
Beredskapskritiske medikamenter kan benyttes etter utløpsdato

KRONIKK

STIG OPDØHL

stig.opdohl@gmail.com

Stig Opdøhl er spesialist i allmennmedisin og i akutt- og mottaksmedisin, allmennlege i Sandefjord, lege for Heimevernet og medisinskfaglig ansvarlig lege ved Redningsselskapet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Et system for testing og oppbevaring av utgåtte medikamenter kan styrke legemiddelberedskapen i fredstid, krise og krig.

Krig, konflikter, klimakrise og katastrofer krever medisinsk behandling av skadde og syke – som igjen krever store mengder medikamenter. Norge har nå et økt militært beredskapsnivå og må planlegge for mulig medikamentmangel. 2023 ga oss en forsmak med 1 403 meldinger om forsyningsproblemer på sentrale legemidler til mennesker i Norge (1).

Samtidig destrueres legemidler ved norske apotek, sykehjem, sykehus, legekontorer, forsvaret, legevakter, skip, private helseinstitusjoner, tannlegekontor, flyselskap og frivillige organisasjoner fordi medikamenter er gått over utløpsdato. Av samme grunn kastes og destrueres mengder av medisinsk forbruksmateriell, alt fra basale ting som tape, gasbind, urinposer og EKG-elektroder til kostbart medisinskteknisk utstyr. Dette svekker vår beredskap og representerer en betydelig utgift. I tillegg belastes miljøet ved produksjon og destruksjon, og ved store sykehus er spesielt avfallsproduksjonen enorm.

«Undersøkelser av 122 medisintyper oppbevart under ideelle forhold, har vist at utløpsdato kan forlenges med minst ett år, gjennomsnittlig med 66 måneder og maksimalt med 278 måneder»

Det amerikanske forsvaret har siden 1986 samarbeidet med Food and Drug Administration (FDA) om SLEP-prosjektet (*Shelf Life Extension Program*) der medisinsk materiell og medikamenter periodisk blir testet og får forlenget holdbarhet (2). Målet er å redusere medikamentkostnadene til det amerikanske forsvaret. Informasjonen er ikke offentlig tilgjengelig ennå, men den har ført til flere publikasjoner om temaet og oversikter over hvilke medikamenter som trygt kan brukes også etter utløpsdato.

Et sentralt kriterium for at et medikament kan brukes etter utløpsdato er at 95 % av aktiv substans er kjemisk tilgjengelig på testtidspunktet. Undersøkelser av 122 medisintyper oppbevart under ideelle forhold, har vist at utløpsdato kan forlenges med minst ett år, gjennomsnittlig med 66 måneder og maksimalt med 278 måneder, og at 90 % av medisinene var trygge å bruke 15 år etter utløpsdato (3, 4).

Hva er ideelle oppbevaringsforhold?

De fleste medikamenter er kjemisk stabile når de oppbevares under ideelle forhold: mørkt, tørt, normal luftfuktighet (50 %) og romtemperatur (15–25 °C). Enkelte medikamenter skal oppbevares i kjøleskap og beskyttes for sollys. Dette er spesifisert i preparatomtalen og kan finnes i for eksempel Felleskatalogen. Glassampuller gir god oppbevaring siden oksygen og fukt ikke trenger gjennom.

Hva er holdbarhetstid?

Informasjon om holdbarhetsdato finnes i preparatomtalen og er gjerne satt til fem år, som er den maksimale tiden produsentene vanligvis ønsker (5). Det er sjelden farmakologiske grunner bak utløpsdatoen.

Sentrale medikamenter som etter gjentatt testing i SLEP-prosjektet er vurdert som stabile etter utløpt holdbarhetsdato, er listet i tabell 1 (6). Kriterier som inngikk i vurderingene, var styrke, renhet, vanninnhold og utseende. Videre ble tabletter og kapsler testet for oppløsningsevne, mens pulver, injeksjonsvæsker og autoinjektorer ble testet for pH og konserveringsmidler. Autoinjektorer ble også testet på mekanisk funksjon. Merk at variasjon i forlenget holdbarhetstid for et medikament sjelden var på grunn av kjemisk testing, men i hovedsak basert på endringer i utseendet eller skadet forpakning (6).

Tabell 1

Gjennomsnittlig (min–maks) forlenget holdbarhet for 34 medikamenter (alfabetisk rekkefølge) vurdert som stabile etter utløpt holdbarhets (6).

Medikament	Formulering ^{1, 2}	Gjennomsnittlig antall måneder forlenget holdbarhet min - maks)
Amoksisicillin	Tablett	23 (22–23)

Medikament	Formulering ^{1, 2}	Gjennomsnittlig antall måneder forlenget holdbarhet min - maks)
Ampicillin	Kapsel	49 (22–64)
Atropin	Autoinjektor	31 (25–38)
Atropin sulfat-paralidoxime klorid	Autoinjektor	31 (25–38)
Bupivakain	Injeksjonsvæske	88 (79–95)
Benzylpenicillin	Pulver til injeksjonsvæske	70 (61–84)
Cefalexin	Kapsel	57 (28–135)
Ceftriaxon	Pulver	60 (44–69)
Cimetidin	Tablett	67 (59–75)
Ciprofloksacin	Oppløsning	32 (25–40)
Ciprofloksacin	Tablett	55 (12–142)
Deksametason	Autoinjektor	61 (24–93)
Dikloksacillin	Pulver	56 (28–116)
Dobutamin	Konsentrat til infusjonsvæske	47 (29–79)
Doksycyklin	Kapsel	50 (37–66)
Edrofonium	Injeksjonsvæske	65 (33–114)
Efedrin	Injeksjonsvæske	46 (21–94)
Erytromycin	Pulver	60 (38–83)
Fentanyl	Injeksjonsvæske	84 (70–96)
Fenytoin	Injeksjonsvæske	63 (29–100)
Glukose 10 %	Injeksjonsvæske	25 (23–29)
Hydrokortison	Injeksjonsvæske	43 (37–56)
Kaliumjodid	Tabletter	69 (28–184)
Kalsium klorid	Infusjonsvæske	81 (66–106)
Ketamin	Injeksjonsvæske	64 (42–87)
Mannitol	Infusjonsvæske	66 (21–109)
Mepivakain	Injeksjonsvæske	41 (33–45)
Nalokson	Injeksjonsvæske	77 (60–95)
Naproxen	Tablett	52 (46–62)
Natriumhydrogenkarbonat	Injeksjonsvæske	55 (14–101)
Natriumklorid	Infusjonsvæske	72 (40–108)
Neostigmin	Injeksjonsvæske	60 (31–78)
Petidin	Injeksjonsvæske	89 (32–128)

Medikament	Formulering ^{1, 2}	Gjennomsnittlig antall måneder forlenget holdbarhet min - maks)
Protaminsulfat	Pulver	64 (57-77)

¹Medikamenter er listet som kapsel/tablett/pulver basert på formulering brukt i USA.

²Autoinjektorer på registreringsfritak benyttes i akuttmottak i Norge og av Forsvaret.

Hva med suboptimale lagringsforhold?

Studier tyder på at frysetørket plasma oppbevart under feltmessige forhold i forsvaret, trygt kan brukes to år etter utløpsdato med bare lett nedsatt effekt på mottaker [\(7\)](#).

Traneksamsyre, som brukes til prehospital blødningskontroll, har blitt testet etter oppbevaring under feltmessige forhold i temperaturer mellom –20 og 50 °C i 12 uker, uten demonstrerbar tapt effekt in vitro [\(8\)](#).

Amerikanske forskere som fant og testet ulike tabletter fra et nedlagt apotek, viste at 86 % av medisinene, som hadde utløpt for 28–40 år siden, hadde minst 90 % av aktive substanser intakte [\(8\)](#). Medisiner som hadde degradert, hadde trolig gjort det på grunn av fuktinntrengning gjennom pakningsmaterialet med påfølgende hydrolysering, mens acetylsalisylsyre trolig hadde selvdegradert [\(3\)](#).

I atmosfæren er det vektløshet og høyere bakgrunnsstråling, og i 2015 sendte den internasjonale romstasjonen en satellitt med medikamenter til jorden for å studere medikamentnedbrytningen [\(9\)](#). Medisinene hadde allerede gått ut på dato, men åtte av ni ble likevel godkjent siden over 90 % av aktiv substans fortsatt var til stede. Melatonin ble ikke godkjent.

«Mye tyder på at mange medikamenter som har blitt oppbevart under suboptimale forhold, fortsatt har ønsket effekt»

I 2022 ble ni medikamenter til bruk i akuttmedisin fordelt på to redningshelikoptre i Sveits og utsatt for temperatursvingninger mellom –1,2 og 38,1 °C i ett år. Ifølge produsentene måtte medikamentene oppbevares i romtemperatur, men forskerne fant ingen påvisbar degradering eller tap av styrke etter eksperimentet. Medikamentene som ble testet, var adrenalin 1 mg/ml, noradrenalin 1 mg/ml, amiodarone 150 mg/3 ml, midazolam 15 mg/3 ml, fentanyl 100 ug /2 ml, nalokson 0,4 mg/1 ml, etomidate 20 mg/10 ml, ketamin 100 mg/2 ml og rokuronium 100 mg/10 ml. Amiodarone viste tendens til midlertidig mikrokrySTALLISERING ved lave temperaturer [\(10\)](#).

Mye tyder på at mange medikamenter som har blitt oppbevart under suboptimale forhold, fortsatt har ønsket effekt. De bør derfor vurderes brukt i situasjoner der man har knappe ressurser. Det bør også utredes bredt når

utgåtte medikamenter kan gis til pasienter og skadde i en krisesituasjon, dersom andre medikamenter ikke er tilgjengelige.

Et system der enkelte medikamenter lagres i stedet for å destrueres etter utløpsdato kan bidra til enkel og billig legemiddelberedskap på lokalt nivå. Nå er tiden for å sette dette på dagsorden.

REFERENCES

1. Direktoratet for medisinske produkter. Forsyningsproblemer - årsaker og tiltak. <https://www.dmp.no/legemiddelmangel/legemiddelmangel-arsaker-og-tiltak> Lest 5.6.2024.
2. U.S. Food & Drug Administration. Expiration Dating Extension. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/expiration-dating-extension#slep> Lest 18.6.2024.
3. Cantrell L, Suchard JR, Wu A et al. Stability of active ingredients in long-expired prescription medications. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1685–7. [PubMed][CrossRef]
4. Gikonyo D, Gikonyo A, Luvayo D et al. Drug expiry debate: the myth and the reality. *Afr Health Sci* 2019; 19: 2737–9. [PubMed][CrossRef]
5. Spigset O. Er det farlig å bruke legemidler som har gått ut på dato? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 434. [PubMed]
6. Lyon RC, Taylor JS, Porter DA et al. Stability profiles of drug products extended beyond labeled expiration dates. *J Pharm Sci* 2006; 95: 1549–60. [PubMed][CrossRef]
7. Zur M, Glassberg E, Gorenbein P et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion* 2019; 59: 3485–90. [PubMed][CrossRef]
8. de Guzman R, Polykratis IA, Sondeen JL et al. Stability of tranexamic acid after 12-week storage at temperatures from -20°C to 50°C. *Prehosp Emerg Care* 2013; 17: 394–400. [PubMed][CrossRef]
9. Wotring VE. Chemical Potency and Degradation Products of Medications Stored Over 550 Earth Days at the International Space Station. *AAPS J* 2016; 18: 210–6. [PubMed][CrossRef]
10. Pietsch U, Moeckel J, Koppenberg J et al. Stability of drugs stored in helicopters for use by emergency medical services: A prospective observational study. *Ann Emerg Med* 2022; 80: 364–70. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 5. september 2024. *Tidsskr Nor Lægeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0248
Mottatt 30.4.2024, første revisjon innsendt 5.6.2024, godkjent 19.6.2024.

