

FENAZON + KOFFEIN

- RENESSANSE ELLER EN SISTE KRAMPETREKNING?



BACHELOROPPGAVE I FARMASI

Høgskolen i Oslo, våren 2005

Linn Evy S. Fidjeland, Nina Neteland, Hanne Sandholt og
Anne Margrethe A. Thune

INNHold

1.0 Innledning.....	2
1.1 Problemstilling.....	2
1.2 Mål og hensikt.....	3
2.0 Metode.....	4
2.1 Litteraturstudium som metode.....	4
2.2 Kildekritikk.....	5
3.0 Resultater.....	6
3.1 Fenazon.....	6
3.1.1 Virkningsmekanismer og terapeutisk bruk.....	6
3.1.2 Bivirkninger.....	7
3.1.3 Overdosering og forgiftning.....	9
3.2 Koffein.....	9
3.2.1 Virkningsmekanismer og terapeutisk bruk.....	9
3.2.2 Bivirkninger.....	10
3.2.3 Overdosering og forgiftning.....	12
3.3 Fenazon og koffein i kombinasjon.....	13
3.3.1 Dosering.....	13
3.3.2 Bivirkninger.....	14
3.3.3 Forsiktighetsregler.....	14
3.3.4 Virkningsmekanisme.....	15
3.4 Lovregulering.....	15
3.4.1 Når kan legemidler gjøres reseptfrie?.....	15
3.4.2 Legemiddelverkets behandling av fenazon-preparater gjennom de siste ti årene.....	16
3.5 Statistikk og salgstill.....	19
3.5.1 Fenazon-koffein og det norske markedet.....	19
3.5.2 Fenazon-koffein i andre land.....	22
4.0 Diskusjon.....	23
4.1 Oppsummering og konklusjon.....	28
Referanser.....	29

Vedlegg

Vedlegg 1. Fenacetin

Vedlegg 2. Oppsummering av resultater fra Apoforsk-undersøkelse; fenazon-koffein-brukere.

Vedlegg 3. Data for fenazon

Vedlegg 4. Studier på effekt av fenazon og koffein

Vedlegg 5. ATC-koder for pyrazoloner og anilider

Vedlegg 6. Liste over kjemiske strukturer

Vedlegg 7. Apoforsk-undersøkelse

Vedlegg 8. Pakningsvedlegg

1.0 INNLEDNING

Fenazonpreparater har vært brukt i en årrekke uten at man kjenner virkningsmekanismene i detalj. I tillegg er disse preparatene de eneste på det reseptfrie markedet som inneholder koffein. Apoforsk gjennomførte våren 2004 en brukerundersøkelse om smertestillende midler som er unntatt fra reseptplikt (1). Undersøkelsen omfattet kunder på seks apotek, og ble gjennomført ved at brukere av smertestillende midler svarte på et spørreskjema de fikk på apoteket. Resultatene fra undersøkelsen viste at selv om fenazon-koffein er det midlet som ligger på bunn når man sammenligner bruken med andre reseptfrie smertestillende midler, ligger det på topp når man ser på hvor ofte det brukes av den enkelte person (1) (vedlegg 7). Produsentene bruker verken tid eller markedsføringskroner på disse preparatene (pers. med.). Likevel er det noen som kjøper fenazonholdige preparater. Det har skjedd lovendringer de siste årene som gjør at fenazon-koffeinpreparatene nå selges utenom apotek. Dermed har preparatene blitt mer tilgjengelige. Disse forholdene reiser mange spørsmål, og er bakgrunnen for vår oppgave.

1.1 Problemstilling

Hvilken dokumentasjon finnes for effekten av fenazon og koffein i kombinasjon og hver for seg, og hva er bakgrunnen for fenazon-koffeins reseptstatus og hvorfor er det godkjent for salg utenom apotek.

1.2 Mål og hensikt

Hensikten med oppgaven er å avdekke hvilke argumenter produsenter og myndigheter bruker for å kunne selge preparatene, og hva slags informasjon som finnes om effekt og bivirkninger. Det er interessant å se på bruken av disse preparatene i Norge i forhold til andre land det er naturlig å sammenlikne seg med. Gjennom dette vil vi lære mer om disse preparatene som det ikke brukes markedsføringskroner på, og som kunder og helsepersonell ikke vet noe særlig om, men som likevel selger.

Helsearbeidere som veileder om bruk av smertestillende midler, og ikke minst de som bruker denne typen reseptfrie legemidler i egenbehandling, vil ha stor nytte av en grundig vurdering av de undersøkelser som er gjort og den informasjonen som finnes om fenazon- og koffeinholdige preparater. Fokuseringen på koffeininnholdet i preparatene kan i verste fall føre til flere brukere som er interessert i koffeinets, og ikke fenazonets effekter, særlig fordi det ikke finnes rene koffeinpreparater uten reseptplikt. En annen konsekvens av eventuelle negative konklusjoner rundt fenazon-koffeinpreparater er at preparatene kanskje vil bli brukt i mindre grad.

2.0 METODE

2.1 Litteraturstudie som metode

Oppgaven er basert på litteraturstudier. Bakgrunnen for dette ligger i oppgavens problemstilling og tidsaspektet for oppgaven. Siden målet er å undersøke bakgrunnen for fenazon-koffein som legemiddel og aspekter rundt dette, er det naturlig å gå til ulike typer litteratur for å finne de svarene vi søker. Det ble også vurdert å gjøre en egen studie på bruken av fenazon-koffein som en forlengelse av Apoforsks undersøkelse av bruken av resptfrie smertestillende midler (1). Apotekene som var med på denne studien mente at dette var en svært tidkrevende prosess, derfor så prosjektgruppen seg ikke i stand til å gjennomføre dette. Innhenting av informasjon har foregått ved søk i databaser, korrespondanse med legemiddelmyndigheter i Sverige, Danmark, England og Norge og produsenter per brev, e-post og telefon, bruk av bøker, oppslagsverk, Summary of Product Characteristics (SPC) og rapporter.

Data om bruk av fenazon-koffeinholdige preparater er hentet fra materialet fra undersøkelsen Apoforsk har gjennomført, samt statistikker fra Farmastat og Norsk folkehelseinstitutt.

Artikkelsøk ble gjort i Medline (Pubmed). Medline inneholder informasjon fra 1969 til i dag. Referanselistene i aktuelle artikler er også gjennomgått, og noen av disse kildene er studert nærmere. Det er også gjort generelle nettsøk i søkemotorene Google og Kvasir.

Litteraturstudie er en metode som baserer seg på gjennomgang av sekundære data. Det finnes mange ulike typer kilder innen denne gruppen, og det krever en vurdering når man velger de ulike kildene. I denne oppgaven er det blitt hentet inn noen tall fra ulike kilder, og det er derfor blitt behandlet en del kvantitative data, men i hovedsak er opplysninger og konklusjoner fra skriftlige kilder blitt tolket ut fra kildens opphav og innhold.

2.2 Kildekritikk

Som en naturlig del av oppgaven, har hver enkelt kilde blitt sett på med kritiske øyne i forhold til om den er med på å belyse problemstillingen, hvor oppdatert den er og hvor opplysningene i kilden opprinnelig kommer fra. Siden mange av kildene inneholder allerede fortolkede data, har det blitt vurdert om det opprinnelige perspektivet kan ha endret seg, og om man eventuelt må gå til den opprinnelige kilden.

Innhenting av kilder har vært en ganske stor prosess siden det er blitt brukt mange ulike kilder. En del innhenting av informasjon har dessuten vært avhengig av svar fra ulike offentlige instanser, noe som har vært svært tidkrevende. Svært varierende mengde informasjon er blitt gitt fra de ulike firmaer og instanser som vi har kontaktet. Det kan skyldes at den ønskede informasjonen ikke finnes, eller at det ikke har vært ønskelig å gjøre den tilgjengelig for oppgaven.

De kliniske studiene som er gjort er ikke av nyere dato, og dermed tar de ikke høyde for eventuelle nyere funn innen farmakologi og kjemi.

Det har blitt valgt å utelate alle kilder som omhandler fenazon brukt som diagnostiseringsverktøy, men ellers er alle øvrige kilder som omhandler fenazon og koffein hver for seg og i kombinasjon blitt betraktet som relevante.

På grunn av språkbarrieren er tyskspråklige kilder utelatt fra oppgaven. Det er en åpenbar svakhet siden fenazon ble oppdaget i Tyskland, og muligens har vært mer brukt der enn i engelskspråklige land.

3.0 RESULTATER

3.1 Fenazon

Som mange andre legemiddelstoffer ble fenazon oppdaget ved en tilfeldighet. I 1884 lette tyske Ludwig Knorr etter febernedsettende stoffer som var analoger til kinin, da han tilfeldigvis oppdaget 5-pyrazolon, i dag kjent som fenazon (antipyrin). Stoffets smertestillende effekt ble kjent to år etter oppdagelsen, og det ble brukt ved hodepine og nervesmerter. Fenazon har vært et populært smertestillende preparat, selv om bruken som febernedsettende preparat har gått gradvis nedover. Det har blitt laget mer enn tusen lignende molekyler i jakten på et mer potent smertestillende preparat enn fenazon selv. Som så mange andre kjære barn, har molekylet Knorr oppdaget mange navn. Den kjemiske benevnelsen som ofte benyttes for fenazonmolekylet er 1-fenyl-2,3-dimetyl -5-pyrazolon (vedlegg 3). Fenazon var et av de første molekyler som kunne fremstilles syntetisk. Syntesen skjer ved kondensasjon av et hydrazinderivat med en ester (2).

3.1.1 Virkningsmekanismer og terapeutisk bruk

Fenazon blir av noen kilder klassifisert som et NSAID, mens andre kilder mener det ikke kan klassifiseres som et NSAID. Det amerikanske kjemiverket "Wilson and Grisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry" (2) (heretter Wilson og Grisvold) mener at fenazon har mer uttalt antiinflammatorisk effekt enn acetylsalisylsyre, og nedsetter smertefølelsen ved ulike typer smerte, uten å endre de motoriske og sentrale funksjoner, slik morfin gjør. Eichelbaum et al. (3) mener det er grunn til å tro at fenazon har antiinflammatorisk effekt og at fenazon i likhet med salisylater farmakologisk sett hemmer dannelsen av prostaglandiner. Dette underbygges også av studier utført av tannleger som etter kirurgiske inngrep observerte mindre hevelse hos pasienter som fikk fenazon etter operasjon enn pasienter som fikk placebo (4) (vedlegg 4).

De indikasjonene fenazon er godkjent for i Norge per i dag tilsier ikke at fenazon har antiinflammatorisk effekt i særlig grad. Til tross for dette har fenazon lang tradisjon for bruk mot smerte og feber ved nervesmerter, muskelsmerter, migrene og andre hodesmerter, kronisk reumatisme og nervebetennelse. Feber reduseres ifølge Wilson og Grisvold raskt av en ukjent mekanisme, men tilskrives vanligvis en effekt på det serotoninmedierte temperaturreguleringssenteret i nervesystemet (2). En studie viser også at fenazon har smertestillende effekt ved akutte migreaneanfall (5).

Wilson og Grisvold hevder imidlertid at fenazon er mindre effektivt enn salisylater og mer toksisk (2). I en studie der man har sammenliknet den smertestillende effekten av fenazon, fenazon pluss dekstropropoksyfen og paracetamol viser det seg at den smertestillende effekten av disse er svært lik (6) (vedlegg 6).

Ifølge Wilson og Grisvold har fenazon lokalanestetisk og vasokonstriktorisk effekt (2). Disse egenskapene gjør at fenazon i oppløsning på 5 og 15 % brukes lokalt. Dette kan være nyttig ved blødninger i nesen. Denne virkningen gir også en svak antiseptisk effekt, og brukes derfor utvortes som øredråper ved mellomørebetennelse(7). Fenazonpreparater til lokalbehandling er ikke markedsført i Norge.

3.1.2 Bivirkninger

Fenazon kan ifølge Martindale gi hudreaksjoner, og for mottagelige individer kan selv små doser ha denne effekten. I Martindale refereres det til 77 tilfeller av hudreaksjoner forårsaket av bruk av legemidler. Fenazon var årsaken til reaksjonen i 9 av de 14 alvorligste tilfellene. Hypersensitivitetsreaksjoner og nyretoksisitet har blitt rapportert. Store doser som tas peroralt, kan gi kvalme, svimmelhet, koma og krampe (7).

Wilson og Grisvold underbygger dette ved å si at fenazon ofte gir uønskede og oppsiktsvekkende symptomer selv i små og moderate doser. Slike symptomer er svimmelhet, døsigheit, blåfarging av lepper, hud og slimhinner på grunn av oksygenmangel i blodet, omfattende fall i kroppstemperatur, kalde ekstremiteter, skjelving, svetting, meslinglignende eller rødfammet utslett. Ved svært store doser opplever man svikt i oksygentilførselen, epileptiske kramper og kollaps. De mange bivirkningene har gjort fenazon mindre populært i en del land. Amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) avgjorde i 1990-årene at bruken av fenazon (antipyrin) og derivatet aminopyrin (vedlegg 6) verken var sikker eller effektiv. Dette

medførte at fenazon-preparater ble trukket fra det amerikanske markedet (2). Akutte allergiske reaksjoner mot fenazon har blitt rapportert også i Norge. I en kasusrapport i Tidsskrift for Den norske lægeforening beskrives et tilfelle av anafylaktisk sjokk etter inntak av én tablett (8). Preparatet vil, ifølge SPC-ene ikke irritere mageslimhinnen (9, 10, 11, 12). Martindale nevner også at fenazon kan forårsake hemolytisk anemi hos enkelte individer. Det har også vært rapportert tilfeller der det er blitt funnet leukopeni hos pasienter flere uker etter behandling med stoffet. Episoder av agranulocytose har blitt rapportert av seks kvinner som brukte krem inneholdende fenazon (7).

Studier utført av tannlegene Skjelbred og Løkken, som har brukt fenazon som smertestillende etter kirurgisk inngrep, viser at fenazon gir en økt blødningstendens (4). Opplysninger fra Nycomed Pharma presentert via Lommelegens nettsider derimot, opplyser at fenazon ikke påvirker blodets evne til å koagulere (13). SPCene oppgir ikke noe spesielt om blødningstendens (9, 10, 11, 12).

Fenazon blir sett på som nyretoksisk, men bare begrenset klinisk informasjon om fenazon er tilgjengelig, fordi fenazon tradisjonelt er blitt brukt mye i kombinasjon med det smertestillende stoffet fenacetin (7) (vedlegg 1 og 6). Det er ikke påvist skader på fosteret etter bruk av fenazon. Stoffet går imidlertid over i morsmelk, og bør unngås de fire første uker av ammingen. Senere kan fenazon ifølge SPCene benyttes med forsiktighet, men det anbefales at pasientene rådfører seg med lege før bruk av fenazon under amming (9, 10, 11, 12).

Martindale opplyser at fenazon påvirker metabolismen av enkelte andre legemidler, og metabolismen av fenazon blir også påvirket av enkelte andre legemidler, men nevner ingen eksempler (7). Metabolismen blir også påvirket av sigarettøyking, noe som tyder på at røyking kan ha en innvirkning ved bruk av fenazon (3). SPCene angir interaksjoner med antikoagulantia og diazepam ved at fenazon induserer leverenzymene. Samtidig kan fenazonmetabolismen hemmes av disulfiram og cimetidin (9, 10, 11, 12).

En oversikt over alle innrapporterte bivirkninger (fra 1968 til i dag) på fenazon fra Verdens helseorganisasjon (WHO) viser mange ulike bivirkninger, men svært få rapporter om hver bivirkning. Det er bare innrapportert to dødsfall til WHO som følge av fenazonbruk (14).

3.1.3 Overdosering og forgiftning

Symptomer på overdosering med fenazon er kvalme, brekninger, kramper (gjelder bare Antineuralgica), sirkulasjonsforstyrrelser, eksitasjon og koma. I noen tilfeller methemoglobinemi (tilstand med mye methemoglobin i blodet) og cyanose (dårlig oksygentransport i blodet) (9, 10, 11, 12).

SPCene oppgir noe forskjellige toksiske og dødelige doser for fenazon (tabell 1).

Tabell 1. Overdosering og forgiftning basert på opplysninger fra SPC

	Toksisk dose av fenazon	Dødelig dose av fenazon
Antineuralgica	5-10 gram (10-20 tabletter)	-
Fanalgin	-	50-500 mg/kg
Fenazon-koffein	-	Ikke kjent
Fenazon-koffein sterke	-	Ikke kjent
Fenazon med koffein Collett	-	-

3.2 Koffein

3.2.1 Virkningsmekanismer og terapeutisk bruk

Koffein har siden antikken vært brukt som stimulerende bestanddel i diverse næringsmidler. Stoffet forekommer naturlig i en rekke planter som kaffe og kakaobønner. Koffeinets struktur ble ikke identifisert før på 1800-tallet (15).

Koffein har innvirkning på mange ulike funksjoner i kroppen. Blant annet har koffein en effekt på sentralnervesystemet som gir seg utslag i stimulering og søvnløshet (16). Koffein har også effekter som økt velvære, bedre humør, økt konsentrasjonsevne, økt våkenhet, en følelse av økt energi og mulig bedring av visse kognitive funksjoner (17).

Koffein har vist seg å ha en mengde farmakologiske virkninger. Koffeinets effekt inkluderer blokkade av adenosin A1- og A2-reseptorer, noe som tyder på å være den viktigste virkningsmekanismen. Koffein gir dermed direkte vasokonstriksjon av cerebrale kar.

Blokaden fører til en oppregulering av adenosin-reseptorene ved vedvarende bruk. Koffein i høye konsentrasjoner in vitro har vist seg å kunne hemme enzymet fosfodiesterase noe som gir utslag i økt mengde syklisk AMP (15, 17, 18). Andre effekter er hemming av prostaglandinsyntesen, nedsatt reopptak av katekolaminer i ikke-nevralt vev og hemmet frigjøring av histamin fra mastceller (15, 18).

Koffein har vært prøvd mot en rekke ulike indikasjoner, uten at noen signifikant effekt har vært mulig å påvise i større studier. I dag brukes stoffet terapeutisk ved apné hos premature, som et lett sentralstimulerende middel og i visse situasjoner som et analgetikum (17). Det er ifølge Spigset omdiskutert hvorvidt koffein gir en analgetisk tilleggseffekt sammen med analgetika som fenazon, acetylsalisylsyre eller paracetamol (17). Effekten er sannsynligvis i beste fall marginal, men kan avhenge av smertetype (ibid.). Det som i dag er best dokumentert er en viss analgetisk effekt ved uspesifikk hodepine, og en viss effekt ved migrene, blant annet fordi koffein kan bedre opptaket av migrenepreparater med ergotamin fra tarmen.

3.2.2 Bivirkninger

Jevnlig inntak av koffein gir ifølge Nasjonalt folkehelseinstitutt (folkehelseinstituttet) en fysisk toleranseutvikling (16). En slik toleranse kan utvikles etter kun få dagers sammenhengende bruk. Dermed kan seponering føre til irritabilitet, nervøsitet, rastløshet, tretthet, influensaliknende symptomer og abstinenshodepine (17, 19). Slik abstinens kan oppstå et halvt til ett døgn etter seponering og vare i opptil en uke. Særlig ille kan abstinensen bli ved inntak av store doser. Undersøkelser blant vanlige kaffedrikkere har vist at 20-50 % opplever hodepine, mens ca. 10 % får psykiske symptomer (17). Ifølge Nytt fra Statens legemiddelkontroll, nr. 5, mai 1994, kan høyt inntak av koffein (kaffe, cola, koffeinholdige analgetika) over tid utløse hodepine 12-16 timer etter seponering(20). Videre skriver Legemiddelverket at det ved abstinenshodepine finnes to strategier:

”Enten avvenning fra midlet eller kronisk tilførsel av midlet. For koffein kan det være vanskelig å vedlikeholde en koffeinfri tilværelse fordi kaffedrikking forekommer så hyppig i så mange sosiale sammenhenger.” (20, s.10).

Hva som er årsaken til at toleranseutviklingen forekommer er ikke påvist, men det er antatt at det ikke skyldes oppregulering av adenosinreseptorene, til tross for at koffein virker som antagonist på disse reseptorene (18). Koffein gir også pulsøkning, økt urinproduksjon, har effekt på blodsirkulasjonen, mage og tarm og lungefunksjonen (16). Koffein har ifølge Sawynok og Yaksh (15) en direkte effekt på parietalcellene i magesekken, som fører til økt syreproduksjon, og dermed lavere pH i magen. En paradoks effekt er at koffein gjennom hemming av adenosin også reduserer syreutskillelsen. I følge SPCene skal fenazon-koffein ikke brukes av de med gastrointestinale plager (9, 10, 11, 12).

Fordi inntaket av koffein via mat og drikke er såpass lite, regnes ikke de ugunstige effektene av stoffet som en alvorlig helserisiko i den norske befolkningen (17). Ved kronisk inntak av over 500 mg koffein daglig kan man utvikle en avhengighetstilstand som kalles ”koffeinisme”. Man ser da symptomer som angst, irritabilitet, kronisk insomni, anoreksi og feber. Ved inntak av 500-600 mg koffein per dag (en vanlig kaffekopp med filterkaffe inneholder ifølge folkehelseinstituttet ca 80-90 mg koffein) kan man også observere tidlige symptomer på forgiftning. Dette gir seg utslag i hodepine, kvalme, magekramper, rastløshet, rask puls og ujevn hjerterytme (16). Ved hjertearytmi og dyspepsi kan koffein forverre symptomene. Pasienter som plages av disse tilstandene frarådes å innta koffein. Halveringstiden for koffein er 3-6 timer hos voksne. Hos gravide doubles til tredobles halveringstiden på grunn av hormonelle endringer i kvinnekroppen. Koffein passerer placenta, dette kan påvirke fosteret. Hos spedbarn under seks måneder kan halveringstiden være mer enn hundre timer på grunn av redusert evne til å metabolisere koffein (12). I følge SPC induseres koffeinmetabolismen av fenytoin, samtidig som perorale antikonseptiva og cimetidin kan hemme nedbrytingen av koffein (9, 10, 11, 12).

I 2000 kom en ny evaluering av det avhengighetsskapende potensialet til koffein. Rapporten ble skrevet av et ad hoc utvalg under ledelse av Alvan R. Feinstein (21). I rapporten slås det fast at koffein har en synergisk effekt sammen med andre smertestillende midler, og at selv om koffein har et avhengighetspotensiale, så er dette potensialet lite. Utvalget erkjenner at koffein har en rekke negative effekter også ved relativt lave doser, men at langtidseffektene av bruk av sammensatte smertestillende midler med koffein er ukjente. Utvalget har ikke i denne gjennomgangen funnet noe bevis for misbruk av koffein i legemidler. Ved bruk av koffein

kombinert med smertestillende midler kan en abstinenshodepine forårsaket av koffein forekomme hos personer som inntar minst 15 gram koffein pr. måned. Det er ingen beviser for at abstinenshodepine etter seponering av koffeinholdige analgetika er mer alvorlig eller problematisk enn hodepine etter seponering av andre legemidler. Feinsteinutvalget påpeker at fraværet av dokumentasjon for at koffein er skadelig ikke betyr at det er sikkert i bruk som legemiddel. Utvalget mener at det kan ta mange år før man får tilstrekkelige data om koffeinavhengighet, og kan derfor ikke konkludere med at koffein stimulerer eller opprettholder et overforbruk av analgetika (ibid).

3.2.3. Overdosering og forgiftning

Koffeindoser over 1 gram til voksne kan gi reaksjoner fra sentralnervesystemet og sirkulasjonsforstyrrelser med blant annet takykardi, ekstrasystoler og økt respirasjonshastighet (9,12). Dødelig dose av koffein angis av Folkehelseinstituttet til å være ca. 8-10 gram per dag. I Norge er øvre grense for tilsetning av koffein til drikkevarer 150 mg per liter. I våre naboland og det meste av Europa er øvre grense 320 mg per liter (16). Tabell 2 viser de vanligste generelle bivirkningene av koffein i gitte mengder.

Tabell 2. Generelle bivirkninger av koffein (17).

Lavt til moderat inntak (< 750 mg pr. døgn)	økt diurese, økt sekresjon av magesyre/dyspepsi, tremor, angst/uro/insomnia
Høyt inntak (>750 mg pr. døgn)	samme bivirkninger som over, i tillegg kvalme/oppkast/magesmerter, økt muskeltonus/kramper, nedsatt konsentrasjon/forvirring/delirium, agitasjon/panikkangst, palpitasjon/arytmier, økt blodtrykk, økt kroppstemperatur, rødming(flushing), hodepine, takypné, svimmelhet, øresus/hørsels-og synsforstyrrelser.

3.3 Fenazon og koffein i kombinasjon

3.3.1 Dosering

SPCene for de ulike preparatene angir forskjellige maksimaldoseringar for fenazon og koffein (tabell 3) (9, 10, 11, 12).

I Sverige angis maksimal dosering for Koffazon N (400 mg fenazon og 50 mg koffein) som noe lavere enn i de norske SPCene. Her er maksdosering 800 mg fenazon, noe som gir 100 mg koffein (22).

Tabell 3. Doseringen til de ulike preparater basert på opplysninger fra SPC (9, 10, 11, 12).

Preparater	Styrke fenazon	Styrke Koffein	Maks. antall tabletter/døgn	Mengde fenazon ved maks. dosering	Mengde koffein ved maks. dosering
Antineuralgica	500 mg	50 mg	4	2000 mg	200 mg
Fanalgin	500 mg	50 mg	6	3000 mg	300 mg
Fenazon-koffein	500 mg	100 mg	6	3000 mg	600 mg
Fenazon-koffein sterke	1000 mg	100 mg	3	3000 mg	300 mg
Fenazon med koffein Collett	500 mg	100 mg	6	3000 mg	600 mg

3.3.2 Bivirkninger

De ulike SPCene oppgir hovedsakelig de samme bivirkningene, men er ikke helt konsistente (tabell 4)(9, 10, 11, 12).

Tabell 4. Bivirkninger basert på opplysninger fra SPC (9, 10, 11, 12).

Hyppighet	For alle preparater m.fenazon/koffein	Avvik
Vanlige (1/100)	Generelt: Hodepine Sirkulatoriske: Takykardi CNS: Uro, søvnløshet GI: Kvalme, økt magesaftsekresjon Neurologiske: Tremor Urogenitale: Økt diurese	Uvelhet (Antineuralgica og Fanalgin)
Mindre vanlige	Sirkulasjon: Ekstrasystoler Hud: Urticaria Øre: Tinnitus	
Sjeldne (1/1000)	Øyne: Flimmer Generelt: Anafylaktiske reaksjoner	
Advarsel	Vedvarende bruk av større doser kan gi hodepine ved seponering	
Kontraindikasjonene:	Aktivt ulcus Overfølsomhet for fenazon	

3.3.3 Forsiktighetsregler

SPCene oppgir følgende forsiktighetsregler for bruk av fenazon-koffeinpreparater:

”Hos eldre pasienter kan utskillelsen av fenazon skje vesentlig langsommere enn hos yngre. Langvarig bruk medfører risiko for allergiske reaksjoner. Forsiktighet skal utvises ved ulcus i anamnesen, dyspepsi og andre gastrointestinale plager og nedsatt lever-og nyrefunksjon. Kronisk bruk av store doser fenazon kan gi risiko for nyrekomplikasjoner.” (9).

Denne teksten er felles for de ulike preparatene, bortsett fra SPC for Antineuralgica der det ikke nevnes noe om forsiktighet ved andre gastrointestinale plager.

3.3.4 Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen sier de ulike SPC-er ingenting om. I Felleskatalogen (23) står det om Fenazon-Koffein: ”Klassifisering: Fenazon: analgetisk, antipyretisk og en viss antiinflammatorisk effekt. Koffein: Virker sentralstimulerende og kontraherende på cerebrale kar.” I SPC (9) står det om samme preparat: ”Fenazon: Analgetisk og antipyretisk effekt omtrent som acetylsalisylsyre i tilsvarende store doser, en viss antiinflammatorisk effekt. Virker ikke irriterende på magesekken og fremkaller ikke blødninger.” Det som står om koffeinets virkning her er helt tilsvarende til det som er omtalt i Felleskatalogen. I SPC og Felleskatalogteksten (11, 24) for Antineuralgica beskrives fenazon som analgetikum og antipyretikum, mens det om koffein står at det ”har en mild sentralstimulerende virkning, er moderat respirasjonsstimulerende og virker lindrende på visse former for hodepine.” Fanalgins SPC og Felleskatalogtekst (10, 25) er helt tilsvarende beskrivelsene av Fenazon-Koffein.

Fenazon med koffein fra Collett har også en beskrivelse som tilsvarende Fenazon-Koffein (12).

3.4 Lovregulering

3.4.1. Når kan legemidler gjøres reseptfrie?

Legemidler som selges uten resept skal i følge Statens legemiddelverk (legemiddelverket) være så sikre i vanlig bruk at det ikke er nødvendig at en lege stiller diagnosen og velger behandlingsmetode. Midler som er godkjent for salg uten resept skal også være tilfredsstillende sikre ved en viss grad av feilbruk og i de fleste tilfeller også ved doser som overskrider anbefalt maksimaldosering. I dette ligger det at det bare er de sikreste effektive

substansene som blir godkjent for salg uten resept. Kravet til sikkerhet innebærer også at det i de tilfellene der det finnes flere aktive substanser til behandling av en lidelse, er det mest sannsynlig bare den sikreste og mest veldokumenterte som godkjenner for salg uten resept. Det er et krav at midler som vurderes for reseptfrihet har vært så lenge på markedet at effekt og sikkerhet er kjent.

Bruksanvisningen til reseptfrie legemidler skal være enkel, og legemiddelverket har også som krav at det ikke skal være knyttet kontraindikasjoner, interaksjoner eller forsiktighetsregler i nevneverdig omfang til de substansene som godkjennes for salg uten resept. Midler som har misbrukspotensiale på grunn av ruseffekt skal aldri gis reseptfritak, ei heller midler der effekten lar vente på seg, eller der effekten kun er tydelig hos noen individer. Målet for behandlingen med de reseptfrie midlene som er på markedet i dag er i følge legemiddelverket økt velvære¹. Midlene skal med andre ord ikke kamuflere symptomer på alvorlige sykdommer som trenger legebehandling (26).

Det er legemiddelverket som i dag vurderer sikkerheten til legemidler, og som godkjenner legemidler som regnes som sikre nok for salg uten resept. Legemiddelverket fastsetter også de kravene som stilles til aktuelle substanser. Dette ansvaret overtok Statens legemiddelkontroll (SLK)¹, etter Helsedirektoratet i 1994 (26).

3.4.2 Legemiddelverkets behandling av fenazon-koffeinpreparater gjennom de siste ti årene

Fenazon-koffeinpreparater, slik vi kjenner dem i dag har vært på det norske markedet siden 1930-tallet. Frem til 1995 ble både småpakninger på 20 tabletter og større pakninger på 50 og 100 tabletter solgt uten resept i Norge.

¹Fra 1. januar 2001 ble legemiddelforvaltningen i Norge samlet i Statens legemiddelverk. Tidligere Statens legemiddelkontroll (opprettet 1974), hoveddelen av avdelingen for apotek og legemidler i Statens helsetilsyn og deler av Rikstrygdeverket utgjør nå Legemiddelverket. Formålet med etaten er en hensiktsmessig organisering av ressursene på legemiddelområdet. Legemiddelverket sier om seg selv:

”Statens legemiddelverk er forvaltningsorganet på legemiddelområdet. Legemiddelverket skal ivareta forbrukernes og helsevesenets behov for effektive og sikre legemidler, samt bidra til riktig og rasjonell legemiddelbruk.” (27)

På 1990-tallet begynte legemiddelverket å se nærmere på koffein som innholdsstoff, og som virkestoff alene. De rene koffeintablettene (à 100 mg) ble fjernet fra reseptfritt salg i 1995. Årsaken til dette var at salgstallene for koffeintablettene tydet på et visst misbruk av slike tabletter på ikkemedisinsk grunnlag. Dette gjaldt særlig blant unge, og legemiddelverket uttrykte bekymring for "house-party-miljøet" og idrettsmiljøer. Legemiddelverket konkluderte med at koffein gir abstinenssymptomer ved seponering og har misbrukspotensiale. Seponering av koffein kunne, ifølge legemiddelverket føre til hodepine. Fenazon-preparater med innhold av koffein ble unntatt fra reseptplikten for koffein (28). Det ble også satt fokus på de mange anafylaktoide reaksjonene på pyrazolonderivater (særlig på Fanalgin). Fanalgin inneholdt frem til 1996 propyfenazon (vedlegg 6), som man mente ga flere allergiske reaksjoner enn fenazon, og produsenten ble pålagt å erstatte propyfenazon med fenazon. I en artikkel i Nytt fra Statens legemiddelkontroll kommer det frem at de anafylaktoide reaksjonene var en av hovedgrunnene til at SLK så det som ønskelig at salget av fenazon-koffeinholdige preparater skulle reduseres (29). Legemiddelverket oppsummerer i samme artikkel at koffein ikke har vist å ha en forsterkende effekt på den analgetiske virkningen av pyrazolonderivater, samt at koffein har vanedannende effekt, og at hovedsymptomet ved seponering er hodeverk. Videre oppsummeres det at analgesiforsterkning med koffein ikke er vist ved langvarig behandling av kroniske smerter.

I en utredning i 1993 (ikke tilgjengelig, men omtalt i en evalueringsrapport fra SLK i 1998) (30) konkluderte SLK med at det ikke er noen dokumentert klinisk effekt av koffein som tilsetning i fenazonholdige preparater. Det ble foreslått å avregistrere koffeinholdige analgetika ved neste søknad om fornyet markedsføringstillatelse. Man antok at misbruket av fenazon-koffein-preparater var relativt lite, men SLK hadde mottatt en del meldinger fra apoteker som kunne tyde på at et misbruk eksisterte, særlig blant ungdom. SLK fikk imidlertid reaksjoner på dette forslaget fra produsentene av de ulike fenazon-preparatene, noe som førte til at det ble holdt et møte mellom SLK og produsentene i 1994. En liten upublisert markedsundersøkelse fra Nycomed ble diskutert på møtet.

På bakgrunn av dette møtet ble det utarbeidet en ny rapport med forslag til ulike strategier for å begrense salget av fenazon-koffeinpreparatene. Pakningene på 50 og 100 tabletter ble

foreslått reseptbelagt, noe som ble gjennomført 1.oktober 1995. Det ble på samme tidspunkt innført en ny advarselstekst på de reseptfrie pakningene ("Langvarig bruk bør bare skje i samråd med lege") (30). Følgende advarselstekster ble også innført: "Inneholder koffein, som kan være vanedannende ved daglig bruk. Ved langvarige eller daglige smerter bør midlet bare brukes etter avtale med lege (29).

For å redusere antallet nye brukere ble det foreslått at Statens helsetilsyn skulle pålegge apotekene å fjerne preparatene fra selvvalget. Statens helsetilsyn svarte på dette at de ikke hadde hjemmel til et slikt tiltak, men at de eventuelt kunne komme med en oppfordring til apotekene. Samtidig ble indikasjonsområdet for preparatene innsnevret til kun å være: hodepine, tannpine og menstruasjonssmerter. Feber, muskel-og leddsmerter var ikke lenger godkjente indikasjoner (30). I 1998 ble reseptstatus og sikkerhet for fenazonholdige analgetika revurdert. Konklusjonen fra SLK ble at reseptplikt burde innføres for alle pakninger, og at en eventuell avregistrering burde vurderes samlet for alle aktuelle preparater i forbindelse med søknad om fornyet markedsføringstillatelse. I tillegg konkluderte SLK med at pakninger med 100 tabletter fenazon-koffein burde reseptbelegges mens 20 tabletter fenazon-koffein burde unntas reseptplikt (ibid).

I 2001 ble kombinasjonspreparatene inneholdende fenazon og koffein igjen vurdert av Legemiddelverket (31). I konklusjonen i denne evalueringsrapporten sier Legemiddelverket at det ut fra tilgjengelig litteratur er sterke holdepunkter for at fenazon med eller uten kombinasjon av koffein i godkjente doser har analgetisk effekt og at koffein virker synergistisk sammen med fenazon. Videre sier Legemiddelverket at det ikke er vist at koffein i kombinasjon med fenazon i disse doser er avhengighetsskapende eller stimulerer analgetikabruken. Legemiddelverket har i denne evalueringen ikke funnet holdepunkter for at sikkerheten ved bruken av disse preparatene er dårligere enn for andre svake analgetika. Dermed fikk preparatene beholde den reseptstatusen de allerede hadde (31). Disse konklusjonene er i all hovedsak bygget på rapporten "Do caffeinecontaining analgesics promote dependence? A review and evaluation" laget av en komite med Alvan R. Feinstein i spissen (21) Feinstein-komiteen fokuserer i sin rapport mye på stoffet fenacetin (vedlegg 1) som angivelig hadde avhengighetsskapende effekter. Også dette stoffet ble brukt sammen med koffein.

I 2003 ble den nye forskriften om omsetning av visse reseptfrie legemidler sendt ut på høring. I juni 2003 fikk Legemiddelverket i oppdrag fra Helsedepartementet å gjennomgå de faglige innspill til hvilke legemidler som burde omfattes av ordningen, som departementet mottok i høringen. Legemiddelverket utarbeidet et forslag til liste over de legemidlene som kunne omsettes utenom apotek. Flere høringssvar, særlig fra apotek- og farmasihold, uttrykte bekymring for bivirkninger, overdosering og forgiftning, samt interaksjoner med andre legemidler. Legemiddelverket mente imidlertid at omsetning utenom apotek er forsvarlig ut i fra den omsetningsformen som legges til grunn. I dette ligger det at kundene kjøper midlene de selv vet at de skal ha. Preparatene på listen er valgt ut fra de kriteriene Legemiddelverket legger til grunn for reseptfrihet eller unntak fra reseptplikt (32).

I høringsrunden uttalte Norges Farmaceutiske Forening (NFF) at fenazonkoffein er et legemiddel med mangelfull dokumentasjon. ”Overfølsomhet forekommer i en viss utstrekning og overdosering kan gi alvorlige følger. Produktet bør ikke holdes i live gjennom denne ordningen.” (33)

Legemiddelverket var ikke enig:

”Berettigelsen av legemidlet fenazon med koffein har for noen få år siden vært vurdert av Statens legemiddelverk og det ble konkludert med at effekten var tilstrekkelig, men begrenset dokumentert, samtidig som sikkerheten var tilstrekkelig ivaretatt. Fenazon-koffein er som reseptfritt smertestillende preparat et sikrere alternativ til paracetamol enn acetylsalisylsyre, og dekker ut fra omsetning tydeligvis et behov i praksis. Koffeininnholdet i preparatene er av samme størrelsesorden som i koffeinholdige næringsmidler. Legemiddelverket anser således at det ikke foreligger noe feilbrukspotensiale knyttet til legemidlenes innhold av koffein.” (32).

3.5. Statistikk og salgstill

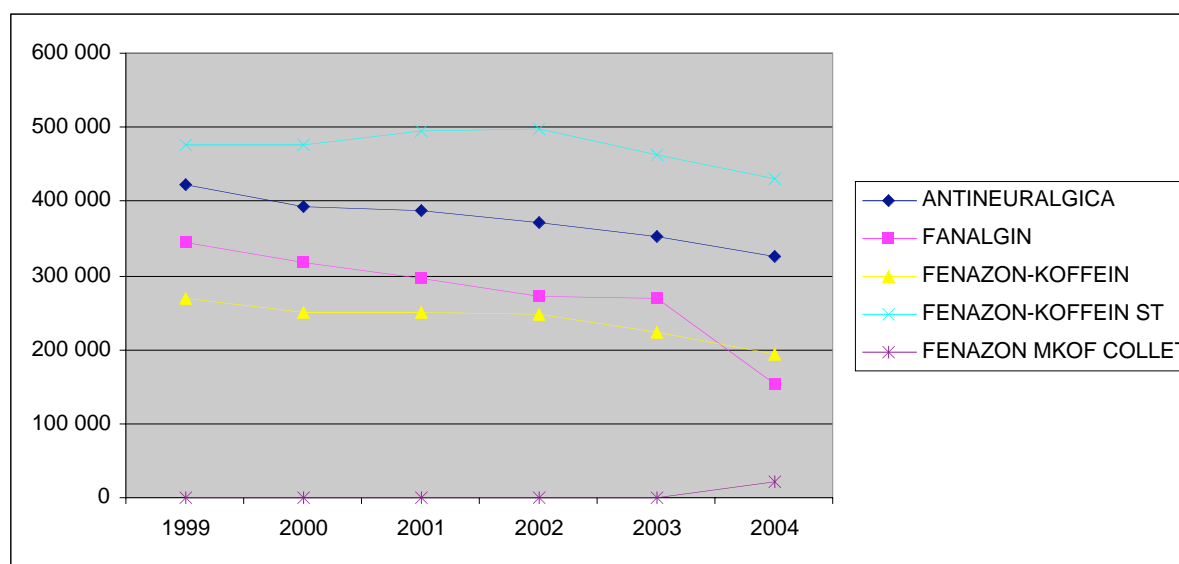
3.5.1. Fenazon-koffein og det norske markedet

Antineuralgica er det eldste fenazon-koffeinpreparatet på det norske markedet. Preparatet ble lansert i 1930, og det er Alparma AS som i dag har markedsføringstillatelsen for dette

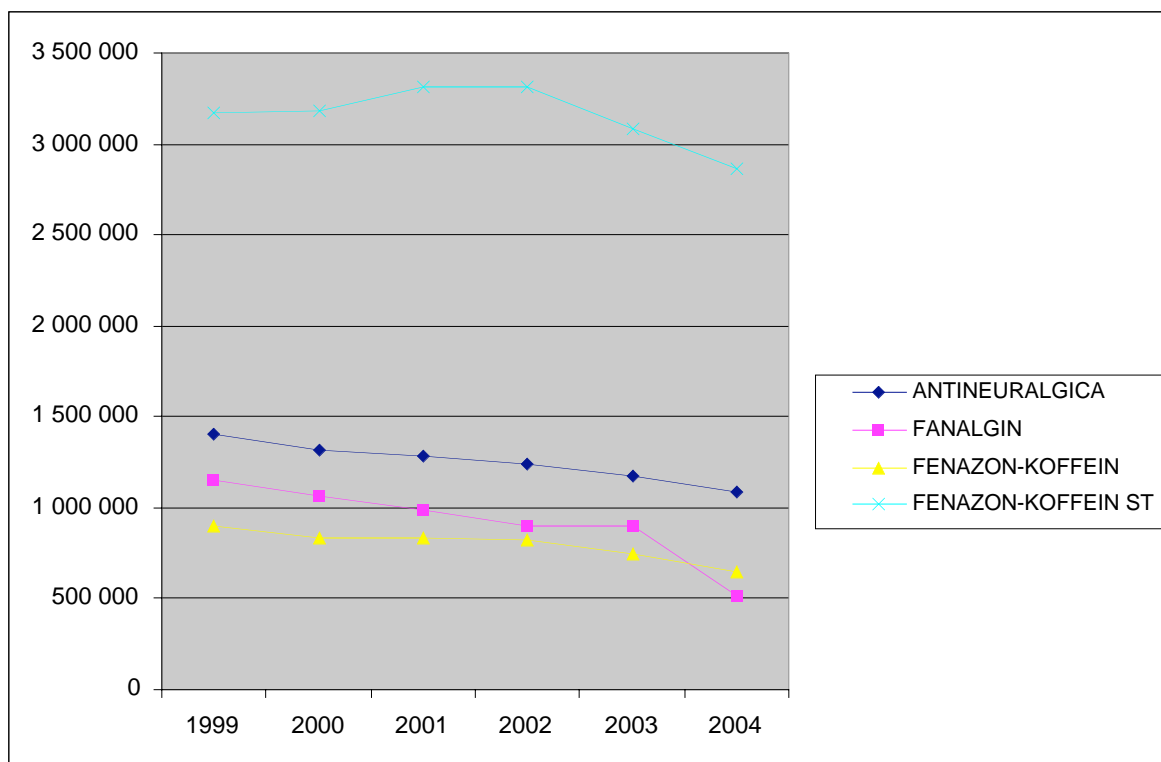
preparatet. Fanalgin var preparat nummer to, og ble lansert av Weifa i 1958 (under navnet Paralgin, noe som senere ble endret på grunn av likheten med Paralgin forte). Fanalgin inneholdt frem til 1996 propyfenazon, men virkestoffet ble endret til fenazon i 1996 på grunn av faren for anafylaktiske reaksjoner. Nycomeds preparater Fenazon-koffein og Fenazon-koffein sterke ble lansert i 1976. Etter at det ble innført reseptplikt for pakningene på 50 og 100 tablett koffeinholdige fenazonpreparater, gikk salget av disse ned, og produsentene avregistrerte sine preparater i tiden frem til 2003, da også 100-pakningen av Fanalgin ble borte fra markedet. I forbindelse med frigivelsen for salg i butikk lanserte Collett preparatet Fenazon med koffein Collett.

Det rene fenazonpreparatet "Fenazon" fra Nycomed ble avregistrert i 2000. Avregistreringen skyldtes dårlig salg (9, 10, 11, 12, 34).

Salget av fenazon-koffeinpreparatene har de siste årene gått nedover (figur 1 og 2).



Figur 1. Antall solgte pakninger à 20 tablett 1999-2004 basert på tall fra Farmastat (35)
(L.E.S. Fidjeland)



Figur 2. Salgstall angitt i DDD av fenazon (= 3gram) 1999-2004 basert på tall fra Farmastat (35) (L.E.S. Fidjeland)

I 1997 var DDD/1000 innbyggere/døgn 4,4 for fenazonpreparater. I følge legemiddelverket gir dette et estimat på 20 000 daglige brukere som inntar maks dosering (DDD) (30).

Samtidig med at salget av fenazon-koffein har gått ned, har salget av de andre vanlige reseptfrie smertestillende midler, bortsett fra acetylsalisylsyre, økt (tabell 5).

Tabell 5. Viser salg av antall DDD/1000 innbygger/døgn. DDD for hvert preparat er vist i parentes. (Utarbeidet på bakgrunn av tall fra Folkehelseinstituttet) (36)

	1999	2000	2001	2002	2003
Acetylsalisylsyre (3g)	1,3	1,1	1	0,82	0,71
Fenazon inkl. kombinasjon med koffein (3g)	4,5	4,2	4	3,9	3,6
Paracetamol (3g)	20,7	20,8	21,2	22,1	23,3
Ibuprofen (1,2g)	7,8	8,7	9,4	10,4	10,9

Salg av smertestillende legemidler utenom apotek har ført til en svak økning i det totale salget av denne typen preparater. Salget av fenazonholdige analgetika har derimot gått ned. I tillegg

selges kun 12 % av pakningene utenom apotek, mot henholdsvis 29 % og 25 % for ibuprofen og paracetamol (37).

3.5.2. Fenazon-koffein i andre land.

3.5.2.1 Sverige. I Sverige er det ett preparat på markedet som inneholder fenazon og koffein i kombinasjon; Koffazon N. Dette preparatet inneholder 400 mg fenazon og 50 mg koffein. Salg regnet i DDD per 1000 innbyggere per døgn var for 1996 0,26, og har siden vært synkende (30). Sverige har også ett rent koffeinpreparat på markedet.

3.5.2.2 Danmark. Danmark har to preparater på markedet som inneholder fenazon sammen med koffein; Koffein-Fenazon og Koffisal. Disse inneholder henholdsvis 500 mg fenazon og 50 mg koffein, og 250 mg salisylamid, 250 mg fenazonsalisylat og 50 mg koffein. Salget regnet i DDD per 1000 innbyggere var i 1996 2,6, og har siden vært synkende (30).

3.5.2.3 England. Det finnes i dag ingen preparater med fenazon i England. Det siste preparatet ble avregistrert i 1990. Det engelske legemiddelverket hadde ingen begrunnelse for tilbaketrekningen annet enn at produsentene kan bestemme selv om de vil holde at produkt på markedet. En beslutning om tilbaketrekning kan blant annet skje på bakgrunn av salgstall (38). Det finnes ett rent koffein-preparat på markedet.

5.0 DISKUSJON

Flere studier viser at fenazon har analgetisk effekt. Studiene (vedlegg 4) er imidlertid få og små, og de gir dermed ikke noe sikkert grunnlag for konklusjoner. Studiene viser at fenazon ikke synes å ha bedre effekt enn andre smertestillende midler som paracetamol, ibuprofen og acetylsalisylsyre. Studiene er gjort på akutte lidelser og i hovedsak etter kirurgiske inngrep i munnhulen, og det er derfor ikke noe grunnlag for å si noe om langtidseffekter av legemidlet (4,5,6).

Virkningsmekanismen for fenazon er fortsatt ukjent, og ulike kilder er også uenige om hva slags effekter fenazon egentlig har (2,3). Det gjør bruksområdet og nytten av substansen uklare. Indikasjonen for de norske preparatene er de senere årene (1995) blitt innskrenket uten at SLK viser til årsaker til dette. Blant annet ble indikasjonen feber fjernet, selv om Fanalgin, Fenazon-koffein og Fenazon-koffein sterke ifølge pakningsvedleggene i dag, blant annet virker febernedsettende. Dessuten foreslår Wilson og Grisvold (2) en virkningsmekanisme for denne febernedsettende effekten. Boken er hovedsakelig kjemibasert og fokuserer ikke så mye på farmakologi. Den foreslåtte virkningsmekanismen kan derfor være basert på teoretiske kjemiske prinsipper. Dette er likevel den mest dyptgående teoretiske kilden som er funnet gjennom litteratursøket (2).

Det er oppsiktsvekkende at det er gjort så få studier på et stoff som er blitt brukt siden 1880-årene. Behovet for alternativer til tradisjonelle NSAIDs (ibuprofen, naproksen), på grunn av de alvorlige bivirkningene på mageslimhinnen, skulle tale for at interessen for dokumentasjon for fenazon burde være større. Fenazon irriterer ikke mageslimhinnen, og kunne derfor tenkes brukt av personer som ikke kan bruke andre NSAIDs på grunn av bivirkningene deres, men sammen med koffein er dette likevel ikke noe godt alternativ (9, 10, 11, 12). Fenazons status som et NSAID er omdiskutert. Wilson and Grisvold mener at fenazon har en mer antiinflammatorisk effekt enn acetylsalisylsyre (2). En studie antar at fenazon, i likhet med salisylater, farmakologisk sett virker gjennom hemming av prostaglandinsyntesen (3). Dette bekreftes også gjennom undersøkelser utført av Skjelbred og Løkken (4). Dette virker derfor motstridene når SLK valgte å fjerne indikasjonene muskel- og leddsmerter (30). I følge SLKs egne kriterier for unntak fra reseptplikt, bør disse legemidler være blant de sikreste, mest veldokumenterte og effektive substansene ved angitt indikasjon (26). Gjennom bruk i over hundre år har fenazon blitt benyttet av et stort antall personer. Siden det ikke har kommet konkrete tilbakemeldinger på bivirkninger i stort omfang, kan det tyde på at fenazon er en

ganske sikker substans. De ulike kildene nevner en rekke alvorlige bivirkninger. Det er imidlertid vanskelig å si noe om omfanget. WHO's lister over alle innrapporterte bivirkninger viser et lite antall rapporter, men det er sannsynlig at det er en viss underrapportering (14). I USA ble fenazon fjernet fra markedet i 1990-årene på grunn av manglende dokumentasjon for sikkerhet og effekt. I England finnes det heller ingen registrerte preparater per i dag, det siste preparatet med fenazon (liniment) ble avregistrert i 1990. I Sverige og Danmark er salgstillene beskjedne. Fenazon er med andre ord ikke et populært analgetikum i våre naboland. I Sverige er det dessuten angitt en lavere maksimaldosering (22).

Martindale sier at fenazon kan påvirke metabolismen til andre legemidler, uten at kilden kommer med mer detaljerte opplysninger om hvilke legemidler det gjelder (7). SPC gir derimot mer konkrete opplysninger om hvilke legemidler som ikke bør kombineres med fenazon (9,10,11,12). Noen av disse legemidlene, som warfarin, cimetidin og fenytoin, er legemidler som typisk interagerer med mange legemidler, og brukerne av disse legemidlene er ofte klar over at de bør være forsiktige med selvmedisinering. Samtidig er fenazon et virkestoff som alltid har vært reseptfritt, og som i tillegg nå kan selges i butikk, noe som kan være med på å gi brukeren mindre respekt for dette legemidlet enn andre reseptpliktige legemidler. Dette vil også kunne være gjeldende for andre legemidler som er unntatt fra reseptplikt.

Ingen av disse forholdene taler til fenazons fordel, og det kan dermed neppe regnes som noe førstevalg blant analgetika som er tilgjengelig uten resept.

Tilgjengelig litteratur er trolig ikke tilstrekkelig til å trekke noen konklusjon for fenazon. Dette er en substans som har vært lenge på markedet og som det har vært få alvorlige bivirkningsrapporteringer på, dette kan tale for fenazons plass i det reseptfrie markedet.

Det kan stilles spørsmål ved om koffein har noen reell funksjon i kombinasjon med fenazon. Gjennom litteraturgjennomgangen kom det ikke tydelig fram hva som var den opprinnelige årsaken til bruken av denne kombinasjonen. Koffein ble tidligere tilsatt i en rekke legemidler, blant annet for å redusere den døsigtheten som forårsakes av mange substanser (34). I smertestillende midler er i tillegg koffein tillagt egne smertestillende og/eller synergistiske

egenskaper, men dette er omdiskutert. Legemiddelverket konkluderer i 2001 (31) med at koffein har synergistisk effekt med fenazon, selv om de i 1995 (29) konkluderer med det motsatte. Begge disse konklusjonene mangler dokumentasjon. Rapporten fra 2001 (31) har ingen referanseliste, mens artikkelen fra 1995 (29) konkluderer på bakgrunn av litteratur som ikke har undersøkt den aktuelle kombinasjonen. Spigset er skeptisk til bruken av koffein i kombinasjon med smertestillende midler på grunn av manglende klinisk dokumentasjon (17). Det er også diskutert om den positive effekten koffein har på generelt velvære er årsaken til at koffein er tilsatt i enkelte legemidler. Denne effekten er sannsynligvis årsaken til at rene koffeinpreparater ble brukt. Etter at disse preparatene ble gjort reseptpliktige, er det kun fenazon-koffeintablettene som inneholder koffein, og som er tilgjengelig reseptfritt. Ut fra dette kan fenazon-koffeinpreparatene ha et misbrukspotensiale nettopp på grunn av koffeininnholdet.

Når det gjelder misbrukspotensialet til koffein, strider begrunnelsen i høringsuttalsen med SLKs avgjørelse om å innføre reseptplikt på koffeintabletter med samme koffeininnhold som fenazon-koffeinpreparatene. Reseptstatus ble endret fra 1. oktober 1995 med begrunnelsen at koffein er vanedannende og har misbrukspotensiale. På samme tid ble det reseptplikt på pakninger over 20 tabletter med fenazon-koffein, mens det gjennom hele 90-tallet løpende ble vurdert om alle koffeinholdige analgetika burde avregistreres. Produsentenes rolle i avgjørelsene rundt disse preparatene har etter alt å dømme vært viktig. SLK forteller selv om et møte som ble arrangert i 1994 etter at det hadde kommet reaksjoner på avregistreringsforslaget, et møte som resulterte i en del nye strategier for å begrense salget, uten at noen av preparatene i praksis ble avregistrert. Det kommer ikke tydelig frem hvilke prosesser som har foregått de siste fem årene, men det ser ut som om Legemiddelverket har fått informasjon som har ført til endret syn på saken, slik at fenazon-koffeinpreparater ble frigitt for salg i butikk i 2003. Ingen av rapportene Legemiddelverket baserer sine avgjørelser på tar for seg fenazon eller andre pyrazolon-derivater (vedlegg 3), men i hovedsak koffein og koffein i kombinasjon med andre analgetika.

På 90-tallet uttrykker SLK at fenazon-koffeinpreparater bør gjøres mindre tilgjengelig, blant annet ved forslag om å fjerne preparatene fra selvvalg i apotek. Ved frigivelse til butikk ble nettopp tilgjengeligheten bedre. Det eneste det refereres til som bakgrunn for denne holdningsendringen, er Feinstein-rapporten (21) som konkluderer med at koffein har en synergistisk effekt sammen med analgetika og at avhengighetspotensialet er lite. Denne

rapporten har imidlertid den svakheten at den fokuserer mye på fenacetins rolle i avhengighet. Dessuten sier Feinstein-kommiteen selv at man ikke kan konkludere i tilfellet koffein, fordi det mangler dokumentasjon. Koffein kan ikke frikjennes i avhengighetsspørsmålet, selv om det ikke er funnet håndfast dokumentasjon for at det er et avhengighetsskapende stoff. Bakgrunnen for dette er at det ikke foreligger nok kliniske studier til at det kan trekkes en slik konklusjon.

Et interessant spørsmål er hvor mye koffein man egentlig kan innta daglig før dette må regnes som et helseproblem. I følge enkelte kilder kan kronisk inntak av over 500 mg per dag innebære et helseproblem i form av avhengighet (17). Dette tilsvarer blant annet 5 tabletter Fenazon-koffein eller 5-6 kopper kaffe. Legemiddelverket sa i sin begrunnelse for frigivelse til butikk at koffeininnholdet i fenazon-koffeinpreparater ikke er høyere enn i koffeinholdige næringsmidler. De avfeier dermed muligheten for feilbrukspotensiale av disse preparatene på grunn av koffeininnholdet. I 1995 derimot ble koffeintabletter med samme koffeininnhold reseptbelagt fordi man hadde indikasjoner på at koffein-tabletter ble misbrukt. Det ble også advart mot avhengighet og abstinenshodepine. Det bør også tas i betraktning at den enkelte kan innta koffein både gjennom næringsmidler og tabletter, og at de daglige dosene dermed kan bli ganske store. Flere kilder er enige om at langvarig daglig bruk av store koffeindoser kan føre til hodepine etter seponering (17, 28, 29), og dette kan føre enkeltpersoner inn i en ond sirkel da de stadig må få tilført koffein for å holde hodepinen i sjakk. Avvenning kan i følge SLK(1994) være vanskelig fordi koffeinholdige næringsmidler er så vanlig i sosiale sammenhenger. Løsningen da er i stedet et kronisk inntak av koffein, og siden man ikke vet nok om langvarig bruk av koffein (21) kan dette få uante konsekvenser. Koffein har imidlertid lang tradisjon brukt i næringsmidler, og det er lite som tyder på at jevnlig koffeinbruk har alvorlige helsemessige konsekvenser. Dermed er det heller ikke grunnlag for å advare mot koffeinbruk.

Hovedbegrunnelsene for at Legemiddelverket har godkjent fenazon-koffein preparater for salg utenom apotek var at dette er et etterspurt preparat som det tydelig er behov for, og at sikkerheten og effekten er godt nok ivaretatt (32). Det ble også hevdet at mengden koffein ikke gir noe misbrukspotensiale. Begrunnelsen om sikkerhet og effekt stemmer med kriteriene for fritak fra reseptplikt, men det går ikke fram av begrunnelsen hva slags dokumentasjon de

har lagt til grunn for avgjørelsen. Wilson og Grisvold (2) regner fenazon som mindre effektivt og mer toksisk enn salisylater, mens legemiddelverket i sin begrunnelse for frigivelse for salg utenom apotek sier det motsatte; at fenazon er et sikrere alternativ til paracetamol enn acetylsalisylsyre. Hva som er bakgrunnen for denne sammenligningen kommer ikke fram av uttalelsen. Gjentakende kontakt med legemiddelverket har heller ikke resultert i mer utfyllende dokumentasjon.

I forbindelse med innføring av reseptplikt for fenazon-koffeinpreparater med mer enn 20 tabletter, skrev SLK en artikkel som oppsummerer bruk og effekt av fenazon-koffein (29). Der trekkes det konklusjoner om legemiddelsubstanser som ikke er nevnt i de refererte kildene. Det sies blant annet at det ikke er vist at koffein har forsterkende smertestillende effekt sammen med pyrazolonderivater som fenazon, men ingen av kildene nevner disse stoffene. Det sies også at koffein ikke har effekt ved langvarig behandling av kroniske smerter, men kildene viser ikke til noen studier på kroniske smerter, bare studier på akutte smerter.

Det kan derfor settes spørsmålstegn ved legemiddelverkets tolkning av kildene de faktisk henviser til. I flere tilfeller trekkes det konklusjoner på bakgrunn av kilder som ikke har undersøkt de aktuelle problemstillingene.

Man kan også spørre seg om Legemiddelverkets saksbehandlere har vurdert forskjellen på fenacetin og fenazon fordi det trekkes konklusjoner om fenazon og pyrazolonderivater på bakgrunn av rapporter som omtaler fenacetin.

På bakgrunn av disse opplysningene er det grunn til å tro at avgjørelsene er tatt på sviktende faglig grunnlag. Det er ikke dermed sagt at preparatet blir farligere av den grunn, men man kan stille spørsmål ved om man vet nok til at preparatet bør være tilgjengelig uten resept eller i butikk.

Produsentene av de ulike fenazonpreparatene har åpent innrømmet at dette er preparater det ikke brukes ressurser på når det gjelder markedsføring (34). I forbindelse med frigivelse for salg utenom apotek ble det likevel utviklet et nytt fenazonprodukt fra Collett (12). Dette tyder på visse forhåpninger om salg, fordi en slik lansering krever visse ressurser til blant annet søknad om markedsføringstillatelse og produksjon. Salgsstatistikker viser imidlertid at salg fra butikk er beskjedent og at det totale salget av fenazon-koffeinpreparater fortsatt er synkende. Det er dermed ikke noe som tyder på at overforbruk av disse preparatene er et generelt problem i befolkningen. Det er heller ingenting som tyder på at det er mange som

bruker preparatene, og hvis det er noen som misbruker dem, er det ikke snakk om et høyt antall brukere. SLK anslo i 1997 antall daglige brukere til ca 20 000 (30). Dette lave antallet bidrar antakelig til at interessen for preparatene er liten, både hos myndigheter og produsenter. Det er rimelig å anta at dette er produkter som selger seg selv, og dermed representerer en liten, men stabil inntektskilde for produsentene.

4.1 Oppsummering/Konklusjon

Det finnes lite dokumentasjon for fenazon-koffeinpreparater både når det gjelder effekt og sikkerhet. Det kan i tillegg diskuteres om koffein bør inngå i smertestillende midler. Fenazon-koffeinkombinasjonen har en lang tradisjon, men det er ikke sikkert at tradisjon er et godt nok argument for å ha kombinasjonen på markedet. En grundig gjennomgang av litteraturen viser at både fenazon og koffein kan være problematiske stoffer, men at koffein antakelig byr på flest problemer ved daglig bruk. Preparater med fenazon-koffein brukes i liten grad i andre land, og det er betimelig å spørre om de også er overflødige på det norske markedet. At det er en viss etterspørsel er neppe et godt argument for å ha et legemiddel er i salg. Vår gjennomgangen har likevel ikke avdekket holdepunkter for at preparatene er direkte helseskadelige ved bruk i de doser som anbefales. Fenazon alene kan muligens ha en berettiget plass i smertebehandling som alternativ til paracetamol og ibuprofen, men det er lite sannsynlig at det gjøres endringer i sammensetningen av preparatene som er på markedet i dag.

Referanser

1. Granås AG, Lund PS, Apotekunders selvmedisinerer med lette analgetika – en spørreundersøkelse på seks apotek. Institutt for apotekforskning AS (Apoforsk)
2. Delgado, J.N., Remers, W.A., Wilson and Grisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry J.B.Lippincott Company, Washington 1991.
3. Eichelbaum M, Ochs HR, Roberts G, Somogyi A. Pharmacokinetics and Metabolism of Antipyrine (Phenazone) after Intravenous and Oral Administration. Bonn 1982;(5):575-578.
4. Skjelbred P, Løkken P. Phenazone Versus Placebo: Effects on Post-Operative Course European Journal of Clinical Pharmacology 1980;(18):327-331.
5. Göbel H, Heinze A, Niederberger U, Witt T & Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Kiel/ Schleswig-Holstein 2004
6. Quiding H, Oikarinen V, Huitfeldt B, Koskimo M, Leikomaa H, Nyman C. An analgesic study with repeated doses of phenazone, phenazone plus dextropropoxyphene, and paracetamol, using a visual analogue scale. International Journal of Oral Surgery, 1982;(11):304-309.
7. MICROMEDEX® Healthcare Series, Martindale - The Complete Drug Reference: Phenazone, (02.11.2004)
www.thomsonhc.com
8. Næss K. Fenazon. Anafylaktisk sjokk etter peroral tilførsel. Fare for kryssallergi? Tidsskrift for Den norske lægeforening, 1977;97(24):1229
9. Statens legemiddelverk, Preparatomtale (SPC) Fenazon-koffein/ Fenazon-koffein sterke (sist endret 21.08.2000).
www.legemiddelverket.no
10. Statens legemiddelverk, Preparatomtale (SPC) Fanalgin (sist endret 19.06.2003).
www.legemiddelverket.no
11. Statens legemiddelverk, Preparatomtale (SPC) Antineuralgica (sist endret 21.08.2000).
www.legemiddelverket.no
12. Statens legemiddelverk, Preparatomtale (SPC) Fenazon med koffein Collett (sist endret 31.10.2003).
www.legemiddelverket.no
13. Lommelegen, medisinregister. Fenazon (Nycomed Pharma) (05.01.2005).
www.lommelegen.no

14. Verdens helseorganisasjon (WHO). Søk i WHO's bivirkningsdatabase (Phenazone) (29.04.2005).
<https://vigisearch.who-umc.org>
15. Sawynok J, Yaksh L. Caffeine as an analgesic adjuvant: A review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev* 1993;45:43-85
16. Alexander J, Meltzer HM, Koffein Avdeling for miljømedisin. Nasjonalt folkehelseinstitutt (publisert 27.10.2003, hentet ut 05.01.2005).
www.fhi.no
17. Spigset O. Farmakologiske effekter av koffein. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening* 2001;121(26):3080-1
18. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 1984;251(13):1711-1718
19. Salvesen R. Hodepine som bivirkning av analgetika. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 2002;122:1900-2
20. Statens legemiddelkontroll. Behandling av hodepine. Terapiverksted 8.-9. November 1993. *Nytt fra Statens legemiddelkontroll* 1994;17(5)
21. Feinstein AR, Heinemann LAJ, Dalessio D, Fox JM, Goldstein J, Haag G, Ladewig D, O'Brien CP. Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. New Haven/ Conn / La Jolla and San Francisco / Calif / Philadelphia / Pa / Berlin/ Frankfurt/Main/ Elzach-Oberprechtal/ Basel 2000
200;68(5):457-467
22. FASS, Läkemedelsindustrins gemensamma läkemedelsförteckning. Koffazon N, (sist oppdatert 08.08.2003).
www.fass.se
23. Felleskatalogen (nettversjon). Preparatomtale Fenazon-koffein (sist endret 18.03.2004).
www.felleskatalogen.no
24. Felleskatalogen (nettversjon). Preparatomtale Antineuralgica, (sist endret 18.03.2004).
www.felleskatalogen.no
25. Felleskatalogen (nettversjon). Preparatomtale Fanalgin, (sist endret 18.03.2004).
www.felleskatalogen.no
26. Gadeholt G. Kriterier for å gjøre legemidler reseptfrie. *Nytt om legemidler*, 1994;(4)
27. Statens legemiddelverk. Hovudsider, (05.01.2005).
www.legemiddelverket.no
28. Hannisdal KEH. Koffein reseptbelegges. *Nytt fra Statens legemiddelkontroll* nr 5/6- 1995

29. Gadeholt G. Reseptplikt på koffeinholdige kombinasjonsanalgetika. Nytt fra Statens legemiddelkontroll nr. 9- 1995
30. Ulshagen KM, Sakshaug S. Revurdering av sikkerhet/reseptstatus for fenazonholdige analgetika. Statens legemiddelkontroll 1998
31. Harg P/Jacobsen S. Vurdering av kombinasjonspreparater som inneholder koffein (kaffein) og fenazon. Statens legemiddelverk 2001
32. Helsedepartementet. Forskrift om omsetning m.v. av visse reseptfrie legemidler utenom apotek, (05.01.2005).
www.odin.dep.no
33. Bjerke M. Forslag til forskrift om omsetning av visse reseptfrie legemidler utenom apotek 8. april 2003, (05.01.2005).
www.farmaceutene.no
34. Hals E, Produktgruppesjef Weifa. Pers. medd. (21.02.2005)
35. Medarbeider Farmastat. Pers. medd.
36. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Legemiddelforbruket i Norge 1999-2003. Avdeling for legemidler. Oslo, 2004
37. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Stabilt salg av reseptfrie legemidler i 2004, (sist oppdatert 09.03.2005).
www.fhi.no
38. Goddard M, Medicines and healthcare products regulatory agency London SW8 5NQ, Pers. Medd. (14.01.2005)

Vedlegg 1

Fenacetin

Fenacetin ble utviklet i 1887, da behovet for billigere og syntetiske smertestillende legemidler gjorde seg gjeldende. Tidligere var naturlige forbindelser som cinchonabark brukt til å utvinne kinin eller pilebark til å fremstille salisylat mye brukt, men etter som årene gikk ble det etter hvert vanskeligere å få tak i de naturlige råstoffene. Fenacetin hadde som kinin både febernedsettende og smertestillende egenskaper.

I 1893 ble paracetamol kjent for å ha hurtig smertestillende og febernedsettende effekt. Under videre arbeid fant man i 1895 at paracetamol var tilstede i urinen hos pasienter som hadde inntatt fenacetin. I 1889 ble det også kjent at paracetamol var den renale utskilbare metabolitten av acetanilid.

I 1948 kom forskerne Brodie og Axelrod frem til at paracetamol var hovedmetabolitten til både fenacetin og acetanilid. Dette førte til at man trodde den kliniske effekten av fenacetin og acetanilid kom av kroppens hurtige omdannelse av disse forbindelsene til paracetamol, men det skulle vise seg noen år senere at dette ikke stemte. Det viste seg at fenacetin i seg selv hadde tilnærmet de samme egenskapene som paracetamol. Den store forskjellen var at fenacetin måtte gis i veldig store doser på grunn av at så mye av stoffet ble omdannet til paracetamol under første passasjen gjennom leveren (1).

Vanlige dosering var 300 mg til 500 mg daglig for å oppnå smertestillende effekt. Den smertestillende effekten var forbundet med virkningen substansen hadde på signaloverføringen i ryggmargen. I tillegg viste det seg at fenacetin nedsatte hjerteaktiviteten, hvor den virket negativt inotrop. Fenacetin virker også febernedsettende ved å påvirke temperaturreguleringen i hjernen. Substansen ble også brukt i behandling av reumatoid artritt, intercostal neuralgia og ved enkelte former av ataxia.

I 1983 ble fenacetin tatt av markedet på grunn av sin forbindelse til analgesi-indusert nefropati.

Fenacetin og produkter som inneholder fenacetin har vist seg i dyremodeller å være karsinogene. Hos mennesker, viser flere kasus-rapporter en sammenheng mellom bruk av fenacetin og nyrekreft. I en undersøkelse ble fenacetin assosiert med økt risiko for dødelighet på grunn av urologisk eller renale sykdommer, kreft og kardiovaskulære sykdommer (2).

(1) <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwy/paracetamol/pharmwebpic5.html>...20.04.05

(2) <http://en.wikipedia.org/wiki/Phenacetin> 20.04.05

Vedlegg 2

Oppsummering av resultater fra Apoforsk-undersøkelse; fenazon-koffein-brukere.

Hvorfor kjøpte de legemidlet? 45 % kjøpte fenazon-koffein for å lindre en plage, mens ca 20 % kjøpte preparatet for å ha i beredskap. Ellers var det ca 10 % som hadde fått råd av legen, og ca 10 % som ville ha noe i tillegg til smertestillende.

Egenskaper som passer best ved legemidlet. Ca 65 % mente hodepine var den best passende indikasjonen, mens ca 15 % mente migrene passet best. Andre indikasjoner som febernedssettende, mot tannverk, blodfortynnende, mot magesmerter og betennelsesdempende ble bare nevnt i liten grad (under 10 % for hver av indikasjonene).

Tilstanden legemidlet ikke bør brukes. Ved magesår og til barn under 6 år ble nevnt av ca 20 % hver som grunner til ikke å ta legemidlet. Mens mageplager, til barn under 12 år, ved graviditet og under alkoholpåvirkning ble nevnt av 10-15 % hver. Astma og allergi ble i liten grad nevnt som grunn til ikke å ta legemidlet.

Hvor farlig de mener det er å ta dobbelt så mye pr døgn enn det som er anbefalt. Like mange; ca 35 % for hver, mente at det var litt eller ganske farlig å ta mer enn anbefalt av legemidlet. Ca 15 % mente det var veldig farlig, mens 1,5 % mente det ikke var forbundet med fare å ta mer enn anbefalt.

Hvilke bivirkninger forventer du av tablettene? Ca 80 % forventet ikke å få bivirkninger i det hele tatt, mens ca 15 % forventet å kunne få noen bivirkninger. Bare ca 1,5 % forventet mange bivirkninger

Handler du reseptfrie legemidler andre steder. Ca 60 % svarte at de kun handlet denne typen legemidler på apotek, mens ca 40 % bekreftet at de også handlet andre steder.

Vedlegg 3

Data for fenazon

Kjemiske egenskaper

Fenazon består av fargeløse, luktfrie krystaller, eller er et hvitt pulver, og har en svakt bitter smak. Stoffet er lettløselig i vann og alkohol. Den vandige oppløsningen av stoffet har nøytral eller nesten nøytral reaksjon, likevel regnes stoffet som en base på grunn av på grunn av nitrogenets posisjon. PKa for stoffet anslås til 1,6 (1,2).

Farmakokinetikk

Fenazon absorberes fra GI-trakten, og maks plasmakonsentrasjon oppnås etter mellom en og to timer. Stoffet distribueres til de forskjellige kroppsvæskene. Konsentrasjonen i blant annet spytt og brystmelk oppnår tilnærmet samme konsentrasjon som i plasma. Mindre enn 10 % bindes til plasmaproteiner, og halveringstiden er på ca. 12 timer.

Fenazon blir metabolisert i leveren til tre hovedmetabolitter:

- 3-hydroxymethylphenazon
- 4-hydroxyphenazon
- Norfenazon

Fenazon, 3-hydroxymethylphenazon og glucorinerte metabolitter blir utskilt i urinen. En liten del kan skilles ut via gallen (3).

De ulike kildene er uenige om fenazonets metabolisme. SPC-ene mener at kun fem prosent skilles ut uomdannet mens Delgado et al (2) mener at fenazon hovedsaklig skilles ut uomdannet gjennom nyrene.

Undersøkelser viser at fenazon sin halveringstid i røykere var signifikant kortere sammenlignet med ikke-røykere. Røykerne skilte ut betydelig mer 3-hydroxymethylfenazon enn ikke-røykerne, og clearance til denne metabolitten var betydelig høyere hos røykerne enn hos ikke-røykerne. I tillegg, kumulativ renal sekresjon av 4-hydroxyfenazon, norfenazon og 3-hydroxymethylfenazon var i gjennomsnitt høyere hos røykere sammenliknet med ikke-røykere. Man kan dermed si at dannelse av 3-hydroxymethylfenazon blir indusert hos røykere (4).

Kilder:

1. Pharmacopea Nordica bind 2 s. 511 Phenazonum. København, 1963
2. Delgado, J.N., Remers, W.A., *Wilson and Grisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* J.B.Lippincott Company, Washington 1991.
3. Martindale
www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFPUI/JsUCQKsSPG/PRIH/CS/...02.11.04
4. M. Eichelbaum, H. R. Ochs, G. Roberts, A. Somogyi "Pharmacokinetics and Metabolism of Antipyrine (Phenazone) after Intravenous and Oral Administration" Bonn 1982

Vedlegg 4

Studier på effekter av fenazon og koffein

Presentasjon av kliniske forsøk

→ "Phenazone Versus Placebo: Effects on Post-Operative Course." Per Skjelbred og Per Løkken. (Oslo 1980)

Forsøket ble gjort som en dobbelt blindstudie med 24 pasienter som skulle fjerne 2 visdomstenner. De fikk fenazon (1 g x 4 i 2 dager, så 0,5g x 4 de neste 2 dagene) etter den ene operasjonen og placebo etter den andre. Det ble brukt både objektive og subjektive parametere for å vurdere den post-operative effekten.

Resultater: Det viste seg at fenazon gjennomsnittlig reduserte opphovning med 82 % i forhold til placebo. Lokal temperaturøkning ble redusert noe med fenazon, og ga også noe mindre problemer med å åpne munnen. Bruk av fenazon viste noe økt blødningstendens post-operativt. Fenazon viste betydelig smertedempende effekt.

Sammenlignet med resultater fra lignende forsøk med acetylsalisylsyre og paracetamol viste at fenazon muligens er å foretrekke foran acetylsalisylsyre ved denne type operasjoner, mens paracetamol viser bedre effekt.

→ "Pharmacokinetics and Metabolism of Antipyrine (Phenazone) after Intravenous and Oral Administration." M. Eichelbaum, H.R.Ochs, G.Roberts, A. Somogyi. (Bonn-Venusberg 1982)

Forsøket ble gjort med tolv friske og frivillige menn. seks var røykere, mens resten var ikke-røykere. Alle fikk 10 mg / kg fenazon enten intravenøst eller oralt.

Resultater: Absolutt biotilgjengelighet var gjennomsnittlig 97 %. Halveringstiden til fenazon var betydelig korter hos røykerne enn hos ikke-røykerne. Røykerne skilte ut betydelig mer 3-hydroxymethylantipyrin og clearance for denne metabolitten var også betydelig økt hos røykerne → metabolisering av 3-hydroxymethylantipyrin er induert hos røykere.

→ "An analgesic study with repeated doses of phenazone, phenazone plus dextropropoxyphene, and paracetamol, using a visual analogue scale." H. Quiding, V. Oikarinen, B. Huitfeldt, M. Koskimo, H. Leikomaa, C. Nyman. (Södertälje/Helsinki 1981)

Forsøket ble gjort som en randomisert dobbelt blindstudie med pasienter som hadde smerter etter fjerning av nedre visdomstann. 120 pasienter deltok i studien og ble i utgangspunktet delt i tre grupper med like mange med hensyn til hva slags smertestillende de fikk. Fordi en del ikke fullførte (27/120) behandlingen etter de gitte kriteriene ble det noe ulikt antall i gruppene. Tablettene ble tatt ved behov, men med minst to timers mellomrom.

Resultater: Den analgetiske effekten av 500 mg fenazon var sammenlignbar med effekten av 500 mg paracetamol.

→ "Analgesic effects of propyfenazon in comparison to its combination with caffeine."
H.G.Kraetsch, T.Hummel, J.Lötsch, R. Kussat, G.Kobal 1995

Forsøket ble gjort som et placebo-kontrollert, randomisert, dobbel blind-studie. Effekten ble målt via CSSERP (chemo-somatosensory event-related potentials) ved stimulering av neselimhinner. 20 friske, frivillige deltok. Det ble gitt enten 400 mg propyfenazon, 600 mg propyfenazon, 400 mg propyfenazon og 100 mg koffein, 600 mg propyfenazon og 150 mg koffein eller placebo.

Resultater: Kombinasjon med koffein ga i begge kombinasjoner økt effekt. Det ble ikke vist noen forskjell i plasmakonsentrasjon av propyfenazon gitt alene eller i kombinasjon med koffein.

Konklusjon: Den økte smertestillende effekten av propyfenazon sammen med koffein synes å ha sammenheng med at koffein øker propyfenazon sin effekt, eller at koffein har effekt i seg selv.

→ "Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study." H. Göbel, A. Heinze, U. Niederberger, T. Witt & V. Zumbroich

I studiet ble effekten av 1000 mg fenazon sammenliknet med placebo i behandling av akutt migreaneanfall. Forsøket var et randomisert dobbel-blindt, placebokontrollert studie av 208 pasienter.

Hovedmålet ved forsøket var å finne ut antallet pasienter med en smertereduksjon fra moderat til svak eller ingen smerte innen 2 timer etter å ha inntatt smertestillende.

Prosentandelen pasienter som oppfylte hovedmålet var 48 % for fenazon og 27 % for placebo. Fullstendig smertestillende effekt etter to timer ble rapportert til å være 28 % ved behandling med fenazon og 14 % med placebo.

Undersøkelsen viser at behandling med 1000 mg fenazon er godt tolerert og effektivt i behandling av akutte migreaneanfall.

Vedlegg 5

N02BB [Pyrazolones](#)

- N02BB01 [Phenazone](#)
- N02BB02 [Metamizole sodium](#)
- N02BB03 [Aminophenazone](#)
- N02BB04 [Propyphenazone](#)
- N02BB05 [Nifenazone](#)
- N02BB51 Phenazone, combinations excluding psycholeptics
- N02BB52 Metamizole sodium, combinations excluding psycholeptics
- N02BB53 Aminophenazone, combinations excluding psycholeptics
- N02BB54 Propyphenazone, combinations excluding psycholeptics
- N02BB71 Phenazone, combinations with psycholeptics
- N02BB72 Metamizole sodium, combinations with psycholeptics
- N02BB73 Aminophenazone, combinations with psycholeptics
- N02BB74 Propyphenazone, combinations with psycholeptics

[\[edit\]](#)

N02BE [Anilides](#)

- N02BE01 [Paracetamol](#)
- N02BE03 [Phenacetin](#)
- N02BE04 [Bucetin](#)
- N02BE05 [Propacetamol](#)
- N02BE51 Paracetamol, combinations excluding psycholeptics
- N02BE53 Phenacetin, combinations excluding psycholeptics
- N02BE54 Bucetin, combinations excluding psycholeptics
- N02BE71 Paracetamol, combinations with psycholeptics
- N02BE73 Phenacetin, combinations with psycholeptics
- N02BE74 Bucetin, combinations with psycholeptics

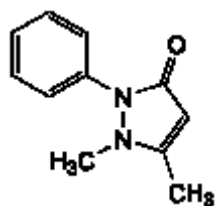
Vedlegg 6

KJEMISKE STRUKTURER:

FENAZON

Phenazonum

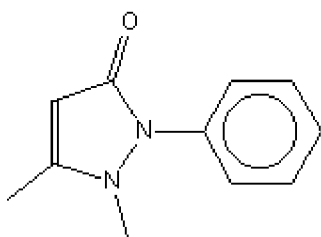
- **Formula:** $C_{11}H_{12}N_2O$
- **Molecular Weight:** 188,2



<http://online.pheur.org/501TER/ep501.dll?f=templates&fn=main-hit-h.htm&2.0>

ANTIPYRIN

- **Formula:** $C_{11}H_{12}N_2O$
- **Molecular Weight:** 188.23
- **CAS Registry Number:** 60-80-0

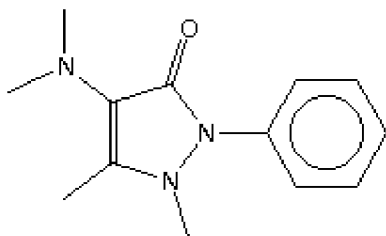


- **Other Names:** 3H-Pyrazol-3-one, 1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-; _-Antipyrine; Analgesine; Anodynin; Anodynine; Antipirin; Antipyrin; Apirelina; Azophen; Azophene; Dimethyloxychinizin; Dimethyloxyquinazine; **Fenazone**; Methozin; Oxydimethylquinazine; Oxydimethylquinizine; Parodyne; Phenazon; **Phenazone**; Phenazone (pharmaceutical); Phenylon; Phenylone; Pyrazophyl; Sedatin; Sedatine; 3-Antipyrine; 1,5-Dimethyl-2-phenyl-3-pyrazolone; 2,3-Dimethyl-1-phenyl-5-pyrazolone; component of Auralgan; Auralgan; Phenazonum; Phenozone; 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolone; 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazole-5-one; 2,3-Dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one; 1,2-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3H-pyrazol-3-one; Fenazon

<http://www.dfmfg.com.tw/member/chemical/cas/60-80-0.htm>

AMINOPYRIN

- **Formula:** C₁₃H₁₇N₃O
- **Molecular Weight:** 231.29
- **CAS Registry Number:** 58-15-1



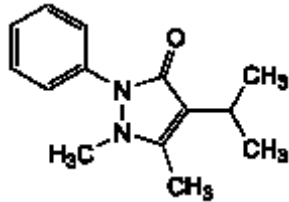
- **Other Names:** 3H-Pyrazol-3-one, 4-(dimethylamino)-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-; **Antipyrene**, 4-(dimethylamino)-; **(Dimethylamino)phenazone**; Amidazophen; Amidazophene; Amidofebrin; Amidofen; Amidophen; Amidophenazone; Amidopyrazoline; Amidopyrin; Amidopyrine; Aminophenazon; Aminophenazone; Aminopyrin; Anafebrina; Brufaneuxol; Dereuma; Dimapyrin; Dimethylamino-analgesine; Dimethylaminoantipyrene; Dimethylaminoazophene; Dimethylaminophenyldimethylpyrazolone; Dipirin; Dipyrin; Dipyrine; Febrinina; Febron; Itamidone; Novamidon; Piramidon; Piridol; Piromidina; Polinalin; Pyradone; Pyramidon; Pyramidone; 4-(Dimethylamino)antipyrene; 4-(Dimethylamino)phenazone; 1,5-Dimethyl-2-phenyl-4-dimethylamino-3-pyrazolone; Amidazofen; Eufibron; Hyparon; Mamallet-A; Pirazon; 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-(dimethylamino)-5-pyrazolone; 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylaminopyrazol-5-one; 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylaminopyrazolone-5; 1,5-Dimethyl-4-dimethylamino-2-phenyl-3-pyrazolone; 2,3-Dimethyl-4-dimethylamino-1-phenyl-5-pyrazolone; 3-keto-1,5-Dimethyl-4-dimethylamino-2-phenyl-2,3-dihydropyrazole; 3-Pyrazolin-5-one, 4-(dimethylamino)-2,3-dimethyl-1-phenyl-; 4-Dimethylamino-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolone; 4-Dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one; 4-Dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-5-pyrazolone; Aminofenazone; DAP; Dimethylaminophenazon; Dimethylaminophenyldimethylpyrazolin; Netsusarin; Dimethylaminophenyldimethylpyrazone; 4-(Dimethylamino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=Aminopyrine&Units=SI>

PROPYFENAZON

Propyphenazonum

- **Formula:** $C_{14}H_{18}N_2O$
- **Molecular Weight:** 230,3

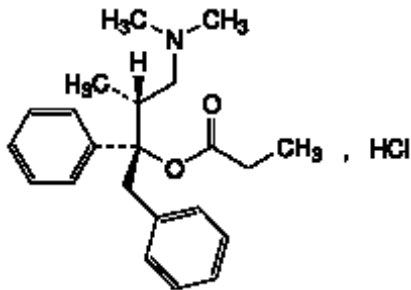


<http://online.pheur.org/501TER/ep501.dll?f=templates&fn=main-hit-h.htm&2.0>

DEKSTROPROPOKSYFEN HYDROKLORID

Dextropropoxypheni hydrochloridum

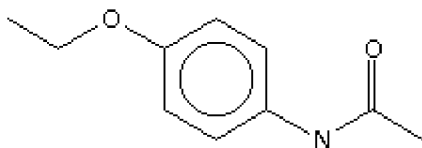
- **Formula:** $C_{22}H_{30}ClNO_2$
- **Molecular Weight:** 375,9



<http://online.pheur.org/501TER/ep501.dll?f=templates&fn=main-h.htm&2.0>

ACETAMID, N-(4-ethoxyphenyl)-

- **Formula:** C₁₀H₁₃NO₂
- **Molecular Weight:** 179.22
- **CAS Registry Number:** 62-44-2

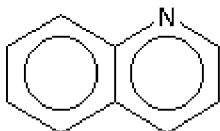


- **Other Names:** Phenacetin; p-Acetophenetidine; p-Ethoxyacetanilide; Acetophenetidin; Acetophenetidine; Acetophenetin; Fenidina; Fenina; Kalmin; N-Acetyl-p-phenetidine; Pertonal; Phenacetine; Phenazetin; Phenedina; Phenidin; Phenin; 4-Ethoxyacetanilide; 4'-Ethoxyacetanilide; Phenacitin; component of A.S.A. and Codeine compound; component of A.S.A. compound; component of Ansemco 2; component of Butigetic; component of P-A-C compound; component of Percodan; component of Phensal; p-Acetophenetide; p-Acetophenetidine; p-Acetphenetidin; p-Phenetidine, N-acetyl-; Acet-p-phenalide; Acet-p-phenetidin; Acetanilide, 4'-ethoxy-; Aceto-4-phenetidine; N-(4-Ethoxyphenyl)acetamide; Phenacet; Pyraphen; 1-Acetamido-4-ethoxybenzene; Aceto-para-phenalide; Aceto-para-phenetidine; para-Acetophenetidine; Acetphenetidin; Acetylphenetidin; Achrocidin; Anapac; APC; ASA COMPOUND; Bromo seltzer; Buff-A-comp; Citra-fort; Clistanol; Codempiral; Commotional; Contradol; Contradoleur; Coricidin; Coriforte; Coryban-D; Daprisal; Darvon compound; Dasikon; Dasin; Dasin ch; Dolostop; Dolviran; Edrisal; Empiral; Empirin compound; Emprazil; Emprazil-C; Epragen; p-Ethoxyanilid kyseliny octove; N-para-Ethoxyphenylacetamide; Fenacetin; Fenacetina; Fenia; Fiorinal; Fortacyl; Gelonida; Gewodin; Helvagit; Hjorton'S powder; Hocophen; Kafa; Malex; Melabon; Melaforte; Norgesic; Pamprin; Paracetophenetidin; Paramette; Paratodol; Percobarb; para-Phenacetin; Phenacetinum; Phenacon; Phenaphen; Phenaphen plus; Phenazetina; Phenodyne; Pyrroxate; Quadronal; Rcra waste number U187; Reformin; Robaxisal-ph; Salgydal; Sanalgine; Saridon; Seranex; Sinedal; Sinubid; Sinutab; Sinutab ii; Soma; Stellacyl; Super anahist; Supralgin; Synalgos-dc; Synalogos; Tacol; Terracydin; Tetracydin; Thephorin A-C; Treupel; Veganine; Viden; Wigraine; Xaril; Zactirin compound; component of Apc tablets; p-Acetophenetitide; Para-acetphenetidin; Acetanilide, p-ethoxy-; 4-Ethoxy-acetanilid

<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=Phenacetin&Units=SI>

KINOLIN

- **Formula:** C₉H₇N
- **Molecular Weight:** 129.16
- **CAS Registry Number:** 91-22-5

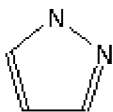


- **Other Names:** B 500; Benzopyridine; Benzo[b]Pyridine; Leucol; Leukol; Quinolin; 1-Azanaphthalene; 1-Benzazine; 1-Benzine; Chinoline; Chinoleine; Chinolin; Leucoline; USAF ek-218; UN 2656

<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=quinolin&Units=SI>

1H-PYRAZOL

- **Formula:** C₃H₄N₂
- **Molecular Weight:** 68.08
- **CAS Registry Number:** 288-13-1

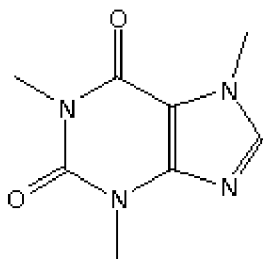


- **Other Names:** Pyrazole; 1,2-Diazole

<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=pyrazole&Units=SI>

KOFFEIN

- **Formula:** C₈H₁₀N₄O₂
- **Molecular Weight:** 194.19
- **CAS Registry Number:** 58-08-2

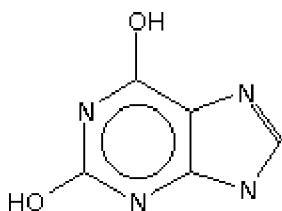


- **Other Names:** 1H-Purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-; Alert-Pep; Cafeina; Caffein; Caffeine; Cafipel; Coffeine; Guaranine; **Koffein**; Mateina; Methyltheobromine; No-Doz; Refresh'n; Stim; Thein; Theine; 1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxopurine; 1,3,7-Trimethylxanthine; component of A.S.A. and Codeine Compound; component of A.S.A. Compound; component of Ansemco 2; component of Cafergot; component of Dilone; component of Midol; component of P-A-C Compound; component of Percobarb; component of Percodan; component of Phensal; Cafamil; Cafecon; Caffeine, synthetic; Eldiatric C; Nix Nap; Nodaca; NCI-C02733; Theobromine, 1-methyl-; Theophylline, 7-methyl; **Xanthine, 1,3,7-trimethyl**; 3,7-Dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purine-2,6-dione; Coffein; Kofein; Organex; Monomethyl derivative of Theophylline; 3,7-Dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purin-2,6-dion (caffein); 1,3,7-Trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=caffeine&Units=SI>

XANTIN

- **Formula:** C₅H₄N₄O₂
- **Molecular Weight:** 152.11
- **CAS Registry Number:** 69-89-6



- **Other Names:** 1H-Purine-2,6-dione, 3,7-dihydro-; Isoxanthine; Pseudoxanthine; Purine-2,6(1H,3H)-dione; Xan; Xanthic oxide; Xanthin; 1H-Purine-2,6-diol; 2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurine; 2,6-Dioxopurine; 9H-Purine-2,6(1H,3H)-dione; 3,7-Dihydro-1H-purine-2,6-dione; 2,6-Dihydroxypurine; Purine-2,6-diol; 9H-Purine-2,6-diol; 2,6(1,3)-Purinedion; USAF CB-17; Dioxopurine

<http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?Name=Xanthine&Units=SI>

