



Bivirkningsrapport 2012

Seksjon for legemiddelovervåking

Innhold

Innledning.....	4
Det nasjonale spontanrapporteringssystemet i 2012.....	4
Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling.....	5
Bivirkningsforløp.....	7
Meldinger med dødelig utgang i 2012.....	7
Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe).....	8
Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe).....	9
Fordeling på melderkategori og helseregion.....	10
Vaksinebivirkninger.....	12
Meldte bivirkninger av vaksine mot humant papillomavirus.....	12
Meldte bivirkninger etter vaksinasjon mot smittsom hjernehinnebetennelse.....	12
Meldte bivirkninger av vaksine mot pandemisk influensa.....	12
Pandemivaksinasjon økte ikke risikoen for dødfødsel.....	13
Legemidler under særlig overvåking i 2012.....	14
Nye blodfortynnende legemidler og risiko for alvorlige bivirkninger.....	14
Biologiske midler på overvåkingslisten.....	14
Natalizumab og progressiv multifokal leukoencefalopati.....	16
Nilotinib og akselererende åreforkalkning.....	16
Canakinumab og makrofagaktiveringssyndrom.....	16
Overvåking hjertefrekvens ved oppstart av fingolimod.....	17
Bisfosfonater og muskel- og skjelettivirkninger.....	17
Kosttilskudd og naturlegemidler/plantebaserte legemidler.....	17
Dødsfall etter inntak av reisesyketabletter og alkohol.....	18
Barn og bivirkninger.....	18
Benzokain og utvikling av methemoglobinemi.....	18
Bivirkninger av biologiske midler brukt til barn.....	19
Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2012.....	19
Ny kunnskap om frekvens eller alvorlighetsgrad.....	19
Alvorlig, men kjent bivirkning av relativt nytt legemiddel: Psykiatriske bivirkninger ved bruk av alitretinoin.....	19
Tidligere ukjente bivirkninger og interaksjoner.....	20
Ufrivillige muskelbevegelser ved bruk av mirtazapin.....	20
Legemiddelinteraksjoner.....	20

Kalsitonin og risiko for kreft – tilbaketrekking av kalsitonin nesenspray.....	21
Legemiddelmisbruk og avhengighet	21
Misbruk av buprenorfin.....	21
Legemidler som overvåkes spesielt med hensyn på misbruk, avhengighet eller seponeringsvansker.....	21
Misbruk av metylfenidat	22
Tilfeller å lære av.....	22
Digitalispreparater – flere bivirkningsmeldinger etter bytte av behandling.....	22
Legemiddelbruk under svangerskap og amming	23
Tilbaketrekking fra markedet	23
Migrenemedisinen Anervan trukket tilbake	23
Oppdatering av preparatomtaler – felles europeiske anbefalinger.....	24
Enkelte legemidler mot depresjon og redusert sædkvalitet.....	24
Topiramid kan gi økt risiko for misdannelser og lav fødselsvekt	24
Nyfødte kan få reaksjoner etter fødsel når mor behandles med antipsykotika i siste del av svangerskapet.....	24
Legemidler med høy risiko for alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksik epidermal nekrolyse (TEN)	24
Genetiske trekk kan gi ulik bivirkningsprofil	24
Kolesterolsenkende legemidler kan gi økt blodsukker	25
Feilaktig daglig inntak av metotreksat	25
Protonpumpehemmere kan gi alvorlig lavt magnesiumnivå og brudd.....	25
Kvinner og eldre er mer utsatt for forstyrrelse av hjerterytme ved behandling med fluorokinoloner.....	26
Tramadol kan gi økt risiko for kramper og serotonergt syndrom.....	26
Utredning av elektronisk bivirkningsmelding for helsepersonell.....	26
Oppsummering.....	27
Kontaktpersoner.....	28
Referanser	29

Innledning

I 2012 ble det mottatt om lag 10 % flere bivirkningsmeldinger enn året før, men noe færre enn de to årene før dette. Totalt 2764 bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelprodusenter vitner om et stadig velfungerende spontanrapporteringsystem i Norge. I 2009 og 2010 var bivirkningsrapporteringen særlig høy, hovedsakelig på grunn av meldinger knyttet til pandemivaksinen. Det var forventet at bivirkningsantallet ville synke etter disse to spesielle årene, så det er gledelig at man igjen er på et nivå som bare ligger ca. 5 % under toppårene. I 2012 er det særlig bivirkningsmeldinger fra pasienter som bidrar til økningen i antallet meldinger. Andelen meldinger mottatt direkte fra pasienter ligger uendret på om lag 6,5 %. Den største endringen er at nær 15 % av meldingene kommer fra pasienter som har meldt via legemiddelprodusentene. Denne økningen har sin bakgrunn i endrede krav til rapportering av bivirkningsmeldinger fra legemiddelindustrien, gjeldende fra juli 2012 [1, 2]. Det er en liten nedgang i andelen meldinger fra leger på i underkant av 5 %, og ytterligere fall i antallet meldinger fra farmasøyter. Andelen meldinger fra annet helsepersonell (primært helsesøstre) er relativt stabil. Helsepersonell, som sitter på den beste medisinske forståelsen av pasientens legemiddelbruk og helsetilstand, er nærmest til å melde bivirkninger. En høy meldefrekvens og oppmerksomhet rundt bivirkninger hos alle grupper helsepersonell er nødvendig for å sikre at viktig sikkerhetsinformasjon om legemidler fanges opp. Dette er avgjørende for det bivirkningsarbeidet som Statens legemiddelverk og bivirkningssentrene driver, og vil på sikt bidra til sikrere og riktigere legemiddelbruk. En stadig økende grad av bivirkningsmeldinger fra pasienter bidrar til å supplere bildet, og kan gi informasjon om andre typer legemiddelrelaterte problemer enn det som fremkommer i meldinger fra helsepersonell. Det er økende oppmerksomhet internasjonalt på bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende.

Bivirkningsrapporten for 2012 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem bivirkningssentrene. De fire regionale legemiddelinformasjonssentrene, RELIS, er bivirkningssentre i sine helseregioner, og Nasjonalt folkehelseinstituttets avdeling for vaksiner fungerer som nasjonalt senter for vaksinebivirkninger.

Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2012

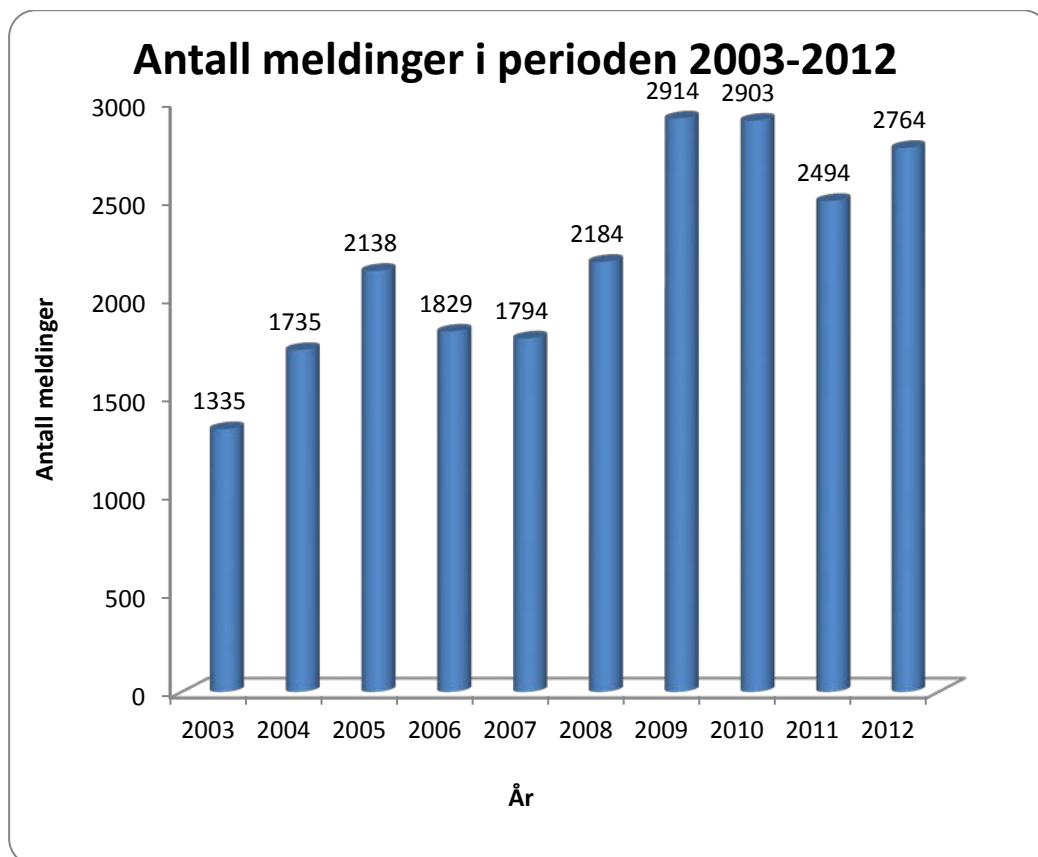
I den nasjonale bivirkningsdatabasen samles bivirkningsmeldinger fra helsepersonell (spontanrapporter). Meldingene registreres ved RELIS, som samtidig vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melder. Folkehelseinstituttet har siden 2008 hatt en landsdekkende funksjon med å registrere bivirkninger av vaksiner i den nasjonale bivirkningsdatabasen. Bortsett fra ved pandemivaksinene, gir Folkehelseinstituttet individuell veiledning og tilbakemelding på meldinger vedrørende vaksiner. Fra våren 2010 har man også mottatt elektroniske bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter og pårørende. Disse meldingene saksbehandles av Legemiddelverket, men det gis ikke individuell tilbakemelding til pasienter som melder bivirkninger. Den nasjonale bivirkningsdatabasen inneholder også meldinger om alvorlige bivirkninger som helsepersonell eller pasienter i Norge har meldt direkte til legemiddelprodusentene.

Bivirkningsdatabasen er lokalisert ved Legemiddelverket, som har det overordnede ansvaret for legemiddelovervåkingen i Norge. Herfra videreformidles norske bivirkningsdata til internasjonale bivirkningsdatabaser hos Verdens helseorganisasjon (WHO) og Det europeiske legemiddelkontoret (EMA).

I tolkningen av tallene i denne årsrapporten er det viktig å være klar over at spontanrapporteringssystemet ikke har til hensikt å registrere *alle* bivirkninger som oppstår [3]. Det er de nye og uventede samt de alvorlige bivirkningene som tilfører ny kunnskap - og dermed er meldepliktige. Bivirkninger skal meldes ved mistanke om sammenheng mellom legemiddelbruk og hendelse, og meldte bivirkninger innebærer dermed ikke bevis for årsakssammenheng. Siden man ikke mottar meldinger om alle bivirkninger som faktisk forekommer, vil tallene heller ikke reflektere den faktiske frekvensen av en bivirkning. Tallene kan ikke benyttes til å sammenligne bivirkningsprofilen til legemidler, fordi rapporteringsfrekvensen påvirkes av en rekke ytre forhold.

Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling

Det ble registrert totalt 2764 bivirkningsmeldinger i 2012, en økning på nær 11 % fra 2011 (Figur 1). I 2011 gikk meldingsantallet noe ned etter to «rekordår», 2009 og 2010, som hovedsakelig hadde sin bakgrunn i et stort antall meldinger knyttet til pandemivaksinering. Fortsatt bidrar bivirkninger av pandemivaksinene betydelig (6,8 %), mens øvrige vaksinemeldinger stadig utgjør en vesentlig andel (20 %). Endringer i europeisk lovverk for legemiddelovervåking er trolig den viktigste årsaken til økningen i antallet meldinger i 2012. Lovverket setter nye krav til legemiddelindustriens rapportering av bivirkningsmeldinger til myndighetene, og den største økningen er i nettopp meldinger fra legemiddelindustrien.



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2003-2012

Fordelingen mellom alvorlige (Ramme 1), inkludert dødelige, og lite alvorlige meldinger de siste ti årene er vist i

Tabell 1. Leger og tannleger har meldeplikt for uventede og visse alvorlige bivirkninger. Dette gjenspeiles i at godt over halvparten (61 %) av meldingene er alvorlige. Når det gjelder bivirkninger av ulike vaksiner (totalt 746 meldinger), er andelen alvorlige lavere (32 %). I overkant av 5,2 % av de meldte bivirkningstilfellene i 2012 hadde dødelig utgang.

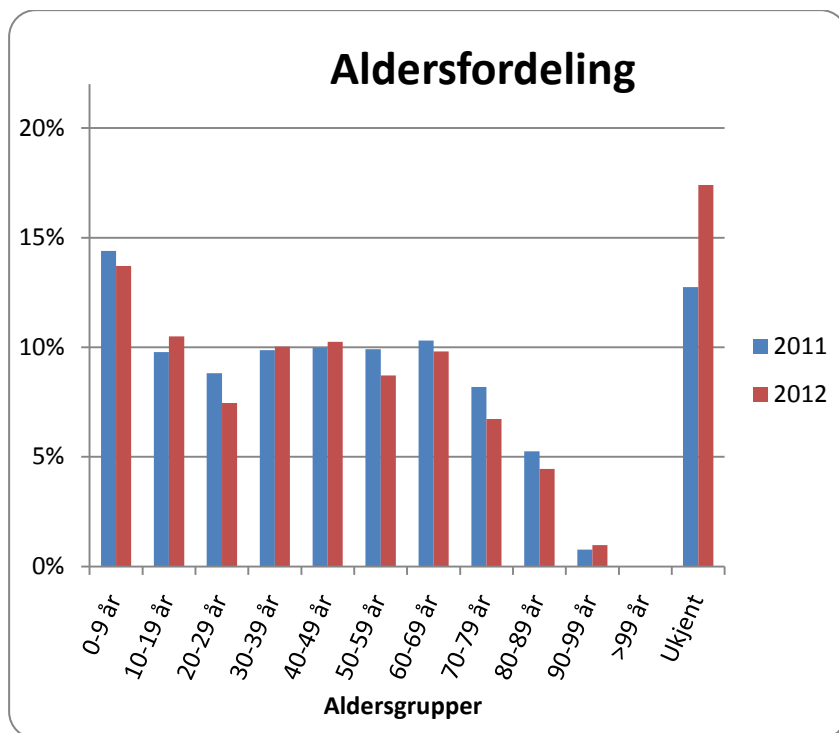
Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

En bivirkning som er dødelig, livstruende, som krever eller forlenger en sykehusinnleggelse, som medfører vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet, eller er en medfødt anomali/fødselsdefekt.

Tabell 1: Fordeling mellom lite alvorlige og alvorlige meldinger 2003-2012

	Antall meldinger		%	
	Totalt	Med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige	Lite alvorlige
2012	2764	145	61	39
2011	2494	144	57	43
2010	2903	127	51	49
2009	2914	127	46	54
2008	2184	123	46	54
2007	1794	113	61	39
2006	1829	136	56	44
2005	2138	134	53	47
2004	1735	134	56	44
2003	1335	123	64	36

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler til en viss grad legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. I de yngre aldersgruppene er legemiddelforbruket i stor grad knyttet til vaksiner. Det meldes flest bivirkninger i aldersgruppene 0-9 år og 10-19 år, noe som i stor grad har sammenheng med en velfungerende rapportering av bivirkninger i barnevaksinasjonsprogrammet. Utenom barne- og ungdomsgruppen, er det i aldersgruppen 40-49 år det meldes flest bivirkningstilfeller, tett fulgt av gruppene fra 30-39 år og 60-69 år. Det er noe høyere andel blant yngre voksne enn tidligere. Dette synes langt på vei å ha sammenheng med en aktiv rapportering fra pasientene selv i denne aldersgruppen. Det er en høy, og økende, andel meldinger med ukjent alder, noe som reduserer kvaliteten på meldingene. Kjønnfordelingen er nær stabil fra år til år, i 2012 var den 60 % kvinner og 38 % menn (2 % ukjent).



Figur 2: Aldersfordeling blant pasientene

Bivirkningsforløp

Bivirkningenes forløp er vist i Tabell 2. Bivirkninger meldes ofte på et tidlig tidspunkt, før det endelige utfallet er kjent. Likevel var majoriteten av pasientene (51 %) fullstendig restituert eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

Tabell 2: Forløp/sluttresultat av hver bivirkning

	2012		2011	
	Antall	%	Antall	%
Restituert	3049	36	2916	43
I bedring	1248	15	995	15
Restituert med ettervirkning	73	1	94	1
Dødelig utgang	243	3	286	4
Ikke restituert ved meldetidspunkt	1357	16	950	14
Ukjent	2533	30	1591	23
Sum	8503*	100	6832*	100

* Antall bivirkningsdiagnoser. En bivirkningsmelding kan inneholde flere diagnoser.

Meldinger med dødelig utgang i 2012

Det ble mottatt 145 meldinger med dødelig utgang i 2012 (Tabell 1). Andelen dødelige tilfeller er under 5,25 %, som er noe lavere enn det foregående året. I motsetning til tidligere år er det nå legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (32 %). Dødsfallene er knyttet til bruk av mange ulike legemidler innen denne ATC-gruppen (som smertestillende, midler mot psykose, depresjon, Parkinsons sykdom og epilepsi), inkludert

kombinasjoner av ulike midler i gruppen. Dødsfall omtalt i to publiserte artikler utgjør over halvparten av de meldte tilfellene [4, 5]. Antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B) følger deretter, og mistenkes å være forbundet med 26 % av dødsfallene. Her er det dødsfall knyttet til behandling med det viktige, blodfortynnende legemidlet warfarin som står for hoveddelen. Gruppen som var størst i 2011, kreftmidler og midler som påvirker immunsystemet, er nå tredje størst (21 %).

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Antiinfektiva, inkludert vaksiner (ATC-gruppe J) utgjorde også i 2012 den klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (Tabell 3), noe den har gjort siden samarbeidet med Folkehelseinstituttet om vaksinebivirkninger startet i 2008. Bakgrunnen for at denne gruppen er så stor, er det høye antallet meldinger knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet og pandemivaksineringen. Samtidig har ATC-gruppe J den laveste andelen alvorlige bivirkninger (38 %). Legemidler til behandling av sykdommer og tilstander i nervesystemet (ATC-gruppe N) samt kreftmidler og legemidler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L), følger deretter som de hyppigst mistenkte legemiddelgruppene. Det er også i kreftbehandling (ATC-gruppene H og L) at vi finner den høyeste andelen alvorlige bivirkninger (85 og 87 %), samt ved antiparasitære legemidler og insekticider, der det er et lite antall meldinger hvorav alle er alvorlige.

Tabell 3: Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper

ATC-gruppe	2012		2011	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	848	31	773	31
N – Nervesystemet	539	20	449	18
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	372	14	352	14
G – Urogenitalsystem og kjønnshormoner	358	13	296	12
C – Hjerte og kretsløp	189	7	196	8
B – Blod og bloddannende organer	166	6	164	7
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	143	5	150	6
M – Muskler og skjelett	136	5	121	5
R – Respirasjonsorganer	106	4	97	4
V – Varia	77	3	78	3
D – Dermatologiske midler	69	3	80	3
S – Sanseorganer	59	2	52	2
H – Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønnshormoner og insulin	40	1	65	3
Naturmidler og diverse annet	21	1	30	1
P – Antiparasitære midler, insekticider og insektmidler	4	0	9	0,5
Sum	3127*		2912*	

*Hver melding kan ha flere mistenkte legemidler. Summen er derfor høyere enn antall meldinger.

Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe)

Fordelingen av bivirkninger etter organsystem (Tabell 4) viser at de hyppigst rapporterte bivirkningene var av generell art, som uvelhet, smerter, feber og tretthet, samt lokalreaksjoner på injeksjonssted. Dette har i relativt stor grad sammenheng med et stort antall meldte generelle reaksjoner etter vaksinerings (25 % av tilfellene). For øvrig er reaksjoner som er lett gjenkjennelige hyppig rapportert. Dette omfatter alt fra lettere reaksjoner, slik som hodepine, svimmelhet og kvalme, til alvorlige hendelser som hjerneblødning og magesår. Til tross for variasjoner i meldingsgrunnlaget, er de åtte organklassene der det rapporteres flest bivirkninger stabile.

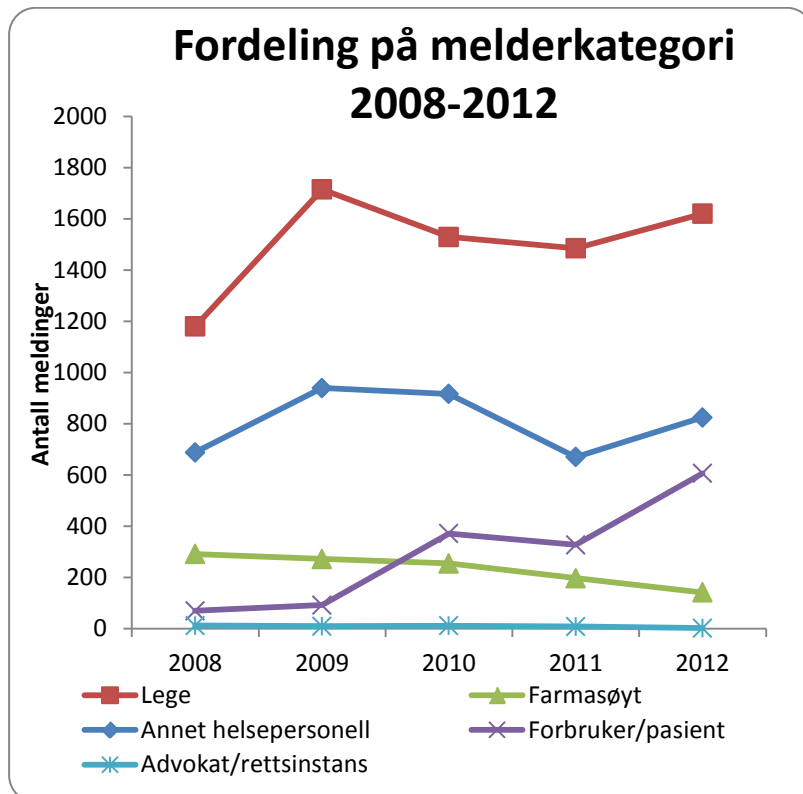
Tabell 4: Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer

Organsystem	2012		2011	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	1934	23	1474	22
Nevrologiske sykdommer	1275	15	993	15
Mage-tarmsykdommer	740	9	700	10
Hud- og underhudssykdommer	681	8	653	10
Psykiatriske lidelser	599	7	475	7
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	428	5	299	4
Skader og forgiftninger	377	4	215	3
Sykdommer i luftveiene	343	4	321	5
Undersøkelser	309	4	262	4
Infeksjoner og parasittære sykdommer	277	3	207	3
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	263	3	166	2
Hjertesykdommer	186	2	160	2
Øyesykdommer	175	2	116	2
Karsykdommer	158	2	159	2
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	131	2	109	2
Forstyrrelser i immunsystemet	124	1	107	2
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	117	1	108	2
Sykdommer i nyre og urinveier	80	1	69	1
Sykdommer i øre og labyrint	72	1	42	1
Godartede og ondartede svulster	65	1	57	1
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	46	1	56	1
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	39	0	6	0
Sykdommer i lever og galleveier	33	0	44	1
Sosiale forhold	21	0	9	0
Kirurgiske og medisinske metoder	18	0	13	0
Endokrine sykdommer	12	0	12	0
Sum	8503*		6832*	

*Antallet bivirkninger er høyere enn antallet bivirkningsmeldinger fordi en rekke meldinger omfatter bivirkninger fra flere organsystemklasser.

Fordeling på melderkategori og helseregion

Det faktiske antallet meldinger fordelt på hvilken kategori helsepersonell som melder, øker for både leger og annet helsepersonell (hovedsakelig helsesøstre) etter to år med nedgang (Figur 3). Antallet meldinger fra farmasøyter fortsetter å synke. Etter en liten nedgang i 2011, er det i 2012 en stigning i antallet meldinger direkte fra pasienter. Dette, sammen med en markant økning i pasientmeldinger fra legemiddelindustrien, resulterer i en økning i andelen pasientmeldinger på nær 7 % fra 2011. *Andelen* meldinger fra leger går ned med 4,6 % fra 2011, og for farmasøyter synker andelen med nær 3 % (Tabell 5).



Figur 3: Fordeling på melderkategori

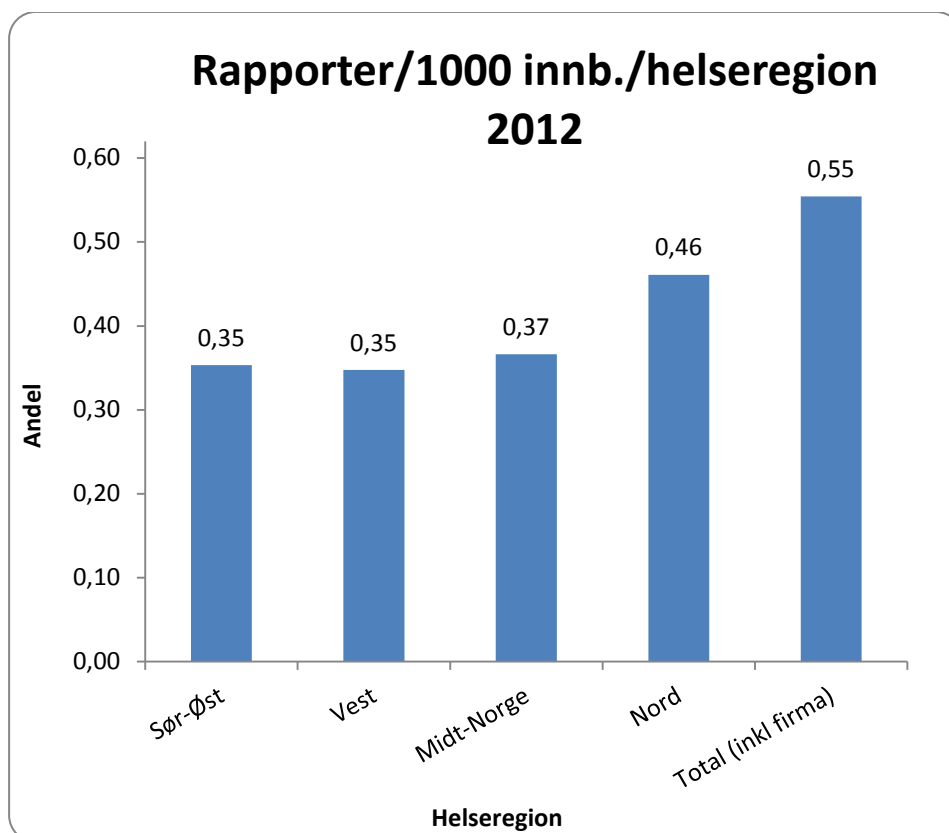
En nedgang i andelen meldinger fra leger og farmasøyter er en utvikling Legemiddelverket og bivirkningssentrene er opptatt av å snu, fordi disse meldingene ofte er de medisinsk mest komplette, og dermed viktige i arbeidet for tryggere legemiddelbruk. En ny økning i gruppen "annet helsepersonell", som inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre med flere, er positiv fordi den tidligere toppen av rapportering i denne gruppen var knyttet til pandemivaksinen i 2009 og 2010. Vaksinemeldinger mottas i høy grad fra helsesøstre. Legemiddelprodusentene mottar et lavt, men rimelig stabilt antall meldinger fra advokater/forsikringsordninger. Når disse meldingene er bekreftet av helsepersonell, registreres de i den nasjonale bivirkningsdatabasen.

Tabell 5: Fordeling på melderkategori (andel i %)

	Lege	Farmasøyt	Annet helsepersonell	Forbruker	Advokat
2012	50,7	4,4	25,8	19,0	0,1
2011	55,3	7,3	24,9	12,2*	0,3

* 6,5 % av meldingene er mottatt direkte fra pasientene via elektronisk meldeordning, de resterende er mottatt via legemiddelprodusentene.

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i Figur 4. Rapporteringsfrekvensen er over 0,35 meldinger per 1000 innbyggere i alle helseregioner. Et velfungerende spontanrapporteringssystem bør ha en meldefrekvens på minst 0,3 – 0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år, og det er gledelig å se at alle helseregionene i 2012 ligger innenfor dette området. Det er imidlertid en nedgang i alle helseregioner sammenlignet med året før, en utvikling det er ønskelig å snu. Landsgjennomsnittet (som inkluderer meldinger fra legemiddelprodusentene) var i 2012 0,55 per 1000 innbyggere mot 0,50 året før. Dette vitner om et spontanrapporteringssystem som fungerer godt, men som stadig krever innsats for å holde meldefrekvensen høy og stabil i alle meldergrupper, da økningen primært er i meldinger fra pasienter. Videre er det viktig å stimulere til bivirkningsrapportering særlig i de helseregionene der meldefrekvensen er lavest, og fortsatt informere om hvilke bivirkningsmeldinger som er de viktigste og hvilken nytteverdi meldingene har [3]. Erfaring tilsier at kontinuerlig fokus på bivirkninger og bivirkningsrapportering blant helsepersonell, både lokalt og nasjonalt, er nødvendig for å opprettholde en høy meldefrekvens.



Figur 4: Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene.

Vaksinebivirkninger

Meldte bivirkninger av vaksine mot humant papillomavirus

Vaksine mot humant papillomavirus, HPV, ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter på 7. klassetrinn fra og med skoleåret 2009/2010. Vaksinen beskytter mot HPV-infeksjon, som er en forutsetning for utvikling av livmorhalskreft. I Norge benyttes HPV-vaksinen Gardasil, som gis i tre doser i løpet av 6-12 måneder

Etter innføringen av vaksine mot HPV i barnevaksinasjonsprogrammet høsten 2009 er det i følge tall fra det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK, gitt i underkant av 245 000 doser vaksiner til mer enn 93 000 jenter. I samme periode er det meldt inn totalt 413 mistenkte bivirkninger i forbindelse med HPV-vaksinasjon, hvorav 97 ble mottatt i 2012. Flertallet (94 %) av de mistenkte bivirkningene betegnes som lite alvorlige.

De vanligste bivirkningene av HPV-vaksinen i 2012 var kortvarig ubehag i forbindelse med vaksinasjonen. Det rapporteres om hevelse og ømhet i armen der vaksinen er satt, feber, hodepine, kvalme, oppkast, diaré og magesmerter. De seks mistenkte bivirkningene som ble klassifisert som alvorlige gjaldt ulike nevrologiske symptomer, samt sykehusinnleggelse på grunn av magesmerter og influensalignende symptomer.

De meldte bivirkningene er som forventet, og gir ingen grunn til å endre på gjeldende anbefalinger om bruk av vaksinen [6].

Meldte bivirkninger etter vaksinasjon mot smittsom hjernehinnebetennelse

Høsten 2011 gikk Folkehelseinstituttet ut med anbefaling om at ungdom som skulle delta aktivt i russefeiring våren 2012 burde vurdere å vaksinere seg mot smittsom hjernehinnebetennelse (meningokokk A-, C-, W- og Y-konjugatvaksine). Høsten 2012 ble anbefalingen gjentatt og utvidet til å gjelde alle ungdommer i alderen 17-19 år [7]. Selv om vaksinen ikke dekker alle typer smittsom hjernehinnebetennelse, kan den redusere antall sykdomstilfeller hos ungdom. I 2011 ble det bare meldt inn én mistenkt, lite alvorlig bivirkning på denne vaksinen. I 2012 mottok Folkehelseinstituttet 22 meldinger om mistenkte bivirkninger etter vaksinen. De fleste meldingene dreide seg om forbigående ubehag som lokalreaksjon på stikkstedet, generell uvelhet, feber, hodepine, kvalme og svimmelhet. Denne typen bivirkninger er forventet hos en liten andel av de vaksinerte og er beskrevet i preparatomtalen. Fire av de 22 meldingene ble klassifisert som alvorlige. Disse meldingene gjaldt sykehusinnleggelse på grunn av nevrologiske symptomer, hjerteposebetennelse og sannsynlig vasovagal reaksjon. De meldte bivirkningene gir ingen grunn til å endre gjeldende anbefalinger.

Meldte bivirkninger av vaksine mot pandemisk influensa

I løpet av noen måneder høsten og vinteren 2009/2010 ble omlag 2,2 millioner nordmenn vaksinert mot pandemisk influensa A (H1N1) med vaksinen Pandemrix. Dette er den hittil største massevaksinasjonen i Norge. Mistenkte bivirkninger etter pandemivaksinasjon er nøye fulgt opp, både nasjonalt og internasjonalt. Per 31. januar 2013 er det kommet inn totalt 1456 meldinger om mistenkte bivirkninger av Pandemrix i Norge. Dette omfatter både meldinger sendt fra helsepersonell til Folkehelseinstituttet, meldinger registrert i databasen av vaksineprodusenten og meldinger som er rapportert inn direkte fra pasientene selv. Av disse meldingene er 553 (38 %)

klassifisert som alvorlige. Vaksinasjon med Pandemrix i Norge ble avsluttet i mars 2010, men fortsatt kommer det inn nye meldinger om mistenkte bivirkninger. I 2012 ble det mottatt totalt 186 meldinger om mistenkte bivirkninger av Pandemrix, hvorav 161 ble klassifisert som alvorlige. Mange av meldingene gjelder pasienter med ulike langvarige, kroniske plager. Helsepersonell meldte 96 av disse, mens 73 ble registrert av vaksineprodusenten og 17 av meldingene ble meldt inn av pasienter.

Det er etter hvert mange undersøkelser som antyder en sammenheng mellom vaksinasjon med Pandemrix og utvikling av narkolepsi hos barn og ungdom. Om lag 570 000 barn ble vaksinert i Norge. Det er per 20. mars 2013 meldt 72 tilfeller av narkolepsi og/eller katapleksi hos vaksinerte barn i alderen 2-18 år. Folkehelseinstituttet har i tillegg fått melding om 20 tilfeller av narkolepsi og/eller katapleksi hos voksne etter pandemivaksinasjon.

Studier om narkolepsi pågår nå i alle land som har sett en overhyppighet av sykdommen etter vaksinasjon med Pandemrix (Finland, Sverige, Irland, Norge, Frankrike og England). For å belyse konsekvenser etter pandemien og pandemivaksinering, er det nødvendig å følge utviklingen i lengre tid fremover, både blant vaksinerte og uvaksinerte.

Pandemivaksinasjon økte ikke risikoen for dødfødsel

Gravide som smittes med influensa har større risiko for alvorlige komplikasjoner, som lungebetennelse, lungesvikt og for tidlig fødsel, enn friske gravide. Dette var bakgrunnen for at norske helsemyndigheter anbefalte gravide i andre og tredje trimester å vaksinere seg med Pandemrix under pandemien i 2009/2010. Meldinger om mistenkte bivirkninger hos vaksinerte gravide ble nøye fulgt opp, både nasjonalt og internasjonalt. I samarbeid med Legemiddelverket og National Institutes of Environmental Health Sciences i USA, har Folkehelseinstituttet gjort en registerstudie for å undersøke om det var noen sammenheng mellom pandemivaksinen og dødfødsel [8]. Studien omfatter mer enn 117 000 fødsler fra tiden før, under og etter pandemien i Norge. Over halvparten (54 %) av de som var gravide under pandemien, nesten 26 000 kvinner, ble vaksinert. Hovedfunnene fra studien var at:

- Gravide som ble vaksinert i svangerskapet ikke hadde økt risiko for dødfødsel.
- Gravide som ble vaksinert i svangerskapet hadde en betraktelig lavere risiko for å få influensa.
- Gravide som fikk influensadiagnose under pandemien hadde nesten doblet risiko for dødfødsel.

Resultatene i denne studien styrker funn i mindre studier i Danmark og Canada som også har funnet at pandemivaksinen ikke er forbundet med økt risiko for dødfødsel [9-11].

Folkehelseinstituttet har de siste influensasesongene anbefalt at alle gravide i andre og tredje trimester vaksinere seg med sesonginfluensavaksine. I tillegg til å beskytte moren, beskytter vaksinen barnet de første månedene etter fødselen, i en periode da barnet selv er for lite til å bli vaksinert mot influensa [12, 13].

Legemidler under særlig overvåking i 2012

Nye blodfortynnende legemidler og risiko for alvorlige bivirkninger

Dabigatran (Pradaxa), rivaroksaban (Xarelto) og apiksaban (Eliquis) er nye orale blodfortynnende legemidler (NOAK) som for flere bruksområder er forventet å erstatte warfarin (Marevan). Bruken av de nye midlene var økende i 2012 og i løpet av året kom det til sammen 32 bivirkningsmeldinger, hvorav 24 meldinger gjaldt alvorlige hendelser. Tre av disse hadde dødelig utfall. Det var flest meldinger vedrørende dabigatran, men dette antas å ha sammenheng med at dette legemidlet så langt har vært mer brukt enn de øvrige preparatene.

Det ble rapportert 15 tilfeller av blødningsbivirkninger (blødninger i mage-tarmsystemet, hjerneblødninger med mer), noe som kan skyldes for kraftig blodfortynnende effekt hos pasientene. Videre ble det meldt om fem tilfeller av terapisivikt i form av blodpropper (venetromboser, lungeembolier og slag).

Sikkerheten (bivirkninger og interaksjoner) ved bruk av de nye blodfortynnende legemidlene er ikke fullstendig klarlagt. Kunnskap om nye legemidler stammer hovedsakelig fra kliniske studier der pasientene er valgt ut etter bestemte kriterier. Pasientene har som regel færre samtidige sykdommer og behandles i kortere tid enn det som er vanlig i klinisk praksis. Det er derfor viktig å følge disse legemidlene nøye, og de er oppført på Legemiddelverkets overvåkingsliste med spesiell fokus på forekomst av blødninger, terapisivikt og nye, uventede bivirkninger. Helsepersonell oppfordres til å ha en lav terskel for å melde bivirkninger på de nye midlene.

Dabigatran og rivaroksaban har fra 1. januar 2013 fått godkjent generell refusjon på blå resept for forebygging av blodpropp ved atrieflimmer. Man forventer derfor at mange pasienter vil starte med disse midlene i tiden som kommer, i mange tilfeller etter bytte fra warfarin. I den forbindelse er det tidlig i 2013 publisert forskjellig informasjonsmaterieell for å fremme riktig bruk samt redusere risikoen for at det skal oppstå bivirkninger. Apotekene har i tillegg en informasjonskampanje i forbindelse med bytte fra warfarin til et av de nye blodfortynnende legemidlene.

Legemiddelverket og RELIS planlegger et prosjekt i samarbeid med flere sykehus for å følge opp bivirkninger av de nye blodfortynnende legemidlene, spesielt blødninger og blodpropper.

Biologiske midler på overvåkingslisten

Overvåkingslisten inkluderer 19 biologiske legemidler mot kreft eller som påvirker immunsystemet (antineoplastiske og immunmodulerende midler). Av disse er to nye på overvåkingslisten i 2012; nilotinib (Tasigna) til behandling av voksne pasienter med kronisk blodkreft (myelogen leukemi) og belatacept (Nulojix) som er et nytt legemiddel for å hindre organavstøtning etter nyretransplantasjon. Bivirkningene som er i fokus er progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), kreftsykdom, aktivering av immunologiske sykdommer samt hjerte-karibivirkninger. De meldte bivirkningene inkluderer disse samt et vidt spekter av øvrige reaksjoner.

Det er mottatt totalt 214 bivirkningsmeldinger for 15 av disse midlene i 2012 (se Tabell 6). Dette er en økning på 24 (13 %) meldinger fra 2011. Flertallet (84 %) av meldingene klassifiseres som alvorlige. Over halvparten (61 %) av meldingene gjelder kvinner, mens 36 % gjelder menn. Kjønn er ikke oppgitt i 3 % av meldingene.

TNF-alfa-hemmere er hyppig mistenkt (116 meldinger). Dette kan skyldes bruk til store pasientgrupper som pasienter med ulike reumatiske lidelser, psoriasis, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Tabell 6: Antineoplastiske og immunmodulerende midler på overvåkingslisten

(enkelte meldinger inneholder flere av legemidlene på listen og har flere bivirkningsdiagnoser)

ATC	Virkestoff	Legemiddel	Antall	Alvorlig	Bivirkninger			PML
					Hjerte og kar	Kreft	Aktivering av immunsykdom	
L01XC02	rituximab	MabThera	36	34	3	0	0	0
L01XC04	alemtuzumab	MabCampath	0	0	0	0	0	0
L01XC10	ofatumumab	Arzerra	0	0	0	0	0	0
L01XE08	nilotinib	Tasigna	4	4	1	0	0	0
L04AA23	natalizumab	Tysabri	9	9	1	1	0	5
L04AA24	abatacept	Orencia	5	4	0	1	0	0
L04AA26	belimumab	Benlysta	2	1	0	0	0	0
L04AA27	fingolimod	Gilenya	22	20	6	2	0	0
L04AA28	belatacept	Nulojix	0	0	0	0	0	0
L04AB01	etanercept	Enbrel	31	22	1	6	4	0
L04AB02	infliksimab	Remicade	36	32	3	3	2	0
L04AB04	adalimumab	Humira	32	27	3	5	2	0
L04AB05	certolizumab pegol	Cimzia	9	7	0	1	2	0
L04AB06	golimumab	Simponi	12	8	2	1	1	0
L04AC03	Anakinra	Kineret	0	0	0	0	0	0
L04AC05	ustekinumab	Stelara	3	3	0	0	1	0
L04AC07	tocilizumab	RoActemra	11	8	1	1	0	0
L04AC08	canakinumab	Ilaris	4	4	0	0	0	0
R03DX05	omalizumab	Xolair	5	3	4	0	0	0

Det er meldt 25 hjerte- og karbivirkninger; de fleste gjelder økt hjertefrekvens (10 meldinger) og ujevn hjerterytme (8 meldinger). Det er i tillegg meldt om hjerteinfarkt (3 meldinger) og enkeltrapporter om hjertestans, hjerneblødning, blodtrykksstigning, samt ett tilfelle av akselererende åreforkalkning i ben og armer som beskrives under.

Biologiske legemidler påvirker immunsystemet, og det kan ikke utelukkes at dette kan gi økt risiko for kreftutvikling. Dette er en av grunnene til at gruppen står på overvåkingslisten. Samtidig benyttes midlene blant annet i behandling av kreft og sykdommer som er forbundet med økt kreftrisiko, hvilket gjør vurderingen av årsakssammenheng vanskelig. Flere ulike typer kreft er beskrevet i de 21 meldingene der meldereren mistenker at et biologisk legemiddel kan være årsak til kreft. To av meldingene gjelder TNF-alfa-hemmere og utvikling av føflekkreft, men litteraturen spriker i forhold til en mulig årsakssammenheng [14, 15]. Heller ingen andre kreftformer peker seg ut eller gir grunnlag for en sterkere årsakssammenheng enn for andre typer kreft.

Aktivering av immunologiske sykdommer er meldt i tolv tilfeller, i tillegg til de fem meldingene om på PML som omtales nedenfor. Flere av disse tolv gjelder sarkoidose, en betennelse som kan ramme blant annet lunger, øyne, hud og lymfeknuter. Øyesykdommer som regnbuehinnebetennelse (uveitt) og betennelse i synsnerven (optikusnevritt) er også omtalt. I tillegg er psoriasis, høyt stoffskifte (Graves sykdom) og multippel sklerose blant de immunologiske sykdommene som er mistenkt utløst av biologiske midler.

Natalizumab og progressiv multifokal leukoencefalopati

I 2012 er det meldt fem tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) forbundet med bruk av natalizumab. Risikoen for PML øker med behandlingsperioden, særlig hvis denne overstiger to år, bruk av immundempende midler før behandling med natalizumab, samt ved forekomst av såkalte anti-JCV-antistoffer. Alle risikofaktorene var til stede i de meldte tilfellene.

Nilotinib og akselererende åreforkalkning

Nilotinib (Tasigna) brukes i behandling av voksne pasienter med en type blodkreft, kronisk myelogen leukemi. Nilotinib ble satt på overvåkingslisten i juni 2012 etter én norsk bivirkningsmelding og flere publiserte artikler om åreforkalkning (aterosklerose) i bena som resulterte i amputasjon. I den norske meldingen kom utviklingen av åreforkalkning etter fire års behandling med nilotinib. Leger må være spesielt oppmerksomme ved behandling av pasienter med risikofaktorer for å utvikle åreforkalkninger [16].

Canakinumab og makrofagaktiveringssyndrom

RELIS mottok i 2012 én melding om den livstruende tilstanden makrofagaktivering-syndrom (MAS) som mistenkt bivirkning av canakinumab (Ilaris). Det er ikke funnet at dette er rapportert tidligere. Meldingen gjaldt en pasient med barneleddgikt (systemisk juvenil idiopatisk artritt, s-JIA) som ble akutt syk 14 måneder etter oppstart med canakinumab. På bakgrunn av symptomene, mistenkte man makrofagaktivering-syndrom, og behandling med metylprednisolon i høy dose ga svært god og rask effekt. Det ble også målt positiv parvovirus IgM, så denne infeksjonen kan ha vært en alternativ årsak til MAS.

MAS er en alvorlig og livstruende komplikasjon av barneleddgikt. Vanligvis inntreffer MAS i løpet av de første dagene eller ukene etter sykdomsdebuten, men tilstanden kan inntreffe når som helst i sykdomsforløpet. MAS kan utløses av ny legemiddelbehandling, virus- eller bakterieinfeksjoner, men ofte kan ikke den utløsende faktoren identifiseres [17]. Det er også diskutert om genetiske defekter som påvirker immunceller eller ulike interleukiner kan ligge til grunn [18].

Canakinumab er godkjent i EU på særskilt grunnlag fordi forekomsten av de syndromene (Cryopyrin- Assosierte Periodiske Syndromer, CAPS) legemidlet brukes i behandlingen av er lav. Dokumentasjon på sikkerhet og effekt er begrenset fordi legemidlet er testet på og brukt av relativt få pasienter.

Overvåkning hjertefrekvens ved oppstart av fingolimod

Produktinformasjonen til multippel sklerose-midlet fingolimod (Gilenya) ble oppdatert i hele Europa med råd om overvåkning av hjertefrekvens etter første dose og etter behandlingsavbrudd [19, 20]. Det ble samtidig advart mot bruk av fingolimod hos pasienter med hjertesykdom (blant annet AV-blokk, QT-forlengelse og tidligere symptomer på lav puls) samt hos pasienter som får legemidler mot hjerterytmeforstyrrelser eller for å redusere hjertefrekvensen. I Norge ble det i 2012 meldt syv tilfeller av hjertebivirkninger ved bruk av fingolimod.

Bisfosfonater og muskel- og skjelett bivirkninger

Bisfosfonater er legemidler som benyttes ved benskjørhet og visse andre ben- og kreftsykdommer. Negative effekter på benvev i form av benvevsdød (osteonekrose) og tretthetsbrudd (stressfrakturer) er under særlig overvåking for alle bisfosfonatene. For bisfosfonatet zoledronsyre er oppmerksomheten i tillegg rettet mot hjertesykdom og hjerneblødning. Totalt ble det for bisfosfonatene mottatt 52 bivirkningsmeldinger i 2012, en dobling sammenlignet med 2011. Flere meldinger gjaldt hendelser noen år tilbake i tid, så dette bidrar til en bedre samlet oversikt over forekomst av mistenkte bivirkninger. Bivirkninger relatert til ben og hjerte er beskrevet i preparatomtalene, men slike meldinger er likevel av interesse som følge av deres alvorlighet.

Benvevsdød i kjeven er meldt i 39 tilfeller, der 28 er forbundet med alendronsyre (Fosamax) mot benskjørhet og 11 med zoledronsyre (Aclasta, Zometa) brukt intravenøst til kreftpasienter. Tre tilfeller av benbivirkninger i form av brudd i lårben og lårhals er meldt, alle knyttet til alendronsyre. I 2012 er det ikke meldt om hjertesykdom eller hjerneblødninger etter bruk av zoledronsyre.

En melding omtaler en kvinne som ikke tidligere hadde brukt bisfosfonater, og som startet opp med én ukentlig tablett alendronsyre, 70 mg mot benskjørhet. Dagen etter inntak av den første tabletten fikk hun invaliderende sterke smerter i muskulatur i rygg, bryst og mage, samt hevelse i en arm. Kvinnen var i bedring to uker etter avsluttet behandling. Muskulære smerter er en kjent og vanlig bivirkning av bisfosfonater. Forekomsten av muskel-skjelettreaksjoner er i en retrospektiv studie rapportert å være så vanlig som hos 21 % av 162 pasienter etter oppstart med ukentlig bisfosfonatbehandling med 70 mg alendronsyre eller 35 mg risedronsyre. Muskel-skjelettreaksjoner anses som doseavhengige og i en artikkel foreslår forfatterne oppstart med daglig behandling i to uker før overgang til ukentlig behandling med bisfosfonater [21, 22].

Kosttilskudd og naturlegemidler/plantebaserte legemidler

Det er mottatt tolv bivirkningsmeldinger vedrørende kosttilskudd i 2012, hvorav seks alvorlige. Ingen meldinger var knyttet til naturlegemidler/plantebaserte legemidler. Elleve av meldingene var sendt inn av leger. De hyppigst meldte bivirkningene var overfølsomhetsreaksjoner (fem meldinger) og leverbivirkninger (tre meldinger).

De siste tre årene har det vært en nedgang i antall meldinger og sannsynligvis er det en stor grad av underrapportering. Selv om Mattilsynet forvalter kosttilskuddsområdet, har de ingen egen meldeordning for mistenkte bivirkninger av kosttilskudd. Natur(lege)midler står imidlertid på Legemiddelverkets liste over legemidler under særlig overvåkning. Bakgrunnen er at man ønsker mer

kunnskap om bivirkninger av slike produkter og mulige interaksjoner med legemidler. Bivirkningsmeldinger knyttet til kosttilskudd håndteres som øvrige bivirkningsmeldinger, og Mattilsynet informeres om dem. Det er kun helsepersonell som kan melde bivirkninger på natur(lege)midler via spontanrapporteringssystemet. Den nettbaserte meldeordningen for pasienter kan ikke brukes til å melde bivirkninger av naturmidler og kosttilskudd (fordi dette ikke er legemidler). RELIS' rolle og ansvar når det gjelder oppfølging av bivirkningsmeldinger for kosttilskudd vil bli avklart med Mattilsynet.

Dødsfall etter inntak av reisesyke-tabletter og alkohol

Det er mottatt en melding som beskriver en person som ble funnet livløs og deretter erklært død etter forsøk på gjenopplivning. Det ble funnet tom legemiddelemballasje fra de reseptfrie reisesykemidlene syklizin (Marziné) og meklozin (Postafen), men eksakt inntatt mengde er ukjent. Analyser av blodprøver viste konsentrasjon av syklizin i et område der det er rapportert dødelige forgiftninger. Det ble også påvist høy konsentrasjon av etanol, mens meklozin ble påvist i en konsentrasjon som var innenfor området som ses ved vanlig medisinsk bruk av legemidlet.

Syklizin og meklozin tilhører gruppen antihistaminer. Overdosering med antihistaminer hos voksne kan forårsake dempende effekter på sentralnervesystemet, og samtidig inntak av alkohol kan virke forsterkende.

Denne tragiske hendelsen gir grunn til å minne om at også reseptfrie legemidler kan gi farlige bivirkninger dersom de ikke brukes riktig.

Barn og bivirkninger

Det kom 140 bivirkningsmeldinger i 2012 som gjaldt barn til og med 19 år (meldinger knyttet til vaksiner ikke er tatt med her). Dette er på samme nivå som de siste tre årene. RELIS samarbeider med Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn for å øke rapporteringen av bivirkninger som gjelder barn. På hjemmesiden og i nyhetsbrevet til kompetansenettverket settes det jevnlig fokus på bivirkninger og meldeordningen.

Benzokain og utvikling av methemoglobinemi

I 2011 kom det endringer i anbefalingene i bruk av det lokalbedøvende stoffet benzokain ved tannfrembrudd. I følge de nye rådene bør plager ved tannfrembrudd først og fremst behandles uten legemidler og bruken av lokalbedøvende midler hos barn under to år begrenses [23]. Bakgrunnen var sjeldne tilfeller av methemoglobinemi, en tilstand som medfører at blodet frakter for lite oksygen rundt i kroppen. Benzokain inngår i lav konsentrasjon i Dentinox NAF og risikoen for methemoglobinemi ble vurdert som lav. Den gangen var det heller ingen meldte tilfeller av dette i Norge, men to tilfeller er meldt i 2012 [23, 24]. To halvår gamle barn fikk blå lepper og ansiktsblekhet som samsvarer med methemoglobinemi ved bruk av Dentinox NAF. Dosene som ble benyttet var inntil 3-5 ganger daglig, 3-4 ganger per uke, som er innenfor anbefalt dosering. Ingen vedvarende skader ble sett hos barna.

Bivirkninger av biologiske midler brukt til barn

Biologiske midler er i økende grad blitt tatt i bruk til behandling av immunologiske tilstander hos barn. Flere bivirkningsmeldinger vil bidra til økt kunnskap om bivirkningsprofilen hos barn og om den er lik den vi kjenner for voksne.

Det ble i 2012 mottatt ti bivirkningsmeldinger der biologiske midler er mistenkte som utløsende årsak til bivirkninger hos barn i alderen 0-17 år i Norge. Åtte av meldingene gjaldt TNF-alfa-hemmerne infliksimab (Remicade) og etanercept (Enbrel) brukt i behandling av barneleddgikt (JIA) og inflammatorisk tarmsykdom. Alle gjaldt jenter og syv av de åtte meldingene ble vurdert som alvorlige. Infusjonsreaksjoner og anafylaktiske reaksjoner ble meldt i tre tilfeller. Tre meldinger gjaldt utvikling av infeksjons- eller soppsykdom, der to alvorlige infeksjoner rammet den samme jenta ved to ulike anledninger. TNF-alfa-hemmere ble også mistenkt i to meldinger der det ble sett utvikling av synsforstyrrelser og søvnevansker. I tillegg ble det meldt om to reaksjoner relatert til interleukinhemmeren canakinumab (Ilaris) brukt mot henholdsvis cryopyrin-assosiert periodisk syndrom og JIA. En gutt utviklet muskelsmerter og nedsatt bevegelighet i rygg og nakke og en jente med påvist makrofagaktivering-syndrom mistenkt utløst av canakinumab. Se beskrivelse under avsnitt om biologiske midler på overvåkingslisten.

Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2012

Ny kunnskap om frekvens eller alvorlighetsgrad

Alvorlig, men kjent bivirkning av relativt nytt legemiddel: Psykiatriske bivirkninger ved bruk av alitretinoin

Alitretinoin (Toctino) er et retinoid til systemisk bruk som ble markedsført i Norge våren 2011. Det er godkjent til bruk hos voksne som har alvorlig kronisk håndeksem og som ikke har effekt av lokal behandling med sterke kortikosteroider. Psykiatriske bivirkninger synes å være en klasseeffekt av systemiske retinoider, inkludert alitretinoin, men er hovedsakelig beskrevet for isotretinoin (Roaccutan) [25, 26].

Det er mottatt to meldinger som begge omtalte psykiatriske bivirkninger. I den ene meldingen ble det rapportert om depresjon, humørendringer og selvmordstanker i nær tidsmessig relasjon til oppstart av alitretinoin. Bedring etter at behandling med alitretinoin ble avsluttet samt tilbakefall ved ny behandling, styrket årsakssammenhengen hos denne pasienten. I det andre meldte tilfellet var depresjon én blant flere ulike bivirkninger.

Alitretinoin er et relativt nytt legemiddel i Norge og kjennskap til muligheten for alvorlige psykiatriske bivirkninger er viktig. Depresjon, humørendringer og selvmordstanker er nevnt i preparatomtalen, men slike meldinger er likevel av interesse på grunn av deres alvorlighet.

Ondansetron og begrensninger i dosering

Ondansetron brukes til behandling av kvalme og brekninger ved kreftbehandling og etter operasjoner. Ondansetron kan påvirke hjerterytmen og føre til forlengelse av QT-intervallet, som igjen kan føre til Torsades de Pointes, en potensielt livstruende hjerterytmeforstyrrelse. Sommeren 2012 kom resultater fra en ny studie som viste at denne risikoen er doseavhengig og at en enkeltdose ondansetron ikke må overstige 16 mg. Som følge av dette ble anbefalingene for dosering av ondansetron til injeksjon (intravenøst) oppdatert [27].

Tidligere ukjente bivirkninger og interaksjoner

Ufrivillige muskelbevegelser ved bruk av mirtazapin

En kvinne i 80-årene utviklet ufrivillige muskelbevegelser (dyskinesi) seks uker etter oppstart med 15 mg mirtazapin (Remeron-S) daglig mot depresjon. Bevegelsene oppsto raskt med fremtredende rykninger i den ene siden av kroppen, små rykninger i ansiktet, rykninger i hender og føtter samt noe motorisk uro. To dager etter at behandlingen med mirtazapin ble avsluttet, var rykningene helt borte. Andre nevrologiske bivirkninger som skjelving (tremor), muskelrykninger (myoklonus), rastløshet (akatisi) og unormalt raske, ukontrollerte bevegelser (hyperkinesi) er omtalt i den norske preparatomtalen, men ikke spesifikt ufrivillige bevegelser. Enkeltrapper som beskriver både akutt og gradvis utvikling av ufrivillige bevegelser og rundt 100 tilfeller som er mistenkt å ha sammenheng med mirtazapin foreligger i Verdens helseorganisasjons bivirkningsdatabase (WHO)[†] [28, 29]. Flere meldinger om nevrologiske bivirkninger knyttet til mirtazapin vil tilføre ytterligere kunnskap om denne gruppen bivirkninger og håndtering av disse.

Legemiddelinteraksjoner

Med interaksjoner menes at virkningen av et legemiddel påvirkes av et annet. En bivirkning er en "skadelig eller utilsiktet virkning" og en interaksjon som fører til en slik skadelig eller utilsiktet virkning skal meldes på lik linje med andre bivirkninger. En interaksjon kan medføre redusert eller økt effekt av ett eller begge legemidler. Ny kunnskap om interaksjoner er ofte basert på beskrivelser av hendelser hos enkeltpasienter og helsepersonells årvåkenhet er derfor viktig. Mistanke om en interaksjon er tilstrekkelig for å melde. Det er først og fremst nye eller uventede reaksjoner som ønskes meldt. En reaksjon er å betrakte som ny hvis den ikke er omtalt i preparatomtalen. Interaksjoner med naturmidler byr på utfordringer fordi disse sjelden er studert systematisk og dokumentasjonen er sparsom.

I 2012 mottok bivirkningssentrene 36 meldinger hvor to eller flere legemidler var mistenkt å interagere. Av disse var 31 registrert som alvorlige hendelser, hvorav seks var dødsfall som følge av blødninger hos pasienter på blodfortynnende behandling. Disse seks hendelsene omfattet bruk av warfarin, dabigatran, acetylsalisylsyre, heparin, klopidoogrel og eptifibatid. Hendelsene omfattet både samtidig bruk av flere blodfortynnende legemidler, og bruk av blodfortynnende legemidler sammen med andre legemidler som forsterket den blodfortynnende effekten. Blant de 36 meldingene var også tolv mistenkte interaksjoner med warfarin og to mistenkte interaksjoner med ticagrelor.

I forbindelse med mykoplasmaepidemien vinteren 2011/2012 mottok bivirkningssentrene flere meldinger om mistenkte interaksjoner med antibiotikumet erytromycin, men meldefrekvensen skiller seg ikke vesentlig fra tidligere år. Med tanke på erytromycins kjente interaksjonspotensial gjennom hemming av leverenzymet CYP3A4, og den utstrakte bruken i forbindelse med mykoplasmaepidemien er det grunn til å mistenke underrapportering. De meldte interaksjonene gjaldt samtidig bruk av warfarin eller legemidler som omdannes via leverenzymet CYP3A4.

I Europa har det også dukket opp problemstillinger knyttet til interaksjoner i 2012. En farmakokinetikkstudie med boceprevir (Victrelis), som brukes i behandling av kronisk hepatitt C-infeksjon, viste interaksjon mellom boceprevir og ritonavir-boostede HIV-proteasehemmere (atazanavir, darunavir og lopinavir). Boceprevir anbefales nå ikke brukt sammen med ritonavir-boostet darunavir eller lopinavir. Dersom boceprevir gis sammen med ritonavir-boostet atazanavir, reduseres eksponering for atazanavir, men slik behandling kan vurderes under visse forutsetninger

og økt overvåking og laboratorietesting. Det er så langt ikke meldt interaksjonsbivirkninger i Norge, og produktinformasjonen er oppdatert med denne kunnskapen[30].

Kalsitonin og risiko for kreft – tilbaketrekking av kalsitonin nesespray

Det er økt risiko for kreft ved langtidsbruk av kalsitonin ved bensykdrom. Behandlingsperioden bør derfor være kortest mulig og med laveste effektive dose. Dette er konklusjonen etter at Det europeiske legemiddelkontorets vitenskapelig komite (CHMP) har gjort en gjennomgang av studier som viser en økt risiko for kreft hos pasienter behandlet med kalsitonin, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. CHMP [31] konkluderer med at nytten fortsatt er større enn risikoen for bivirkninger ved korttidsbehandling av:

- Paget's sykdom (en bensykdrom) – kun hos pasienter som ikke har effekt av annen behandling eller der lignende behandling ikke er egnet (f.eks. ved alvorlig nyresvikt). Behandlingsvarigheten bør begrenses til tre måneder
- Forebygging av akutt bentap som skyldes brå immobilisering, som hos pasienter med nyere brudd som følge av benskjørhet.
- Behandling av for høyt kalsiumnivå som følge av ondartede sykdommer (malign hyperkalsemi).

I Norge er finnes virkestoffet kalsitonin (laksekalsitonin) i legemidlet Miacalcic, som nesespray og injeksjons-/infusjonsvæske. Nesespray, som bare var godkjent for behandling av benskjørhet, ble trukket fra markedet i november 2012 fordi kalsitonin ikke lenger skal brukes i behandling av benskjørhet.

Legemiddelmisbruk og avhengighet

Problemer med misbruk, avhengighet og reaksjoner når behandling avsluttes er viktig informasjon som legemiddelmyndighetene ønsker tilbakemeldinger om fra helsepersonell. Dersom helsepersonell observerer slike problemer med legemidler i sin praksis, oppfordres de derfor til melde dette som bivirkninger.

Misbruk av buprenorfin

I 2012 beskriver 18 meldinger bivirkninger knyttet til buprenorfin, hvorav 16 omhandlet misbruk enten ved injisering eller sniffing av buprenorfinmidlet Subutex. Meldingene beskriver både videresalg av egne doser og illegalt kjøp av buprenorfin. Det er også meldinger om pasienter som lurte unna egen dose for senere å injisere legemidlet. Pasientene som beskrives er både i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og unge mennesker som har startet sitt opioidmisbruk med Subutex. I en av meldingene i 2012 beskrives det i tillegg til injisering av Subutex også injisering av Suboxone (bupropion/nalokson). Det er et kjent problem at Subutex misbrukes [32], og i januar 2013 ble Subutex avregistrert i Sverige etter en rekke bivirkningsmeldinger om unge mennesker som misbrakte legemidlet [33, 34]. I Norge diskuteres problematikken rundt misbruk av buprenorfin i Bivirkningsnemnda i 2013 [35].

Legemidler som overvåkes spesielt med hensyn på misbruk, avhengighet eller seponeringsvansker

Fampridin (Fampyra), pregabalin (Lyrica) og alprazolam (Xanor) er på listen over legemidler under særlig overvåking. Tre meldinger fra 2012 beskriver misbruk, avhengighet, eufori og/eller reaksjoner ved avslutning av behandling knyttet til bruk av pregabalin, mens to meldinger beskriver avhengighet av alprazolam. Det ble i 2012 ikke mottatt meldinger om misbruk av fampridin.

Misbruk av metylfenidat

Det er meldt om ett tilfelle av misbruk av metylfenidat. I Europa øker bruken av metylfenidat og rapporter om misbruk og avhengighet synes å øke proporsjonalt [36]. Dette bekrefter tidligere observasjoner i Frankrike [37, 38]. I preparatomtalene til metylfenidatpreparatene anbefales det at pasientene følges nøye opp med hensyn på risiko for bruk til forlystelse, feilbruk og misbruk av metylfenidat.

Tilfeller å lære av

Digitalispreparater – flere bivirkningsmeldinger etter bytte av behandling

I Norge har man hatt en mangeårig terapitradisjon med å bruke digitoksin (Digitoxin Nycomed) ved behandling av ulike hjertesykdommer, mens andre land har brukt digoksin (Lanoxin). Legemidlene har omtrent samme farmakologiske effekter og bivirkninger. Felles for dem er at de er potente, med smalt terapeutisk vindu og risiko for alvorlige bivirkninger ved feilbruk. Digitoksin og digoksin har imidlertid forskjellige farmakokinetiske egenskaper og det er ulikheter med hensyn til risiko for interaksjoner med andre legemidler. Blant annet har pasientens nyrefunksjon større betydning for dosering av digoksin enn for digitoksin, og individuell dosering er i større grad nødvendig ved behandling med digoksin. Det er derfor viktig at de som forskriver og følger opp behandlingen er kjent med disse forskjellene og vet hvordan de to preparatene skal brukes riktig.

I underkant av 25 000 pasienter i Norge behandles med digitoksin. Preparatet Digitoxin Nycomed ble avregistrert 1. januar 2012, men tilgjengeligheten var dårlig allerede fra våren 2011. Mange pasienter som tidligere brukte digitoksin har derfor i løpet av 2012 fått endret sin behandling, og nye pasienter begynner nå på digoksin. Som et tiltak for å forlenge overgangsperioden ble det gitt refusjon for utenlandske digitoksin-pakninger frem til 1. april 2013. De siste årene er det meldt få bivirkninger på digitoksin og digoksin. I 2012 økte antallet kraftig fra en håndfull meldinger til 35 meldinger, hvorav fem hendelser med dødelig utfall. I fem meldinger var både digitoksin og digoksin mistenkt for å ha forårsaket bivirkning (forgiftning), mens i resten av meldingene var kun ett av de to legemidlene mistenkt. Bivirkningene oppsto enten etter bytte av digitoksinpreparat, bytte fra digitoksin til digoksin eller etter nystartet behandling med digoksin. I ett tilfelle kan også samtidig bruk av digitoksin og digoksin ha bidratt til at en pasient døde sekundært til leversvikt forårsaket av et annet legemiddel (eksemestan). Pasienten hadde også symptomer på digitalisforgiftning (arytmier) som kan ha vært utløst eller forverret av leversvikten.

Tilbakemeldinger og kontakt med andre instanser, blant annet Giftinformasjonen, gir grunn til å tro at det har vært en underrapportering av bivirkningshendelser knyttet til behandling med digitoksin og digoksin i 2012, og at de bivirkningsmeldingene som er mottatt derfor ikke gir et fullstendig bilde.

I samarbeid med alle regionsykehusene, utarbeidet Legemiddelverket retningslinjer for overgang til digoksin som ble publisert i januar 2012, og oppdatert i mars 2012 [39]. Det ble også gitt informasjon gjennom øvrige informasjonskanaler [40-42]. Apotekene utarbeidet en sjekklister basert på Legemiddelverkets råd som ble brukt ved informasjon til pasienter som hadde fått resept på digoksin. Legemiddelverket utarbeidet et pasientskriv som leger og apotek kunne dele ut [43], og RELIS har også flere ganger i løpet av året publisert saker basert på bivirkningsmeldingene som ble mottatt i sine nyhetsbrev og nettsider [44].

Til tross for denne omfattende informasjonsvirksomheten, har det oppstått tilfeller av feildosering. Dette viser hvor risikabelt det kan være når etablerte rutiner må endres og man må bruke legemidler det er liten erfaring med i Norge. Dersom lignende tilfeller skulle oppstå i fremtiden er tidlig og koordinert informasjon åpenbart svært viktig.

Legemiddelbruk under svangerskap og amming

To meldinger fra 2012 beskriver barn med omfattende misdannelser der meldereren mistenker at behandling av mor med henholdsvis antidepressivumet fluoksetin eller flere påfølgende kurer med ulike antibiotika kan være årsak. I begge disse tilfellene ble andre årsaker enn legemidlene vurdert som mer sannsynlige, men viktigheten av spontanrapportering av alle fosterskader som kan tenkes å ha sammenheng med bruk av et legemiddel understrekes. Mistenkt årsakssammenheng ble også meldt hos et barn født med hjerneskade og epilepsi etter at mor hadde brukt det immundempende legemidlet adalimumab i svangerskapet, men også i dette tilfellet var det flere forhold rundt kvinnen og hennes sykehistorie som kan ha hatt betydning for hendelsesforløpet og medført økt risiko for komplikasjoner.

Medfødt døvhets er beskrevet i to meldinger etter mors bruk av henholdsvis sulfasalazin og peginterferon alfa-2a. Hørselsskader er ikke tidligere meldt for disse legemidlene. Sulfasalazin, som brukes ved blant annet leddgikt og tarmsykdom, har vært i relativt utstrakt bruk hos gravide og en årsakssammenheng vurderes derfor som tvilsom. For peginterferon alfa-2a, som brukes ved hepatitt, er erfaringen noe mer begrenset, men pasienter med ukontrollert produksjon av blodplater i benmargen (essensiell trombocytomi) har vært behandlet med peginterferon alfa-2a gjennom hele graviditeten uten at det er beskrevet bivirkninger hos fostrene. Peginterferon alfa-2a synes heller ikke å passere morkaken og en årsakssammenheng vurderes derfor som tvilsom også her.

Et tilfelle av abstinensreaksjoner hos et nyfødt barn ble vurdert å ha sannsynlig årsakssammenheng med morens bruk av baklofen mot spasmer under svangerskapet. Barnet hadde sitringer og var urolig og irritabelt rett etter fødselen, og plagene forsvant raskt etter at barnet fikk en liten dose baklofen. Lignende forløp er tidligere beskrevet i litteraturen.

Tilbaketrekking fra markedet

Migrenemedisinen Anervan trukket tilbake

Våren 2012 foretok Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) en gjennomgang av nytte- og overdoseforholdet for legemidler med virkestoffet meprobamat [45-47]. Forskjellen mellom riktig dose og overdose er liten for meprobamat. Dette øker risikoen for utilsiktet overdose med alvorlige bivirkninger som koma, lav kroppstemperatur, pustestans og sjokk. Meprobamat kan føre til psykisk og fysisk avhengighet ved langvarig bruk, og brå behandlingsslutt kan gi livstruende abstinenssymptomer. Konklusjonen var at risikoen for alvorlige bivirkninger ved behandling med meprobamat er større enn nytten. Det ble derfor bestemt at alle legemidler med meprobamat skulle trekkes fra markedet i EØS-området.

I Norge fantes meprobamat i kombinasjon med ergotamin, klorsyklizin og koffein i Anervan tablett og stikkpiller. Anervan var godkjent til behandling av migrene og clusterhodepine (kun stikkpiller). I

følge Reseptregisteret fikk 2893 pasienter Anervan i 2011. I Norge er det totalt registrert elleve bivirkningsmeldinger der Anervan er mistenkt årsak, syv av disse er klassifisert som alvorlige.

For å gi leger og pasienter tid til å finne annen behandling kunne resepter på Anervan ekspederes frem til 1. april 2013.

Oppdatering av preparatomtaler – felles europeiske anbefalinger

Europeiske legemiddelmyndigheter samarbeider om å vurdere signaler om nye bivirkninger og andre forhold som kan påvirke pasientsikkerheten knyttet til legemiddelbruk. Dette arbeidet organiseres av komiteer under Det europeiske legemiddelkontoret, EMA. Legemiddelverket har på bakgrunn av dette samarbeidet oppfordret innehavere av markedsføringstillatelser for en rekke legemidler om å oppdatere preparatomtale og pakningsvedlegg for sine produkter i løpet av 2012. Disse er oppsummert nedenfor.

Enkelte legemidler mot depresjon og redusert sædkvalitet

I dyrestudier har enkelte antidepressiva (SSRI; fluvoksamin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin og paroksetin) ført til redusert sædkvalitet. Dette kan i teorien påvirke fertiliteten, men det er hittil ikke sett effekter på fertilitet hos mennesker.

Topiramamat kan gi økt risiko for misdannelser og lav fødselsvekt

Data indikerer at barn som er eksponert for topiramamat som monoterapi i første trimester har økt risiko for medfødte misdannelser. Det ble også sett høyere forekomst av lav fødselsvekt (under 2,5 kg) etter topiramamatbehandling. Topiramamat brukes blant annet i behandlingen av epilepsi og migrene.

Nyfødte kan få reaksjoner etter fødsel når mor behandles med antipsykotika i siste del av svangerskapet

Nyfødte barn som eksponeres for antipsykotika under siste trimester av svangerskapet kan få bivirkninger med varierende alvorlighetsgrad og varighet etter fødselen når de ikke lenger eksponeres for antipsykotika. Det er rapportert agitasjon, lavt blodtrykk, høyt blodtrykk, skjelvinger, søvnighet, pustevansker, eller vanskeligheter med matinntak. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye.

Legemidler med høy risiko for alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

En rekke legemidler kan gi sjeldne, men svært alvorlige hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Preparatomtalene for legemidler som inneholder allopurinol, karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital, fenytoin, sulfametoksazol, sulfasalazin, sulfadiazin, sulfafurazol, sulfadoksin, meloksikam, piroksikam og tenoksikam blir nå oppdatert med informasjon om at pasienter må informeres om tegn og symptomer på SJS og TEN.

Risikoen for SJS eller TEN er størst i de første ukene etter behandlingsstart. Pasienter som behandles med disse legemidlene må overvåkes nøye for hudreaksjoner (som progressive hudutslett ofte med blemmer eller sår i slimhinnene) og behandlingen må avsluttes ved symptomer eller tegn på SJS eller TEN. Tidlig diagnose og øyeblikkelig behandlingsavslutning gir best resultat og prognose. Behandling med legemidlet må ikke startes opp igjen på noe tidspunkt.

Genetiske trekk kan gi ulik bivirkningsprofil

Spesifikke genetiske trekk (HLA-B*5801 allelet) har vist seg å være knyttet til økt risiko for å utvikle hypersensitivitetssyndrom og alvorlige hudreaksjoner som SJS og TEN i forbindelse med

allapurinolbehandling. Allopurinol brukes blant annet i behandlingen av urinsyregikt. Forekomsten av HLA-B*5801 allelet varierer mye mellom etniske populasjoner: opptil 20 % i den Han-kinesiske befolkningen, rundt 12 % i den koreanske befolkningen og 1-2 % hos personer av japansk eller europeisk avstamning. Bruk av genotyping som et screeningsverktøy for å ta beslutninger om behandling med allopurinol er ikke etablert. Hos kjente bærere må nytte-risikoforholdet ved behandling med allopurinol vurderes nøye. Ekstra overvåking og informasjon er påkrevd.

En forsinket multiorgan overfølsomhetsreaksjon (kjent som hypersensitivitetssyndrom eller DRESS) forekommer. Dette kan oppstå når som helst under behandling. Behandlingen med allopurinol bør avsluttes umiddelbart og ikke startes opp igjen.

Alvorlige og noen ganger dødelige hudreaksjoner inkludert TEN og SJS er også rapportert ved behandling med karbamazepin. Det er estimert at disse reaksjonene forekommer hos 1-6 per 10 000 nye brukere i land med hovedsakelig kaukasiske innbyggere, mens risikoen i noen asiatiske land er anslått å være omtrent ti ganger høyere.

Det er økende belegg for at ulike genetiske trekk predisponerer pasienter for immun-medierte bivirkninger. Spesifikke genetiske trekk (HLA-B*1502 allelet) har vist seg å være knyttet til økt risiko for å utvikle alvorlige hudreaksjoner som SJS hos pasienter som behandles med karbamazepin, som blant annet brukes i behandlingen av epilepsi. Okskarbazepin og karbamazepin har liknende kjemiske struktur, det er derfor mulig at pasienter som har denne genetiske variasjonen er i risikogruppen for å utvikle SJS ved behandling med okskarbazepin. Det finnes noe data som antyder en slik sammenheng for okskarbazepin. Gentesting kan vurderes hos risikogrupeer.

Data tyder også på at en annen genetisk variasjon (HLA-A*3101) er forbundet med økt risiko for hudreaksjoner ved karbamazepinbehandling.

Kolesterolsenkende legemidler kan gi økt blodsukker

Data tyder på at kolesterolsenkende statiner som klasse kan øke blodsukkeret, og at noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan utvikle behandlingskrevende høyt blodsukker. Risikoen oppveies av reduksjonen i vaskulær risiko som statiner gir, derfor bør ikke dette være grunnlag for å stoppe behandlingen.

Pasienter i risikozonen (fastende blodglukose 5,6-6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², forhøyede triglyserider og hypertensjon) bør følges opp både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Feilaktig daglig inntak av metotreksat

Det er meldt tilfeller av overdosering, noen dødelige, på grunn av feilaktig daglig istedenfor ukentlig inntak av metotreksat mot hudlidelser og leddgikt.

Pakning og etikett eller lokk bør påføres doseringsanvisning og forskriver bør spesifisere dag for inntak på resepten. Pasienten må være innforstått med viktigheten av å følge doseringsregimet med inntak en gang i uken.

Protonpumpehemmere kan gi alvorlig lavt magnesiumnivå og brudd.

Alvorlig lavt magnesiumnivå (hypomagnesemi) er rapportert hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere (dekslansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol) i minst tre til tolv måneder. Alvorlige tegn på hypomagnesemi, slik som utmattelse,

ufrivillige muskelsammentrekninger, forvirring, kramper, svimmelhet og økt hjerterytme, kan oppstå. Symptomene kan begynne snikende og dermed overses. Hos de fleste pasientene ga magnesiumerstatning og stopp i behandling med protonpumpehemmeren bedring av tilstanden.

Hos pasienter som forventes å bruke en protonpumpehemmer mot økt magesyre over lengre tid, eller som tar protonpumpehemmere samtidig med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere målinger av magnesiumnivået før oppstart og med jevne mellomrom under behandling med protonpumpehemmer.

Bruk over lang tid, særlig ved bruk av høye doser og over meget lang tid (over ett år), kan gi noe økning i risiko for hoft-, håndledds- og ryggradsbrudd. Dette gjelder hovedsakelig hos eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Pasienter med risiko for benskjørhet bør få behandling i henhold til kliniske retningslinjer, og bør ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Kvinner og eldre er mer utsatt for forstyrrelse av hjerterytme ved behandling med fluorokinoloner

Det er kjent at antibiotika i gruppen fluorokinoloner (levofloksacin, norfloksacin, ofloksacin og ciprofloksacin) kan forårsake forstyrrelse i hjerterytmen (QT-forlengelse). I en tidligere utredning har EMA klassifisert fluorokinolonene i ulike risikogrupper etter deres potensial til å forårsake QT-forlengelse. De tidligere anbefalingene i produktinformasjonen for gruppen fluorokinoloner med lavt potensial til å indusere QT-forlengelse er nå oppdatert med at eldre og kvinner kan være mer følsomme for legemidler som forlenger QT intervallet. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av fluorokinoloner i disse pasientgruppene.

Tramadol kan gi økt risiko for kramper og serotonergt syndrom

Det smertestillende legemidlet tramadol kan gi kramper og øke risikoen for kramper forårsaket av antidepressiva (SSRI, SNRI og trisykliske antidepressiva), antipsykotika og andre legemidler som senker anfallsterskelen (som bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol).

Samtidig behandling med tramadol og antidepressive legemidler som påvirker serotonin (SSRI, SNRI, MAO-hemmere, trisykliske antidepressiva og mirtazapin), kan forårsake for høyt nivå av serotonin. Dette kan gi serotonergt syndrom med symptomer som ufrivillige rytmiske muskelsammentrekninger, inkludert de musklene som kontrollerer øyebevegelser, uro, overdreven svetting, skjelving, sterkere reflekser enn normalt, økt muskelspenning og kroppstemperatur over 38 °C. Avslutning av behandlingen med antidepressiva medfører vanligvis rask bedring.

Tramadoldosen bør alltid justeres i forhold til graden av smerter og følsomhet hos den enkelte pasient. Generelt bør man velge laveste effektive smertestillende dose. Det er viktig å ta hensyn til pasientens alder, nyre- og leverfunksjon i valg av dose.

Utredning av elektronisk bivirkningsmelding for helsepersonell

Leger og annet helsepersonell sender i dag rapporter per brev til bivirkningssentrene. Det finnes et elektronisk skjema som de kan legge opplysninger inn i, men skjemaet må skrives ut og sendes inn per brevpost. Respons til melder foregår også via brevpost. Dette systemet oppfattes som svært tungvint og fører til høy grad av underrapportering. Systemet er lite effektivt og bidrar ikke til å sikre god datakvalitet. For å opprettholde og helst øke rapporteringen av bivirkninger fra leger og annet helsepersonell, er det helt nødvendig å etablere et enkelt, elektronisk meldesystem.

På oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet utredet Legemiddelverket i 2012 ulike alternativer for å etablere et elektronisk meldesystem for bivirkninger. På bakgrunn av denne utredningen har Legemiddelverket foreslått at det utvikles en elektronisk meldeordning som er integrert i legenes elektroniske pasientjournalssystemer, og hvor kommunikasjonen mellom melder og legemiddelmyndighet skjer elektronisk. Det er viktig at meldeordningen oppfattes som enkel og lite arbeidskrevende. Tilsvarende meldeordninger vil kunne integreres i annet helsepersonells datasystemer. En aktuell løsningsmodell er implementering gjennom infrastruktur som allerede benyttes av e-resept.

Oppsummering

Ved utløpet av 2012 nådde man den tredje høyeste meldefrekvensen av bivirkninger noen sinne. Kun årene der det foregikk massevaksinering mot pandemisk influensa, 2009 og 2010, har hatt et høyere antall bivirkningsmeldinger. Det som har økt mest i 2012, er bivirkningsmeldinger fra pasienter. Dette har sammenheng med et økende antall bivirkningsmeldinger som pasienter melder direkte til Legemiddelverket, sammen med en lovverksendring som gjør at legemiddelindustrien nå videreformidler hvert enkelt bivirkningstilfelle pasienter melder til dem. Helsepersonell i Norge gir fortsatt et relativt stabilt – og viktig – bidrag til bivirkningsarbeidet. Bivirkningssentrene og Legemiddelverket er opptatt av at *både* pasienter og helsepersonell melder bivirkninger, slik at man får et bredt og detaljert bilde av bivirkninger i den kliniske hverdagen.

Bivirkningsmeldingene som samles inn, både nasjonalt og internasjonalt, benyttes i det løpende arbeidet med å sikre best mulig kunnskap om bivirkninger av legemidlene, om alvorlighetsgrad, pasientgrupper med økt bivirkningsrisiko – og bivirkningsforebygging.

Aktiv overvåking av legemidler etter markedsføring står helt sentralt det nye lovverket for legemiddelovervåking i Europa som trådte i kraft sommeren 2012 [1, 2]. Målrettet overvåking, med høyere kvalitet, hastighet og økt involvering, særlig av pasienter, er nøkkelord som oppsummerer hensikten bak dette lovverket. Dette skal sikre at sjeldne og uventede bivirkninger fanges opp så tidlig som mulig når nye legemidler kommer på markedet eller tas i bruk på nye områder. Pasientsikkerheten sikres gjennom rask og god informasjonsflyt, klart ansvar og en åpen og tydelig overvåking. Både i Europa for øvrig og i Norge vil man jobbe videre med å utvikle enda bedre systemer for overvåking i årene fremover.

Tenk bivirkning – meld bivirkning, er en oppfordring bivirkningssentrene og Legemiddelverket vil fortsette å gi, for å stimulere til et fortsatt godt bivirkningsarbeid i Norge.

Kontaktpersoner

Pernille Harg, seniorrådgiver

pernille.harg@legemiddelverket.no

Hilde Samdal, seniorrådgiver

hilde.samdal@legemiddelverket.no

Ane Simensen, forsker

ane.simensen@legemiddelverket.no

Seksjon for legemiddelovervåking

Statens legemiddelverk

‡)WHO understreker at datauttrekk fra bivirkningsdatabasen ikke representerer WHO's offisielle syn og at data ikke er homogene med tanke på innsamling gjennom spontanrapporteringssystemet. Opplysningene kan ikke brukes for å dokumentere sammenheng mellom det aktuelle legemiddelet og bivirkningen eller til å vurdere frekvens av bivirkningen.

Referanser

1. European Medicines Agency, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Modul VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf.
2. European Commission, *Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf.
3. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsmelding*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/bivirkningsmelding_generelt/Sider/default.aspx.
4. Frost, J., et al., *Investigation of morphine and morphine glucuronide levels and cytochrome P450 isoenzyme 2D6 genotype in codeine-related deaths*. *Forensic Sci Int*, 2012. 220(1-3): s. 6-11.
5. Aurlien, D., et al., *Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study*. *Epilepsia*, 2012. 53(2): s. 258-66.
6. Statens legemiddelverk, *Bivirkninger av HPV-vaksine (Gardasil) - oppdaterte tall per 18. januar 2013*, 25.1.2013, Tilgjengelig fra: [http://www.slv.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkninger-av-HPV-vaksine-\(Gardasil\)-oppdaterte-bivirkningstall-per-18.-januar-2013.aspx](http://www.slv.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkninger-av-HPV-vaksine-(Gardasil)-oppdaterte-bivirkningstall-per-18.-januar-2013.aspx).
7. Nasjonalt folkehelseinstitutt, *Ungdom og vaksine mot meningokokksykdom (smittsom hjernehinnebetennelse)*, 13.11.2012, Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,1223:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:100122::1:5694:21:::0:0.
8. Haberg, S.E., et al., *Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination*. *N Engl J Med*, 2013. 368(4): s. 333-40.
9. Pasternak, B., et al., *Vaccination against pandemic A/H1N1 2009 influenza in pregnancy and risk of fetal death: cohort study in Denmark*. *BMJ*, 2012. 344: s. e2794.
10. Pasternak, B., et al., *Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy*. *JAMA*, 2012. 308(2): s. 165-74.
11. Fell, D.B., et al., *H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes*. *Am J Public Health*, 2012. 102(6): s. e33-40.
12. Zaman, K., et al., *Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants*. *N Engl J Med*, 2008. 359(15): s. 1555-64.
13. Nasjonalt folkehelseinstitutt, *Vaksine til gravide kan beskytte både mor og det nyfødte barnet*, 8.1.2013, Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,1223:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:100748::1:569:7:::0:0.
14. Mariette, X., et al., *Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(11): s. 1895-904.
15. Le Blay, P., et al., *Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies*. *Clin Exp Rheumatol*, 2012. 30(5): s. 756-64.
16. Statens legemiddelverk, *Overvåkingsliste*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Overvaakningsliste/Sider/default.aspx>.
17. Lehman TJA, *Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Course, prognosis and complications*, UpToDate 18.6.2012, Tilgjengelig fra: <http://www.uptodate.com>.

18. Mazodier, K., et al., *Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome*. Blood, 2005. 106(10): s. 3483-9.
19. Statens legemiddelverk, *Viktig informasjon til helsepersonell: Oppdaterte anbefalinger om prosedyren for gjentatt overvåking av første dose med Gilenya® (fingolimod)*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/helsepersonell-brev/helsepersonell-brev_utsendt/Documents/2013/Gilenya%20brev_Oppdatert%20viktig%20informasjon%20om%20Gilenya_jan%202013%20HR.pdf.
20. Statens legemiddelverk, *Oppdatert viktig informasjon til helsepersonell om kardiovaskulær overvåking ved oppstart av behandling med Gilenya® (fingolimod)*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/helsepersonell-brev/helsepersonell-brev_utsendt/Documents/2012/Gilenya%20brev_Oppdatert%20viktig%20informasjon%20om%20Gilenya_april%202012%5b1%5d.pdf.
21. Bock, O., et al., *Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2007. 7(2): s. 144-8.
22. Bergman J, *Sterke muskelsmerter som bivirkning av bisfosfonater*, Nytt om bivirkninger, 18.1.2012, Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2012/Sterke_muskelsmerter_som_bivirkning_av_bisfosfonater.
23. Statens legemiddelverk, *Bruk av Dentinox NAF ved tannfrembrudd bør begrenses*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bruk-av-Dentinox-NAF-ved-tannfrembrudd-bør-begrenses.aspx>.
24. Nergård CS, *Begrens bruk av Dentinox ved tannfrembrudd*, Nytt om bivirkninger, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2012/Begrens_bruk_av_Dentinox_ved_tannfrembrudd.
25. Bremner, J.D., Shearer, K.D., McCaffery, P.J., *Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association*. J Clin Psychiatry, 2012. 73(1): s. 37-50.
26. Brenne I, *Psykiatriske bivirkninger av alitretinoin*, Nytt om bivirkninger, 28.11.2012, Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2012/Alitretinoin_og_psykiatriske_bivirkninger.
27. Statens legemiddelverk, *Ondansetron og nye begrensninger i intravenøs dosering*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Ondansetron-og-nye-begrensninger-i-intravenøs-dosering.aspx>.
28. Berman J, Erdal H, *Nevrologiske bivirkninger av mirtazapin*, Nytt om bivirkninger, 26.9.2012, Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2012/Nevrologiske_bivirkninger_av_mirtazapin.
29. Verdens helseorganisasjon (WHO), *Bivirkningsdatabase*, Februar 2013.
30. Statens legemiddelverk, *Victrelis (boceprevir) - Informasjon til helsepersonell vedr. legemiddelinteraksjoner mellom boceprevir og ritonavir-boostede HIV-proteasehemmere*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/helsepersonell-brev/helsepersonell-brev_utsendt/Documents/2012/Victrelis%20endelig%20versjon%5b1%5d%20feb%202012.pdf.
31. Statens legemiddelverk, *Kalsitonin og risiko for kreft – tilbaketrekking av kalcitonin (Miacalcic) neseppray*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Kalsitonin-og-risiko-for-kreft---tilbaketrekking-av-kalcitonin-\(Miacalcic\)-neseppray.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Kalsitonin-og-risiko-for-kreft---tilbaketrekking-av-kalcitonin-(Miacalcic)-neseppray.aspx).

32. Helsedirektoratet, *Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet (2010)*, 1.2.13, Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lar/8-oppstart-av-substitusjonsbeh/8.1-valg-av-legemiddel>.
33. Läkemedelsverket, *Försäljningen av Subutex opphør*, 23.11.2012, Tilgjengelig fra: <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2012/Subutex-avregistreras/>.
34. Dagens Medisin, *Stopper salget av Subutex*, 23.11.2012, Tilgjengelig fra: <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/stopper-salget-av-subutex/>.
35. Statens legemiddelverk, *Referat fra møte i Bivirkningsnemnda 13022013*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/bivirkningsnemnda/referater/Documents/13-01612-7%20Referat%20fra%20m%c3%b8te%20i%20Bivirkningsnemnda%2013022013%2025031113_0.pdf.
36. *Methylphenidate: abuse in Europe*. Prescrire Int, 2013. 22(135): s. 47.
37. *Methylphenidate: abuse and addiction*. Prescrire Int, 2012. 21(131): s. 241.
38. *Methylphenidate: abuse and dependence*. . Prescrire Int, 2009. 18(102): s. 168.
39. Statens legemiddelverk, *Overgang fra digitoksin til digoksin hos voksne*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Overgang-fra-digitoksin-til-digoksin-hos-voksne.aspx>.
40. Statens legemiddelverk, *Overgang fra digitoksin til digoksin hos voksne*. Tidsskrift Nor Lægeforening 2012. 132:609-776(6).
41. Statens legemiddelverk, *Legemiddelverkets råd ved overgang fra digitoksin til digoksin*. Tidsskrift Nor Lægeforening 2012. 132:1837-1936(16).
42. Norsk Elektronisk Legehåndbok, *Overgang digitoksin til digoxin* 1.2.2013, Tilgjengelig fra: <http://legehandboka.no/legemidler/c-hjerte-og-kretslop/c01-hjerteterapi/overgang-digitoksin-til-digoxin-38275.html>.
43. Statens legemiddelverk, *Pasientinformasjon: Overgang fra digitoksin til digoksin*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Documents/2012-3%20Mars/pasientinformasjon%20digitoksin_digoksin3.pdf.
44. Giverhaug T, Halvorsen KH, *Praktiske råd for sikrere bytte fra digitoksin til digoksin*, Nytt om bivirkninger, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2012/Praktiske_rad_for_sikrere_bytte_fra_digitoksin_til_digoksin.
45. Statens legemiddelverk, *Migrenemedisinen Anervan trekkes fra markedet*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Migrenemedisinen-Anervan-trekkes-fra-markedet.aspx>.
46. European Medicines Agency, *European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for meprobamate-containing medicines in the European Union* 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/01/news_detail_001427.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
47. European Medicines Agency, *Questions and answers on the suspension of the marketing authorisations for oral meprobamate-containing medicines*, 1.2.2013, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/meprobamate_107/WC500120737.pdf.