup>10</sup> is required to assure the safety and performance of the device. A number of other EU harmonised standards<sup>11,12,13</sup> can be applied where relevant, i.e. where the medical device is incorporated into or supplied with a medicinal product, to demonstrate compliance of use safety requirements of Annex I of the Medical Device Directive. For medicinal products not associated with an administration device, Annex I requirements do not apply.

### **5.2. Assessing the potential for medication errors during the product life-cycle**

#### **5.2.1. General considerations for potential sources of medication error**

There are numerous potential sources of medication error and it is therefore important to fully consider and evaluate which errors may arise, at what stage they may occur, whether these are likely to have consequences in terms of safety outcomes or loss of efficacy and which measures may mitigate the risk of medication errors occurring. Although some medication errors may occur at the treatment phase, some may be identified at the product design stage, by considering the ways in which the products will be used and whether there is any potential for error<sup>14</sup>.

##### *Product design*

Many different dosage forms are available and all may be associated with medication errors, depending on the intended user and the setting of use. A number of common sources of medication errors are described in Annex 1 of this guide and include the appearance, size and shape of tablets, dilution problems with concentrated solutions and issues with the application and disposal of patches.

Applicants should proactively consider all aspects of the design of the product, how it will be used, in which environment it will be used, and who will use it and conduct a suitable analysis of the potential for medication errors (see section 5.2.3.). Further to this, applicants should consider which elements of

<sup>10</sup> [http://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices/Index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices/Index_en.htm)

<sup>11</sup> EN ISO 14971:2012 - Risk Management

<sup>12</sup> EN ISO 13485:2012 - Quality Management System, specifically section 7.3.6 (Design and Development Validation)

<sup>13</sup> IEC 62633:2015 - Application of Usability Engineering to Medication Devices

<sup>14</sup> In the UK, the Department of Health has issued guidance on a system-wide design-led approach to tackling patient safety in the British National Health Service (<http://www-edc.eng.cam.ac.uk/medical/downloads/report.pdf>)

the design of the product may reduce the risk of medication errors; a number of suggestions are included in Annex 2.

For non-prescription products, additional consideration should be given to possible sources of medication errors when the product is used without the supervision of a HCP and what measures could be put in place to mitigate such errors.

#### *Medication Errors in the context of the available range of therapies*

It is important to explore the potential for medication errors in the context of the available therapies and the use of any newly marketed product among these. This requires an overview of available treatment options at the EU Member State level and consideration of whether there is the potential for confusion of mix-ups between products due to similarities in posology, appearance, method of administration, strength or packaging. Final mock-ups of the leaflets and labels for marketed medicines are not always made publicly available through the websites of national competent authorities or marketing authorisation holders. However, public health would be improved by making these materials publicly available as this would allow applicants to design labelling which differs sufficiently from other products to reduce the likelihood of mix-ups between products.

### **5.2.2. Typical errors during the clinical trial programme**

Subjects in clinical trials are typically closely monitored and have contact with study investigators during the trial according to the frequency defined in the study protocol. This controlled environment may therefore not reflect real world use, but even in the clinical trial scenario, medication errors may still occur.

Common sources of medication errors in clinical trials may relate to use of small font sizes and absence of information on dose/strength in the plain packaging used for investigational products. The use of multi-language labelling often leads to the use of very small font size, with precautions and warnings for use included in a small label in a multi-language page. Additionally, medication errors can also occur in clinical trials due to the way investigational products are packaged. In one trial for example, trend analysis showed that there was an increasing number of overdose events. A RCA determined that this was related to poor packaging design, where patients were provided with multiple dose strengths in one secondary package (carton). A number of patients that were on the low dose of the drug were unnecessarily receiving large quantities of the higher doses, simply to make the drug supply easier. This resulted in confusion and overdose and the packaging was therefore amended.

Usability studies and clinical studies have different objectives and for this reason, inclusion of a usability study in a clinical trial setting is not usually recommended. Simulated use testing conducted with representative users under reasonably realistic conditions of use is generally sufficient to evaluate use-related risks. Simulated use studies allow for an early indicator of refinements that may need to be made to the design of the product or instructions for use prior to labelling, approval and marketing. However, in cases where the type of administration device or the use environment is complex and the conditions of use are not well understood, it might be necessary to validate a device under conditions of actual use. Actual use studies, if conducted, should be observed and assessed by a human factor expert.

During clinical trials, any clinical complaints or use-related adverse events which are considered unrelated to protocol deviations may be collected to further understand potential use-related errors. In this scenario, applicants should provide an appropriate risk analysis for medication errors detected in the clinical trial programme and use this as a basis for refinement in the proposed pharmacovigilance and risk minimisation activities (or both).

### 5.2.3. Defects and device failure (pre-authorisation)

Products which incorporate devices for administration where the device and the medicinal product form a single integral product designed to be used exclusively in the given combination and which are not reusable or refillable (e.g. a syringe marketed pre-filled with a drug) are covered by pharmaceutical legislation. However, in addition to this, the relevant essential requirements in Annex I of the Medical Devices Directive 93/42/EEC<sup>15</sup> also apply with respect to safety and performance related features of the device (e.g. a syringe forming part of such a product). Compliance with harmonised standards under Medical Device Directive 93/42/EEC for medical devices is recommended.

Applicants should systematically assess risks throughout development taking into account all known information, which may include output from post-market experience with similar products, human factor engineering/usability engineering studies and clinical experience (e.g. clinical complaints).

Some of the medication errors related to medicines administered via devices are described in Annex 1 of this guide but these largely relate to errors which may occur even when the medicinal products are within quality standards or devices are functioning normally. The manufacturer should assess known and foreseeable hazards associated with the medical device in both normal (intended use) and fault conditions. It is also important to consider that medication errors may arise when a) medicinal products are defective, b) medical devices fail or are found to be defective (see examples below and in Annex 1) or c) patients or HCPs accidentally misuse the product. Further information on the distinction between a product quality issue and a medication error is included in the good practice guide referred to in section 5.1.1.

For medicinal products delivered via an administration device, applicants should consider the likelihood of common problems such as blocked or blunt needles, mix-ups between products presented in similar devices (e.g. low- and high-strength insulins), needles being of an appropriate length to deliver the medicinal product to the correct site of administration, or non-functioning of inhaler devices under normal conditions of use or after dropping of the device. Other examples are described in Annex 1 of this guide and in the addendum on a risk minimisation strategy for high-strength and fixed combination insulin products (EMA/686009/2014).

### 5.2.4. Medication errors resulting in harm during post-authorisation use

Although the risk of medication errors can be considered during the product design stage and using data gathered from the clinical development programme, it is not until real life use in the post-marketing environment that some medication errors will be identified. This may occur at various stages of the treatment process and involve multiple HCPs and other stakeholders.

The following information relates to medication errors which may be identified in post-marketing use and may frequently arise from the appearance of the product or its labelling.

#### *Prescribing*

A prescription is a written order, which includes detailed instructions of which medicinal product should be given to whom, in which formulation and dose, by which route, when, how frequently and for how long. Thus, a prescription error can be defined as a failure in the prescription writing process that results in a wrong instruction about one or more of the normal features of a prescription. Medicinal products are most commonly prescribed by physicians but can also be prescribed by other HCPs with appropriate training including nurses, dentists, pharmacists and optometrists. It is therefore important that MAHs note the errors that may be introduced at the prescription stage and ensure that product information provides information on the posology. This should make clear for each indication: the

<sup>15</sup> [http://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/growth/single-market/european-standards/harmonised-standards/medical-devices/index_en.htm)

correct dose, the strength of product to be used, the route of administration/pharmaceutical form, the length of treatment, the instructions for dose titration, the most appropriate dosing time (if this is important) and whether the medicines can or should be taken with food and drink.

Where medicinal products are self-administered by patients, the underlying reasons for medication error or accidental over- or underdose may include lack of understanding of the dose regime. There are also specific situations that should be considered by MAHs, which may be particularly associated with medication errors if errors in dosing occur, such as use of medicinal products with a narrow therapeutic window or which are toxic when overdosed.

It is important to consider situations when a product range includes both immediate-release and modified-release formulations. In this scenario, MAHs should ensure that there is differentiation in packaging and naming between these products and that the instructions for use by patients and carers emphasise that modified-release formulations should not be crushed or chewed as applicable.

#### *Dispensing*

Prescriptions are largely dispensed in both hospital and community pharmacies. Errors may be introduced by selection of the wrong product from the shelf, in terms of wrong drug, formulation, dose or strength. Such errors may arise due to similarities in packaging design, strength not being clearly highlighted and similarities in the (invented) name between products.

It is not mandatory for a generic product to have the same characteristics as the innovator (e.g. in terms of colour, size and shape of the tablet or capsule), however this may reduce the risk of medication errors at the dispensing stage. There is also some evidence that variation in the appearance of marketed or generic products can lead to patients discontinuing essential treatment early<sup>16</sup>.

#### *Preparation and administration*

Some medicinal products for intravenous (IV) use or parenteral administration require preparation, dilution or reconstitution prior to use and this may introduce medication errors. Treatments given by the IV route are associated with the highest rates of preparation and administration errors due to issues such as incompatibility with diluents or by injecting bolus doses faster than the recommended slower infusion time. Medicinal products for IV use may be inadvertently given by the subcutaneous (SC), intradermal or intra-muscular (IM) route rather than by infusion. A further source of error may be the use of medicinal products which have expired or been stored incorrectly (for example at the wrong temperature), which may lead to loss of efficacy; storage information is a standard piece of information included in the SmPC, package leaflet (PIL) and label. Related to this, for sterile products because it is difficult to predict all the possible conditions under which the product will be opened, diluted, reconstituted and stored, the user is responsible for maintaining the quality of the product that is administered to the patient. In order to help the user in this responsibility, the MAH should conduct appropriate studies and provide the relevant information (e.g. on the recommended storage temperature and shelf-life of the product after reconstitution) in the user information texts (e.g. SmPC, PIL and labelling). Further guidance on labelling is provided in the note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution (CPMP/QWP/159/96 Corr)<sup>17</sup>.

The use of multiple dose units to achieve a single dose (i.e. multiple vials of a drug or combinations of different tablet strengths) may be problematic if the number of dose units used is not closely

<sup>16</sup> Aaron S. Kesselheim, Katsiaryna Bykov, Jerry Avorn, Angela Tong, Michael Doherty, Niteesh K. Choudhry. Burden of Changes in Pill Appearance for Patients Receiving Generic Cardiovascular Medications After Myocardial Infarction. *Annals of Internal Medicine*, 2014; 161(2):96

<sup>17</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003476.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003476.pdf)

monitored and not recorded during administration. Patients may also not receive medication at the right time (e.g. on an empty stomach or in the morning rather than in the evening). Many of these problems may arise if there is any ambiguity over the information presented in product information. Well-designed leaflets for patients and labelling of the product can ensure that key information on optimum administration of the product is featured prominently.

There is also the potential for errors in administration by visiting HCP and carers, who may be carrying multiple individual products for different patients in the same bag. Here, clear identifying features of a product can help to distinguish between products (e.g. ensuring that the presentation of a product, such as an insulin pen, differs to others of the same class so that they are less easily mixed up). Specific risk minimisation strategies e.g. for high strength and fixed combination insulin products administered in pre-filled pens is provided in the addendum to this good practice guide.

#### *Device-related medication errors*

A number of other examples of device-related medication errors are included in Annex 1. Where such device-related medication errors are reported, MAHs should follow up reports to obtain additional information as necessary and investigate whether the reports are substantiated, are isolated examples or are batch-wide and batch-specific. Further guidance on the elements of medication errors relating to defective medicines which should be reported or followed up for further details are included in the good practice guide referred to in section 5.1.1.

## **6. Risk minimisation**

### **6.1. Risk minimisation measures**

Risk minimisation activities can mitigate the risk of medication errors related to the medicinal product.

This guidance is complementary to the recommendations in GVP Modules V and XVI which offer guidance on the concepts of risk minimisation tools and their development.

#### *Examples of routine risk minimisation*

Where a product is administered by injection or IV infusion, the product information should explain the different approaches to preparation and administration as applicable and make clear if an injected product should not be given by a specific route (for example IV, SC or IM).

Pack size limitations can reduce the risk of medication errors in situations where there have been reports of patients taking too many tablets (leading to overdose). Limiting the pack size requires the patient to return to the prescriber when more medication is required, which gives the prescriber an opportunity to check the status and progress of the patient and that the medicine is being used correctly.

It is important to consider whether critical information to avoid medication errors included in documents such as the SmPC and PIL may be overlooked by HCPs, patients or care givers. In line with Article 54 of Directive 2001/83/EC specifying the particulars that should appear on the outer and immediate packaging there is provision in the Quality Review of Documents (QRD) template to include key information on the administration of the product, for example in section 5 'method and route of administration' or in section 7 'other special warning(s) on the outer packaging, if necessary'. Such warnings should be reserved for situations where they are considered very important in order to fulfil a risk minimisation objective (for example warnings were included in section 7 for Toujeo to avoid any overdose: "Use only in this pen or severe overdose can result. Always use a new needle for each injection").

In rare situations, it may be necessary for some products to include additional warnings in labelling which are not required for other products (e.g. the labels for generic piperacillin/tazobactam carry a statement that it must not be mixed or co-administered with any aminoglycoside, and must not be reconstituted or diluted with lactated Ringer's (Hartmann's) solution; a similar warning is not required for the originator product which has been reformulated to remove these incompatibilities).

Although all product information includes a contraindication in patients with hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients, in certain situations (e.g. penicillin allergy) patient safety would benefit if warnings regarding hypersensitivity were also present on the immediate packaging/label.

#### *Examples of additional risk minimisation*

The most common form of additional risk minimisation is educational materials for intended users, e.g. HCPs, caregivers and patients. Other approaches may also be considered in agreement with national competent authorities (e.g. educational videos showing correct reconstitution and injection of a solution, demo-kits for complex devices, pre-printed tables of calculations of weight and dose or rate to minimise calculation errors). Educational materials are predominantly paper-based but as risk minimisation evolves it is likely that MAHs will consider supplementing such materials with internet-based activities. New technologies in prescribing and dispensing systems to improve safe medication practice, such as smart phone applications, bar-coding and pill identifier websites are increasingly used. The use of the internet and such technologies should be discussed and agreed with national competent authorities in all cases with input sought from the Working Group on QRD as necessary.

The development of additional risk minimisation materials should involve consultation with communication experts, patients and HCPs on the design and wording of educational material and that, where appropriate, it is piloted before implementation. Such measures may also be subject to additional pharmacovigilance activities to monitor their effectiveness.

### **6.1.1. Error prevention through naming, packaging and labelling (including name review activities and use of colour)**

#### **6.1.1.1. Naming**

Look-alike and sound-alike names of medicinal products which could pose a risk to patients' safety should be avoided. The name of a medicinal product can be an (invented) name, which is not liable to cause confusion with another (invented) name or a common name (e.g. international non-proprietary name (INN) or a common/scientific name), or a common/scientific name accompanied by trade mark or name of the MAH.

#### *International non-proprietary name*

The World Health Organisation (WHO) has issued guidance on devising new INN to facilitate the identification of pharmaceutical substances (active pharmaceutical ingredients), including the following recommendations.

- INNs should be distinctive in sound and spelling. They should not be inconveniently long and not be liable to confusion with names in common use;
- the INN should utilise common stems for products which are in related pharmaceutical classes (e.g. *-azepam* for diazepam derivatives, *-bactam* for beta-lactamase inhibitors). A list of all stems can be found on the WHO web site<sup>18</sup>;

<sup>18</sup> <http://www.who.int/medicines/services/inn/stembook/en/>

- to avoid confusion, (invented) names should not be derived from INNs nor contain common stems used in INNs.

It is also important to consider the potential for confusion between products due to similarities in the INN. Confusion can arise from phonetic (sound-alike), orthographic (look-alike) and cognitive errors. There have been instances where products with similar INNs have been inadvertently used (e.g. prochlorperazine prepared instead of promethazine).

*(Invented) name and name-setting 'INN/common name + MAH/trade mark'*

The CHMP has issued guidance on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure<sup>19</sup>. The MAH/applicant should take this guidance into account when proposing names to the competent authorities.

For centrally authorised medicines, the potential for name-related medication errors that may occur at any level of the medication use process (i.e. prescription, dispensing, storage, preparation and administration) is assessed by the EMA's Name Review Group (NRG), on the basis of the guideline on the acceptability of names for medicinal products processed through the centralised procedure. The NRG assesses the degree of orthographic and/or phonetic similarity and the risk of cognitive error in the suggested name compared with already approved names. Taken into account in the assessment is the setting of use and elements that may increase or reduce the risk of confusion such as the strength and pharmaceutical form of the product. The potential for harm in case of accidental mix-up is also a part of the assessment.

Amongst others, this comprehensive review aims to ensure that proposed names

- do not lead to confusion in print, speech and handwriting with the names of other medicinal products or cause confusion in identifying medicinal products;
- do not convey misleading therapeutic/pharmaceutical connotations or are misleading with regards to the composition;
- are not promotional;
- do not create difficulties in pronunciation or have inappropriate connotations in the different EU official languages.

For certain medicinal products for which an INN is not applicable (e.g. vaccines), the common name should be based on the title of European Pharmacopoeia monograph if available. Common names for new vaccines should provide the appropriate information to facilitate the identification of the vaccine by HCPs.

#### **6.1.1.2. Labelling and packaging**

The aim of good labelling is the correct description of the medicine, clear product selection and identification, information ensuring the safe storage, selection, preparation, dispensing, and administration as well as tracking and tracing of the product. The design of labelling and packaging may lead to mis-selection of a medicinal product. Therefore all medicinal products placed on the market are required by Community law to be accompanied by labelling and PIL which provide a set of comprehensible information enabling the safe and appropriate use of the product.

Articles 54–57 and 61–63 of Directive 2001/83/EC specify the information which must appear on the outer packaging (or immediate packaging where there is no outer packaging), including the name of

<sup>19</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2014/06/WC500167844.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/06/WC500167844.pdf)

the medicinal product, dosage unit, pharmaceutical form, list of excipients, method/route of administration, warning that the products should be kept out of the sight and reach of children, expiry date, batch number, contents by weight, by volume or by unit requirements, special storage or disposal conditions, and information in Braille.

The use of the QRD template ensures that the product is labelled with this minimum information and this can help to clearly identify the product and reduce the risk of confusion with other products. The readability guideline<sup>20</sup> provides guidance to ensure that the information presented is accessible and understandable. In addition, several organisations have published guidance for designs for safety (such as the NHS<sup>21</sup>) and recommendations to improve the safety of naming, labelling and packaging of medicines marketed in Europe (by the Expert Group on Safe Medication Practices<sup>22</sup>).

On the printed outer packaging material, an empty space should be provided for attaching the prescribed dose. The special space constraints on small containers (e.g. vials) and blister packs should also be taken into consideration.

#### *Use of colour*

Colour differentiation can help to reduce the risk of product-selection errors within a manufacturer's product line when properly used, if such colours can be clearly distinguished from one another by the majority of users. However, this must take into account that red-green colour vision deficiencies affects up to 1 in 12 men and 1 in 200 women. The ISMP has issued guidance<sup>23</sup> which highlights the potential uses of colour e.g.

- colour coding, where there is a standard application of colour to aid in classification and identification;
- colour differentiation, which makes certain features stand out, or helps to distinguish one item from another;
- colour matching, where colour is used to guide matching up of various components of multi-part medicinal products.

However, in line with other guidances<sup>24,25</sup> it is emphasised that the use of colour-coding is not usually recommended given the limited range of available colours and the absence of common understanding of colour coding conventions.

Different MAHs and applicants make use of colour as part of their brand and livery and in most cases there is no set colour scheme that must be used for a given indication or class of medicinal products. However, choice of colour should be considered in product design to ensure that it does not introduce the risk of confusion with other established products where informally-agreed colour conventions exists (e.g. in some Member States, asthma reliever inhalers have blue-coloured dust caps while maintenance corticosteroid inhalers have red or brown dust caps).

#### *Products with the same manufacturer*

MAHs may adopt packaging and labelling which supports a common "trade dress" and this can serve as an identifying mark and to create visual associations between multiple products from the same manufacturer. However, this assumes perfect performance by both HCPs and patients and it is therefore important to assess such trade dress to determine whether it may give rise to a risk of

<sup>20</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009\\_01\\_12\\_readability\\_guideline\\_final\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf)

<sup>21</sup> <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/collections/design-for-patient-safety/>

<sup>22</sup> [http://www.coe.int/t/e/social\\_cohesion/soc-sp/Medication%20safety%20culture%20report%20E.pdf](http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/Medication%20safety%20culture%20report%20E.pdf)

<sup>23</sup> <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20031113.asp>

<sup>24</sup> <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm349009.pdf>

<sup>25</sup> [http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Report\\_2006.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Report_2006.pdf)

medication error and ensure that it does not compromise other distinguishing features of the medicinal product.

If a MAH markets two or more products in the same therapeutic area which have a similar company trade dress, the possibility of mix-ups between the medicinal products should be considered (and labelling amended accordingly).

There may be other key data elements which are important to emphasize visually on the outer packaging and on the medicinal product itself, to prevent mix-ups. For products associated with a high risk of medication errors, it may be important to consider including important information on this risk on both the primary and secondary packaging. For products available in different strengths, and where the consequences of under- or over-dose are potentially severe, it may be necessary to highlight the different strengths by use of increased font size and a warning colour such as red (noting the provisions for those with red-green colour blindness). Other measures may include the use of a 'hatching' effect to differentiate one similar product from another, or the introduction of a warning label to draw attention to critical information (e.g. "CAUTION HIGH STRENGTH").

#### *Products with different manufacturers*

In addition to the review of names and packaging, MAHs and applicants should consider the appearance and name of their medicinal product in comparison to medicinal products from other manufacturers used in similar indications, and the potential for confusion between medicinal products. This is particularly relevant for vaccines which are generally stored together in refrigerators in the local surgery and where the potential exists for accidentally selecting the wrong product due to similarities in appearance between medicinal products, and is also relevant for medicinal products which may be stored in the patient's fridge at home, such as injectable insulin products made by different manufacturers.

#### *Use of illustrations and pictures in product information*

Product information often includes illustrations of the use of the product or reconstitution prior to use. The MAHs and applicants should consider on a case-by-case basis whether it is clearer to use photographs or diagrams/pictograms to illustrate correct use of a product within product information. Any descriptions which accompany pictures should describe clearly only what is shown in the picture. As mentioned in section 5.1.3.2, human factor testing can be very useful in demonstrating that instructions for use can be understood and followed without error.

Non-prescription medicinal products are likely to be used without the supervision of a HCP and labelling should therefore include all relevant information for the lay reader about safe use of the medicinal product. This includes use of diagrams and pictograms and advice on seeking medical help if there are any concerns. The acceptability of pictures, pictograms or diagrams as part of the product information of non-prescription products should always be assessed by national competent authorities.

### **6.1.2. Risk minimisation tools and activities**

#### **6.1.2.1. For patients/caregivers**

Key to risk minimisation and prevention of medication errors is the provision of a suitable PIL which describes the correct use of the medicinal product. There is a requirement to include a user-tested PIL in the packaging of the medicinal product in most cases. However, it is important that large-print and Braille leaflets are also made available, particularly for patients with sight problems.

There is increasing use of the internet to provide information concerning medicinal products, for example, training materials for the insertion of etonogestrel contraceptive implants are provided on the

MAH's website to complement formal training and are intended to minimise the risk of medication error through incorrect insertion. Additionally, regulatory agencies may publish guidance on their websites on practices to reduce the risk of medication error. For example, the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) in the UK included an article in its drug safety update bulletin highlighting that insulin degludec was available in additional higher strength than existing insulins and that care was needed to minimise risk of error, including training for patients<sup>26</sup>; the EMA has published guidance to ensure the safe and effective use of products to reduce the risk of medication errors e.g. Strensiq<sup>27</sup>.

#### **6.1.2.2. For Healthcare Professionals**

HCPs are responsible for ensuring that patients are prescribed and receive the appropriate medication without errors. Where patients are responsible for self-administration of the medication, HCPs should ensure that the patient understands how to self-administer the medications appropriately in order to minimise the risk of medication errors. The provision and availability of suitable materials to facilitate discussions between HCPs and patients (or caregivers) is essential in this regard. For products provided in bulk to hospitals, MAHs may consider supplying multiple copies of the PIL or Technical Information Leaflet (TIL) so that each user can be provided with a copy.

##### *Prescribers*

Prescribers have an important role in determining that the treatment is appropriate for the patient, based on the licensed indication as described in the product information. Where products will be self-administered by patients, the prescriber has an important role in guiding the patient or caregiver on modalities of preparation and administration in order to avoid potential medications errors.

##### *Pharmacists*

Pharmacists may play an important role in verifying that the treatment is appropriate for the patient and that the patient has been informed of the safe use of the medicine and of any special instructions for the preparation or administration of the product. Pharmacists are also well placed to counsel patients at the point of dispensing on the use of their medications, including dose regimen, timing of medicine intake in relation to other medicines or food and use of devices such as inhalers, and to answer any questions from patients.

Some common dispensing errors identified in hospital pharmacies<sup>28</sup> include:

- dispensing the wrong medicinal product;
- dispensing the wrong drug strength;
- dispensing the wrong quantity;
- dispensing the wrong dosage form;
- dispensing the product with the wrong PIL or no PIL;
- dispensing with the wrong verbal information to the patient or representative.

For some of these errors, the risk may be increased for medications with similar names ((invented) name or name-setting INN+MAH/trademark) or similar packaging, medicinal products which are available in multiple strengths and or formulations, including different administration devices, and

<sup>26</sup> <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON266132>

<sup>27</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/06/WC500188800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/06/WC500188800.pdf)

<sup>28</sup> Br J Clin Pharmacol. Jun 2009; 67(6): 676–680.

situations where the same active ingredient is present in different medicinal products for different indications.

### **6.1.3. Criteria to assess effectiveness of error prevention during post-marketing**

The difficulties around standardised coding for medication errors in spontaneous reporting systems means that such systems are unlikely to be able to collect all incidents of medication error and will not collect reports of 'near misses'. There are a number of International Classification of Diseases (ICD) codes which relate to medication errors and which may be useful in the collection of data in this area. There is variety across Member States in the extent to which the reporting of adverse incidents is regulated by law. In some Member States, the reporting of adverse incidents is mandatory for HCPs and/or healthcare organisations, while in others, it is voluntary.

Collaborations between different national reporting systems which collect data on medication errors, regardless of whether or not they were associated with clinical consequences, are an important source of both process and outcome data. For medication errors associated with adverse reactions, the exchange of information is a legal requirement. Article 107a (5) of Directive 2001/83/EC states that the EU Member States shall ensure that reports of suspected adverse reactions arising from an error associated with the use of a medicinal product that are brought to their attention are made available to the Eudravigilance database and to any authorities, bodies, organisations and/or institutions, responsible for patient safety within that EU Member State. They shall also ensure that the authorities responsible for medicinal products within that EU Member State are informed of any suspected adverse reactions brought to the attention of any other authority within that Member State. These reports shall be appropriately identified in the forms referred to in Article 25 of Regulation (EC) No 726/2004. Reporting requirements for MAHs and national competent authorities for medication errors without ADR are addressed in the good practice guide referred to in section 5.1.1.

Routine pharmacovigilance through monitoring of spontaneous reporting systems is the most commonly-employed method of measuring the outcome of risk minimisation activities. However, spontaneous reporting systems have limitations and where further characterisation of the risk of medication errors is required (i.e. when and how medication errors occur) other methods of monitoring beyond spontaneous reporting systems should be considered.

A post-authorisation safety study (PASS) can be a useful method to show how patterns of use or reporting of errors may have changed following safety communications or changes in product labelling, and may also identify sources of medication in the post-approval setting. A number of examples of medication errors characterised further through PASS are included in Annex 3.

Another commonly employed method to measure the outcome of risk minimisation activities is a survey or questionnaire used to ascertain the retention and implementation of key risk minimisation messages by HCPs and/or patients. Survey approaches can be highly susceptible to recall bias on the part of the interviewees and therefore such studies require careful design.

Further guidance on the selection of risk minimisation tools and the measurement of the outcomes of these measures is provided in GVP Module XVI on risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators<sup>29</sup>; guidance on the key elements of survey methodology is included as an appendix to GVP Module XVI.

<sup>29</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162051.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf)

## **6.2. Specific considerations in high risk groups**

### **6.2.1. Paediatric patients**

The reflection paper on formulations of choice for the paediatric population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005) suggests a range of approaches to the development of paediatric formulations<sup>30</sup> and the guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2) offers guidance on the aspects of the pharmaceutical development of a paediatric medicine which are specific to these patients<sup>31</sup>.

Paediatric patients may be at particularly high risk of medication errors, with dosing errors representing the most common type of error (Ghaleb et al, 2006<sup>32</sup>). This may relate to the variation in age, size and weight, body surface area (BSA) and degree of development in this population. Overdose was the most commonly reported medication error (accounting for 21% of all reports) in a study of paediatric patients (Manias et al 2013<sup>33</sup>) while underdosing in certain paediatric specialties was the most commonly reported medication error in these settings (Bolt et al 2014<sup>34</sup>). These conflicting findings indicate a more general risk of dosing errors (leading to either over- or underdosing) in paediatric patients. Paediatric prescribing is often determined by the patient's weight, yet weight is not measured before each prescription and can change over time meaning that periodic recalculation of drug doses is required. Due to the need to find the right dose based on weight (or BSA) for many of paediatric medicines, mathematical miscalculations may be more likely in paediatric patients than adults. The inclusion of charts with pre-calculated dose from strength and body weight in the SmPC, as appropriate, may be employed to avoid calculation errors.

The stakeholder workshop on medication errors noted that the risk of medication errors is particularly high in specific paediatric groups such as neonates, where age-specific dosing requirements are based on the known influence of ontogeny on the disposition of drugs. The weight of neonates may change rapidly over a short period of time, making the appropriate dose adjustment critical. Differences in the pharmacokinetic profile of neonates compared to that of older children probably contribute significantly to them being at higher risk of overdose (or underdose) and being less able to tolerate a medication error than older patients. This is largely due to the still developing hepatic enzyme systems and renal systems, vital for metabolism and clearance, as well as the variable absorption, delayed gastric emptying and reduced gut motility in neonates.

Occasionally there is a need for complex dilutions by HCPs; medication errors with infusion of fluids and electrolytes are common. For liquid oral medications (a formulation commonly used in children), particularly those which are viscous, there is some evidence that an oral syringe may be the most accurate dosing device<sup>35</sup>. However, liquid formulations may present a risk for medication errors if an inappropriate dosing device is used to deliver them. The risk of mix-ups between different strengths of liquid oral medicinal products can be reduced by ensuring the different strengths have a different appearance and are presented in different packaging to each other.

Historically there has been a lack of development of paediatric medicines and lack of clear guidance on paediatric dosing in product information or other sources, leading to off-label use of medicinal products with indications in adult populations. The situation has improved with the introduction of Regulation

<sup>30</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf)

<sup>31</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500147002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf)

<sup>32</sup> Ghaleb A, Barber N, Franklin B, Yeung V, Khazi Z, Wong I (2006) Systematic review of medication errors in paediatric patients. *The Annals of Pharmacotherapy* 40: 1766-1776.

<sup>33</sup> Medication errors in hospitalised children. Elizabeth Manias, Sharon Kinney, Noel Cranswick, Allison Williams. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 01/2014; 50(1):71-7

<sup>34</sup> Bolt R et al, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014, 39, 78-83

<sup>35</sup> Padden Elliott J et al, Influence of Viscosity and Consumer Use on Accuracy of Oral Medication Dosing Devices *Journal of Pharmacy Technology*, August 2014; vol. 30, 4: pp. 111-117

(EC) No 1901/2006 which places some obligations for the applicant when developing a new medicinal product, in order to ensure that medicines to treat children are appropriately authorised for use in children, and to improve collection of information on the use of medicines in the various subsets of the paediatric population.

Consideration should be given to the prevention of accidental ingestion or other unintended use of medicinal products by children. A standard statement that medicinal products should be kept out of the sight and reach of all children is included on the labelling for all medicinal products and the use of child-resistant packaging may also be considered.

### **6.2.2. Elderly patients**

Elderly people account for 34% of all written prescriptions and this population is at high risk of medication errors. As noted in the concept paper on the need for a reflection paper on quality aspects of medicines for older people (EMA/165974/2013)<sup>36</sup>, elderly patients may face physical and cognitive impairment and hence they may have difficulties in taking their medicines, e.g. swallowing tablets, opening packaging or reading the user instruction and package leaflet. The pharmaceutical development of medicines for use by older patients should take such aspects into consideration. Additionally, elderly patients frequently use multiple medicinal products (polypharmacy) which may in itself cause adherence problems which may be partly overcome by the pharmaceutical design of the medicines used (e.g. a wider range of colours, sizes and tablet shapes is known to assist the recognition of medicines and hence to reduce the risk of errors). Elderly patients are more likely to experience conditions which lead to impaired swallowing, such as stroke or Parkinson's disease. This can lead to accidental underdosing, which can be managed appropriately by the development and use of formulations which are easier for such patients to swallow.

Older patients (particularly those with diabetes) may be more likely to have impaired eye sight than younger patients, which may have implications for the correct use of insulin pens, in which case patients should be encouraged to get support from a caregiver.

It is important that appropriate materials for elderly patients are developed and user-tested, including use of large print text and Braille for patients with impaired eye sight. It is also important that MAHs do not rely solely on the provision of any additional information for patients via the internet, as elderly patients are less likely to be able to independently access such materials than younger patients.

Older people may also more frequently require the assistance of caregivers than the overall adult population. The caregiver, nurse and family can play an important role for the correct use of the medicinal product and should be involved pro-actively by the doctor or pharmacist. It is vital that elderly patients are asked explicitly what they want and how they feel about a prescribed medicinal product, rather than imposing a medication without considering the patient's circumstances and ability to use it safely.

### **6.2.3. Patients with visual impairment**

GVP Module V highlights that when a medicinal product is likely to be used by a visually impaired population, special consideration should be given to the potential for medication error. The medicine most likely to be used by patients with visual impairment is eye drops and it is therefore critical that the font size used on eye drop containers is carefully considered given the small size of the container closure systems for such products. Article 56a of Directive 2001/83/EC makes clear that the name of the medicinal product must be expressed in Braille format on the packaging and MAHs shall ensure

<sup>36</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/04/WC500141560.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500141560.pdf)

that the package information leaflet is made available on request from patients' organisations in formats appropriate for the blind and partially-sighted.

Where appropriate, medication errors related to visual impairment should be included as a safety concern in the RMP and appropriate risk minimisation measures proposed to address this risk.

### **6.3. General principles of good communication in relation to medicines information**

For communication of safety information in the product information, the European Commission has issued guidance on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use<sup>37</sup>. The standard content and format of the PIL is defined in Directive 2001/83/EC and it should be designed in such a way as to be clear and understandable, enabling users to act appropriately, when necessary with the help of HCPs. The PIL should be kept updated and presented in line with the advice given in the QRD guidance on the content and format of these materials<sup>38</sup>. The PIL should reflect all relevant information from the SmPC and be user-tested to show that users can find and understand information. The level of risk should be communicated clearly and side-effects should be assigned an appropriate frequency category. The use of the term "unknown" or "not known" in relation to frequencies of ADRs in the PIL is not useful to patients in helping them to understand the degree of risk, and may even raise alarm. For this reason, the MAH should attempt to designate a suitable frequency category for all ADRs in line with the guideline on the SmPC<sup>39</sup>.

In 2003, the Committee of Experts on Pharmaceutical Questions created the Expert Group on Safe Medication Practices to review medication safety and to prepare recommendations to specifically prevent adverse events caused by medication errors in European health care. The Expert Group<sup>40</sup> has made a number of recommendations about communicating medicines information to patients. Key to these recommendations is the need to ensure that patient information and format is tailored to those who will receive it and their health literacy levels, not only to adult "standard" consumers. Large-print versions of the PIL should be made available on request for partially-sighted people while formats perceptible by hearing should be provided for blind people (although Braille may be appropriate in some cases). The Expert Group also made recommendations on the importance of patient counselling (as the PIL can be lengthy and is often not read).

It is also important to consider communication on medicines safety for HCPs. This is largely based on information presented in the SmPC, which provides essential information on the safe use of the medicine and can be used to describe the nature of any medication errors which may occur. When the risk of medication error and the need for additional communication tools has been identified, educational materials and/or direct healthcare professional communications (DHPC) may highlight key safety information which is important for the prescriber or treating HCPs to be aware of. However, these materials must reach the appropriate users and full use must be made of these materials in order to minimise risk. It is important that a comprehensive communication plan is agreed between MAHs and competent authorities which a) identifies the recipients of the information and b) describes the timing for dissemination of such materials. In some circumstances it may be more efficient to disseminate information through professional bodies rather than directly to HCPs and this should be considered as an option. The effectiveness of these additional measures should be captured and analysed in the PSURs and RMP.

<sup>37</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009\\_01\\_12\\_readability\\_guideline\\_final\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf)

<sup>38</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Template\\_or\\_form/2009/10/WC500004368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500004368.pdf)

<sup>39</sup> [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc\\_guideline\\_rev2\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf)

<sup>40</sup> [http://www.coe.int/t/e/social\\_cohesion/soc-sp/Medication%20safety%20culture%20report%20E.pdf](http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/Medication%20safety%20culture%20report%20E.pdf)

At a European level, the SCOPE Joint Action has a dedicated work package<sup>41</sup> which is focussing on risk communications about medicines. Information will be collected on risk communications practice in the EU network to understand the communication channels and tools used, with frequency, strategy, and engagement approaches. A study will also be conducted on the knowledge, attitudes and preferences of target audiences towards different communications tools and channels in Member States to determine the effectiveness of different risk-communication methods. This will be used to develop a series of recommendations in the form of a communications toolbox including guidance for the media on scientific risk communication. There will be a particular focus on web portals and development of guidance (informed by the above activities) on the preparation of information for web portals, successful presentation and coordination of information on these platforms in the EU network. Delivery of the toolbox to EU Member States will be supported by training.

## **7. Operation of the EU regulatory network**

As described in GVP Module VI on management and reporting of adverse reactions to medicinal products, reports of medication errors associated with harm are subject to the normal reporting rules as for individual case safety reports (ICRS).

It is also important that a learning culture is developed through the reporting of medication errors, even if these do lead to adverse outcomes. To this end, medication errors not associated with harm should be discussed in the PSUR and notified as an emerging safety issue if there is an impact on the benefit-risk balance of the product. Detailed guidance on the reporting requirements for medication errors and intercepted errors (or near misses) is provided in the good practice guide referred to in section 5.1.1.

### **7.1. Competent authorities in Member States**

Article 107a of Directive 2001/83/EC imposes a legal obligation on EU Member States to record and report suspected adverse reactions that occur in its territory which are brought to its attention from HCPs and patients. For this purpose Member States operate a pharmacovigilance system to collect information on the risks of medicinal products with regard to patients' or public health, including suspected adverse reactions arising from use of the medicinal product within the terms of the marketing authorisation as well as from use outside the terms of the marketing authorisation, and to adverse reactions associated with occupational exposure (Directive 2001/83/EC, Article 101 (1)). This includes suspected adverse reactions arising from errors with human medicinal products.

EU Member States should also take all appropriate measures to encourage patients, doctors, pharmacists and other HCPs to report suspected adverse reactions, including those arising from medication errors, to the national competent authority (Directive 2001/83/EC, Article 102). For this purpose patient reporting should be facilitated through the provision of alternative reporting formats (i.e. through various media) in addition to web-based formats which Competent Authorities provide on their national websites.

It is particularly important that awareness of this reporting mechanism is raised amongst patients at a national level and national competent authorities should work with national patient safety organisations (PSO) to facilitate this. There are a number of critical factors essential to stimulate reporting from patients, including clarity about what to report and how, including a feedback mechanism to encourage further engagement.

---

<sup>41</sup> <http://www.scopejointaction.eu/work-packages/wp6-risk-communications/>

Article 107a (5) of Directive 2001/83/EC outlines the key responsibilities of national competent authorities in relation to the reporting of ADRs associated with medication error:

*Member States shall ensure that reports of suspected adverse reactions arising from an error associated with the use of a medicinal product that are brought to their attention are made available to the EudraVigilance database and to any authorities, bodies, organisations and/or institutions, responsible for patient safety within that Member State. They shall also ensure that the authorities responsible for medicinal products within that Member State are informed of any suspected adverse reactions brought to the attention of any other authority within that Member State. These reports shall be appropriately identified in the forms referred to in Article 25 of Regulation (EC) No 726/2004.*

Furthermore, EU Member States have an obligation to evaluate the information held in their pharmacovigilance system scientifically, to detect any change to a medicine's benefit-risk balance, to consider options for risk minimisation and prevention and to take regulatory action concerning the marketing authorisation as necessary. The general responsibilities of competent authorities in relation to risk management are outlined in GVP Module V and apply likewise to the management of medication errors.

National competent authorities should record and report all suspected adverse reactions in line with the requirements set out in Article 107a of Directive 2001/83/EC.

## **7.2. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee**

Article 61a (6) of Regulation (EC) No 726/2004 outlines the mandate of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) which shall cover all aspects of the risk management of the use of medicinal products for human use including the detection, assessment, minimisation and communication relating to the risk of adverse reactions, having due regard to the therapeutic effect of the medicinal product for human use, the design and evaluation of post- authorisation safety studies and pharmacovigilance audit.

The PRAC shall be responsible for providing recommendations to the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and the Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMD-h) on any question relating to pharmacovigilance activities in respect of medicinal products for human use and on risk management systems and it shall be responsible for monitoring the effectiveness of those risk management systems (Article 56 (1)(aa) of Regulation (EC) No 726/2004).

This includes any risk minimisation measures to prevent or minimise the risk of medication errors, including the assessment of their effectiveness in line with the provisions of GVP Module XVI.

## **7.3. Patients and healthcare professionals**

The stakeholder workshop on medication errors called for pro-active engagement and capacity building with patient consumer groups and HCPs on a systematic basis to improve safe medication practices. MAHs may consider consulting patients, HCPs but also caregivers and other healthcare providers (depending on the healthcare delivery system where the medicinal product is intended to be used) on the design, user testing and communication strategy of risk minimisation measures. This can be helpful in ensuring that risk minimisation measures tailored to prevent or minimise medication errors are effective in practice.

Patients and HCPs should not report medication errors resulting in adverse reactions via both the marketing authorisation holder and the national pharmacovigilance reporting scheme, but rather in

accordance with the reporting requirements applicable in the relevant Member State for which the information is provided in the PIL of the medicinal product.

#### **7.4. Marketing authorisation applicant or holder**

MAHs are required to operate a pharmacovigilance system for the fulfilment of pharmacovigilance tasks equivalent to the relevant EU Member State's pharmacovigilance system. This includes the obligation to collect and collate all solicited and unsolicited reports of suspected adverse reactions, including those arising from errors with human medicinal products, and to evaluate all information scientifically, to consider options for risk minimisation and prevention and to take appropriate measures as necessary. As part of the pharmacovigilance system, the marketing authorisation holder shall operate a risk management system for each medicinal product and monitor the outcome of risk minimisation measures which are contained in the RMP or which are laid down as conditions of the marketing authorisation (Article 104 of Directive 2001/83/EC), including those required to prevent or minimise the risk of medication errors.

In line with the recommendations of GVP Module VII medication error reports not associated with an adverse drug reaction should be included as a summary in the PSUR sub-section VII.B.5.9 2. 'Medication errors'. This summary could include relevant information on patterns of medication errors and potential medication errors based on periodic line listings of case reports which should be made available by MAHs on request of the national competent authority or the Agency.

In line with the recommendations of GVP Module V the potential for medication errors should be discussed e.g. based on a summary of aggregated data on medication errors which occurred during the clinical trial programme and/or post-marketing period.

It is important that MAHs systematically collect and evaluate scientifically reports of medication errors which are brought to their attention which do not fall in the definition of a reportable ICSR (i.e. intercepted errors, medication errors without harm and potential errors). MAHs should integrate relevant information about the category (type) of error, the stage of medication process where the error occurred, any contributing factors (e.g. human factors, healthcare system factors or external factors) and mitigating factors (e.g. actions or circumstances which prevented or moderated the progression of an error towards harming the patient) in the evaluation of the risk for the patient and the appropriate risk minimisation measures(s). Further guidance is provided in the good practice guide referred to in section 5.1.1.

#### **7.5. European Medicines Agency**

Within the EU, the responsibility for authorisation and supervision of medicinal products is shared between the national competent authorities in EU Member States, the European Commission and the Agency, with the balance of responsibilities depending upon the route of authorisation.

For centrally authorised products Article 107 (1) of Directive 2001/83/EC requires the Agency in collaboration with EU Member States to monitor the outcome of risk minimisation measures contained in the RMPs and of the conditions of marketing authorisation (particularly those for the safe and effective use), to assess updates of the RMP and to monitor the data in the EudraVigilance database to determine whether there are new risks or whether the risk have changed and whether those risks impact on the benefit-risk balance (Article 107h (1) of Directive 2001/83/EC). Also MAHs, national competent authorities and the Agency shall inform each other in the event of new risks or risks that have changed or changes to the benefit-risk balance.

These provisions apply to any safety concern including medication errors identified in a RMP for a medicinal product regardless of the route of authorisation.

## List of acronyms

|         |                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------|
| ADR     | Adverse reaction                                                       |
| AE      | Adverse event                                                          |
| BSA     | Body surface area                                                      |
| CHMP    | Committee for Human Medicinal Products                                 |
| CMDh    | Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures |
| DHPC    | Direct healthcare professional communication                           |
| DSUR    | Development safety update report                                       |
| EMA     | European Medicines Agency                                              |
| FDA     | United States Food and Drug Administration                             |
| FMEA    | Failure mode and effects analysis                                      |
| GVP     | Good Pharmacovigilance Practice                                        |
| HCP     | Healthcare professional                                                |
| ICD     | International Classification of Diseases                               |
| ICH E2E | International Conference for Harmonisation E2E standard                |
| ICSR    | Individual case safety report                                          |
| IM      | Intramuscular                                                          |
| INN     | International non-proprietary name                                     |
| ISMP    | Institute for Safe Medication Practice                                 |
| ISO     | International Standards Organisation                                   |
| IV      | Intravenous                                                            |
| MAH     | Marketing authorisation holder                                         |
| ME      | Medication error                                                       |
| NCA     | National competent authority                                           |
| NRG     | European Medicines Agency's Name Review Group                          |
| PASS    | Post-authorisation safety study                                        |
| PCA     | Perception-cognition action                                            |
| PBRER   | Periodic Benefit Risk Evaluation Report                                |
| PIL     | Package leaflet (patient information leaflet)                          |
| PRAC    | Pharmacovigilance Risk Assessment Committee                            |
| PSUR    | Periodic safety update report                                          |
| PUMA    | Paediatric use marketing authorisation                                 |

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| QRD  | Quality Review of Documents        |
| RCA  | Root cause analysis                |
| RMP  | Risk management plan               |
| SC   | Subcutaneous                       |
| SmPC | Summary of product characteristics |
| TIL  | Technical information leaflet      |

## **Annexes**

### ***Annex 1 – Potential sources of medication error in medicinal product design***

#### *Tablets*

- Some multiple tablet strengths are available with a similar appearance in terms of colour, size and shape (or if multiple strength tablets are presented in similar packaging to each other), which may lead to incorrect dosing.
- A product is available in immediate-release and modified-release formulations but the packaging and tablet appearance are similar, which may lead to overdosing.
- Some tablets include a score-line down the centre so that tablets can be broken into smaller doses, but the tablets may be difficult to break or not break cleanly, meaning that broken tablets may not provide the correct dose.
- Tablets which are not suitable for breaking (such as those with an enteric coating or controlled-release coating) may be broken or cut and used by patients.
- The size of a tablet may make the medicinal product difficult to swallow for some patients and tablets may be irritating to the oesophagus.
- Tablets are usually presented within foil-sealed blisters or within foil pouches but tablets may break (particularly if brittle or fragile) if pushed through the foil too hard; this can be problematic if only part of the tablet is taken or if the tablet should not have been crushed/broken (e.g. modified-release preparations).
- Blister packs may be difficult to open for patients with dexterity problems.
- Some formulations are developed for oral administration but should not be swallowed at all or not directly, for example sub-lingual tablets, buccal tablets, melts and oro-dispersible tablets. These dissolve in the mouth, under the tongue or inside the cheek but may not dissolve quickly or could be inadvertently swallowed instead of slowly dissolving, which may affect absorption and efficacy.
- Some tablets are presented as soluble, dispersible or effervescent formulations which must be fully dissolved in water before administration, but attempts may be made to dissolve these (unsuccessfully) in liquids other than water.
- Medicines are sometimes packaged with a desiccant and there is a risk that patient may accidentally mistake this for a tablet and ingest it.

#### *Capsules*

- Capsule shells are often made of gelatine which can become brittle if exposed to air for a long time or if the foil is removed from blister packs too far in advance of use of the capsule.
- Capsules may be opened where this is not intended and the contents sprinkled onto food, but this may not be appropriate where the capsule contents may be irritating to the oesophagus.
- A number of respiratory medicinal products are presented in capsule form for inhalation of the capsule contents through a device; such products may inadvertently be swallowed by patients.

#### *Oral solutions and suspensions*

- The wrong dose may be obtained in situations where multiple liquid medicine strengths are available but presented in similar packaging and have a similar appearance in terms of colour and flavour.
- Solutions or suspensions may require use of dosing devices and these can be associated with problems; liquid medicinal products measured into plastic dosing spoons can develop a meniscus which can lead to overdosing.
- Liquid formulations are likely to be presented with child-resistant closures to reduce the risk of children accidentally ingesting the medicine within but these can be difficult to open for patients with manual dexterity problems.
- Suspensions require shaking to produce a homogenous suspension before dosing and this is not always made clear.

#### *Other orally administered formulations*

- Some dose forms have been developed for ease of use or administration but these may present hazards. These include dose forms such as lozenges with integral oro-mucosal applicator or which have been developed to be chewable and palatable, which could be mistaken for sweets by children. Similarly, medicated chewing gum may be mistaken for regular chewing gum which could expose users (and especially children) to potential harmful doses of the active ingredient.
- There may be accidental parenteral use of oral solutions if these are presented in a format such as a syringe, intended to assist with accurate oral dosing.

#### *Patches*

- Patches may be difficult to locate or identify in situ leading to inadvertent overdose if more patches are applied than is recommended or if patches are left on the skin for longer than directed.
- Pyrexia can increase exposure to the active ingredient in transdermal patches, which can be problematic if the patient is pyrexial during initial adjustment of dosage.
- Patches which are still pharmaceutically active may become accidentally stuck to people other than the patient (i.e. accidental exposure) if they fall off the intended wearer, or if they are stored or disposed of improperly.
- Patches may be adhered to non-recommended sites which may expose users to a higher dose than intended.
- Cutting patches into several pieces for ease of application may reduce the dose and efficacy or may cause the patch not to work at all, if the patch has been formulated in such a way that cutting it is not recommended.
- Patches with different modified release rates may cause medication errors if labelled using the name-setting "INN + MAH", which makes it more difficult to distinguish the different products from each other.
- There have been reports of patches containing metal as part of the adhesive backing causing skin burns when worn during MRI scans.
- There have been reports of elderly dementia patients removing the patch and chewing it.

### *Suppositories*

- Non-parenteral formulations such as suppositories and pessaries may be accidentally eaten instead of being inserted, and may also be used at the wrong sites.

### *Topical products*

- Eye drops are often presented in a bottle or individual single-use droppers but these can be difficult to hold and use for patients with manual dexterity problems.
- There have been examples of the tips of single-use droppers having sharp edges when broken open to use, which could damage the cornea.
- There may be confusion between products presented in small bottles and eye drops; there has been an example where decongestant oil (e.g. eucalyptus) was administered inadvertently to the eye.
- For drops presented in multi-dose containers, instructions for use vary and patients may squeeze the bottle excessively and may deliver a larger amount of solution which could have a noxious effect on the surrounding skin of the eye.

### *Aerosols and inhaled medicinal products*

- Some medicinal products are presented as an aerosol spray which could get into the eyes or irritate damaged or broken skin.
- A common error with orally inhaled medicines presented in aerosol form (a pressurised metered dose inhaler, pMDI) is patients' difficulty synchronising inspiration with inhaler activation; in this situation a full dose may not be inhaled and the medicinal product may be largely deposited in the mouth instead.
- Breath-actuated dry powder inhalers (DPI) rely on inspiratory airflow, and patients with poor respiratory airflow may find DPI difficult to use and they may be less efficacious than pMDI for such patients.
- There are a broad range of inhaler devices available and all differ in their design and function, giving rise to the potential for misunderstanding of their operation. Most pMDI require shaking of the container to mix, then pressing of a button to actuate while multiple dose DPIs require priming by pressing a button, sliding a lever or twisting the base of the inhaler.
- For multi-dose unit DPIs, the medicinal product inside is regularly replaced. Where devices do not have a dose counter available it can be difficult to tell when the inhaler is empty.
- There are a range of inhaler spacer devices available, and these are not compatible with all inhalers. Spacers may accidentally be used interchangeably, leading to errors of dosing.
- Inhalers frequently have a dust cap in place to protect the mouth piece but if this is absent, foreign bodies may enter the mouthpiece of the inhaler and be inhaled or swallowed when the medicinal product is next used.
- Inhalers may stop working altogether if dropped accidentally.
- Medicinal products administered via nebulisers may accidentally get into the eyes if a face mask system is used, or the nebuliser may become contaminated if not cleaned properly or if the medicinal products used in it are not handled correctly.
- Some nebuliser solutions are presented in individual dose plastic containers. These may be described as "nebulisers" on the packaging, but some are described as "ampoules" for inhalation use.

This later description may lead to inappropriate administration as ampoules are generally regarded as containing medicines for injection.

#### *Parenteral medicinal products*

- Parenteral products which require dilution before use may be presented in an apparently ready-to-use form and could lead to use of a concentrated dose. Some medicinal products require a number of diluting steps to achieve the final solution for injection (e.g. mycophenolate mofetil requires a reconstitution step followed by a dilution step, both with 5% Glucose, prior to use) which increases the number of stages at which errors in dilution could be made.
- Products requiring reconstitution are often presented as a powder or concentrate along with a solvent/diluent and it is possible that a concentrate-solvent mixture with an unintended concentration may be achieved if the wrong amounts of concentrate and diluent are mixed. This can particularly occur if the solvent vial and the concentrate vial each contain an overfill to compensate for liquid lost during the initial dilution process but where the contents are not entirely mixed.
- There may be confusion over appropriate dosing in situations where there are difficulties calculating the correct dose in mg/ml or ml/kg for solutions presented as a w/v% concentration.
- There are problems if the strength on ampoule labels is provided as concentration, e.g. in mg/ml, but the total content of active substance in the ampoule is much higher (or much less). If the medicine is used without recalculation or reading the label text carefully, over- or underdosing may occur.

#### *Errors due to presentation of the medicinal products*

- The container closure system may be a source of error if solutions intended for topical or oral use are mistaken for products for injection.
- Some medicinal products are presented in a ready-to-use syringe but the potential for medication errors can arise if multiple strengths of a product are presented in a syringe with an identical fill volume.
- For penicillin-containing products, especially vials which are presented in boxes of 10 with only one package insert, this insert is sometimes removed leaving no other obvious means of identifying the product as a penicillin if there is no warning on the box/vial labels; this introduces the risk of inadvertently exposing patients with penicillin allergy to this product.

#### *Examples of medication error due to invented name mix-ups and other naming confusion*

- There have been cases where Diamox (acetazolamide) has been mistaken for Zimox (amoxicillin trihydrate).
- In some Member States, confusion arose between the invented names Lasix (furosemide) and Losec (omeprazole) which may look similar when handwritten.
- There have been cases of product name confusion between Plavix (clopidogrel) and Pradaxa (dabigatran etexilate), particularly as both products have a 75mg dosage form and daily posology.
- There has been confusion between the invented names Faustan (diazepam) and Favistan (thiamazole); consequently the MAH changed the invented name of the diazepam medicinal product to *Diazepam Temmler* to reduce the risk of medication error due to mix-ups between the two medicinal products.

- A hospital in-patient's dose of levetiracetam was delayed because the company name was included as part of the drug name all on one line, and the hospital staff were unsure what the significance of this was and whether it was usual levetiracetam and not some unusual formulation.

*Examples of medication errors due to wrong dose or errors in dose titration*

- Dose calculation and infusion rate errors have been reported with tocilizumab, which has indications in rheumatoid arthritis, systemic juvenile rheumatoid arthritis and paediatric juvenile idiopathic polyarthritis with different doses and infusion rates required depending on the indication and weight of the patient; *educational materials were put in place for patients, nurses and physicians to emphasise that patients should be monitored for infusion-related ADRs.*
- Patients were mistakenly treated with immediate release tacrolimus instead of prolonged release tacrolimus which in some cases resulted in patients being dosed incorrectly, leading to serious adverse reactions including biopsy-confirmed acute rejection of transplanted organs. *Following these incidents, HCPs were reminded of the potential for mix-ups and the packaging was amended.*
- There was concern over the potential for incorrect dosing with pramipexole in situations where the immediate-release formulation was mistaken for the prolonged-release formulation; there was also the potential for accidental overdose if prolonged-release formulations were crushed for ease of swallowing. *Packaging was redesigned to differentiate between the two products and a warning was placed in the PIL for the prolonged-release formulation stating that the medicine must be swallowed whole and not chewed, divided or crushed.*
- A review of potential fatal overdose due to medication errors with methotrexate revealed that in many cases patients were receiving daily treatment instead of once weekly treatment; *a number of sections of the SmPC and PIL were updated to emphasise that methotrexate should be used once weekly.*

*Examples of error due to reconstitution and administration*

- Lack of effectiveness was reported with leuporelin suspension for injection due to errors in the preparation, mixing and administration of the product, requiring amendment of the instructions for use/reconstitution; *a Direct Healthcare Professional Communication and a communication plan to inform HCPs about the correct product reconstitution and administration and about the importance of the different steps was developed and the SmPC was updated to include a statement that "Lack of clinical efficacy may occur due to incorrect reconstitution of the product (see section 4.2)" and to allow storage of the product at room temperature for up to 1 month. The closure system was modified so that it will be impossible to remove the blue plunger rod without removing the grey stopper.*
- There have been reports of life-threatening overdose with a hybrid formulation of topotecan due to confusion arising from the hybrid having a higher concentration than the dilution concentration of other topotecan products; *this is clearly labelled in product information and a coloured vial collar acts as a strong visual reminder to notice the concentration.*
- There have been reports of inappropriate dilution of bortezomib which is reconstituted with differing amounts of solvent depending on the site of administration; *a dosing card, poster, leaflet and product information describe the correct dilution for administration by subcutaneous and IV routes.*
- Prescribing, dispensing and medication errors have been reported with olanzapine where the rapidly-acting intramuscular (IM) injection formulation has been confused with the prolonged-release depot formulation; *a HCP awareness programme is in place including a DVD, slides,*

*brochure and patient alert card to explain the differences between the two IM formulations of olanzapine (including packaging differences).*

- A product presented in two ampoules (one ampoule containing water as the solution for injection and the other ampoule containing the powder for solution) was labelled only with the invented name. This introduced the possibility for misunderstanding, because the ampoule with the solution may have been mistaken for the medicinal product containing the active substance and the patients may receive only water for injection. *The product was relabelled to make it clear that the ampoule containing the solution contained water for injection, for use with the active substance.*

#### *Examples of medication error due to mix-ups based on product design and labelling*

- A case of unintended pregnancy was reported when a product used to treat symptoms of menopause was dispensed in error as oral contraception due to similarities in the trade dress and a similar combination of ingredients as other oral contraceptives.
- Patients were mistakenly vaccinated with Repevax instead of Revaxis due to similarity in names, labelling and packaging; children over 10 years of age and previously unvaccinated children received a dose of pertussis in addition to the appropriate booster immunisation against diphtheria, tetanus and poliomyelitis. *The MAH amended the packaging for Repevax to help distinguish it more clearly from Revaxis and this change was also communicated to HCPs.*
- The presentation of different insulins in the same Flexpen device has led to reports of mix-up between these two insulins.
- In Denmark, there have been reports of mix-ups between Gardasil and MMR vaccines because of packaging being similar between the two products.
- Pharmacists raised concerns that a fixed-dose combination of vilanterol and fluticasone furoate with indications in the maintenance treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) may be used in error for the relief of symptoms of asthma due its presentation in an inhaler device with blue parts, blue being a common choice of colour for reliever inhalers in some EU Member States. *The colour of the dust cap on the inhaler was changed to yellow.*

#### *Examples of medication errors involving administration devices*

- Misplacement of intraocular implants has been reported and found to be due to mechanical failure of the implantation device; *this led to introduction of training materials for the use of the device.*
- Breakage of levonorgestrel intrauterine devices on removal has been reported, meaning that pieces of the device have been left in situ.
- Due to malfunction of the pre-filled pen device several patients were reported to have missed a dose of adalimumab, one of whom was hospitalised with flare-up of the underlying disease.
- A liquid oral formulation of paracetamol was presented with a dropper graduated in mL for infants less than 3 years and an oral syringe graduated in mL for infants older than 3 years; both products have similar labelling and the use of the large dosing device intended for children aged 3 to 10 years to prepare a dose for an infant could result in serious overdose.

## **Annex 2 – Design features which may reduce the risk of medication errors**

### **Tablets**

- In the case of applications for more than one tablet strength, the different tablet strengths should be distinguishable at a level sufficient to avoid mistakes between the different strengths by the final user. Distinguishing tablet strengths by colour/shape and marking/embossing is preferable.
- Colour conventions should be followed where these have been agreed at Member State level for a class or group of medicinal products; care should be taken in clinical trials where colours may be changed to preserve blinding.

*Figure 1: Example for colour coding of different strengths of warfarin tablets in the UK.*



- Tablets which are irritating to the oesophagus should be accompanied by instructions for use on how to avoid harm (e.g. for alendronate, patients are instructed to take the medicine with a full glass of water and instructed not to lie down afterwards).
- Where reports have been received of tablets being difficult to swallow (e.g. due to size or coating), reformulation or a break mark could be considered.
- Children may not be able or willing to swallow a medicinal product, even when the dosage form, the formulation or the preparation is generally considered age-appropriate. Therefore applicants are encouraged to investigate the feasibility of bringing different dosage forms, formulations or preparations to the market (e.g. oral liquid as well as tablets). When this is not feasible, alternative strategies for intake of the medicinal product should be discussed by the applicant.
- The instructions for handling of tablets/capsules which are friable and prone to breaking should instruct the user to peel back the foil covering blister packs and remove the tablet from the blister.
- The presentation of products in a range of strengths which do not increase tenfold can reduce the risk of mix-ups between strengths (e.g. rather than making available strengths of 1.25 mg and 12.5 mg, strengths of 3 mg and 20 mg, or 2 mg and 10 mg are made available).

### **Capsules**

- Most capsule shells are made of gelatin but other materials (e.g. hypromellose) are available and may be more suitable and less prone to capsule breakage than gelatin, particularly if they encapsulate particularly hygroscopic substances.
- Labelling should highlight the importance of not exposing capsules to air (e.g. by removing from blisters) until they are administered, as well as not opening capsules before use (unless opening capsules is an approved way to use the medicine, e.g. sprinkling the contents on food).
- Respiratory medicinal products presented in capsule form should carry instructions on using the capsule with the approved inhaler device, that the capsule should not be swallowed and that only the approved inhaler device should be used to deliver the medicinal product.

#### *Other orally administered formulations*

- Medicinal products which dissolve on or under the tongue or in the cheek should be accompanied by instructions that the product is not intended to be swallowed and give direction on the length of time the medicinal product should be left in place.
- Medicinal products which may be mistaken for sweets are preferably packaged very plainly and should carry instructions to keep out of reach and sight of children.
- Effervescent products should always be fully dissolved prior to administration; when used in children it may be helpful to indicate the minimum volume an effervescent product can be dissolved/dispersed in as well as the solubility of the drug so that fractional doses can be given, if necessary<sup>42</sup>.
- For effervescent, soluble and dispersible preparations, clear instructions on how to prepare the solution or dispersion in a correct manner should be given in the SmPC and PIL. These instructions should include information on the minimum volume for dissolution or dispersion, including any rinse volume(s) and any specific requirements for stirring or mixing<sup>43</sup>.
- For products presented as powders or multi-particulate formulations where the prescribed dose is mixed with a small amount of soft food or with a drink prior to administration, the product information should specify which commonly available foods are suitable for mixing with the preparation, and also list foods that should be avoided due to stability, compatibility or taste issues.

#### *Patches*

The guideline on quality of transdermal patches (EMA/CHMP/QWP/608924/2014)<sup>44</sup> includes guidance on a number of issues which may impact on the risk of medication errors highlighted below:

- Transdermal patch design should avoid cutting by patients or health care professionals and a smaller transdermal patch should be developed instead. However, in exceptional cases for good patient safety and efficacy reasons, cutting might be necessary. In such cases this should be described and supportive data should be provided in eCTD Module 3.2.P.2 as well as in the clinical dossier.
- The SmPC, package leaflet and labelling should fully address the correct administration of the transdermal patch and include any necessary warnings for the safe use of the drug product. Consideration should be given to the safety of medical personnel and patients after the use of the product, especially for controlled drugs (e.g. opioids).
- The suitability of the transdermal patch in use should be fully discussed in the marketing authorisation application. The following should be considered:
  - the identification, markings, appearance and visibility of the transdermal patch;
  - accidental dosing due to lack of visibility should be addressed;
  - site of administration, and change in site per dose;
  - the necessity to avoid damaged skin;
  - the requirements for skin pre-treatment;

<sup>42</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf)

<sup>43</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500147002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf)

<sup>44</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/12/WC500179071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/12/WC500179071.pdf)

- the administration and securing of the transdermal patch, including if applicable the use of an overlay;
- effect of exposure to environmental extremes of heat and cold;
- effect of normal human behaviour such as washing, showers, sleeping, use of sun screens and moisturisers;
- action to take in the event of adhesion failure, patch displacement or detachment, cold flow;
- accidental transfer of patches to the skin of a non-patch wearer (particularly a child);
- any necessary restrictions, e.g. metallised backing and magnetic resonance imaging (MRI), avoidance of occlusion;
- the practical suitability of any special storage conditions;
- avoiding appeal to and inadvertent use by children;
- avoidance of cutting of the transdermal patches;
- special precautions for disposal, e.g. used patches should be folded so that the adhesive side of the patch adheres to itself and they should be safely discarded and unused patches should be returned to the pharmacy.

#### *Suppositories, pessaries and implants*

- Suppositories and pessaries should be accompanied by instructions for use which state that they should not be swallowed or placed in the mouth.
- Instructions (including pictures) for handling, insertion, placement, checking of correct siting and removal of implants should be included in the product information.
- Implants can be reformulated to include tracers allowing for detection by x-ray or other means (e.g. Implanon was replaced with Nexplanon, which has had barium sulphate added to make it radio-opaque).

#### *Solutions, suspensions and topically-applied liquids*

- Measuring devices may be required to deliver oral, parenteral, nasal, vaginal, and rectal liquid dosage forms to patients. Liquid medicinal products can be marketed with an appropriate graduated measuring device, such as an oral or enteral dosing syringe (that cannot be connected to intravenous catheters or ports), dropper dosing cup, beaker or spoon.
- The suitability of the measuring device for the medicinal product should be considered, particularly with regard to: dosing accuracy and precision in relation to the therapeutic window of the drug substance; the risk of overdosing in relation to the measuring device; the physical characteristics of the liquid in relation to the measuring device<sup>45</sup>.
- Oral liquid paediatric dosage forms should be packaged together with an appropriate measuring device, unless it has been demonstrated by the company that commercially available measuring devices are suitable for accurate dosing of the recommended doses and that these devices are widely available<sup>46</sup>.

<sup>45</sup>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000072.jsp&mid=WC0b01ac058002c2b0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000072.jsp&mid=WC0b01ac058002c2b0)

<sup>46</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/07/WC500147002.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf)

- Liquid medicines for use by patients who are likely to have manual dexterity problems (e.g. rheumatoid arthritis) can be easier to open when presented in containers with Medigrip lids; if child-resistant closures are necessary those with keys (which still allow ease of opening) can be used.

#### *Eye drops*

- The Quality of Medicines Questions and Answers (Part 2)<sup>47</sup> provide aspects which are relevant to reducing the risk of medication errors with eye drops:
  - the specification of plastic containers for eye drops for human use should include a qualitative test for surface defects such as excessive burrs and sharp edges around the dropper tips (and include tests for container opening characteristics including check for burrs and sharp edges after the container is opened);
  - the product information (SmPC, PIL, labelling) should include appropriate instructions based on the development data and studies undertaken, including the orientation of the bottle (e.g. inverted or inclined) and whether or not the bottle should be squeezed to dispense the product.
- Single-use products can be differentiated from multiple-use presentations by changes e.g. of the labelling, shape of the packaging, opacification or colouring of the packaging.

#### *Aerosols and inhaled medicinal products*

- The guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products (EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr<sup>48</sup>) includes a number of aspects which are relevant to reducing the risk of medication errors. This includes that the SmPC should contain the following information:
  - for inhaled products, the instructions for use should be clearly described, including directions with respect to the following items (if applicable):
    - shaking requirements;
    - cold temperature use;
    - the need for priming and re-priming;
    - the effect of flow rate on the performance of the product;
    - orientation of the inhaler during inhalation;
    - the use of any specific spacer/holding chamber;
    - cleaning requirements, including instructions for any specific spacer/holding chamber.
  - for intranasal products, the instructions for use should be clearly described, including directions with respect to the following items (if applicable):
    - shaking requirements;
    - cold temperature use;
    - the need for priming and re-priming;

<sup>47</sup>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000185.jsp&mid=WC0b01ac058002c2ab](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000185.jsp&mid=WC0b01ac058002c2ab)

<sup>48</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003568.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf)

- cleaning requirement.
- Dropping of the device should be investigated as part of the robustness study defined in the guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products (section 4.2.18)<sup>49</sup>.
- Inhaled medicines containing steroids should be accompanied by a recommendation to rinse out the mouth after use to reduce the risk of oral candidiasis.
- When a spacer or holding chamber is required for administration of the product to a particular patient population (e.g. paediatrics, administration of high dose steroids), its use should be validated. Relevant information on the spacer/holding chamber must be given in the SmPC. In addition to in vitro studies, the suitability of the spacer should be supported by appropriately designed clinical studies. For inhalers with removable dust caps over the mouthpiece, it is helpful to include a reminder in the PIL that the dust cap should be replaced when the product is not in use.
- Solutions for use with a nebuliser should be accompanied by instructions for use with various types of nebuliser (jet and ultrasonic); product information for products containing steroids or antibiotics and which are intended for use with a nebuliser should include a warning not to use with a facemask (in order to avoid contact with the eyes and skin of the face).

#### *Products for IV use or parenteral administration*

- The authorised route(s) of administration should be clearly stated in the product information.
- The product information should describe suitable solvents and diluents if supplied as a powder or concentrate for reconstitution.
- Where products consisting of a concentrate and solvent contain an overfill to compensate for liquid lost during the dilution process, labelling should indicate that the entire contents of the solvent vial must be added to the concentrate vial.
- Instructions for use for IV medicines should include instructions on the time over which the product should be administered or else a statement that a bolus dose may be given.
- Instructions for calculating dose when robots are used to dispense the product should be part of the SmPC.
- If a medicinal product has to be administered within a specific time after reconstitution or dilution this should be described in product information.
- Information on the appropriate dilution of solutions should be included in the SmPC and products requiring dilution require a TIL for use by HCPs to accompany the PIL; information on dilution should be described in the TIL (if applicable).

#### *Warnings on the outer packaging of the product*

There are a number of examples where additional warnings have been placed on the outer packaging to address specific medication errors:

- Advagraf prolonged-release hard capsules and Mirapexin/Sifrol prolonged-release tablets display the posology ('Once daily') in section 5 (method and route(s) of administration) as a way to address the medication errors reported due to mix-ups with the immediate release formulations (Prograf tablets and Mirapexin/Sifrol tablets).

<sup>49</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003568.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf)

- Velcade and the bortezomib generics display 'Intravenous use only' (or 'Subcutaneous or Intravenous use only' for higher strengths) along with the statement 'Do not give by other routes' in section 5 (method and route(s) of administration) since medication errors were reported due to the use of Velcade intrathecally.
- In case of products containing desiccants, the statement 'Do not swallow the desiccant canister found in the bottle' has been added to Section 7 (Other special warning(s), if necessary).

#### *General considerations*

- MAHs should consider using "mL" as the standard unit of measure for measuring devices.
- Medicines for acute use in emergency situations are most usefully presented in a ready-to-use format without the need for measuring of doses or solutions.
- Where an active substance is available with different (Invented) names or where different strengths have different indications, the product information should highlight any differences in
  - posology between the products (e.g. daily versus weekly administration of insulin analogues) or
  - composition (e.g. different excipients<sup>50</sup>, some of which may cause allergies such as milk proteins or peanut oil).
- Ideally all penicillin containing products (including oral products) should include "contains penicillin" on the outer packaging/label.
- Biological products (including similar biological products) should be clearly differentiated from each other for the purposes of pharmacovigilance. The name and the batch number of the medicinal product given to the patient should always be recorded.
- Educational material and/or the SmPC should, when relevant, include calculation tables in which dose is calculated from 'mg per body weight' or 'mg per body surface' or 'mg per renal function' into the actual dose. This is particularly relevant for medicines intended for use in paediatric patients.
- For products used in a hospital or care home setting, consideration should be given to using tamper evident features (such as for emergency use pre-filled syringes, tubes/tubs of creams and ointments, inhaler boxes, and mouthwashes) to reduce errors relating to administration of a product to more than one patient.

<sup>50</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf)

### ***Annex 3 - Examples of medication error characterised further through PASS***

- For aflibercept, the potential risk of medication errors due to overdose from the pre-filled syringe is being addressed by an observational PASS to evaluate physician and patient knowledge of safety and safe use information of aflibercept in Europe.
- Medication errors due to the incorrect application of rivastigmine patches were addressed by circulation of a DHPC but monitoring of cases reported through spontaneous reporting systems showed cases were still being reported with no clear trends of improvement observed after the DHPC was issued. Further risk minimisation measures to manage the risk of medication errors leading to overdose were implemented including updates to the product information and educational material for prescribers. To measure the success of these measures additional pharmacovigilance in the form of a drug utilisation study was required.
- For insulin lispro, the risk of medication errors potentially arising due to confusion with different presentations with different strengths is being targeted through dissemination of a DHPC and patient communication materials. A patients and physician survey will assess the effectiveness of the DHPC.
- For cabazitaxel, the risk of medication errors related to errors in reconstitution of the product led to dissemination of a DHPC and updates to product information in order to improve the readability of the information for reconstitution. The effectiveness of the DHPC is being conducted through a survey of hospital pharmacists.

# Inhalasjon av legemidler

Sist endret: 23.04.2012 | Publisert: 17.01.2011

## Generelt om behandling ved inhalasjon

- Inhalasjoner brukes til lokal behandling av luftveiene, ofte i forbindelse med astma, bronkitt og KOLS. Legemiddelet inhaleres via munnen ved hjelp av en inhalator eller forstøver
- Små medikamentpartikler trekkes helt ned i luftveiene, og utøver sin virkning på slimhinnene der
- Fordelen med inhalasjon er en rask og lokal effekt i luftveiene uten at en får så stor systemisk effekt
- Inhalasjoner kan gis som pulver (diskus, turbuhaler), spray (aerosol) eller forstøver
- Se animasjonen om inhalatorer

## Generelt om bruk av inhalatorer

### Teknikk

- Før en setter inhalatoren til munnen, må en puste rolig ut, etter inhalasjon skal man holde pusten i ca 10 sek, slik at legemiddelet får tid til å "falle ned" og komme i kontakt med slimhinnene før en puster ut igjen
- Det finnes mange forskjellige inhalatorer på markedet, og det er viktig å vite hvordan en bruker de ulike typene. Pakningsvedlegget til hvert enkelt preparatet gir nærmere informasjon om bruk (se turbuhaler)
- Det fins også flere demonstrasjons-animasjoner og videoer på internett
- Se animasjon om inhalatortyper

## Hjelpemidler ved bruk av inhalatorer

- Koordinasjonsproblem:
  - Dersom pasienten har problemer med å koordinere utløsning av dosen med inhalasjon, kan inhalasjonskamre av forskjellig slag være til hjelp for både voksne og barn
  - Inhalasjonskammer kan bedre opptaket av legemidlet. Kolben har et munnstykke som skal holdes tett mot munnen. En kan puste både inn og ut i kolben flere ganger
  - Innhalasjonskamre øker deponering og gir økt utbytte av medikamentet i lungene. Økt utbytte vil gi økt lokal effekt, men også økt systemeffekt. Effekten av kammeret måles utfra mengde respirable partikler
- Redusert styrke i fingrene:
  - Noen har problemer med å utløse dosen, pga. redusert styrke i fingrene. Det fins ekstrapustyr som avhjelper dette. Apotek eller legemiddelfirmaet kan være behjelpelig med å skaffe riktig utstyr

## Munnskyll mot irritasjon av slimhinner og soppangrep

- Ved bruk av inhalator vil en stor del av pulveret ikke nå ned i lungeme, men sette seg i munn og svelg, dette kan forårsake irritasjon av slimhinner, oppvekst av mikroorganismer med påfølgende infeksjon
- For å unngå soppinfeksjon i munnen, må en alltid være nøye med munnskyll etter inhalasjon av steroider (Pulmicort, Flutide, Symbicort, Seretide)
  - Pasienter som ikke kan skylle munnen må få hjelp til munnstell
- Ved bruk av forstøver og maske, kan også huden i ansiktet bli irritert. Tørk av huden med en fuktet klut etter inhalasjon

## Rengjøring av hjelpemidler og ekstrapustyr

- Apparater og utstyr krever regelmessig rengjøring. Bruksanvisning fra produsenten viser riktig prosedyre for rengjøring av kolber, forstøverapparat og ekstrapustyr, denne må følges

- Produsentens bruksanvisning sier også hvor ofte delene må skiftes ut
- Eksempel vaskeprosedyre for inhalasjonskolbe:
  - Rengjør før første gangs bruk, og deretter ukentlig
  - Demonter de delene som enkelt kan/skal demonteres, legg i mildt og lunket såpevann i 15 minutter
  - Ikke bruk børste, men beveg utstyret/rør i vannet
  - Skyll forsiktig bort såperester, rist av vannet
  - Lufttørkes
  - Monter delene igjen etter at de er tørre

## Bruksanvisning for bruk av inhalatorer

Under gjengis generelle eksempler/prinsipper for bruk. Bruksanvisning som følger det enkelte preparat, må gjennomgåes i hvert tilfelle

### Pulver (diskus, turbohaler)

- Er enkle i bruk. Krever ikke koordinering mellom inhalasjon og håndtering av inhalatoren, men pulveret kan klumpe seg dersom det blir fuktig, og en må ikke puste ut gjennom pulverinhalatorer. Kan brukes fra 5 års alderen
- Legemidlet klargjøres før inhalatoren settes til munnen
- Noen preparat er tilsatt laktose, og gir smak
- Deponering i lungene er opptil 30%
- Eksempel pulverinhalatorer: Easyhaler, Novolizer, Turbohaler, Aerolizer (endose)

#### Turbuhaler - slik gjør du

- Eksempel på bruksanvisning:
  - Ta av hetten
  - Hold turbuhaleren loddrett og vri bunnen frem og tilbake en gang for å klargjøre en dose
  - Pust vanlig ut
    - Ikke pust ut i inhalatoren, pulveret kan klumpe seg
  - Sett inhalator til munnen, lukk leppene rundt og trekk pusten dypt
  - Hold pusten ca 10 sekunder
  - Pust ut, men IKKE gjennom inhalatoren
  - Oppbevar inhalatoren med hetten på
  - Målevinduet blir rødt når det er få doser igjen (varierer)
  - Husk munnskylling (viktig ved steroider)

#### Diskus - slik gjør du

- En diskus har doseindikator, og inneholder nøyaktig oppmålte doser som oppbevares i separate blistere inne i diskusen.
- Eksempel på bruksanvisning:
  - Åpne opp og skyv tommelgrepet i pilens retning til du hører et klikk
  - Skyv hendelen fra deg så langt den kommer. Du har nå frigjort en dose
  - Pust rolig helt ut (tøm lungene for luft)
    - Ikke puste ut i inhalatoren, pulveret kan klumpe seg
  - Sett diskus til munnen, la leppene slutte tett inntil munnstykket
  - Pust dupt inn/inhaler gjennom munnen, og holdpusten en stund (ca 10 sek.) slik at pulveret får tid å komme ned og lfeste seg på slimhinnene
  - Pust rolig ut, men IKKE gjennom inhalatoren
  - Skyv tommelgrepet tilbake til utgangsposisjonen, hendelen følger med. Diskusen er nå klar for bruk igjen
  - Husk munnskylling (viktig ved steroider)

## Spray (aerosol)

- Aerosol betyr "finforstøvede partikler av fast stoff eller væske, i gass"
- Stiller større krav til teknikk, da innpust må koordineres med aktivisering/frisetting av dose
- Ristes før bruk, pasienten må holde pusten etter inhalasjon, slik at legemidlet kan "lande" på slimhinnene
- Kan brukes alene eller sammen med inhalasjonskammer
- En stor del av dosen havner i munn og svelg, men nyere typer spraybokser som sender aerosol ut med lavere hastighet, skal gi bedre deponering i de nedre luftveier (eks. Spirva, Respimat-inhalatoren)

### Spray - slik gjør du

- Eksempel på bruksanvisning (kan variere):
  - Fjern hetten
  - Rist sprayen
  - Hold mellom tommel og pekefinger
  - Slapp godt av i skuldre og brystparti
  - Pust rolig ut
  - Bit lett i munnstykket og la leppene slutte godt om det
  - Pust rolig inn og trykk samtidig beholderen ned slik at en spraydose frigjøres (utløs dosen). Fortsett å pust inn så dypt som mulig
  - Hold pusten i ca 10 sekunder og pust rolig ut
  - Dersom flere doser, vent mellom dosene
  - Husk: Skyll munnen, gurgel halsen og spytt ut (ved innhold av steroider)

## Forstøver

- Forstøverapparatet er motordrevet, og "knuser" væsken slik at den kan pustes inn gjennom maske (evnt. munnstykke). Omdanner medikamentoppløsningen til aerosol (ørsmå, finforstøvede partikler) ved hjelp av trykkluft eller ultralyd
- Forstøver egner seg godt til pasienter som ikke klarer å puste effektivt inn fra inhalatorer
- Legemidlene til forstøver er flytende, og fås i endosepakninger på for eksempel 1 eller 2 ml, ev. i hetteglass. Noen preparater skal/kan fortynnes med isotont saltvann (se pakningsvedlegg eller Felleskatalogen)
  - Ved mye tykt, seigt slim kan det av og til hjelpe å gi isotont saltvann i forstøver, uten legemiddel
- Tilmålt dose legemiddel tømmes i en beholder (nebulisator). Nebulisatoren kobles til en slange som på den ene siden går til forstøverapparatet, og på den andre siden til pasienten. På enden av slangen tilkobles maske eller munnstykke
- Inhalasjonsvæske må ikke injiseres eller svelges!

## Illustrasjoner

### Animasjoner

- Forskjellige typer inhalatorer
- Hvordan virker inhalasjoner i lungene?

### Videoer

- Autohaler
- Babyhaler
- Diskus
- Easyhaler
- Inhalasjonsaerosol
- Inhalator M
- Nebunette

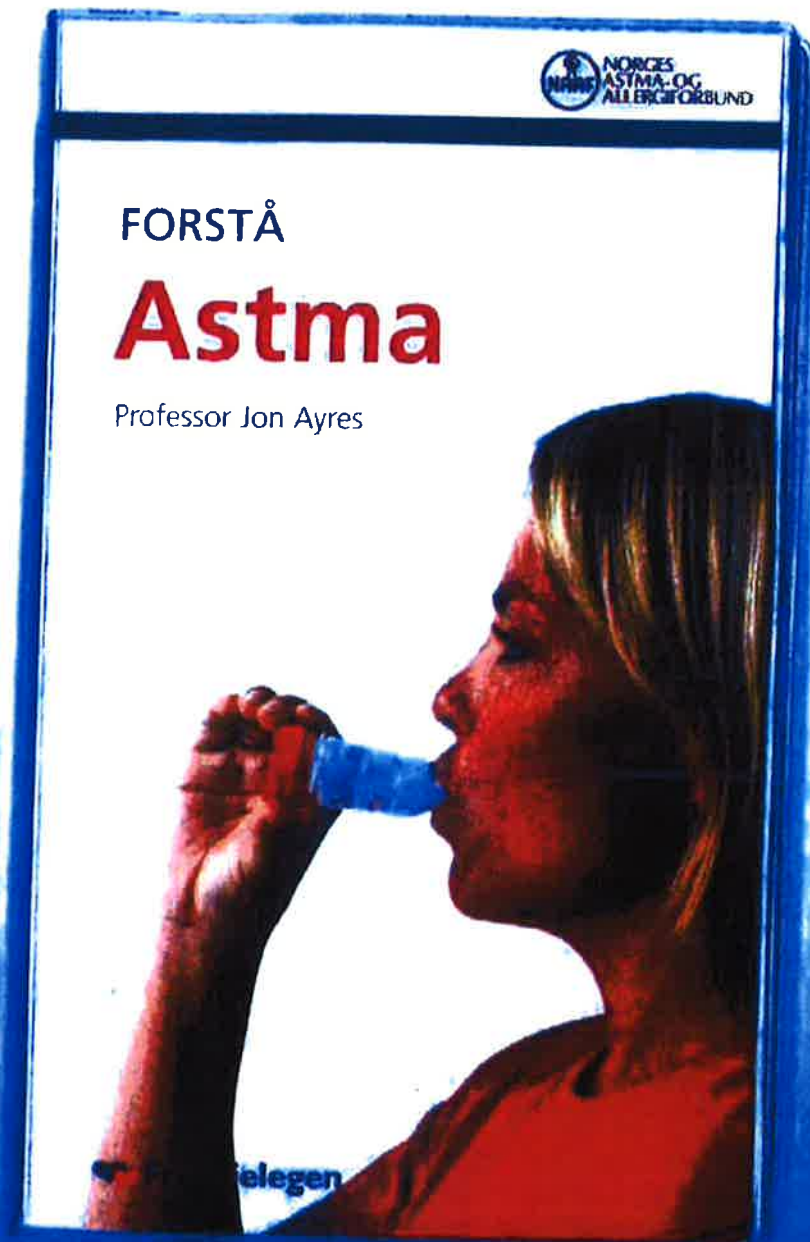
- Turbuhaler
- Volumatic

## Eksterne lenker

- Bruk av turbuhaler
- AeroChamber

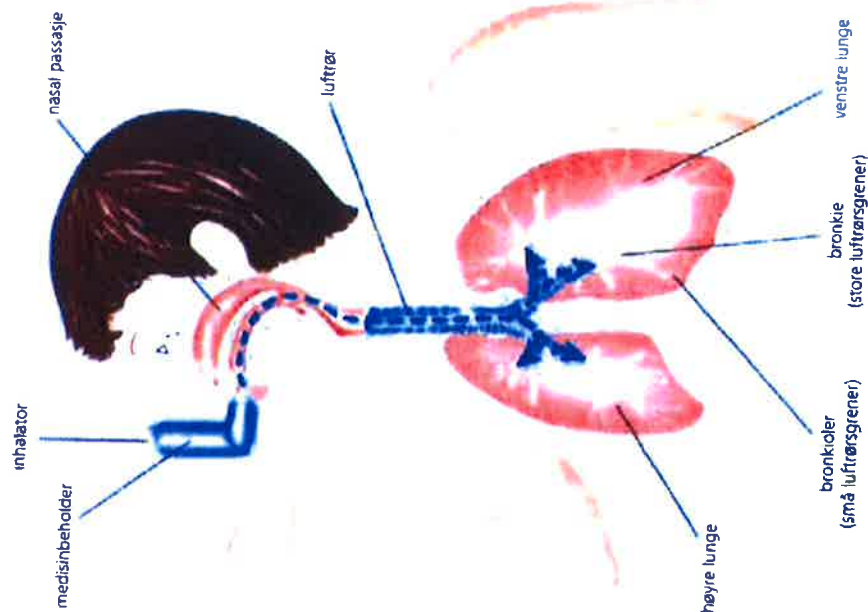
## Andre legemiddelformer

- Legemidler som inntas via munnen - orale legemidler
- Parenterale - utenom mage/tarm kanalen
- Plaster og andre transutane
- Rektale og vaginale legemidler
- Øyedråper
- Nesedråper og -spray
- Øredråper



### Inhalasjon av astmamedisiner

Inhalasjon av astmamedisiner er den mest effektive behandlingen både som forebyggende tiltak og ved anfall. Inhalatoren fordeler raskt medisinen gjennom luftveiene og gir øyeblikkelig reduksjon av symptomene.



### BEHANDLING AV ASTMA MED MEDISINER

#### Kombinasjonspreparater

Det finnes to inhalatorer – Seretide (kombinasjon av Flutikason og Salmeterol) og Symbicort (kombinasjon av Budesonid og Formoterol) – som begge inneholder en inhalasjonskortison (forebyggende) og en langtidsvirkende beta-2 agonist. Den ene av dem, Symbicort, har en beta-2 agonist som virker raskt (etter ett til tre minutter), og den kan dermed brukes som anfallsmedisin i tillegg til å være et langtidsvirkende preparat. Disse reduserer problemet med å bruke to forskjellige inhalatorer og letter dermed behandlingen. Seretide brukes sammen med en anfallsmedisin, for eksempel Ventoline eller Bricanyl.

#### De mest brukte astmamedisiner til inhalasjon

De fleste astmamedisiner er for inhalasjon. Anfallsmedisin reduserer astmasymptomer når et anfall er på gang.

#### Anfallsmedisin (korttidsvirkende beta-2 agonist) som er tilgjengelig i Norge

- Airomir, Bricanyl, Buventol og Ventoline. Disse medisinerne gis som spray, med eller uten kolbe, som pulver eller på forstøverapparat. De finnes også i depottabletter (Bambec og Ventoline depot).
- Adrenalin (Racemisk adrenalin). Disse medisinerne brukes helst som inhalasjon hos barn, men kan gis som injeksjon hos voksne med kraftige, alvorlige anfall.
- Atrovent, Spiriva (antikolinergika). Finnes som spray, pulver og til inhalasjon på forstøverapparat.

### Langtidsvirkende beta-2 agonister:

- Foradil, Oxis og Serevent
- Finnes som pulver og spray. Virker opp til 12 timer. Disse medisinene kan med fordel brukes for å beskytte mot anstrengelsesutløst astma. Både Oxis og Foradil virker etter et til tre minutter i tillegg til at de har en langtidsvirkende komponent.

### De viktigste astmamedisiner til inhalasjon

Forebyggende medisin må brukes regelmessig for å holde astmasymptomene under kontroll.

### Forebyggende/ kortison til inhalasjon

- Aerobec, Beclomet, Flutide, Giona og Pulmicort
- Disse medisinene finnes som spray, pulver og som oppløsning til forstøverapparat. De virker ved å dempe betennelsen i luftveiene. Ved milde former for astma kan man klare seg med døgndoser på 200–400 mikrogram hos voksne, mens man må øke døgndosen til 800–1600 mikrogram ved alvorlig astma. Hos barn må døgndosen individualiseres alt avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad.

- Omalizumab (Xolair)

Den revolusjonerende nye medisinen skal oppveie for virkningene av antistoffet immunoglobulin E (IgE). Den kommer som injeksjon som gis en gang hver tredje uke og er tilpasset pasienter med alvorlig allergisk astma. Preparatet er svært lovende for pasienter med alvorlig astma, men brukes ikke mot mildere astma.

## BEHANDLING AV ASTMA MED MEDISINER

### Andre preparater

Det finnes to andre typer astmamedisiner:

- Teofylliner
- Leukotrienereseptorantagonister

### Teofylliner

Denne gruppen av tabletter under samlebetegnelsen teofylliner (for eksempel Nuelin Depot og Theo-Dur) ble opprinnelig brukt som bronkodialatorer, men blir oftere brukt forebyggende i dag. De blir mindre brukt nå enn før siden inhalasjonskortison er blitt tryggere og mer effektive. De kan føre til kvalme og hodepine for noen.

### Leukotrienereseptorantagonister

Leukotrienereseptorantagonistene (Singulair) er en relativt ny type astmamedisin. Singulair finnes som tabletter og som granulater for barn ned til seks måneder. Den virker forebyggende og kan brukes i kombinasjon med kortison til inhalasjon. Også Singulair virker ved å dempe betennelsen i luftveiene samtidig som den beskytter mot anstrengelsesutløst astma.

### Behandling i en krisesituasjon

Når du får et akutt astmaanfall, er det to grunnleggende regler for krisebehandling:

- Store doser anfallsmedisin (ofte med forstøverapparat)
- Store doser med antiinflammasjonspreparat (injisert eller kortison i tablettform, eller som inhalasjon)

## FORSTÅ ASTMA

Astma forekommer hos 10-12 % av norske barn og unge, og ca. 8 % hos voksne. Kunnskap og forståelse av tilstanden er av avgjørende betydning for både dem som er rammet og familiene deres. Forstå astma er skrevet av den ledende engelske astmaspesialisten professor Jon Ayres, og den norske utgaven er utarbeidet i samarbeid med spesialister fra Norges Astma- og Allergi forbund

### BØKENE I SERIEN FAMILIELEGEN:

- Er skrevet av ledende internasjonale spesialister innenfor fagfeltene
- Er tilpasset norske forhold av norske klinikere og forskere
- Er fullstendig oppdatert til forskning og praksis anno 2007
- Gir en grunnleggende forståelse av tilstandene samt praktiske råd

Over 4 millioner Familielegen-bøker har blitt solgt internasjonalt.



ISBN 978-82-8173-027-4



9 788281 730274

# FORSTÅ Astma

professor Jon Ayres



## Forfatteren og de norske konsulentene



**Dr. med. Frode Njå**

Frode Njå er spesialist i barnesykdommer fra 1983. Han har blant annet arbeidet ved Barneavdelingen, Ullevål sykehus fra 1981–86, de siste 2 årene som reservelege ved allergologisk poliklinikk. Fra 1986 har han drevet privat spesialistpraksis med allergologi som spesialfelt. I ca. 10 år

frøm til 1997 arbeidet han også som deltidsoverlege ved Geilomo barnesykehus, hvor han i tillegg var prosjektansvarlig, i samarbeid med Voksentoppen og Folkehelsen, for en større undersøkelse om forekomst av astma og allergi blant skolebarn i Øvre Hallingdal. Dette arbeidet ble ført fram til medisinsk doktorgrad i 2006.



**Professor Jon Ayres**

Etter først å ha blitt utnevnt æresdoktor ved lungeavdelingen på Birmingham Heartlands Hospital, er Jon Ayres nå professor i miljø- og yrkesmedisin ved University of Aberdeen. Han er spesielt interessert i astma og den effekt luftforurensning har på lungene.



**Rose Lyngra**

Rose Lyngra er utdannet sykepleier (1977), og spesialutdannet barnesykepleier (1980) og helsesøster (1994). Hun har tidligere arbeidet ved medisinsk avdeling, medisintensiv, geriatri, prematur-/spedbarnintensiv og ved vanlig medisinsk

barneavdeling, samt som helse-søster i kommunehelsetjenesten. Hun har bak seg en lang praksis fra Barneklivnikken, Voksentoppen Senter for astma og allergi, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF. I dag er hun ansatt som rådgiver i Norges Astma- og Allergiforbund.



**Grethe Amdal**

Grethe Amdal er utdannet sykepleier (1988) fra Aker Sykepleierhøyskole, er klinisk spesialist i lungesykepleie, og har engelsk godkjenning som astmasykepleier (2001). Hun har

erfaring fra kirurgisk avdeling med infeksjonsmedisin og fra neonatal intensiv, har jobbet med lungereha-

bilitering av voksne, og hun har deltatt som sykepleier på en klimastudie for lungesyke på Gran Canaria, samt vært sykepleier på behandlingsreiser for ungdom med astma og eksem på Gran Canaria. Fra 2005 til 2007 var hun prosjektleder for opprettelse av Lærings- og mestringssenter på Glittrelinikken. Hun jobber i dag som informasjonskonsulent i Norges Astma- og Allergi- forbund.

## Hva er astma?

### Astma med mange variasjoner

Astma hos barn og voksne gir seg ofte utslag i et pipende åndedrett og tung pust, noen ganger når man puster ut, andre ganger under hvile. Symptomene kan være lette, og andre ganger alvorlig. Noen opplever at anfaller utløses av for eksempel kjæledyr, røyk eller pollen. Andre tror at astma kun er en sykdom som rammer barn, eller at det er en tilstand som rammer oss uansett alder. Det kan for enkelte være en sporadisk plage som kun periodevis krever behandling, eller et vedvarende, alvorlig problem som krever kontinuerlig behandling. Men alle kan da ikke ha rett?

På en måte kan de det, selv om det er denne lange rekken av faktorer som gjør det vanskelig å komme frem til en enkel definisjon.

### Hvordan kan man definere astma?

Astma er en betennelsessykdom i bronkiene som fører til tungpustethet forårsaket av periodisk innsnevring av bronkialrørene – eller luftveiene – i lungene.

**OPPSUMMERING**

- For noen er det viktig å unngå husstøvmidd.
- Alvorlige astmasymptomer kan bety at man ikke kan ha kjæledyr.
- Personer med matallergi, kan sjelden få bukt med astmasymptomene kun med kostholds-  
endringer.
- Foreldre som har barn med astma, bør fortelle lærerne om barnets behov for astmamedisiner.

## Behandling av astma med medisiner

**Tre grupper med medisiner**

Medisinene som blir brukt i behandlingen av astma, kan deles inn i tre hovedgrupper. Vi kaller dem:

- Anfallsmedisin
- Forebyggende astmamedisin
- Medisin til bruk i nødssituasjoner

**Anfallsmedisin (korttidsvirkende beta-2 agonist)**

Disse medisinene utvider luftveiene slik at luften lettere strømmer inn og ut og det blir lettere å puste. De kalles også korttidsvirkende beta-2 agonist og gis som inhalasjon. Inhalatoren er som regel blå. Det finnes mange forskjellige typer inhalatorer.

I de fleste tilfeller bør inhalatorer med anfallsmedisin brukes når symptomene viser seg, og ikke hele tiden. Effekten kommer etter få minutter, og varer ca. fire timer.

## ASTMA

Men hvis du lider av alvorlig astma, må du trolig bruke inhalatoren regelmessig. Dette bestemmer legen din.

### Forebyggende astmamedisin

Disse medisinene reduserer betennelsen i luftveiene og letter iritasjonen. I motsetning til anfallsmedisin må de tas regelmessig, vanligvis to ganger om dagen. De fungerer på samme måte som en tannbørste – ved regelmessig bruk unngår du problemer! Mange pasienter plasserer inhalatoren like ved tannbørsten som en påminnelse, fordi det er lett å glemme å ta den forebyggende medisinen når det er lenge mellom astma-symptomene. Inhalatorer med forebyggende medisin er brune, oransje eller røde.

### Forebyggende astmamedisiner:

Kortison til inhalasjon

Ordet «kortison» (eller steroider) måner frem utvækkende bilder i hodet på mange, og det florerer mange gale oppfatninger om disse svært effektive preparatene:

- Dette er ikke det samme som anabole steroider som brukes av kroppsbyggere, og illegalt av noen idrettsstjerner.
- Kortison som inhaleres og som brukes i forebyggende behandling, er samme type medisin som kortison i tablettform brukt i behandling av akutte astmaanfall og, for eksempel, i behandling av pasienter med artritt (gikt).
- Dosen som inhaleres er svært lav sammenlignet med innholdet i kortison i tablettform. To inhalasjoner to ganger om dagen med en Becotide 100-

52

## BEHANDLING AV ASTMA MED MEDISINER

inhalator inneholder 400 mikrogram (µg) medisin. Gjelder det akutt astmaanfall, gir man 6 kortison-tabletter à 5 milligram (mg) pr. dag – 30 000 mikrogram medisin, dvs. 75 ganger den inhalerte dosen.

- Bivirkningene ved inhalasjon av kortison er få sammenlignet med kortison i tablettform, men viktigst av alt er det at bivirkningene utgjør en mye mindre fare enn faren ved å gå med ubehandlet astma.
- Fem prosent av pasienter som behandles med kortison, klager over sår eller tørr munn (noen ganger på grunn av trøske/munnsopp), men ytterligere fem prosent klager over at de får hes stemme; dette kan være alvorlig for dem som bruker stemmen mye (for eksempel lærere og telefonoperatører).
- Ved høyere doser (1 500 mikrogram eller mer pr. dag), spesielt for eldre pasienter, kan bivirkninger som blåmerker oppstå sammen med en økning av trøske i munnen og heshet. Noen pasienter kan få grå stær, men argumentet om at kortison kan forårsake osteoporose (benskjørhet) er omstridt. Enhver slik risiko må måles opp mot risikoen for underbehandlet astma. De lokale virkningene av kortison til inhalasjon kan reduseres til et minimum ved at man skyller munnen etter hver dose og ved å bruke kolbe som fungerer som et «reservoar» og som også reduserer medisindosen som blir værende i munnen.

Inhalert kortison er et svært effektivt forebyggende preparat for alle pasienter med astma og er det preparatet de fleste bruker.

53



## Astma hos voksne

Publisert 23.05.2014 av Redaksjonen, Helsebiblioteket.no (<mailto:redaksjonen@helsebiblioteket.no>)

**De fleste voksne med astma har hatt tilstanden siden de var barn. Noen får imidlertid astma senere i livet. Med riktig behandling kan du kontrollere symptomene.**



Denne brosjyren er laget ved å samle den mest oppdaterte forskningen om hva slags behandling som virker best. Informasjonen kan være til hjelp når du snakker med helsepersonell.

Legemidler er oppgitt med navn på innholdsstoffet i preparatet i stedet for salgsnavnet. Salgsnavn kan variere. Snakk med apotekansatte eller legen din dersom du har spørsmål om navn på legemidler.

### Hva er astma?

Astma er en tilstand som gjør det vanskelig å puste. De små luftveiene i lungene blir betente og forsnævres. Det gjør det vanskeligere for luft å komme inn og ut.

Astma kan som en allergi komme av en reaksjon på partikler i luften. Støvmidd, pollen og dyrehår kan utløse astma. Andre utløsende årsaker til astma er tobakksrøyk, luftforurensning, kulde, trening og sykdom i luftveiene, for eksempel en forkjølelse. En medisintype som kalles betablokkere som brukes mot høyt blodtrykk og hjertesykdom, kan forverre astma.

### Symptomer

Symptomene på astma er at man føler seg tett i brystet og tung i pusten. Pipelyder når du puster, er også vanlig. Et annet symptom kan være hoste. Det er vanlig at symptomene endrer seg fra dag til dag. De kan også forverres når du ligger. I noen perioder føler man seg fin og fri for plager.

En sjelden gang oppstår et alvorlig astmaanfall. Dersom du opplever at symptomene er kraftigere enn vanlig og kommer ut av kontroll, bør du ringe 113 til ambulansetjenesten med en gang.

### Behandling

Dersom du har hatt astma siden du var barn, er du helt sikkert godt kjent med innhalasjonsbehandling. Har du imidlertid fått diagnosen nylig, vet du kanskje lite om dette. Uansett hvor lenge du har hatt astma, skal ikke sykdommen hindre deg i å være aktiv og gjøre ting du liker. Dette er et viktig behandlingsmål.

Leger behandler astma trinnvis avhengig av hvor alvorlig astmaen plager deg når du søker om hjelp. Dersom din nåværende behandling ikke har fått bukt med symptomene, må du i en periode ta en høyere dose eller en annen medisin i tillegg. Dette kalles "å trappe opp". Når astmasymptomene igjen er under kontroll, kan behandlingen trappes ned igjen. Legen vil alltid lete etter den laveste mulige dosen som gir god symptomkontroll. Jo lavere dose, jo mindre risiko for bivirkninger.

Du kan be om en skriftlig plan for dosering av medisinene avhengig av hvor alvorlig astmaen er. Det kan du vurdere hjemme med en PEF måler som du kan få på resept. PEF måleren beregner hvor mye luft du klarer å puste ut, og du kan skrive ned resultatene på et eget ark over en periode før en legetime. Det er ikke alltid så lett å angi hvor dårlig man er. Noen bagatelliserer plagene sine, mens andre er engstelige og blir overfølsom for lungesyntomer. Med en PEF måler kan man på en mer objektiv måte bestemme om luften passerer normalt gjennom luftveiene eller ikke. Legen kan veilede deg hvordan du skal utføre PEF-målinger. Med vellykket behandling vil PEF verdiene være stabilt gode.

### Legemidler

Du vil få en hurtigvirkende inhalator som skal brukes ved forverring av astma/tung pust. Den inneholder et legemiddel som kalles korttidsvirkende adrenerg beta2-agonist. Disse inhalatorene er vanligvis blå. Virkestoffene har navn som salbutamol og terbutalin. Du er vanlig å ta et par inhalasjoner for å dempe symptomene. Denne inhalatoren bør du alltid ha på deg. Hvis du har tung pust sjeldnere enn tre ganger i uka eller kun ved trening, kan dette være tilstrekkelig behandling. Disse preparatene gir vanligvis ingen bivirkninger, men du kan oppleve en svak skjelving, spesielt på hendene.

Hvis du plages av astma oftere enn to ganger i uka, kan legen anbefale en kortisoninhalator (beklometason, budesonid og flutikason). Kortisonlignende stoffer er betennelsesdempende midler, og utgjør hjørnesteinen i langtidsbehandlingen av astma. Det finnes mye god forskning som viser at kortisoninhalatorer kontrollerer astma, gir bedre søvn og redusere behovet for den blå, hurtigvirkende inhalatoren. Ved å bruke en kortisoninhalator regelmessig kan du også redusere sannsynligheten for alvorlige astmaanfall og sykehusinnleggelse.

Bruk av kortisoninhalasjon kan gjøre deg hes og øker sjansen for trøske. Derfor anbefaler man å gurgle bort medisinrester med vann rett etter bruk.

Kortisonpreparater kan imidlertid ikke stoppe et astmaanfall som allerede er startet. Til det virker de for sakte. Hvis du får en brå forverring, bør du bruke den hurtigvirkende inhalatoren. Kortisoninhalasjon forebygger astmasymptomer på lengre sikt. Kortisoninhalatorer er ofte brune, men også røde, beige og oransje. De fleste brukes én eller to ganger daglig. Dosen bestemmes ut i fra PEF målinger og hvor dårlig du er.

Dersom du ikke har hatt problemer med astma på noen måneder, kan kortisondosene trappes ned.

Det finnes andre typer inhalatorer og tabletter som også virker forebyggende. Leger forskriver som oftest disse medisinene i tillegg til kortisoninhalasjon hvis det er nødvendig.

## Hvordan bruke en astmainhalator?

Hvis du nylig har fått diagnosen astma, vet du kanskje ikke hvordan du bruker en inhalator. Det finnes flere inhalatortyper. De vanligste frigir en fast dose hver gang du bruker dem. Slik gjør du:

- Ta av korken og rist inhalatoren.
- Stå oppreist og pust ut.
- Ta munnstykket i munnen.
- Pust sakte inn. Trykk ned toppen på inhalatoren mens du fortsetter å inhalere sakte.
- Lukk munnen og hold pusten i ti sekunder.
- Pust ut.

Hvis du har vansker med å bruke inhalatoren, bør du si det til en lege, sykepleier eller apoteket. De kan foreslå en annen variant som er lettere å bruke.

## Selvhjelp

Å lære mest mulig om astma kan gjøre det lettere å få god kontroll på tilstanden. Din fastlege bør kunne veilede deg godt. Noen går på kurs i regi av lokalsykehuset. Norges astma- og allergiforbund har også informasjon. Se <http://www.naaf.no/no> (<http://www.naaf.no/no>).

Forhold hjemme eller utendørs kan forverre eller utløse astma. Pollen, støvmidd, sigarettøyk og kjæledyr er eksempler. Det er lurt å holde seg unna slike utløsende faktorer så langt det lar seg gjøre. Hvis mulig bør du fjerne den utløsende faktoren fra hjemmet. Noen er allergiske mot støvmidd. Hvis du vasker ofte hjemme, innreder med enkle møbler og har tregulv i stedet for tepper, kan du gjøre middens liv vanskeligere og ditt eget enklere. Slike tiltak er spesielt viktige på soverommet.

Det finnes fortsatt voksne som dør av astma, men dette er i dag heldigvis sjelden. Du kan oftest kontrollere sykdommen ved å ta medisinene regelmessig og som forskrevet. Dersom du opplever at symptomene forverres, for eksempel at du våkner oftere om natten, bør du kontakte lege.

Hvis du opplever et anfall der symptomene raskt kommer ut av kontroll, bør du ringe legevakt eller 113 snarest. Ved å ta affære tidlig i anfallet, kan du unngå en eventuell sykehusinnleggelse. Du kan også forsøke å huske hva som har utløst astmaanfall tidligere. Det kan for eksempel være en luftveisinfeksjon. Du kan da oppsøke lege neste gang en slik situasjon oppstår og forebygge forverringen.

## Prognose

Mange er bekymret for at astmaen skal bli verre når de blir eldre. Symptomene vil imidlertid forbli de samme med riktig behandling. Astma er vanligvis ikke livstruende, men du bør ta sykdommen på alvor.

*Denne teksten er oversatt og noe tilpasset norske forhold av Helsebiblioteket.no. Originaltekst er utgitt av BMJ Publishing Group og finnes på <http://bestpractice.bmj.com> (<http://bestpractice.bmj.com>). Brosjyren må ikke erstatte kontakt med, undersøkelse hos eller behandling av kvalifisert helsepersonell. Søk lege dersom du har et helseproblem.*

## **Om oversettelsen**

- Om oversettelse av pasientinformasjon på Helsebiblioteket.no  
(<http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/oversettelsesprosessen>)

## **Asthma in adults**

- Orginaldokument «Asthma in adults»  
(<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/pdf/patient-summaries/en-gb/531553.pdf>)

(<http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/hud/astma-hos-voksne>)



## Astma hos barn

Publisert 09.03.2015 av Redaksjonen, Helsebiblioteket.no (mailto:redaksjonen@helsebiblioteket.no)

**Mange barn har astma. Dagens astmabehandling forebygger forverring og gir god symptomlindring.**



Denne informasjonen er laget ved å samle den beste og mest oppdaterte forskningen om hva slags behandling som virker ved astma hos barn. Informasjonen kan være til hjelp når du snakker med helsepersonell og apotekansatte.

Legemidler er oppgitt med navn på innholdsstoffet i preparatet i stedet for salgsnavnet. Salgsnavn kan variere. Snakk med legen din dersom du har spørsmål om navn på legemidler.

### Hva er astma hos barn?

Astma er en sykdom som kan gi pusteproblemer. Ved astma vil lungenes små luftrør i enkelte situasjoner hovne opp, bli betente. Det medfører at det blir vanskeligere å puste luft ut og inn.

Akkurat som allergier kan astma utløses av støv i luften. Andre astmautløsende faktorer kan være midd, pollen, pelshår, tobakksrøyk, luftforurensning, trening eller luftveisinfeksjoner.

Barn under 5 eller 6 år kan ha problemer med hvesing. Det er usikkert om denne hvesingen er forårsaket av astma. Spedbarn og småbarn hveser ofte hvis de for eksempel er forkjølet.

Det er viktig å unngå unødvendig bruk av astmamedisiner til barn. Det kan være aktuelt med utprøving av astmamedisiner og regelmessig oppfølging av barnet for å være sikker på at behandlingen er riktig.

### Hva er symptomene?

Astmasymptomer varierer fra barn til barn. Noen får bare hoste. Andre symptomer kan være piping, surkling, pusteproblemer eller tetthet i brystet.

Barn med mild astma har vanligvis bare hoste og piping en gang i mellom. Barn med mer alvorlig astma har oftere symptomer og kan ha noe fravær fra skolen. Astmasymptomer vil ofte forverres ved luftveisinfeksjoner.

Noen barn kan få alvorlige astmaanfall. Symptomene ved alvorlig astma kan være pusteproblemer, høy hjerterytme og problemer med å snakke. Barnet kan virke forvirret eller ha en blålig farge på leppene eller fingerne. Hvis barnet har noen av disse symptomene, er det nødvendig med akutt behandling. Det bør tas kontakt med legevakten eller 113. Ved usikkerhet om alvorlighetsgrad anbefales det å ringe legevakten. Ved åpenbare respirasjonsproblemer ring 113.

## Behandling

De fleste typer medisiner mot astma gis ved hjelp av en inhalator. En inhalator er en beholder som har medikamentet plassert i en plastboks med et munnstykke på. Ved å trykke øverst på beholderen frigjøres en dose av medisinen som barnet puster inn gjennom munnstykket. Det finnes forskjellige typer inhalatorer, blant annet noen som fungerer automatisk når barnet puster inn.

### Hurtigvirkende inhalasjonsbehandling

De fleste barn med astma bruker en blåfarget inhalator som inneholder medisiner som gir rask lindring, dvs. at barnet raskt puster normalt igjen. Hurtigvirkende inhalasjonsbehandling er legemidler som for eksempel salbutamol eller terbutalin. Ved mild astma kan en av disse inhalatorene være den eneste behandlingen som er nødvendig. Barnet vil vanligvis trenge to–fire doser fra inhalatoren for å lindre symptomene. Barnet bør ha sin hurtigvirkende inhalator med seg hele tiden. Avtal oppfølging på skolen. Noen skoler velger å la en lærer eller helsesøster ta vare på barnets medisiner. Dette gjelder spesielt når barna er yngre. Det betyr at de må be om medisinen sine når de trenger dem. Det er viktig at barnet har rask tilgang på medisinen sine ved behov. Det beste for eldre barn er som oftest å passe på medisinen sine selv.

Salbutamol og terbutalin har vanligvis ikke alvorlige bivirkninger. De kan gi noe økt hjertebank, og noen barn får skjelvinger – særlig på hendene. Barnet kan også få problemer med å sove hvis de bruker inhalatoren like før sengetid.

### Forebyggende inhalasjonsbehandling

I tillegg til en hurtigvirkende inhalasjonsbehandling, kan legen foreslå en behandling for å forebygge astmasymptomer på lang sikt. Den beste forebyggende behandling er en steroidinhalator. Det er mye god forskning som viser at steroid inhalasjonsbehandling bidrar til å forebygge astmaanfall, redusere plager med tung pust, bidra til at barnets lunger fungerer bedre og reduserer barnets behov for hurtigvirkende inhalasjonsbehandling. Det kan være aktuelt å bruke prednisolon (steroid) tabletter i tillegg til en steroidinhalator.

Steroider hjelper ikke til å stoppe et akutt astmaanfall når det først starter. Barn bør bruke hurtigvirkende inhalasjon dersom de får akutte astmasymptomer.

Det finnes andre typer inhalatorer og også tabletter for å forebygge astma, men disse er ikke like gode som steroid inhalasjonsbehandling.

Steroidinhalatorer er vanligvis røde, men de kan også være beige, oransje eller brune. De fleste typer brukes en eller to ganger daglig. De medisinske navnene på disse preparatene er beklometason, budesonid og flutikason.

Det er ingen klare regler for når barn trenger forebyggende inhalasjonsbehandling, men det anbefales ofte til barn som må bruke sin hurtigvirkende inhalasjon mer enn to eller tre ganger i uken, har søvnproblemer på grunn av astmaen sin eller har alvorlige astmaanfall.

For å redusere sannsynligheten for bivirkninger, forskrives den laveste dose steroider som fungerer for barnet. Hvis barnet ikke har hatt noen astmasymptomer på flere måneder, anbefales det å prøve å redusere dosen med steroider.

Mange foreldre bekymrer seg for mulige bivirkninger av steroider. Det er viktig å huske at steroider som brukes ved astma ikke er samme type steroider som for eksempel brukes av enkelte bodybuildere. De bruker anabole steroider. Steroidene som brukes ved astma er kortikosteroider som ligner stoffer barnet selv produserer helt naturlig.

Forskning har vist at kortikosteroider kan forsinke vekstutviklingen hos barn. Langtidsoppfølgingsstudier av barn medisinert med steroider, har likevel vist at de fleste vokser til normal voksenhøyde. Ubehandlet astma kan også påvirke barnets vekst. Dersom steroider er viktig for behandling av barnets astma, bør ikke bekymring for veksthemming føre til at barnet ikke får steroider.

Den vanligste bivirkningen av steroidinhalasjoner er sår munn. Det forårsakes av en soppinfeksjon (trøske), er helt ufarlig og enkelt å behandle. Trøske kan også forebygges dersom barnet skyller munnen sin regelmessig etter bruk av inhalator. Et annet vanlig problem ved steroidinhalasjoner er heshet. I noen sjeldne tilfeller har steroider gitt binyresvikt. Binyrene produserer hormoner som bidrar til normal funksjon av hjerte og nyrer. Binyrenes hormoner påvirker også hvordan kroppen bruker energi. Problemer med binyrene skjer som oftest dersom barnet har brukt høyere steroiddoser enn det som anbefales i forhold til barnets vekt og alder.

## Bruk av inhalator

For å få nytte av medisinene er det viktig at barnet vet hvordan inhalatoren brukes riktig. Type inhalator kan variere med barnets alder. Både apotek og behandlere kan gi praktisk instruksjon om hvordan man bruker en inhalator.

Det er best for barnet å stå og holde haken oppe når inhalasjonen tas. Først ristes inhalatoren. Hetten tas av før barnet puster godt ut og setter inhalatoren til munnen. Deretter puster barnet langsomt inn, trykker ned og utløser ett puff fra inhalatoren. Inhalatoren tas vekk fra munnen. Barnet lukker munnen og holder pusten i 10 sekunder.

Noen inhalatorer (autohaler) fungerer slik at man ikke trenger å trykke på beholderen for å utløse en dose. En medikamentdose frigjøres automatisk etter hvert som barnet puster inn. Noen barn synes denne typen inhalator er enklere å bruke. Barnet trenger fortsatt å holde pusten i 10 sekunder etter å ha inhalert medisinen også med denne typen inhalatorer.

Et volumkammer (spacer) kan også gjøre det lettere for barnet å ta medisin. Spacer ev. forstøver anbefales alltid for barn under 5–6 år. En spacer er en plastboks på størrelse med en brusboks. Den har et hull i den ene enden som passer for inhalatoren og et munnstykke i den andre enden. Når barnet presser ned inhalatoren sin, blander astmamedisinen seg med luften i hoveddelen av spaceren. Dette gir dem ekstra tid til å puste inn medisinen slik at de kan gjøre det i mer enn ett åndedrag.

### Ved manglende effekt av behandling

Hvis barnet bruker både en hurtigvirkende inhalator og en steroidinhalator, men fortsatt har plagsomme astmasymptomer, bør lege kontaktes. Legen vil sannsynligvis sjekke at barnet bruker medisinene riktig. Hvis inhalatoren ikke er problemet, finnes det andre behandlinger barnet kan prøve. Det anbefales også å unngå astmautløsende faktorer som for eksempel dyrehår eller tobakksrøyk.

Ved et astmaanfall og manglende effekt av den hurtigvirkende inhalatoren, bør man kontakte lege eller oppsøke sykehus. Det finnes god behandling for astmaanfall.

### Hva er prognosen?

De fleste barn med astma lever gode liv. Astma vil vanligvis ikke hindre dem i å ta del i dagligdagse aktiviteter, som for eksempel utendørslek og sportsaktiviteter.

Sykehusinnleggelser kan være aktuelt ved alvorlige astmaanfall. Astmaanfall kan noen ganger være farlig hvis de ikke blir skikkelig behandlet, men det er svært sjelden barn dør av astma i Norge.

Opp til tre fjerdedeler av barn med astma vokser det av seg. Jenter og barn med alvorlig astma, er mer tilbøyelige til fortsatt å ha astma som voksne.

*Denne teksten er oversatt og noe tilpasset norske forhold av Helsebiblioteket.no. Originaltekst er utgitt av BMJ Publishing Group og finnes på <http://bestpractice.bmj.com> (<http://bestpractice.bmj.com>). Brosjyren må ikke erstatte kontakt med, undersøkelse hos eller behandling av kvalifisert helsepersonell. Søk lege dersom du har et helseproblem.*

### Om oversettelsen

- Om oversettelse av pasientinformasjon på Helsebiblioteket.no (<http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/oversettelsesprosessen>)

### Asthma in children

- Orginaldokument «Asthma in children» (<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/pdf/patient-summaries/en-gb/531570.pdf>)

(<http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/luftveier/astma-hos-barn>)



(1)

≡ Meny

## BEHANDLING AV ASTMA FOR VOKSNE

Astma er en lungesykdom med gjentatte anfall med pustebesvær.

Forskjellige celletyper forårsaker en betennelse i luftveiene (ikke bakterier eller virus). Betennelsesreaksjonen i luftveiene gjør at det blir en hevelse i slimhinnen, og slimmengden gjør at bronkiene (de små luftrørgrenene) blir tette. I tillegg kan det oppstå kramper i den glatte muskulaturen i bronkiene. Bronkiene trekker seg sammen og gjør det vanskelig å puste.

### Hvorfor får jeg astma?

Astma er en arvelig sykdom. Arvelige feil på et gen vil gjøre at man blir mer disponert for å utvikle en bestemt sykdom. Astmasymptomer oppstår som oftest som følge av:

- Luftveisinfeksjoner.
- Kontakt med stoffer man er allergisk mot (allergi).
- Ved fysisk aktivitet/anstrengelsesutløst astma.
- Forurensing (tobakksrøyk, forurenset luft osv.).
- Klima/temperaturforandringer.

### Hva er symptomene på astma?

Ikke alle astmatikere opplever symptomene på samme måte.

#### Milde og moderate symptomer:

- Noen hoster og hoster.
- Noen føler at de ikke får nok luft.
- Noen føler at luften sitter fast i lungene og ikke kommer ut.
- Noen har vondt i brystet under et astmaanfall.
- Noen har meget hørbare åndedrag, som piping eller hvesing i brystet.
- PEF kan være mellom 50 % og 80 % av beste normalverdi.

#### Oppsøk lege umiddelbart når disse symptomene oppstår:

- Alvorlig hoste, hvesende pust, kortpustethet eller tetthet i brystet.
- Det er vanskelig å snakke eller å konsentrere seg.
- Man blir kortpustet av å gå.
- Innånding kan være kort og hurtig eller saktere enn normalt.
- Oppheiste skuldre.
- Utvidede nesebor når man puster.
- Cyanose (grå eller blåfarget hud, som begynner rundt munnen).
- PEF er meget lav (vanligvis under 50 % av beste normalverdi).

### Hvordan behandles astma?

- Anfallsmedisin (korttidsvirkende beta 2-agonist). Tas ved behov når man er tett.
- Forebyggende medisin (inhalasjonssteroider).
- Anfallsbeskyttende medisin (langtidsvirkende beta-2-agonist).
- Sykdomsforebyggende og Anfallsforebyggende medisin i ÅØn inhalator.
- (kortison til inhalasjon/langtidsvirkende beta-2-agonist).
- Andre astmamedisiner.
- Kortison tabletter.

### Skal alle astmatikere bruke samme medisin?

Asthma er en sykdom som varierer i alvorlighetsgrad fra person til person. Hos en og samme person vil også alvorlighetsgraden variere etter årstid og etter hvor ofte man er i kontakt med den utløsende årsaken til astmaen. Det er derfor viktig at man finner den rette medisineringen for hver enkel astmatiker. For at astmatikeren skal bli mest mulig symptomfri er det viktig at man finner rett medisin og rett dose. Det er derfor viktig at man kontakter lege når tilstanden forandres.

### Hvordan vet jeg at medisinen virker?

Medisinen virker hvis du:

- ikke har symptomer eller har få symptomer.
- ikke våkner i løpet av natten med astmaplager.
- kan delta i fysiske aktiviteter.
- ikke er borte fra skole eller arbeid pga astmaplager.
- ikke har oppsøkt legevakt eller sykehus for astmaplager.

### Hvordan vet jeg at astmaen er blitt verre?

Asthmaen din er blitt verre hvis:

- du har symptomer om natten.
- du trenger å bruke anfallsmedisinen (den blå) flere ganger enn normalt.
- PEF verdien faller mer enn 20 % fra din vanlige gjennomsnittsverdi.

### Hva gjør jeg når medisinen ikke virker?

Asthma kan være meget alvorlig og det er viktig å komme raskt til behandling.

Kontakt lege:

- Hvis astmaen din endrer seg anbefales du å ringe din egen lege.
- Ved kraftig anfall og du er usikker på hva du skal gjøre anbefales det at du ringer egen lege eller legevakt.
- Hvis PEF er mindre enn 150/l/min anbefales det at du ringer lege eller sykehus umiddelbart.

### Er det noe jeg selv kan gjøre for å unngå astmaanfall?

Det viktigste er å lære hva det er som utløser akkurat din astma. Dermed blir det lettere å unngå disse situasjonene. Mange får også tidlige tegn på at et astmaanfall er i vente. Det kan være lurt å føre en Astmadagbok (den kan du få via din vanlige lege), slik at man kan gjenkjenne symptomene på et tidlig stadium og raskt få tatt anfallsmedisinen. Det er meget viktig at du følger legens råd og medisinerer. Husk at forebyggende og anfallsforebyggende medisin skal tas hver dag, også i de periodene du føler deg bra. Dosen justeres etter sykdommens alvorlighetsgrad slik at du i gode perioder bruker lave doser medisin og øker dosene når du føler deg dårligere. Mål også PEF av og til slik at du kan følge med på lungefunksjonen din.

## Kan jeg ta astmamedisin når jeg er gravid?

Asthma må følges nøye opp under graviditet. Du bør derfor kontakte lege straks du blir gravid. En velkontrollert astma vil ikke påvirke din graviditet, men alvorlige astmaanfall kan utgjøre en risiko for deg og ditt barn. Det beste for barnet er at morens astma er så godt kontrollert som mulig.

## Hvilke opplysninger om min astma er det viktig å gi ved legebesøk?

Legen trenger følgende opplysninger for at du skal få rett behandling:

- Hvor mange ganger har du tatt din anfallsmedisin i løpet av siste uke?
- Hvor ofte har du vært plaget av astmasymptomer på dagtid?
- Hvor ofte har du våknet med astmasymptomer om natten?
- Har du målt din PEF den siste uken og hva var verdiene?
- Har du hatt astmasymptomer som du har måttet søke legehjelp for?
- Har du tatt all medisin som forskrevet siden forrige konsultasjon?
- Har du vært borte fra skole eller jobb pga astmasymptomer den siste tiden?
- Har det vært en forandring i dine symptomer siden siste konsultasjon?
- Kan du bruke Inhalatoren din? Hvis ikke be om hjelp av lege eller sykepleier.

## Hva er forskjellen på astma og KOLS?

KOLS er det vi kaller kronisk obstruktiv lungesykdom eller kronisk lungpust og omfatter kronisk bronkitt og emfysem. For å kunne kalle det kronisk bronkitt må man ha hoste med oppspytt sammenhengende i 3 måneder og over 2 år. Emfysem er en sykdom hvor veggene i lungevevet blir ødelagt. Dette fører til en permanent skade uavhengig av behandling. Dette gir nedsatt lungefunksjon og åndenød. Opptrer i de aller fleste tilfellene hos eldre og som oftest er røyking årsaken. Astma er også en lungesykdom som gir åndenød, men det gir sannsynligvis ingen alvorlig skade på lungevevet ved riktig behandling. Ofte vil pasienter med KOLS også ha en astmaplage. Behandlingen blir nesten som ved astma, men vil ikke i samme grad gi en merkbar effekt.

## Kan fysikalsk behandling hjelpe for mine astmaplager?

Både riktig pusteteknikk, hosteteknikk og avslapninger er viktig for å lære å mestre anfall og for å få opp slim. Snakk med din fysioterapeut.

- Unngå utløsende årsak (dyr, pollen, tobakksrøyk osv).
- Hvis du røyker, bør du slutte.
- Lær riktig pusteteknikk og avslapning.
- Gjør noe fysisk aktivitet eller tren regelmessig.
- Bruk astmamedisinene dine som forskrevet av legen.
- Mål PEF jevnlig.
- Lær å tolke symptomene dine så du kan skille mellom et astmaanfall og være andpusten.
- Lær deg å tolke tidlige tegn på at du er i ferd med å få et astmaanfall, slik at du kan ta anfallsmedisinen så raskt som mulig.

## Når skal jeg måle PEF?

- Når astmaen din er i en stabil fase og du føler deg bra. Mål PEF morgen og kveld en gang i uken i noen uker.
- Når du føler at du blir dårlig med hoste og tetthet. Mål PEF hver dag, morgen og kveld, inntil PEFverdiene dine igjen er normale.
- Når du forandrer medisineringen din. Mål PEF hver dag, morgen og kveld i en til to måneder.
- Mål PEF morgen og kveld i omtrent to uker før du har time hos legen din.

## Hvordan bruker jeg en PEF måler?

- Pilen på PEF-måleren stilles på null hver gang du skal bruke den.
- Stå oppreist eller sitt og hold PEF måleren vannrett.
- Trekk pusten dypt inn.
- Blås så kraftig og kort du kan inn i PEF måleren.
- Les så av verdien på skalaen og skriv det inn i PEF skjemaet i astmadagboken din.

Blås PEF tre ganger og marker den beste av verdiene i PEF skjemaet. Bruk samme måler hver gang, ellers kan du få forskjellige verdier

## Kan jeg få bivirkninger av lokal behandling med astmamedisin?

Bivirkninger er som regel alltid doseavhengige. Det vil si at jo høyere dose man tar, jo lettere kan bivirkninger oppstå. De mest vanlige bivirkningene er:

Anfallsmedisin og anfallsforbyggende medisin (beta2agonist) kan gi hjertebank eller muskelskjelvinger. Inhalasjonssteroider kan gi heshet eller soppinfeksjon i munnen. For å unngå dette, skal man skylle munnen etter hver inhalasjon. Har man først fått plagene, kan man bruke en inhalasjonsaerosol med kolbe i noen uker inntil plagene er forsvunnet. Kontakt din vanlige lege hvis du får tegn til bivirkninger av din astmamedisin.

## Luftveisinfeksjoner

I de første leveårene er det oftest luftveisinfeksjoner som utløser astma. Særlig gjelder dette RS viruset og parainfluenzaviruset. Mange astmatikere opplever at de oftere blir forkjølet enn andre. Forkjølelsen kan starte med sår hals eller tett nese. Etter et par dager blir man tett i brystet og begynner å nyste. Forkjølelse er nok den hyppigste årsaken til langvarige astmaanfall både hos barn og voksne. Det kan ta 2-4 uker før man føler seg frisk og puster normalt.

## Peak expiratory flow

PEF er en lungefunksjonsmåling som viser hvor kraftig man kan puste ut i løpet av brøkdelen av ett sekund. Måles i l/min.

Ved et astma anfall kan det være vanskelig å puste ut og det er derfor viktig at man har tilgang til en PEFmåler. Denne fås på blå resept fra din allmennpraktiker.

Når det er vanskelig å puste ut vil PEF-verdiene falle og man vil få en indikasjon på sykdommens alvorlighetsgrad.

Det er derfor viktig at alle astmatikere kan bruke en PEFmåler. Når man føler seg normal i pusten anbefales det at man tar daglige målinger morgen og kveld i ca 2 uker sammenhengende. Dette for at man skal få et inntrykk av sine egne PEFverdier over en viss tid. Disse målingene er deretter referanseverdier for PEF-målinger foretatt når man er syk. Man vil da kunne se om et anfall er på vei eller om man begynner å bli bedre.

En frisk astmatiker skal ha jevne PEF-verdier hver dag. Kveldsverdiene er som regel litt høyere enn morgenverdiene. Store variasjoner i PEF tyder på at man er underbehandlet og man bør derfor kontakte sin vanlige lege for å få vurdert den nåværende behandling.

## Fysisk aktivitet

Alle astmatikere bør utføre noe fysisk aktivitet. Målet med all astmabehandling er at du skal fungere så normalt som mulig i hverdagen. Hvis du stadig plages av at lett fysisk aktivitet gjør deg dårligere, bør du kontakte legen din for å se om du kanskje bør forandre medisineringsen din. Det er også viktig at du lærer deg å skille mellom et astmaanfall og det faktum at du rett og slett blir andpusten. Når vi snakker om fysisk aktivitet, behøver det slett ikke å være aktiv trening vi snakker om. Alle har godt av å røre seg litt, uansett om man er astmatiker eller ikke. Det kan være lett gange eller å gå ett trappetrinn av gangen. Man øver seg opp for hver dag og etter hvert går det lettere og man vil sannsynligvis føle seg bedre.

Du kan også ta din anfallsmedisin ca 15 minutter før den fysiske anstrengelsen som forebyggende behandling.

### Anstrengelsesutløst astma

- Astma kan utløses av fysisk aktivitet. Plagene varierer.
  - Man kan ha følelsen av at brystet er tett (dette kan ofte være eneste symptom).
  - Man kan ha hvesende pust og tetthet i brystet.
  - Man kan ha følelsen av ikke å få tilstrekkelig med luft inn i lungene (dette symptomet behøver ikke å være astma).
  - Magesmerter kan være vanlig hos små barn.
- De vanlige utløsende faktorer, som pollen, infeksjon eller luftforurensing kan selvfølgelig også utløse et astmaanfall når man driver trening.

Det typiske anfaller av anstrengelsesutløst astma kommer gjerne like etter aktiviteten, og kan vare fra noen minutter til et par timer. Mange kan ha anstrengelsesutløst astma uten å være klar over det. Mange tror bare at de er i dårlig form.

Hos små barn kan det være vanskelig å oppdage anstrengelsesutløst astma. De kan plutselig begynne å hoste eller får en hvesende pust etter lek. Noen barn ønsker ikke å være med på leken i det hele tatt.

Selv om man har en velkontrollert astma kan man likevel få symptomer ved anstrengelse.

### Råd for å minske symptomer ved anstrengelsesutløst astma:

- Varm opp i ca 10 minutter med lett aktivitet. F.eks. lett gange før man begynner selve aktiviteten. Det er lurt at hovedaktiviteten består av intervalltrening.
- Gjør 10-15 minutter lett aktivitet etter hovedaktiviteten for å trappe gradvis ned.
- Unngå å trene i kald og tørr luft. Ved utendørsaktiviteter om vinteren kan man dekke munn og nese med en Jonaskaske for å varme opp luften.
- Ta din anfallsmedisin (blå medisin) 15 minutter før anstrengelse.
- Hvis du trener hver dag kan det være lurt å bruke en anfallsforebyggende medisin (grønn medisin) hver dag sammen med inhalasjonssteroider (rød/brun medisin).
- Unngå å trene på dager hvor du hoster eller har hvesende pust.
- Unngå å trene langs forurensede veier eller på dager med høy luftforurensing.
- Unngå å trene på dager med høyt polleninnhold i luften.
- Varier dine aktiviteter.

*Denne siden er lagt ut på våre hjemmesider etter tillatelse fra Roald Skaar, GlaxoSmithKline*

Del innlegget:

# Å LEVE MED KOLS

Et oppslagsverk for helsepersonell i  
kommunehelsetjenesten.

Et fagutviklingsprosjekt i regi av Utviklingssenter for  
hjemmetjenester i Nord-Trøndelag. 2010-2012

Ved sykepleier Tone Skjervold Sæther (hjemmesykepleien Stjørdal kommune)  
og Heidi Hjelvold Bjørgvik (Værnesregionen DMS)

*KOLS-prosjekt i  
Værnesregionen*



## **4.0. INNHALASJONSMEDISIN**

### **4.1. INNDELING, FARGEKODER OG REKKEFØLGE**

#### **Korttidsvirkende bronkodilatorer ( $\beta$ 2-stimulatorer)**

- **Bricanyl**
- **Ventoline**
- **Salbuvent**
- **Alromir**
- **Berotec**
- **Buventol**

#### **Langtidsvirkende bronkodilatorer ( $\beta$ 2-stimulator)**

- **Oxis**
- **Serevent**
- **Foradil**

#### **Betennelsesdempende preparater (steroider)**

- **Pulmicort**
- **Flutide**
- **Aerobec**

#### **Kombinasjonspreparater (langtidsvirkende $\beta$ 2-stimulator/steroider)**

- **Symbicort**
- **Seretide**



Ventoline, Bricanyl, Salbuvent, Airomir, Berotec, Buventol

### Serevent

Salbutamol og Formoterol

En kombinasjon av Salbutamol og Formoterol. Salbutamol er en kortvirkende bronkodilator som virker raskt og effektivt på å åpne luftveiene. Formoterol er en langtidsvirkende bronkodilator som virker over en lengre periode.

En kombinasjon av Salbutamol og Formoterol. Salbutamol er en kortvirkende bronkodilator som virker raskt og effektivt på å åpne luftveiene. Formoterol er en langtidsvirkende bronkodilator som virker over en lengre periode.

En kombinasjon av Salbutamol og Formoterol. Salbutamol er en kortvirkende bronkodilator som virker raskt og effektivt på å åpne luftveiene. Formoterol er en langtidsvirkende bronkodilator som virker over en lengre periode.

Pulmicort, Flutide, Aerobid. Beta-2-agonist og kortison i samme kapsel.

Denne er for barn med astma. Den inneholder både Pulmicort (beta-2-agonist) og Flutide (kortison). Den brukes til å åpne luftveiene og redusere betennelse i luftveiene. Den brukes vanligvis to ganger daglig.

### Seretide

Budesonid og Formoterol

En kombinasjon av Budesonid og Formoterol. Budesonid er en kortvirkende kortison som virker raskt og effektivt på å redusere betennelse i luftveiene. Formoterol er en langtidsvirkende bronkodilator som virker over en lengre periode.

Symbicort Budesonid og Formoterol

En kombinasjon av Budesonid og Formoterol.

En kombinasjon av Budesonid og Formoterol. Budesonid er en kortvirkende kortison som virker raskt og effektivt på å redusere betennelse i luftveiene. Formoterol er en langtidsvirkende bronkodilator som virker over en lengre periode.

### Atrovent

Ipratropiumbromid

En antikolinerg bronkodilator som virker raskt og effektivt på å åpne luftveiene. Den brukes vanligvis to ganger daglig.

Spiriva - Antikolinerg bronkodilator

Langtidsvirkende/forebyggende. En kapsel i Handihaler hver dag til samme tid. Må ikke brukes sammen med Atrovent.



## REKKEFØLGE PÅ INHALASJONSMEDISINENE

Rekkefølgen av Inhalasjonsmedisinene er ikke likegyldig. Det kan variere en del hvilke medisiner de forskjellige pasientene har. Det er derfor ikke mulig å sette opp en bestemt rekkefølge som gjelder for alle. Det er likevel noen grunnregler:

**Korttidsvirkende  $\beta_2$ -stimulator (blå)** er den som virker raskest, og skal derfor alltid tas **først**. Vent 3-5 minutter før neste inhalasjon. Da har man fått åpnet de øvre luftveiene slik at de forebyggende medikamentene kommer godt ned i lungene og sprer seg utover hele lungeflatene. En god regel er også å ta alt som har med **steroider** å gjøre sist.

Eks. 1:



Eks. 2:



Eks. 3:



Eks. 4:



Eks. 5:

