



# Bivirkningsrapport

2014

Seksjon for legemiddelovervåking

# Innhold

Innledning.....	4
Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2014.....	4
Tolkning av bivirkningsdata.....	5
Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling.....	5
Bivirkningsforløp.....	7
Meldinger med dødelig utgang i 2014.....	8
Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe).....	8
Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe).....	9
Fordeling på melderkategori og helseregion.....	10
Vaksinebivirkninger.....	12
Store lokalreaksjoner etter vaksinasjon.....	12
Pneumovax.....	12
Tetravac.....	12
Endringer i barnevaksinasjonsprogrammet i 2014.....	13
Introduksjon av Boostrix Polio i 10. skoleår.....	13
Flytting av BCG-vaksinasjon til 6-ukers alder.....	13
Innføring av rotavirusvaksine i det norske barnevaksinasjonsprogrammet.....	13
Bivirkninger hos barn.....	14
Melderkategorier.....	14
Epilepsimidler.....	14
ADHD-midler.....	14
Bivirkninger hos foster og nyfødte.....	15
Bruk av kodein som smertelindring til barn.....	15
Blodfortynnende legemidler.....	16
Biologiske legemidler.....	17
TNF-alfa-hemmere.....	18
Biotilsvarende legemidler.....	18
Interleukinhemmere.....	18
Legemidler mot multippel sklerose (MS).....	19
Fingolimod.....	19
Teriflunomid.....	19
Dimetylfumarat.....	19

Interaksjoner .....	20
Interaksjoner med lavdose acetylsalisylsyre .....	20
Høye doser lamotrigin hemmer effekten av ketamin .....	20
Mulig interaksjon mellom warfarin og nye hepatitt C-legemidler .....	21
Bivirkninger i nyrene .....	21
Alvorlige hudreaksjoner .....	21
Nye og ukjente bivirkninger .....	22
Norske bivirkningsmeldinger som fikk europeisk betydning – metadonprodukter med hjelpestoffet povidon.....	22
Moksonidin og mareritt.....	23
Deksmedetomidin og polyuri .....	23
Høye nivåer av vitamin B12 forbundet med valproat .....	23
Bivirkninger av hjelpestoffer .....	23
Gamle preparater, kjente bivirkninger.....	24
Benresorbsjonshemmere og osteonekrose i kjeven .....	24
NSAIDs og mage- og tarmbivirkninger tross tiltak for å redusere risiko .....	25
Metoklopramid.....	25
Misbruk av pregabalin og vurdering av reseptstatus.....	25
Medisineringsfeil .....	26
Feiladministrasjon av olanzapin .....	26
Feiladministrasjon av testosteronpreparat.....	26
Forveksling mellom merkaptopurin (Puri-Nethol) og propyltiouracil.....	26
Dårlig festeevne for fentanylplaster.....	27
Naturmidler, plantebaserte legemidler og kosttilskudd .....	27
Legemiddelverkets system for bivirkningsrapportering blir nasjonalt helseregister.....	28
Oppsummering.....	28
Kontakt .....	29
Referanser .....	29

## Innledning

I 2014 ble det mottatt 3015 bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelprodusenter, som vitner om et 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, som det også gjorde en kort periode. I likhet med 2013 ligger man i 2014 på et nivå som tilsvarer disse toppårene, noe som er gledelig. I 2014 er det særlig antall bivirkningsmeldinger mottatt direkte fra pasienter som øker markant, mens andelen meldinger mottatt fra farmasøyter og leger er relativt stabilt. Meldinger fra annet helsepersonell (primært helsesøstre) går litt ned sammenlignet med året før. I 2013 økte andelen meldinger mottatt fra legemiddelprodusenter, men i 2014 har denne andelen gått ned igjen. 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. Bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell kan følges opp av bivirkningssentrene og gir dermed mer fullstendige meldinger. 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. Også internasjonalt er det en økende oppmerksomhet på bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende.

Bivirkningsrapporten for 2014 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem bivirkningssentrene. De fire regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS, er bivirkningssentre i sine helseregioner, og Nasjonalt folkehelseinstituttets avdeling for vaksiner fungerer som nasjonalt senter for vaksinebivirkninger.

## Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2014

I den nasjonale bivirkningsdatabasen samles bivirkningsmeldinger fra helsepersonell (såkalte spontanrapporter). Meldingene fra helsepersonell registreres ved RELIS, som samtidig vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melderne. I tillegg har Folkehelseinstituttet siden 2008 hatt en landsdekkende funksjon med å registrere bivirkninger av vaksiner i den nasjonale bivirkningsdatabasen. Bortsett fra ved pandemivaksinene, gir også Folkehelseinstituttet individuell veiledning og tilbakemelding på meldinger vedrørende vaksiner. I nær fem år, siden 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.

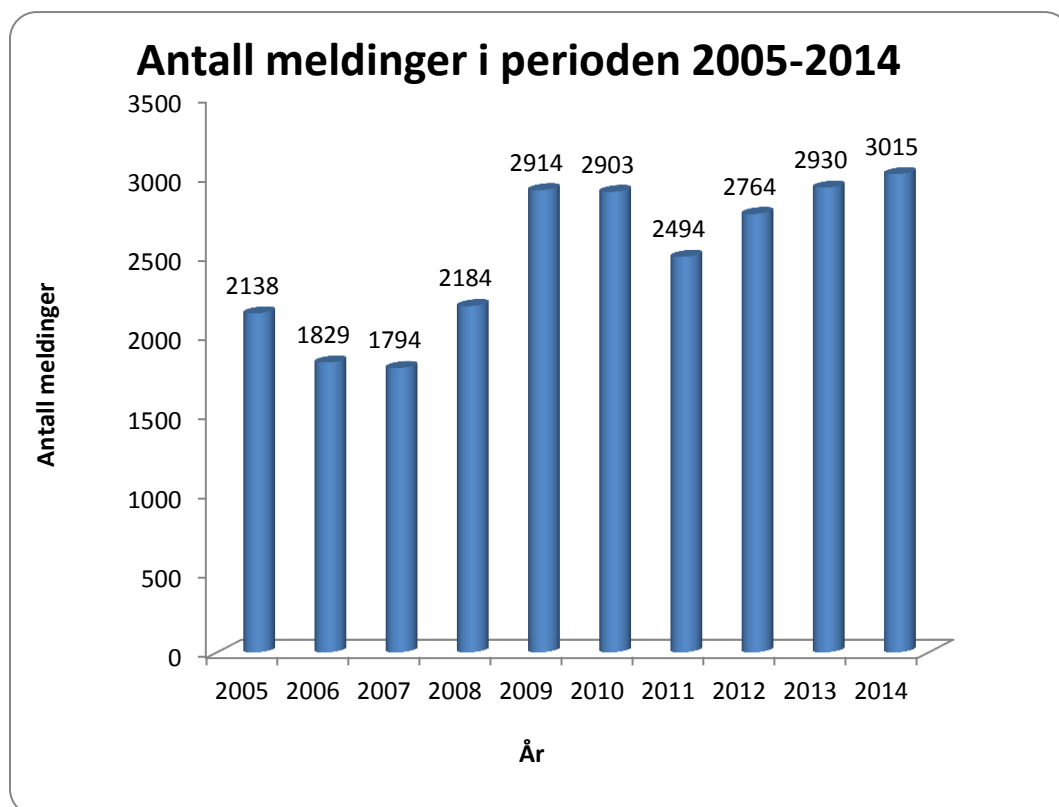
Bivirkningsdatabasen drives av Legemiddelverket, som har det overordnede ansvaret for legemiddelovervåkingen i Norge. Herfra videreformidles norske bivirkningsdata til internasjonale bivirkningsdatabaser hos Verdens helseorganisasjon (WHO) og Det europeiske legemiddelkontoret (EMA).

## Tolkning av bivirkningsdata

I tolkningen av tallene i denne årsrapporten er det viktig å være klar over at spontanrapporteringsystemet ikke har til hensikt å registrere *alle* bivirkninger som oppstår [1]. Det er spesielt de nye og uventede samt de alvorlige bivirkningene som kan tilføre ny kunnskap - og dermed er meldepliktige. Bivirkninger skal meldes ved mistanke om sammenheng mellom legemiddelbruk og hendelse, og melding av en bivirkning innebærer dermed ikke bevis for årsakssammenheng. Siden man ikke mottar meldinger om alle bivirkninger som faktisk forekommer, vil tallene ikke reflektere den faktiske forekomsten av en bivirkning. Tallene kan heller ikke benyttes til å sammenligne legemidlers bivirkningsprofil, fordi rapporteringsfrekvensen kan variere stort mellom ulike legemidler og påvirkes av en rekke ytre forhold.

## Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling

Det ble registrert totalt 3015 bivirkningsmeldinger i 2014, en økning på i underkant av 3 % fra 2013 (Figur 1). Dermed fortsetter stigningen som man så i 2013. Høy rapportering i 2009 og 2010 hadde hovedsakelig sin bakgrunn i et stort antall meldinger knyttet til pandemivaksinering. Fortsatt bidrar bivirkninger av pandemivaksinene (4,7 %), mens øvrige vaksinemeldinger stadig utgjør en vesentlig andel (20,2 %) av det totale antallet bivirkningsmeldinger. Pasientrapportering, som nå også er hjemlet i det europeiske lovverket for legemiddelovervåking, er i 2014 hovedårsaken til økningen i antallet meldinger. Lovverket, som ble oppdatert i 2012, setter nye krav til aktiv og målrettet overvåking av bivirkninger, som innebærer høyere kvalitet, hastighet og økt involvering, særlig av pasienter [2].



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2005-2014

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 over halvparten (55 %) av meldingene er alvorlige. Når det gjelder bivirkninger av ulike vaksiner (totalt 750 meldinger), er andelen alvorlige meldinger lavere (26,2 %). Av alle meldte bivirkningstilfeller i 2014 hadde i overkant av 5 % dødelig utgang.

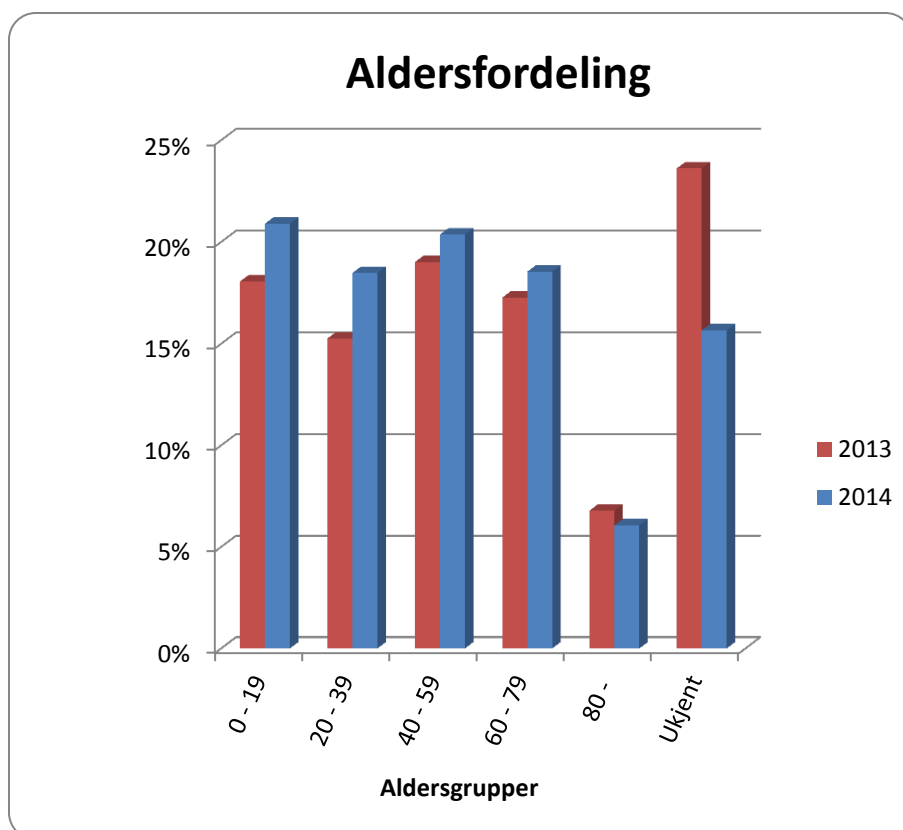
#### Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

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 2005-2014**

	Antall meldinger		%	
	Totalt	Med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige	Lite alvorlige
2014	3015	154	55	45
2013	2930	145	64	36
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

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler kun til en viss grad legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. Det meldes flest bivirkninger i aldersgruppene 0-19 år og 40-59 år. I den yngste aldersgruppen er legemiddelforbruket hovedsakelig knyttet til vaksiner, og rapporteringen har i stor grad sammenheng med velfungerende rapportering av bivirkninger i barnevaksinasjonsprogrammet. Som året før er det i 2014 høy rapportering blant yngre voksne, som synes å ha sammenheng med en aktiv rapportering fra pasientene selv i denne aldersgruppen. Andelen meldinger med ukjent alder har gått en del ned fra året før. Kjønnfordelingen er omtrent lik fra år til år. I 2014 var 62,7 % kvinner og 36,1 % menn (1,2 % ukjent). Det er gledelig å se at det i år er flere meldinger som inneholder informasjon om alder og kjønn sammenlignet med året før, da dette øker nytteverdien av meldingene.



**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 halvparten av pasientene (50 %) fullstendig restituert, restituert med ettervirkning eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

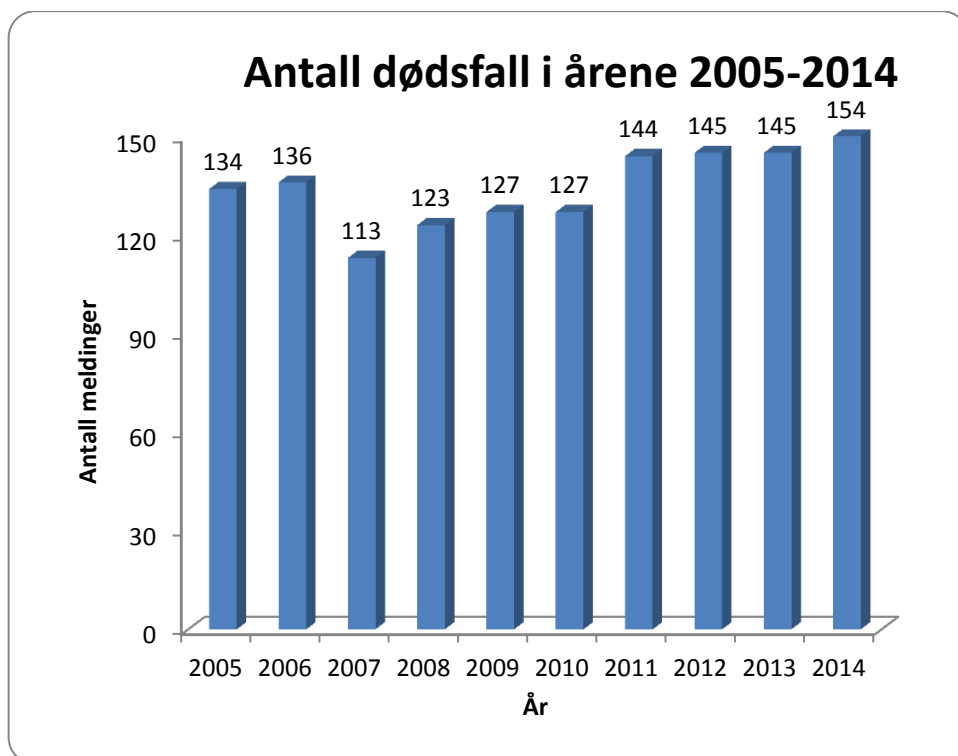
**Tabell 2:** Forløp/sluttresultat av hver bivirkning

	2014		2013	
	Antall	%	Antall	%
Restituert	3467	32	3147	33
I bedring	1725	16	1211	13
Restituert med ettervirkning	182	2	111	1
Dødelig utgang	229	2	255	3
Ikke restituert ved meldetidspunkt	2514	23	1412	15
Ukjent	2773	25	3279	35
Sum	10890*	100	9415*	100

\*Summen av antall bivirkningsdiagnoser er høyere enn antall meldinger ettersom hver melding kan inneholde flere diagnoser.

## Meldinger med dødelig utgang i 2014

Det ble mottatt 154 meldinger med dødelig utgang i 2014 (Figur 3). Andelen dødelige tilfeller er rett over 5 %, hvilket er noe høyere enn året før. Som i 2013 er det legemidler som virker på blod og bloddannende organer (antitrombotiske og antikoagulerende legemidler, ATC-gruppe B) som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (54 %). Her er det dødsfall knyttet til behandling med blodfortynnende legemidler, som warfarin, rivaroksaban, apiksaban og dabigatran, som står for hoveddelen. Kreftlegemidler og midler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L) og legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) følger deretter, og hver av gruppene mistenkes å være forbundet med 21 % av dødsfallene.



Figur 3: Antall dødsfall i perioden 2005-2014

## Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Legemidler mot infeksjon, inkludert vaksiner (ATC-gruppe J) utgjorde også i 2014 den klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (Tabell 3). Bakgrunnen for at denne gruppen er så stor, er det høye antallet meldinger knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet og, i minkende grad, pandemivaksineringen. Samtidig har ATC-gruppe J også i år den laveste andelen alvorlige bivirkninger (31 %). 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. Den høyeste andelen alvorlige bivirkninger (81 %) finner vi i gruppen med blodfortynnende legemidler (ATC-gruppe B). Det er også en høy andel alvorlige bivirkninger i kreftbehandling (ATC-gruppene H og L).



**Tabell 3: Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper**

ATC-gruppe	2014		2013	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	871	26	743	25
N – Nervesystemet	546	16	685	23
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	437	13	371	13
B – Blod og bloddannende organer	346	10	318	11
G – Urogenitalsystem og kjønnshormoner	279	8	303	10
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	154	5	123	4
C – Hjerte og kretsløp	140	4	177	6
M – Muskler og skjelett	140	4	146	5
R – Respirasjonsorganer	106	3	71	2
H – Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønnshormoner og insulin	102	3	35	1
V – Varia	85	3	80	3
D – Dermatologiske midler	70	2	47	2
S – Sanseorganer	52	2	58	2
Naturmidler og diverse annet	36	1	43	2
P – Antiparasittære midler, insekticider og insektmidler	15	0	17	1
<b>Sum</b>	<b>3379*</b>		<b>3217*</b>	

\*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 meldte bivirkningene var av generell art, som uvelhet, smerter, feber og tretthet, samt lokalreaksjoner på injeksjonsstedet. Dette har i relativt stor grad sammenheng med et stort antall meldte generelle reaksjoner etter vaksinerings. For øvrig er reaksjoner som er lett gjenkjennelige hyppigere meldt. 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**

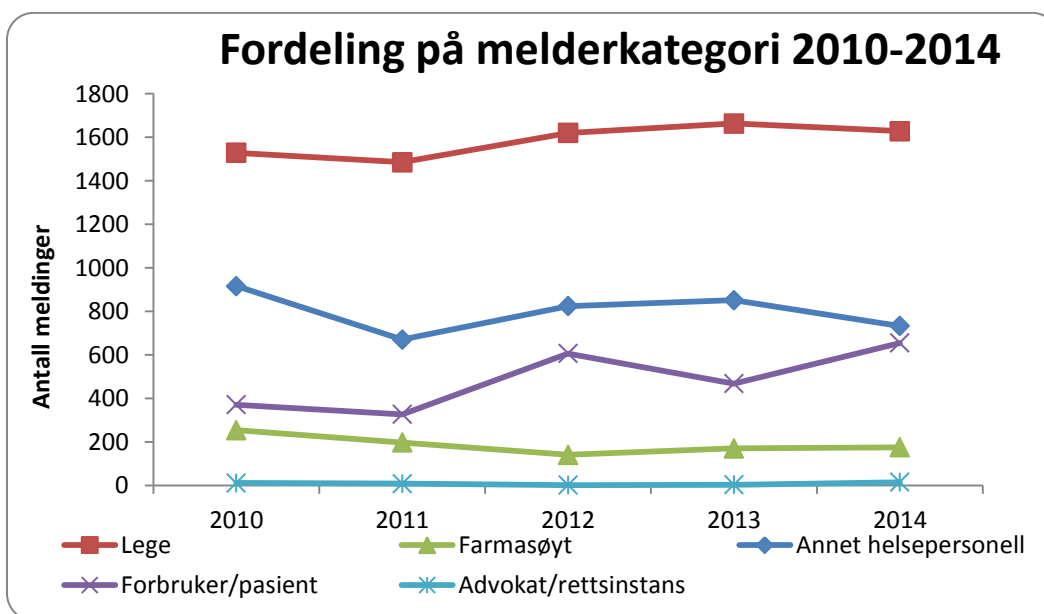
Organsystem	2014		2013	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	2262	21	1985	21
Nevrologiske sykdommer	1641	15	1308	14
Mage-tarmsykdommer	1172	11	799	8
Psykiatriske lidelser	835	8	620	7
Hud- og underhudssykdommer	815	7	773	8
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	673	6	527	6
Sykdommer i luftveiene	486	4	400	4
Infeksjoner og parasittære sykdommer	437	4	284	3
Skader og forgiftninger	383	4	625	7
Undersøkelser	376	3	319	3
Øyesykdommer	247	2	195	2

Karsykdommer	205	2	160	2
Hjertesykdommer	195	2	199	2
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	186	2	152	2
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	186	2	113	1
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	162	1	182	2
Forstyrrelser i immunsystemet	123	1	114	1
Sykdommer i øre og labyrint	112	1	72	1
Sykdommer i nyre og urinveier	106	1	100	1
Godartede og ondartede svulster	71	1	68	1
Sykdommer i lever og galleveier	67	1	63	1
Kirurgiske og medisinske metoder	57	1	51	1
Sosiale forhold	29	0	35	0
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	25	0	252	3
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	20	0	19	0
Endokrine sykdommer	19	0	11	0
<b>Sum</b>	<b>10890*</b>		<b>9415*</b>	

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

## Fordeling på melderkategori og helseregion

Antallet meldinger fra leger og farmasøyter (Figur 4) er relativt stabilt sammenlignet med tidligere år. Meldinger fra annet helsepersonell (primært helsesøstre) går noe ned fra 2013, mens meldinger mottatt direkte fra pasient øker markant.



Figur 4: *Fordeling på melderkategori*

Siden 1. mars 2010 har pasienter og pårørende kunnet melde bivirkninger til Legemiddelverket via et nettbasert system. I årene etter dette har antall pasientmeldinger økt jevnt og trutt. I 2013 mottok Legemiddelverket 193 bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter, mens det i 2014 kom hele 434 meldinger, altså mer enn en dobling fra året før.

Økningen i antall meldinger fra pasienter er gledelig, ettersom dette bidrar til å øke spontanrapporteringen totalt sett. Et velfungerende system for legemiddelovervåking er avhengig av at bivirkninger blir meldt inn, og her er pasientmeldinger et verdifullt bidrag. Legemiddelverket hadde ingen aktive kampanjer for å øke rapporteringen blant pasienter i 2014, men økningen kan skyldes ny informasjon til pasienter i pakningsvedlegget om muligheten for å melde bivirkninger selv.

Andelen meldinger fra leger går ned 2 % fra nivået i 2013. Det er antallet leger som melder via produsentene som reduseres noe (nedgang på 3,4 %), mens antallet leger som melder direkte til bivirkningssentrene er på samme nivå som året før (økning på 0,6 %). Andelen meldinger fra farmasøyter er også stabil (økt med 0,1 %, Tabell 5). Gruppen "annet helsepersonell", som blant annet inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre, har gått noe ned (4,1 %) sammenlignet med året før. Den tidligere meldingstoppen i denne gruppen var knyttet til pandemivaksinen i 2009 og 2010, da vaksinemeldinger i høy grad mottas fra helsesøstre. Legemiddelprodusentene mottar et lavt, men rimelig stabilt antall meldinger fra advokater/forsikringsordninger, som registreres i den nasjonale bivirkningsdatabasen.

Legemiddelverket og bivirkningssentrene ønsker å fremme en økning i andelen meldinger direkte fra helsepersonell, fordi disse meldingene ofte er de som inneholder mest informasjon, og er dermed viktige i arbeidet for tryggere legemiddelbruk. Bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell er mulige for bivirkningssentrene å følge opp og gir dermed mer fullstendige meldinger. De siste årene har man sett en tendens til at andelen meldinger som er meldt fra helsepersonell via legemiddelindustrien øker betraktelig i forhold til noen år tilbake. I 2014 ser det ut til at denne trenden flater ut.

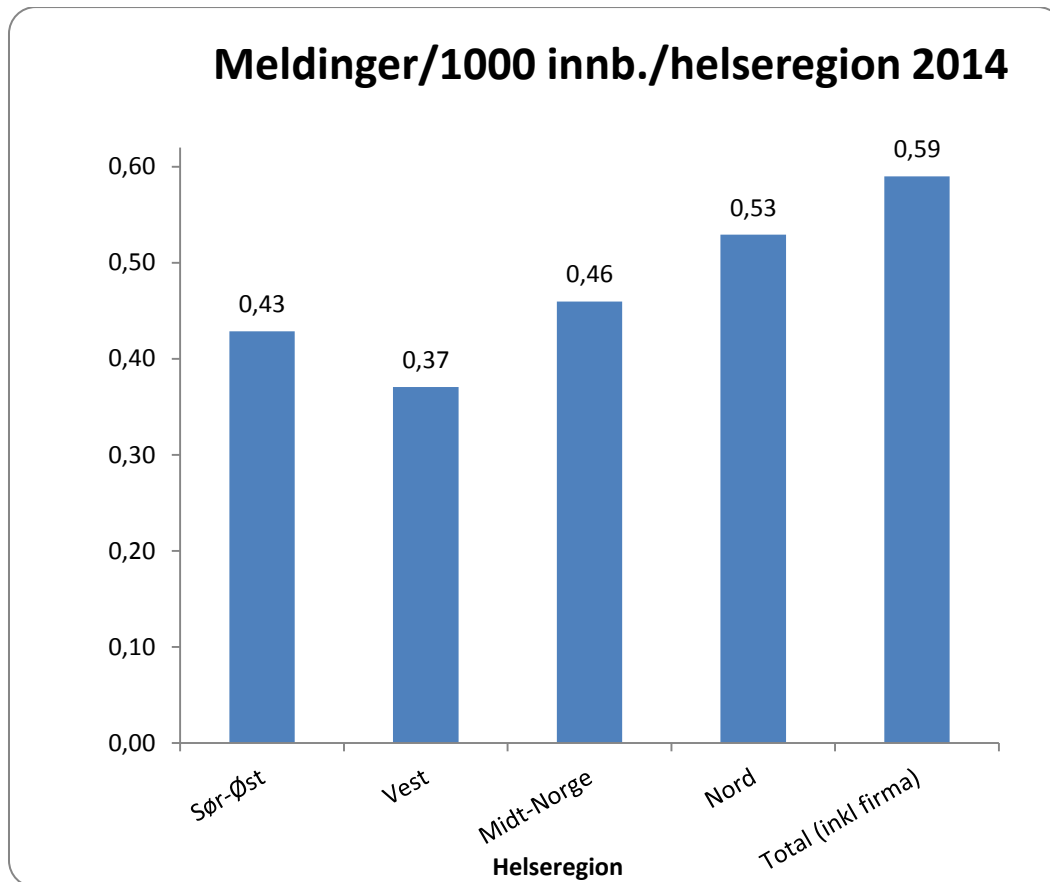
**Tabell 5: Fordeling på melderkategori (andel i %)**

	Lege	Farmasøyt	Annet helsepersonell	Forbruker	Advokat
2014	50,8	5,5	22,9	20,4*	0,5
2013	52,7	5,4	27,0	14,8	0,1

\*13,5 % er mottatt direkte fra pasient.

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i Figur 5. 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 ligger innenfor dette området i 2014. Det er en liten oppgang for alle helseregioner sammenlignet med året før. Landsgjennomsnittet (som inkluderer meldinger fra legemiddelprodusentene) var i 2014 0,59 per 1000 innbyggere mot 0,58 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. 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 [1]. Erfaring tilsier at kontinuerlig fokus på bivirkninger og

bivirkningsrapportering blant helsepersonell, både lokalt og nasjonalt, er nødvendig for å opprettholde en høy meldefrekvens.



Figur 5: Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene.

## Vaksinebivirkninger

### Store lokalreaksjoner etter vaksinasjon

#### Pneumovax

Pneumovax er en pneumokokkvaksine som anbefales for personer over 65 år og en rekke andre risikogrupper. I 2014 ble det meldt 17 mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon med Pneumovax, hvorav syv ble klassifisert som alvorlige. Fem av de syv alvorlige hendelsene var store lokalreaksjoner med samtidig feber, frysninger eller sykdomsfølelse. Flere pasienter fikk antibiotika på grunn av mistanke om betennelse i hud og bindevev. Lignende symptomer er beskrevet som bivirkninger etter Pneumovax i litteraturen [3]. Økt kunnskap om slike typer bivirkninger etter Pneumovax kan forhindre unødvendig bruk av antibiotika ved hudreaksjoner.

#### Tetravac

Store lokalreaksjoner med eller uten feber sees også etter vaksinasjon med Tetravac. Tetravac er en fulldosevaksine mot difteri, stivkrampe, kikhoste og poliomyelitt. Den gis i barnevaksinasjonsprogrammet ved 7-årsalder. Det ble i 2014 mottatt 61 bivirkningsmeldinger for Tetravac, hvorav 40 gjaldt reaksjoner på stikkstedet.

Store lokalreaksjoner kan skyldes innholdsstoffer i vaksinen, høye antistoffnivåer mot en av de aktive vaksinekomponentene, at vaksinen ikke settes dypt nok eller at den er dårlig ristet. Symptomene går vanligvis tilbake innen 2-3 dager, og varer sjelden mer enn en uke. Store lokalreaksjoner er ufarlige og krever ingen spesifikk behandling, men symptomene lindres av smertestillende og/eller kløestillende midler.

## **Endringer i barnevaksinasjonsprogrammet i 2014**

### **Introduksjon av Boostrix Polio i 10. skoleår**

Årskullet født i 1998 var det første som fikk kombinasjonsvaksine mot difteri, tetanus, kikhoste og poliomyelitt som fjerde dose ved 7-årsalder. I skoleåret 2013/2014, da dette årskullet var på 10. klassetrinn, ble boosterdose (reduert dose) kombinert vaksine mot difteri, tetanus, kikhoste og poliomyelitt innført i barnevaksinasjonsprogrammet.

Det er meldt forholdsvis få bivirkninger etter vaksinasjon med Boostrix Polio. Det er ikke utvidet overvåkning ettersom vaksinen er velkjent fra tidligere.

### **Flytting av BCG-vaksinasjon til 6-ukers alder**

BCG-vaksine mot tuberkulose tilbys barn med mor eller far fra land med høy forekomst av tuberkulose. Tidligere har det vært anbefalt at disse barna helst skulle få BCG-vaksine på barselavdelingen. Helse- og omsorgsdepartementet besluttet å flytte BCG-vaksinasjon til 6-ukersalder fra oktober 2014. BCG-vaksinen gis nå på helsestasjonene.

BCG-vaksinen inneholder levende, svekkede bakterier og skal ikke gis til personer med alvorlig immunsvikt. Det anslås at det fødes 1–2 barn med alvorlig kombinert immunsvikt (SCID) i Norge hvert år. I 2011-2012 ble det for første og hittil eneste gang i Norge meldt om mistenkte, alvorlige bivirkninger til BCG-vaksine hos barn som viste seg å ha SCID.

Det planlegges å få SCID-test inn i ordinær nyfødtscreening slik at tilstanden kan oppdages innen 2-ukersalder. BCG-vaksinasjon ved 6-ukersalder er resultat av en avveining mellom å beskytte spedbarna tidligst mulig og unngå å vaksinere barn med immunsvikt.

### **Innføring av rotavirusvaksine i det norske barnevaksinasjonsprogrammet**

Rotavirusvaksinen Rotarix er innført i barnevaksinasjonsprogrammet for barn født fra og med 1. september 2014. Vaksinasjonen består av to doser vaksine gitt i munnen, der første dose gis ved 6-ukers alder og andre dose ved 12-ukers alder. Som for alle nye vaksiner i vaksinasjonsprogrammet, er det planlagt utvidet overvåkning av uønskede bivirkninger det første året. I denne perioden ønskes melding om alle bivirkninger som kan mistenkes å skyldes rotavirusvaksine.

Rotavirusvaksine inneholder levende, svekket virus og kan derfor forårsake symptomer på sykdommen det vaksineres mot. De vanligste symptomene som meldes er diaré og magesymptomer første uken etter vaksinasjon. I de omfattende utprøvingene som ble gjort før markedsføring av vaksinen ble det ikke funnet høyere forekomst av bivirkninger i vaksinegruppene enn i placebogruppene. Alvorlige bivirkninger er svært uvanlige [4]. Studier i andre land har vist en liten risikøkning for tarminvaginase etter rotavirusvaksine. Tarminvaginase er en kjent, men sjelden tilstand hos småbarn som innebærer en blokkering i nedre del av barnets tarm. Risiko for tarminvaginase etter vaksinasjon er mindre dersom barnet får første vaksinedose tidlig, før 12 ukers alder.

Rotavirusvaksine brukes nå i barnevaksinasjonsprogram i 75 land, og det som hittil er meldt i Norge er kjente bivirkninger som tidligere er rapportert fra andre land [5].

## Bivirkninger hos barn

Antall bivirkningsmeldinger som gjelder barn og unge er på nivå med tidligere år. Vaksiner var mistenkt i 75 % av meldingene og omtales i eget avsnitt. RELIS jobber i samarbeid med Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn for økt fokus og kunnskap om bivirkninger hos barn [6]. Blant annet som en del av dette samarbeidet, gjennomgås meldinger som gjelder barn i alderen 0-17 år, ekskludert vaksinebivirkningsmeldinger. I 2014 omfattet dette 100 bivirkningsmeldinger hvorav 65 var alvorlige. I nesten halvparten av meldingene (46 av 100) mistenkte man legemidler med virkning på sentralnervesystemet, mens det for øvrige meldinger var stor spredning i type legemidler og bivirkninger. Litt over halvparten av meldingene (53 av 100) gjaldt jenter, mens i ni tilfeller var kjønn ukjent.

### Melderkategorier

Meldinger direkte fra pasient eller pårørende sto for 18 av de 100 meldingene, mens helsepersonell sto for 62. De resterende 20 meldingene kom via legemiddelindustrien. Begrenset forskning på legemidler til barn og unge gjør det ekstra viktig med høy bivirkningsrapportering for denne aldersgruppen.

### Epilepsimidler

Bivirkninger mistenkt forbundet med legemidler mot epilepsi (antiepileptika) meldes hyppig. Åtte av 16 meldinger gjaldt fødselsdefekter og omtales i et eget avsnitt. Opphopning av ammoniakk i serum (hyperammonemi) er en kjent, vanlig og potensielt alvorlig bivirkning av valproat, og ble beskrevet i tre meldinger i 2014. En 13-åring fikk målt forhøyet nivå av valproat og hyperammonemi dagen etter oppstart med intravenøs valproat, dosert i henhold til retningslinjene. Det var ikke utelukket mitokondriesykdom, en tilstand som kan gi nedsatt nedbryting av valproat. En annen pasient, også 13 år, ble innlagt med uttalt tretthet og hyperammonemi under behandling med valproat. Samtidig bruk av det krampestillende legemidlet fenytoin øker risikoen for hyperammonemi, og kan ha forsterket bivirkningen i dette tilfellet. En tredje pasient var et tre år gammelt barn som ble innlagt med uttalt tretthet, ustø gange og økt sikling seks dager etter oppstart med valproat.

Serumkonsentrasjonen av valproat var innenfor terapeutisk område, men ammoniakknivået i serum var forhøyet. Alle de tre pasientene var i rask bedring etter at behandlingen med valproat ble stoppet, og valproat ble vurdert som sannsynlig årsak til hyperammonemien. Ved bruk av valproat anbefales det at plasmanivåene av ammoniakk og valproat kontrolleres dersom pasienten får uttalt tretthet, apati, oppkast, lavt arterielt blodtrykk eller økt anfallshyppighet.

I 2014 ble det også mottatt to alvorlige meldinger om selvmordstanker, inkludert ett forsøk på selvmord hos en 13-åring. Begge meldingene var forbundet med behandling med levetiracetam (Keppra). Bivirkningen er kjent og forekommer hos mellom én av 100 og én av 1000 behandlede pasienter.

### ADHD-midler

Bivirkningsmeldinger som gjelder ADHD-midler har lenge vært blant de hyppigst meldte for barn og unge. I 2014 utgjorde dette ni meldinger totalt. I fem av meldingene var metylfenidat mistenkt årsak

til bivirkningene. To av disse gjaldt kjente bivirkninger som depresjon, selvmordstanker, angst, brystmerter, rask puls og urtikaria. Det ble i tillegg meldt svært sjeldne bivirkninger som ventrikulære ekstrasystoler (enkelstående ekstra hjerteslag) og mangel på blodplater (trombocytopeni) samt ett tilfelle av plutselig, uventet død. Behandling med metylfenidat ble vurdert som mulig årsak til bivirkningene. Atomoksetin var mistenkt legemiddel i en melding om blodtrykksøkning, som er en kjent bivirkning. Tre meldinger gjaldt det nye ADHD-midlet Elvanse. Dette legemidlet inneholder lisdeksamfetamin som omdannes til deksamfetamin i kroppen. I disse tre meldingene ble det i hovedsak meldt om vanlige, kjente bivirkninger som mage-tarm-bivirkninger, psykomotorisk hyperaktivitet og sammentrekning av pupillen. Det ble i ett tilfelle meldt om taleflom, som er en mindre vanlig bivirkning. Et annet tilfelle gjaldt besvimelse, som ikke tidligere er beskrevet for lisdeksamfetamin eller deksamfetamin. Etersom Elvanse er et nytt ADHD-middel, og dermed underlagt ekstra overvåking, er det nyttig at både kjente og nye bivirkninger meldes.

### **Bivirkninger hos foster og nyfødte**

Det er meldt om misdannelser hos elleve barn mistenkt relatert til mors bruk av legemidler under svangerskapet. I én melding hadde moren brukt litium og barnet ble født med redusert skjoldbruskkjertel. I et annet tilfelle var bruk av migrenemidlene sumatriptan og rizatriptan mistenkt i forbindelse med hjertemisdannelser hos barnet. Det tredje tilfellet gjaldt teriflunomid til behandling av MS hos mor, mistenkt forbundet med misdannelser av lymfeårer hos fosteret. Ingen av misdannelsene er tidligere rapportert for de aktuelle legemidlene og en årsakssammenheng er ikke bekreftet. Disse og andre meldinger inngår i både den europeiske databasen og WHO's bivirkningsdatabase for videre oppfølging.

Åtte meldinger gjaldt mors bruk av epilepsimidler hvorav to meldinger dreide seg om bruk av valproat alene (monoterapi). Det er meldt ryggmargsdefekt hos det ene barnet og et uspesifisert avvik hos det andre. Det er kjent at valproat øker risikoen for misdannelser ved bruk under graviditet, og i desember 2014 forsterket man advarslene mot bruk av valproat hos jenter og kvinner i fertil alder [7]. Syv av de åtte meldingene som gjaldt mors bruk av antiepileptika, beskrev hendelser flere år tilbake i tid. Dette skyldes at legemiddelprodusentene er forpliktet til å gjennomgå litteraturen og melde alvorlig bivirkninger som er publisert. Nye artikler kan inneholde gamle hendelser. De aktuelle meldingene ser ikke ut å ha vært meldt av helsepersonell tidligere og var derfor viktige. Imidlertid vil meldinger fra helsepersonell på tidspunktet for hendelsene, bidra med langt mer informasjon og man unngår forsinkelser i datainnsamlingen. For at signaler om sjeldne misdannelser skal kunne oppdages raskt, forutsettes tidlig rapportering på mistanke om en forbindelse til legemiddelbruk hos mor eller far.

Abstinenssymptomer og andre reaksjoner ble meldt hos to nyfødte barn, ett forbundet med mors bruk av buprenorfin (Subutex), og ett med smertebehandling/misbruk av opioid og benzodiazepin. Dette tilsvarer langt fra de reelle tallene for abstinens hos nyfødte barn i Norge [8]. Påvirkning av nyfødte barn kan forårsakes av en rekke legemidler i tillegg til vanedannende midler. Manglende rapportering begrenser imidlertid muligheten for økt kunnskap på området.

### **Bruk av kodein som smertelindring til barn**

Kodein er et smertestillende og hostedempende legemiddel, som omdannes til morfin i kroppen. Noen mennesker har arvelige varianter av leverenzymene som gjør at de omdanner kodeinet svært hurtig. Dette kan gi symptomer på overdose, som alvorlige pusteproblemer.

På bakgrunn av meldinger om alvorlig pustebesvær hos barn under smertebehandling med kodeinholdige legemidler, ble det satt i gang en felles europeisk gjennomgang i 2013. Denne gjennomgangen konkluderte i 2014 med at kodeinholdige legemidler ikke lenger skulle brukes som smertelindring til barn under 12 år, og ikke hos barn under 18 år dersom de har fjernet mandlene (tonsillektomi) på grunn av søvnapné.

Etter at den europeiske prosedyren ble avsluttet, ble det kodeinholdige legemidlet Paralgin Minor avregistrert i oktober 2013, ettersom dette kun var godkjent til bruk hos barn. Salgsperioden ble imidlertid forlenget, inntil en erstatter var på plass [9]. Det morfinholdige legemidlet Oramorph Molteni ble godkjent som smertelindring til bruk hos barn i 2014.

I den norske bivirkningsdatabasen finnes det ingen meldte tilfeller om dødsfall eller pusteproblemer hos barn etter kodeinbehandling.

## Blodfortynnende legemidler

Det ble i 2014 mottatt 180 meldinger om bivirkninger etter bruk av direktevirkende blodfortynnende midler (direktevirkende orale antikoagulantia, DOAK). I tillegg ble det mottatt 57 meldinger etter bruk av warfarin (Tabell 6). Andelen alvorlige meldinger (78 %) på DOAK var høyere i 2014 enn i 2013. Etter hvert som legemidlene ikke lenger er så nye på markedet vil i hovedsak de alvorlige, meldepliktige bivirkningene meldes, og i mindre grad de lite alvorlige. Fordelingen av meldingene for DOAK og warfarin ligner nå mer på hverandre.

**Tabell 6: Antall bivirkningsmeldinger og antall pasienter som brukte orale blodfortynnende legemidler i 2014**

	Totalt antall meldinger	Dødelige	Brukere
Rivaroksaban	103	14	20 801
Dabigatran	49	9	15 363
Apiksaban	28	7	8 647
Warfarin	57	33	77 768
Sum	237	63	122 579*

\*7092 pasienter har byttet behandling i 2014. Dette tallet viser derfor ikke antall unike individer.

Antall brukere av de tre direkte orale blodfortynnende midlene øker, mens det er en reduksjon i antall brukere av warfarin sammenlignet med året før. Bruken av apiksaban (Eliquis) er nesten firedoblet, mens bruken av rivaroksaban (Xarelto) og dabigatran (Pradaxa) har økt med henholdsvis 55 % og 10, 7 %. Antallet meldte bivirkninger ligger nokså stabilt for gruppen samlet sett i forhold til 2013. Antall meldte bivirkninger og brukstall for 2013 finnes i Bivirkningsrapporten for 2013 [10].

Det har vært en liten økning i det totale antall brukere av blodfortynnende midler fra 2013 (108 299 brukere) til 2014 (115 487 brukere). Dette kan ha sammenheng med at det er kommet nye behandlingsretningslinjer for bruk av blodfortynnende legemidler [11], men muligens også at noen leger har en lavere terskel for å forskrive DOAK enn de har for å forskrive warfarin fordi de oppfatter DOAK som tryggere og enklere å bruke. All blodfortynnende behandling medfører risiko for alvorlige blødninger og behandlingen er særlig utfordrende for eldre pasienter, spesielt pasienter med nedsatt kognitiv funksjon eller demens.



Bivirkningsmeldingene viser i stor grad samme mønster som i 2013. Det var også i 2014 flest meldinger om blødninger i ulike organer (112 tilfeller), inkludert hjerneblødninger og mage- og tarmblødninger. I tillegg var det 15 tilfeller av blodpropp og infarkter, bivirkninger som kan skyldes behandlingssvikt eller manglende etterlevelse av behandlingen. Det var kun for de nyere midlene det ble meldt om blodpropp/infarkter, mens slike meldinger sjelden er mottatt for warfarin.

Meldingene knyttet til de nyere midlene har fellestrekk. Pasientene som får bivirkninger synes å avvike noe fra pasientene som var med i de kliniske studiene som ligger til grunn for godkjenningen. Pasientene har høyere alder, mange var over 80 år gamle og flere var også over 90 år. I mange meldinger var det ingen opplysninger om nyrefunksjon og det er derfor vanskelig å vurdere om doseringen har vært riktig. De direkte orale blodfortynnende skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og ikke i det hele tatt hos pasienter med svært redusert nyrefunksjon [12]. Det er derfor viktig at nyrefunksjonen måles både før oppstart og under behandling med disse legemidlene. Dette gjelder særlig hos de eldste pasientene ettersom nyrefunksjonen blir redusert med stigende alder. For høy dosering medfører økt risiko for blødninger og andre bivirkninger, mens for lav dosering ikke vil gi tilstrekkelig blodfortynnende effekt og risiko for blodpropp. Det var flere meldinger der legemidlet var brukt på feil måte. Dette understreker viktigheten av god informasjon og behovet for at helsepersonell setter seg grundig inn i retningslinjer og preparatomtaler.

Selv om INR (et mål for blodets koagulasjonsevne) ikke skal måles rutinemessig ved bruk av de nye blodfortynnende midlene, er det viktig å følge opp pasientene jevnlig både med hensyn til etterlevelse av behandlingen, mulige interaksjoner, effekt, anbefalte doseendringer og bivirkninger.

I enkelte av bivirkningsmeldingene var det mistanke om at interaksjoner kan ha utløst bivirkningen eller bidratt til et mer alvorlig hendelsesforløp. I én melding oppsto hjerneblødning hos en pasient som fikk dabigatran og verapamil samtidig. Det er kjent at verapamil kan øke plasmakonsentrasjonen av dabigatran gjennom hemming av transportproteinet P-glykoprotein. Denne interaksjonen kan ha bidratt til at det oppsto en blødning. I en annen melding ble en pasient innlagt på sykehus med blodig avføring og store hematomer over hele kroppen etter et fall i hjemmet. Pasienten hadde høy INR og var i meget dårlig allmenntilstand. Det var kun mulig å gi palliativ behandling og pasienten døde dagen etter. Pasienten var behandlet med 150 mg dabigatran to ganger daglig og brukte også andre legemidler, blant annet ibuprofen og prednisolon. Før behandling med dabigatran ble startet, hadde pasienten tendenser til magesår, sett på gastroskopi. I dette tilfellet kan høy INR tyde på at dabigatran var overdosert. Interaksjon mellom alle de tre legemidlene kan ha bidratt til økt risiko for magesår, blødning og at hendelsen fikk et fatalt utfall.

## **Biologiske legemidler**

Biologiske legemidler skiller seg fra vanlige kjemiske legemidler ved at de er fremstilt eller rensset fra levende organismer. Dette kan være mikroorganismer som bakterier, virus, sopp eller organer og vev fra planter/dyr. Ettersom produksjonen av biologiske legemidler skjer i ulike organismer og normalt består av store komplekse proteiner, kan det gi opphav til små strukturulikheter. Ved mistanke om bivirkninger er det derfor ekstra viktig å oppgi batchnummer (produksjonsnummer som står på pakningen) slik at en kan spore tilbake til hvor og når legemidlet ble produsert [13, 14].

Begrepet biologiske legemidler favner vidt og legemidlene brukes i behandling av en rekke tilstander. De mest komplekse biologiske legemidlene er de monoklonale antistoffene som blant annet brukes i behandling av ulike kreftformer, samt en rekke reumatiske og inflammatoriske sykdommer. De enkleste biologiske legemiddelsubstansene er insulin og insulinderivater, men også vaksiner, interferoner og botulinum toksin A går under definisjonen biologiske legemidler. Bivirkninger av vaksiner er omtalt i eget avsnitt.

For insulin, interferoner og botulinumtoksin ble det mottatt ti meldinger i 2014. Disse var kjente, men i hovedsak alvorlige bivirkninger. Det kan spesielt nevnes ett tilfelle av forverret muskelsvakhet etter injeksjon med botulinumtoksin mot spastisitet. Svakheten i muskulaturen vedvarte i flere måneder og det ble mistenkt lettgradig botulisme. Bivirkningen er kjent for legemidlet og kan skyldes distribusjon av toksinets effekter til steder langt fra injeksjonsstedet.

### TNF-alfa-hemmere

Hoveddelen av bivirkningsmeldingene knyttet til biologiske legemidler gjaldt TNF-alfa-hemmere. I løpet av 2014 ble det mottatt i alt 131 bivirkningsmeldinger for denne gruppen hvorav 80 ble kategorisert som alvorlige. For TNF-alfa-hemmeren certolizumab (Cimzia) var det en dobling i antallet meldinger sammenlignet med fjoråret (34 meldinger i 2014). Økningen må imidlertid ses i lys av økt bruk av certolizumab i 2014, grunnet innkjøpsavtaler med en rekke sykehus. For de øvrige TNF-alfa-hemmerne har det vært en nedgang eller uendret antall bivirkningsmeldinger sammenlignet med fjoråret.

### Biotilsvarende legemidler

Et biotilsvarende legemiddel er et biologisk legemiddel som er laget for å ligne og ha samme bruksområde som et biologisk referanselegemiddel. Biotilsvarende legemidler skiller seg fra likeverdige (generiske) legemidler, som har en enklere kjemisk struktur og anses for å være helt identiske med sitt referanselegemiddel, bortsett fra at hjelpestoffer kan variere.

Infliksimab (Remicade) er et biologisk legemiddel til behandling av blant annet psoriasis. I 2014 ble Remsima og Inflectra, biotilsvarende legemidler for infliksimab, tatt i bruk i Norge. Det ble mottatt 34 bivirkningsmeldinger forbundet med disse legemidlene; 20 meldinger gjaldt Remsima og 14 Remicade, mens det så langt ikke er mottatt noen meldinger på Inflectra. Alle de meldte mistenkte bivirkningene av Remsima er kjente bivirkninger av infliksimab og gjaldt infusjonsrelaterte bivirkninger, stigning i leverenzymmer eller ulike infeksjoner som følge av nedsatt immunforsvar.

### Interleukinhemmere

Interleukinhemmere er en gruppe biologiske legemidler som virker på immunsystemet og brukes i behandling av flere tilstander. De fleste meldte bivirkningene er knyttet til tocilizumab (Roactemra), som blir brukt i behandling av leddgikt.

I ett tilfelle beskrives interaksjon mellom tocilizumab og epilepsimidlet fenobarbital (Fenemal) som mistenkes å ha forårsaket to anfall med generelle tonisk-kloniske kramper hos en pasient. Det antas at kombinasjonen kan ha medført redusert effekt av epilepsibehandlingen på grunn av økt nedbrytning av fenobarbital. Det er kjent at interleukin-6 (IL-6) hemmer dannelse av cytokrom P450-enzymmer i leveren. Siden tocilizumab virker ved å hemme IL-6s effekt vil dette legemidlet kunne oppheve effekten av IL-6 hos pasienter med økte IL-6 nivåer, og dermed gi økt enzymnedbrytning av mange legemidler. Fenobarbital brytes ned av disse enzymene og fikk derfor trolig en redusert effekt.

Mekanismen for interaksjonen er følgelig kjent, men tilfeller er ikke tidligere beskrevet i klinisk praksis. Siden svært mange legemidler brytes ned av cytokrom P450-systemet bør man være oppmerksom dersom man starter opp behandling med interleukinhemmere hos pasienter som bruker andre legemidler der en redusert effekt kan ha alvorlige følger.

## Legemidler mot multippel sklerose (MS)

### Fingolimod

I 2014 ble det mottatt 26 bivirkningsmeldinger knyttet til fingolimod (Gilenya). Produktinformasjonen ble i 2011 oppdatert med en anbefaling om å overvåke pasientens hjerterefrekvens ved behandlingsstart, og hjertebivirkninger av fingolimod ble omtalt i bivirkningsårsrapporten for 2013. Også i 2014 ble det mottatt meldinger om mistenkte hjertebivirkninger av fingolimod. To av meldingene beskrev endret hjerterytme, hvorav den ene også beskrev atrioventrikulært blokk. Tre tilfeller av økt/høyt blodtrykk ble også meldt.

Bivirkninger knyttet til sentralnervesystemet utgjorde også en stor andel av meldingene. Det ble mottatt åtte meldinger om ulike bivirkninger knyttet til sentralnervesystemet. Tre av disse tilfellene omtaler angst eller depresjon, som er en kjent bivirkning av fingolimod. To meldinger beskriver tilfeller med lesjoner i sentralnervesystemet, og én melding beskriver tilbakefall av MS.

### Teriflunomid

Det ble mottatt 27 meldinger om mistenkte bivirkninger i forbindelse med bruk av teriflunomid (Aubagio), hvorav de fleste omhandler reaksjoner i sentralnervesystemet eller hud. Tilbakefall eller progresjon av MS ble beskrevet i syv av meldingene. Irritabilitet, depressive symptomer, anspenhet og polynevropati (en type nerveskade) ble også meldt. Hudreaksjonene som ble meldt var hovedsakelig ulike typer utslett, inkludert elveblest (urtikaria), oppblussing av atopisk eksem, psoriasis eller forverring av psoriasis. I tillegg ble det meldt tre tilfeller av hårtap. I følge preparatomtalen er hårtap og utslett vanlige bivirkninger ved bruk av teriflunomid. Nytilkommen psoriasis eller forverring av eksisterende hudsykdom, er imidlertid ikke angitt som kjente bivirkninger.

En melding beskriver ett tilfelle med reduksjon i antall hvite blodceller (leukopeni og nøytropeni) som ble påvist fem måneder etter oppstart med teriflunomid. Blodprøver tatt før oppstart viste normale blodverdier. Da behandlingen ble stoppet steg antallet hvite blodceller igjen, og pasienten ble helt frisk av bivirkningen. Teriflunomid er et immunmodulerende legemiddel med betennelsesdempende egenskaper, og er forbundet med immunsuppresjon. Reduksjon i antall hvite blodceller og -plater er vist i kliniske studier. Mangel på både røde blodceller, hvite blodceller og blodplater (pancytopeni) har tidligere vært rapportert ved bruk av leflunomid. Teriflunomid er en aktiv metabolitt av leflunomid, og lignende bivirkningsprofil er dermed forventet.

### Dimetylfumarat

Dimetylfumarat (Tecfidera) kom på markedet i mars 2014. Alle bivirkninger er ikke kjent på markedsføringstidspunktet, og det er derfor viktig at helsepersonell melder fra ved mistanke om nye bivirkninger som oppdages i klinisk praksis.

Det ble i løpet av året mottatt elleve meldinger om mistenkte bivirkninger med dimetylfumarat. En melding, som ble klassifisert som alvorlig, beskriver ett tilfelle av fluktuasjoner i blodsukker og hypoglykemi (lavt blodsukker). Videre ble det meldt tilfeller av hårtap, elveblest, rennende nese, munntørrhet, urinveisinfeksjon og soppinfeksjon, og ett tilfelle med sinne, angst og depresjon.

Det er i Europa meldt om ett tilfelle av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos en pasient som brukte dimetylfumarat. Pasienten hadde hatt få hvite blodceller (leukopeni) i over fire år. PML er en sjelden og alvorlig hjerneinfeksjon som er forårsaket av JC-virus. Dette viruset er vanlig i den generelle befolkningen, men fører bare til PML hvis immunsystemet er svekket. PML gir symptomer som ligner på MS. Et «Kjære helsepersonell»-brev ble sendt ut for å gjøre leger oppmerksomme på denne sjeldne, men alvorlige bivirkningen. Dette var det første tilfellet av PML som er forbundet med bruk av dimetylfumarat, men det er tidligere sett for andre legemidler som brukes ved MS. I 2014 ble det mottatt to meldinger om PML forbundet med bruk av det monoklonale antistoffet natalizumab (Tysabri).

## Interaksjoner

Dersom virkningen av ett legemiddel påvirkes av et annet legemiddel kalles dette en legemiddelinteraksjon. Dette er en utfordring i legemiddelbehandling og bivirkninger som oppstår grunnet legemiddelinteraksjoner er derfor interessante å følge opp nærmere. Det ble i 2014 meldt 54 tilfeller hvor melderer mistenkte interaksjon mellom to eller flere legemidler.

### Interaksjoner med lavdose acetylsalisylsyre

Legemidlet som hyppigst var mistenkt å interagere med andre var lavdosert acetylsalisylsyre som ble mistenkt å interagere i 13 meldte tilfeller. I ti av tilfellene var det meldt om interaksjoner med andre legemidler som påvirker blodkoagulasjonen (platehemmere, warfarin eller Faktor Xa-hemmere). Disse interaksjonene førte til blødninger i ulike organer, inkludert seks dødelige hjerneblødninger. Denne interaksjonen er kjent og ventet utfra virkningsmekanismen til disse legemidlene, men man bør likevel være ekstra oppmerksom når disse brukes samtidig [12].

### Høye doser lamotrigin hemmer effekten av ketamin

En pasient som fikk forskrevet lamotrigin for bipolar lidelse, tok en bevisst overdose. Blodprøvene viste senere at hun hadde over tre ganger mer lamotrigin i blodet enn ved normal dosering. Hun utviklet epileptiske anfall og da hun kom inn til sykehuset var hun utagerende. Det ble besluttet å legge henne i narkose. Ketamin er førstevalg ved narkose i tilfeller som dette, men selv om hun fikk mer enn tre ganger normal dose hadde dette ingen effekt. Pasienten ble etter dette lagt i narkose med andre midler uten problemer. Pasienten brukte også andre legemidler mot depresjon og bipolar lidelse.

Lamotrigin virker ved å hemme natriumkanaler i nerveceller, mens ketamin hemmer effekten av glutamat i hjernen. Interaksjon mellom lamotrigin og ketamin er ikke meldt tidligere. Det finnes rapporter om at lamotrigin kan hemme effekten av ketamin i celle- og dyremodeller, men dette er den første meldingen vi kjenner til i mennesker [15].

## Mulig interaksjon mellom warfarin og nye hepatitt C-legemidler.

Det ble i 2014 mottatt en melding som gjaldt en pasient som ble behandlet med warfarin som blodproppforebygging. Pasienten hadde også kronisk hepatitt C, og etter oppstart med de nye antivirale legemidlene simeprevir og sofosbuvir sank pasientens INR betydelig. Pasienten responderte godt på den antivirale behandlingen med betydelig nedgang i virusmengden i blodet.

Selv om interaksjoner mellom warfarin og en rekke andre legemidler er velkjent, er det ikke beskrevet noen interaksjon mellom disse antivirale midlene og warfarin. Det er heller ingen åpenbar farmakokinetisk mekanisme for interaksjonene. Det er derimot mulig at bedringen i pasientens leverbetennelse kan ha økt leverens evne til å omdanne warfarin, og dermed redusert plasmakonsentrasjonen. Videre kan det heller ikke utelukkes at en bedring i leverfunksjon øker produksjonen av koagulasjonsfaktorer og dermed senker pasientens INR. Trolig bør behandlere leger være oppmerksomme på endringer i metabolismen av andre legemidler når de behandler pasienter med nye antivirale legemidler mot hepatitt C [16].

## Bivirkninger i nyrene

I 2014 ble det mottatt 37 nye meldinger om mistenkte nyrebivirkninger. De aller fleste meldingene gjaldt nyresvikt eller redusert nyrefunksjon. Mange ulike legemidler, kosttilskudd og hjelpestoffer var mistenkt. Viktige risikofaktorer for utvikling av nyresvikt er høy alder, dehydrering og bruk av legemidler som påvirker filtrasjonstrykket i nyrene. Vanndrivende midler (diuretika) og sykdom som gir diaré eller redusert væskeinntak øker risikoen for dehydrering. Blodtrykksmedisiner som ACE-hemmere og angiotensin 2-antagonister og smertestillende i gruppen NSAIDs, er legemidler som påvirker filtrasjonstrykket i nyrene og som øker risikoen for utvikling av akutt nyresvikt. Hos pasienter som bruker diabetesmidlet metformin vil akutt nyresvikt kunne gi metforminopphopning og laktacidose (opphopning av melkesyre). Slik metforminassosiert laktacidose er i praksis alltid et resultat av nyresvikt. I 2014 ble det meldt om ti slike tilfeller av metforminassosiert laktacidose, hvorav tre var dødelige. En eller flere av de overnevnte risikofaktorene for nyresvikt var til stede i samtlige tilfeller.

På bakgrunn av en gjennomgang i Det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC), advarte Legemiddelverket i mai 2014 mot samtidig bruk av flere legemidler som virker på renin-angiotensinsystemet, slik som ACE-hemmere og angiotensin 2-antagonister. Risiko for påvirkning av nyrefunksjon var hovedårsaken til at man gikk ut med denne advarselen. I 2014 ble det kun mottatt én melding hvor en pasient som ble behandlet med en slik kombinasjon utviklet nyresvikt. Melder mistenkte i dette tilfellet at nyresvikten heller skyldtes et tredje legemiddel, som i utgangspunktet ikke er assosiert med nyrebivirkninger. Dette kan indikere at bivirkninger som skyldes slike kombinasjoner ofte forblir uopdaget og følgelig underrapporteres.

## Alvorlige hudreaksjoner

I 2014 ble det meldt til sammen 178 bivirkningstilfeller som omfattet hudreaksjoner og som ble bedømt som alvorlige legemiddelbivirkninger. For det meste gjaldt dette hudreaksjoner som ett av flere symptomer ved andre alvorlige legemiddelreaksjoner, for eksempel anafylaksi, men det ble også meldt ett tilfelle av Stevens-Johnson syndrom og to tilfeller av toksisk epidermal nekrolyse.

Diagnostikk og etiologi er usikker i to av disse tilfellene. Det siste tilfellet gjaldt toksisk epidermal nekrolyse som oppsto tre uker etter oppstart av behandling med ciprofloksacin og metronidazol. Begge legemidler kan ha bidratt til bivirkningen, men ut fra beskrevne tilfeller i medisinsk litteratur er det knyttet sterkest mistanke til ciprofloksacin.

I november 2014 ble det på bakgrunn av internasjonale bivirkningsmeldinger sendt ut et «Kjære helsepersonell»-brev om risikoen for flassende utslett (eksfoliativ dermatitt) ved bruk av det monoklonale antistoffet ustekinumab (Stelara) som brukes ved plakkpsoriasis og psoriasisartritt. Et slikt tilfelle er tidligere meldt i Norge, men det ble ikke meldt nye tilfeller i 2014.

## Nye og ukjente bivirkninger

### Norske bivirkningsmeldinger som fikk europeisk betydning – metadonprodukter med hjelpestoffet povidon

I april ga Legemiddelverket omsetningsforbud for metadonproduktet Methadon Martindale Pharma. Bakgrunnen for dette var en rekke bivirkningsmeldinger mottatt fra patologer ved Haukeland universitetssykehus. Hos en gruppe injiserende rusavhengige mistenkte man at hjelpestoffet povidon, som blant annet finnes i dette produktet, var avleiret i indre organer og vev, noe som medførte alvorlige skader og i enkelte tilfeller død. Dette antok man oppsto når produktet ble injisert i stedet for det tiltenkte inntaket gjennom å drikke metadonløsningen. Povidon finnes i en rekke legemidler, men produktet til Martindale ble mistenkt fordi det har svært høyt innhold av dette hjelpestoffet, samtidig som at den tilsatte typen povidon, K90, har svært høy molekylvekt – noe som resulterer i at molekylene ikke kan skilles ut gjennom nyrene.

Når et produkt trekkes fra det norske markedet av sikkerhetsgrunner, medfører dette automatisk en såkalt voldgiftsprosedyre i Europa, der man vurderer om tilsvarende tiltak er nødvendig i andre land som har produktet på markedet.

Voldgiftsprosedyren som ble startet inkluderte alle metadonprodukter som inneholder povidon, det vil si både orale løsninger (som Martindales produkt) og tabletter, som inneholder povidon med mindre molekylstørrelse (K25). I juli ble prosedyren avsluttet, og konklusjonen ble at alle metadonprodukter som inneholdt høymolekylær povidon (K90) skulle suspenderes fra det europeiske markedet, mens produkter som inneholder lavmolekylær povidon (K25 og K30) beholdes på markedet. For de sistnevnte metadonproduktene ble produktinformasjonen harmonisert, slik at det er tydelig i all produktinformasjon at produktene ikke må injiseres [17]. Norge var ett av to utrederland for denne saken på EU-nivå.

Bakgrunnen for denne avgjørelsen er at selv om man ikke med sikkerhet vet at brukerne hadde injisert Methadon Martindale, er det klart at injeksjon av dette produktet vil føre til avleiringer av povidon i viktige organer og vev, særlig i benmarg. Det kan gi alvorlige konsekvenser fordi kroppens celler fortreges av povidon. Resultatet blir blant annet anemi, immunsvikt og manglende tilheling av brudd. Det er dermed ikke tilrådelig å ha produkter som inneholder høymolekylær povidon tilgjengelig for en pasientgruppe der det er kjent at produkter ment for peroral bruk injiseres. Informasjonstiltak ble ansett som utilstrekkelig for å forhindre feilbruk ved injeksjon. Når det gjelder lavmolekylær povidon (K25), vil det meste av det som eventuelt injiseres kunne skilles ut gjennom

nyrene. Det vil dermed være praktisk umulig å injisere så store mengder tabletter at avleiringer vil resultere i skader. Produktinformasjonen ble likevel oppdatert fordi injeksjon av produkter som ikke er laget for det, uansett vil medføre risiko.

Denne saken er spesiell som bivirkningssak både fordi den handler om bruk langt på siden av det som er godkjent og fordi det handler om et hjelpestoff. Den illustrerer likevel godt betydningen av bivirkningsmeldinger fra observante og nysgjerrige leger – og at dette har betydning langt utover Norges grenser.

### **Moksonidin og mareritt**

Det ble i 2014 mottatt en bivirkningsmelding som gjaldt mareritt, mistenkt forbundet med blodtrykksmiddelet moksonidin (Moxonidin). Det er kjent at blodtrykksbehandling med betablokkere kan gi sentralnervøse bivirkninger som mareritt. Dette antas å skyldes påvirkning på sentrale adrenerge reseptorer. Mareritt har imidlertid ikke vært knyttet til bruk av moksonidin, som er en selektiv imidazolinreseptoragonist. Da behandlingen ble avsluttet forsvant marerittene og årsakssammenhengen ble i det aktuelle tilfellet vurdert som sannsynlig.

### **Deksmedetomidin og polyuri**

En pasient utviklet uttalt økning i urinmengden (polyuri; 700 ml per time i 5-6 timer) under en operasjon hvor deksmedetomidin (Dexdor) ble benyttet som anestetikum. Lignende hendelsesforløp er tidligere beskrevet [18-20]. Etersom polyuri er observert i in vitro- og dyrestudier er det sannsynlig at bivirkningen også kan oppstå hos mennesker.

### **Høye nivåer av vitamin B12 forbundet med valproat**

En melding omtalte stigning i serumnivå av kobalamin (vitamin B12) mistenkt forbundet med bruk av epilepsimidlet valproat (Orfiril Long). Serumnivået for kobalamin var før oppstart 423 pmol/L, som er innenfor normalområdet (175-700 pmol/L). Det ble observert en stigning i kobalamin i løpet av behandlingens første uker. Tre måneder etter oppstart med valproat ble kobalamin på det høyeste målt til over 1200 pmol/L. Påfølgende nedtrapping av valproat førte til reduksjon i serumnivået av kobalamin. For den aktuelle pasienten ble det vurdert som en sannsynlig årsakssammenheng mellom bruk av valproat og kobalaminstigning.

Flere studier har vist at valproat er forbundet med forhøyet kobalaminnivå. En statistisk signifikant økning i kobalamin er imidlertid ikke sett i alle studiene og mekanismen for en økning er ikke kjent [21].

## **Bivirkninger av hjelpestoffer**

Legemidler inneholder hjelpestoffer som på ulike måter bidrar til riktig bruk og virkning. Ideelt sett skal hjelpestoffer ikke ha egen virkning og heller ikke bivirkninger. Mengdene som tilsettes er vanligvis små og hjelpestoffer i medisin er ofte godkjent også for bruk i matvarer eller de forekommer naturlig i mat [22]. Det er derfor svært sjelden at personer reagerer på hjelpestoffer i legemidler. Her omtales noen meldinger fra 2014 der hjelpestoff likevel er mistenkt som årsak til ulike bivirkninger.

I to meldinger var allergiske reaksjoner mistenkt utløst av soyalecitin i drasjeringen (ytterbelegget på tabletten) av blodtrykksmedisinene valsartan og valsartan/hydroklortiazid. Det ble blant annet meldt

om hevelse i tunge og svelg, smerte i svelg, utslett og pustevansker. Soyalecitin kan inneholde spor av soyaprotein som igjen kan gi allergiske reaksjoner. Det er imidlertid snakk om svært små mengder og det er ikke vanlig å fraråde inntak av næringsmidler med soyalecitin for soyaallergikere [23]. Personer som er hyperallergiske kan imidlertid tenkes å reagere på innhold av soyalecitin. Allergi mot peanøtter gir økt risiko for kryssreaktivitet med soya og de to aktuelle legemidlene frarådes derfor til pasienter med overfølsomhet for soya eller peanøtter. I de to meldingene hadde ingen av pasientene kjent soya- eller peanøttallergi. Det gikk bra med begge og det var ikke behov for sykehusinnleggelse.

En annen melding gjaldt et bytte mellom to likeverdige preparater med mirtazapin, som brukes mot depresjon. Begge ble gitt som smeltetabletter, men inneholdt ulike hjelpestoffer. Få dager etter byttet mellom preparatene, fikk pasienten kvalningsfølelse, pustevansker, nummenhet og følelse av hevelse i svelget kort tid etter inntak av smeltetabletten. Symptomene gikk raskt over og det ble vurdert som sannsynlig at bivirkningene skyldes forskjeller i hjelpestoffer mellom preparatene.

## **Gamle preparater, kjente bivirkninger**

### **Benresorbsjonshemmere og osteonekrose i kjeven**

Benresorbsjonshemmere (bisfosfonater og denosumab) brukes til å forebygge benbrudd ved osteoporose og til forebygging av skjelettrelaterte hendelser hos kreftpasienter med spredning til skjelettet. Osteonekrose i kjeven er en sykdom der kjevebenet dør, blir synlig og ikke gror. Dette er en kjent, men sjelden bivirkning av bisfosfonater og denosumab som sees hyppigere hos kreftpasienter enn hos osteoporosepasienter.

Det ble i 2014 mottatt til sammen ti bivirkningsmeldinger om osteonekrose, osteitt eller smerter i kjeven etter bruk av bisfosfonater eller denosumab. Meldingene på denosumab gjaldt begge de markedsførte preparatene, Xgeva og Prolia, selv om disse har forskjellige bruksområder. I tillegg ble det meldt om ett tilfelle der pasienten brakk en tann mens hun ble behandlet med denosumab og hvor tannlegebehandlingen ble vanskeliggjort på grunn av faren for at pasienten kunne utvikle osteonekrose.

Det ble i 2014 sendt ut et «Kjære helsepersonell»-brev for å minne om faren for osteonekrose i kjeven ved behandling med denosumab. Preparatomtalen ble oppdatert med mer spesifikke råd for å unngå osteonekrose i kjeven og det ble samtidig advart mot faren for redusert kalsium (hypokalsemi) ved bruk av dette legemidlet [24, 25].

Odontologisk fakultet ved Universitetet i Oslo har startet et prosjekt der man skal innhente opplysninger fra de kjevekirurgiske avdelingene i Norge om alle diagnostiserte tilfeller av kjevenekrose etter bruk av bisfosfonater og denosumab fra oktober 2011 og frem til og med 2019. Tidligere undersøkelser og tilbakemeldinger fra fagmiljøene tyder på at det er flere diagnostiserte tilfeller enn det som er meldt som mistenkte legemiddelbivirkninger [26]. De ansvarlige for studien vil derfor samarbeide med RELIS for å sikre at tilfeller som ikke tidligere er meldt blir registrert i den norske bivirkningsdatabasen.



## NSAIDs og mage- og tarmbivirkninger tross tiltak for å redusere risiko

At behandling med ikke-steroid betennelsesdempende midler (såkalte NSAIDs) i tablettform kan gi mage- og tarmbivirkninger, er en velkjent risiko ved disse legemidlene. Det er derfor utviklet kombinasjonspreparater med beskyttende legemidler (misoprostol eller esomeprazol) for å redusere faren for slike bivirkninger. Tross dette ble det i 2014 mottatt fem meldinger om ulike mage- og tarmbivirkninger ved behandling med Vimovo (naproksen og esomeprazol). Reaksjonene omfattet kvalme, oppkast, diaré/blodig diaré, forstoppelse og appetittforstyrrelser, men det ble ikke meldt spesifikt om sårdannelser eller mage- og tarmlørdninger. Tre av meldingene ble klassifisert som alvorlige.

Lokalbehandling på huden med NSAIDs gel er en annen måte å redusere risiko for mage- og tarmbivirkninger, men også når legemidlene gis på huden får man opptak av virkestoffet og risiko for systemiske bivirkninger som blant annet mage-tarmreaksjoner [27].

I 2014 ble det meldt inn tre tilfeller av mage- og tarmbivirkninger etter bruk av gel med diklofenak og tre tilfeller etter bruk av ibuprofen gel. For diklofenak var det to tilfeller av mage- og tarmsår og mageblørdninger og for ibuprofen var det tre slike tilfeller. Alle disse fem meldingene ble klassifisert som alvorlige. I tre av dem hadde pasientene imidlertid også samtidig brukt andre legemidler som kan ha medført eller bidratt til bivirkningene (NSAID tabletter, platehemmer/blodfortynnende legemiddel og/eller steroider), slik at årsakssammenhengen blir mindre klar.

## Metoklopramid

Innskrenkninger i bruk av det kvalmestillende midlet metoklopramid (Afipran) ble beskrevet i bivirkningsrapporten for 2013. I 2014 mottok bivirkningssentrene to meldinger hvor metoklopramid var mistenkt årsak til bivirkninger. I tillegg er ett tilfelle meldt av produsenten, mens fire meldinger er fra pasienter. Fem av disse totalt syv meldingene omhandlet nevrologiske bivirkninger, som var hovedårsaken til innskrenkningen i bruksområdet. I fire meldinger var det meldt om psykiatriske bivirkninger, hvorav tre omhandlet selvmordstanker. En av meldingene beskrev en kvinne uten tidligere psykiatrisk sykehistorie, som opplevde alvorlig depresjon og selvmordstanker innen en uke etter oppstart av behandling med metoklopramid for svangerskapskvalme. Etter at behandlingen ble stoppet forsvant symptomene og kvinnen var tilbake i sin normale tilstand. På grunn av vedvarende kvalmeplager forsøkte kvinnen igjen behandling med metoklopramid, hvorpå symptomene oppsto på nytt, og igjen forsvant da behandlingen ble avsluttet. Når en bivirkningsreaksjon oppstår i tidsmessig relasjon til bruk av et legemiddel, ikke kan forklares ved underliggende sykdom, bedres når behandlingen stoppes (dechallenge) og oppstår på nytt ved gjentatt bruk (rechallenge) vurderes årsakssammenhengen som sikker.

## Misbruk av pregabalin og vurdering av reseptstatus

Pregabalin (Lyrica) brukes i behandling av nevropatisk smerte, epilepsi og generalisert angst. Da pregabalin kom på markedet ble faren for misbruk vurdert som lav. Siden den gang er misbruk og avhengighet beskrevet i flere artikler, publiserte kasus og spontanrapporterte bivirkningsmeldinger. Det er kjent at pregabalin misbrukes for å oppnå rus, enten alene eller i kombinasjon med andre illegale stoffer eller legemidler for å potensere effekten av disse [28].

Etter at Bivirkningsnemnda i desember 2013 anbefalte at pregabalin flyttes til reseptgruppe B, sendte Legemiddelverket ut forslag om endret reseptstatus på høring i september 2014 [29, 30].

Legemiddelverket fikk i alt 15 svar på høringen, hvorav 13 støttet endringen. Basert på høringsinnspillene arbeider Legemiddelverket videre med vurderingen av denne saken, spesielt med tanke på konsekvenser for berørte pasientgrupper.

## Medisineringsfeil

Feiladministrasjon og medisineringsfeil er inkludert i EUs bivirkningsdefinisjon og slike hendelser bør rapporteres som bivirkninger dersom de har medført medisinske konsekvenser for pasienten. I tillegg skal hendelsene meldes via andre meldesystemer, for eksempel sykehusenes systemer for avviksregistrering og Kunnskapssenterets meldeordning for feil i helsetjenesten [31].

Hvert år mottas meldinger om at ulike former for feilmedisinering har medført bivirkninger.

### Feiladministrasjon av olanzapin

Zypadhera (olanzapin) brukes til å behandle schizofreni. Preparatet gis som depotinjeksjoner i muskel (intramuskulært), og det er kjent at bivirkninger kan oppstå hvis det utilsiktet settes i en blodåre (intravaskulært). Dette kan skje for eksempel ved skade på blodkar under den intramuskulære injeksjonen [32]. Reaksjonene som oppstår er omtalt som postinjeksjonssyndrom i preparatomtalen. I 2014 ble det meldt tre tilfeller der dette var spesifikt angitt som bivirkning. I tillegg var det flere meldinger om reaksjoner som kan skyldes overdose eller feiladministrasjon. RELIS har mottatt flere henvendelser om hvorvidt dette skal meldes som bivirkning og om behov for overvåking av pasienten etter at injeksjonen er gitt (jfr. anbefalinger i preparatomtalen). Dette kan tyde på en relativt omfattende underrapportering av denne typen reaksjoner. Det oppfordres til at hendelsene meldes, spesielt i de tilfellene der pasienten er blitt innlagt på sykehus eller hvor pasienten har måttet oppholde seg i institusjonen lenger enn planlagt som følge av reaksjoner på injeksjonen.

### Feiladministrasjon av testosteronpreparat

Det ble også meldt ett tilfelle der en pasient fikk små blodpropper i lungene (pulmonal mikroemboli) etter depotinjeksjon med testosteronundekanoat (Nebido). Bivirkningen er beskrevet i preparatomtalen og kan opptre dersom legemidlet, som er en oljeoppløsning, administreres i en blodåre i stedet for i muskel og etterpå avsettes i lungekapillærene [33]. Anbefalinger for korrekt administrasjon for å hindre slike hendelser, og forholdsregler for overvåking etterpå, er gitt i preparatomtalen.

### Forveksling mellom merkaptopurin (Puri-Nethol) og propyltiouracil

Merkaptopurin (Puri-Nethol) er en cellegift som brukes ved akutt leukemi (blodkreft), mens propyltiouracil gis ved forhøyet stoffskifte (hypertyreose). Det ble i 2014 meldt om en pasient med hypertyreose som ved en feil fikk Puri-Nethol i stedet for propyltiouracil. Døgndosen av propyltiouracil er vanligvis flere ganger høyere enn maksimaldosen av Puri-Nethol, og det er derfor veldig uheldig når denne forvekslingen skjer.

Blodkreft-legemidlet Puri-Nethol kan i høye doser hemme immunforsvaret, forstyrre blodcelleproduksjonen og gi leverskade. I USA er det kjent at tilfeller av denne forvekslingen har vært dødelig, men da har behandlingen foregått over to uker eller lenger. Det var ikke tilfelle i den meldte hendelsen i Norge.

## Dårlig festeevne for fentanylplaster

Fentanyl depotplaster (Durogesic, Fentayl Sandoz og Fentanyl Ratiopharm) brukes i behandling av sterke, kroniske smerter, spesielt hos kreftpasienter. Plasterne er nesten gjennomslittige, og kan være vanskelige å få øye på dersom de faller av pasienten. Dette har ført til at plasteret er overført til andre personer, også barn, eller husdyr som så har fått i seg fentanyl. I Europa har dette medført enkelte dødelige forgiftninger og Det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC) advarte mot dette i 2014. Samtidig ble produsenten bedt om å endre utseendet på plasteret slik at det blir lettere å få øye på [34].

## Naturmidler, plantebaserte legemidler og kosttilskudd

Det ble i 2014 mottatt tre bivirkningsmeldinger som gjaldt tradisjonelle eller veletablerte plantebaserte legemidler. Alle meldingene gjaldt preparater som inneholder ekstrakt av valerianarot. Pasientene fikk reaksjoner som angst, uro, mareritt, palpitasjoner og ulike mageplager. Ingen av disse meldingene ble klassifisert som alvorlige.

Videre ble det mottatt 22 meldinger om bivirkninger av ulike kosttilskudd og andre produkter som ikke er klassifisert som legemidler, men som omfattes av regelverket for næringsmidler. Mattilsynet har ikke et eget meldesystem for bivirkninger, men helsepersonell har anledning til å melde bivirkninger av kosttilskudd gjennom spontanrapporteringssystemet for legemidler. Det var en økning i meldinger på slike produkter i 2014 i forhold til 2013 (16 meldinger). Det er mottatt betydelig flere meldinger om mistenkte bivirkninger av slankemidler og produkter som brukes for å rense kroppen (såkalte detox-produkter) enn det man har sett tidligere.

Blant de 22 meldingene var det ni meldinger om levertoksisitet (se nedenfor), to meldinger om nyresvikt og to meldinger om symptomer som kan skyldes overfølsomhet. Av disse ble 16 meldinger (73 %) klassifisert som alvorlige. Én av hendelsene hadde dødelig utfall og er knyttet til bruk av DNP (dinitrofenol) som markedsføres som fettforbrennende. Det er kjent at selv små mengder kan gi alvorlig forgiftning og dødsfall er rapportert både i Storbritannia og Sverige de siste årene [35].

Seks av meldingene gjaldt Chili Burn, et produkt som markedsføres som slankemiddel og som blant annet inneholder ekstrakt av grønn te. I ett av tilfellene var andre, samtidig brukte produkter også mistenkt. Alle meldingene omhandlet leverreaksjoner som varierte fra enzymstigning til akutt toksisk hepatitt. Fem av meldingene ble klassifisert som alvorlige. Flere av meldingene ble mottatt etter at én av disse hendelsene fikk bred omtale i TV-programmet "Forbrukerinspektørene" på NRK1 i oktober. Det er tidligere advart mot fare for leverbivirkninger ved bruk av Chili Burn og andre produkter med grønn te-ekstrakt [36-38].

Det ble også sendt inn tre meldinger på andre produkter som markedsføres som slankemidler eller som har vektreduksjon som ett av bruksområdene. Blant disse meldingene var det ett tilfelle av akutt nyresvikt og ett tilfelle av akutt leversvikt. Ytterligere to rapporter omhandlet produkter som skal rense kroppen (detox-kur, rense-te). Pasientene utviklet henholdsvis nyresvikt og multiorgansvikt (lever-, hjerte- og nyresvikt). Det ble også meldt inn ett tilfelle av gulsott og akutt hepatitt hos en pasient som hadde brukt proteinpulver.

Det ble mottatt tre meldinger om mistenkte interaksjoner mellom kosttilskudd (ingefær, vitamin K2 og omega-3-fettsyrer) og blodfortynnende legemidler (warfarin og acetylsalisylsyre) hvor pasientene fikk neseblødning og endringer i INR-nivåene.

## **Legemiddelverkets system for bivirkningsrapportering blir nasjonalt helseregister**

Sommeren 2014 vedtok Stortinget ny Helseregisterlov som trådte i kraft 1. januar 2015. Nytt i denne loven er at system for bivirkningsrapportering er hjemlet som et nasjonalt helseregister.

Lovendringen innebærer at Legemiddelverket, når forskrift om system for bivirkningsrapportering er på plass, kan motta og lagre bivirkningsmeldinger med pasientens navn, fødselsnummer og andre direkte personidentifiserende kjennetegn uten samtykke fra pasienten eller pårørende, slik det allerede er hjemlet for vaksinemeldinger.

Inntil forskriften er på plass, trolig i 2016, må helsepersonell fortsatt innhente samtykke før de kan sende en bivirkningsmelding som inneholder direkte personidentifiserende informasjon. Manglende pasientinformasjon i en del av dagens meldinger gjør det vanskelig å innhente nødvendige tilleggsopplysninger om en mistenkt bivirkning, noe som svekker verdien av meldingen. Når kravet om samtykke fjernes, vil dette bli enklere og igjen bidra til bedre datakvalitet. Tilstrekkelig detaljert informasjon er viktig i overvåkingen av legemidler, fordi kvaliteten på bivirkningsmeldingene har stor betydning for utredningen av signaler om nye sikkerhetsproblemer.

Helseregisterloven åpner for at nasjonale helseregistre kan kobles med andre helse- og kvalitetsregistre, og dette vil være regulert i forskrift. Sammenstilling av opplysninger fra ulike registre kan gi mulighet til å kvalitetssikre innholdet i meldingene i forbindelse med analyse av nye bivirkningssignaler. Dette kan være et viktig bidrag for å styrke signalarbeidet og pasientsikkerheten.

Legemiddelverket jobber med å få på plass forskriften om system for bivirkningsrapportering og et nasjonalt bivirkningsregister.

## **Oppsummering**

I 2014 nådde man igjen et rekordhøyt antall meldte bivirkninger, og for første gang ble det mottatt over 3000 bivirkningsmeldinger. Den største økningen er i bivirkningsmeldinger mottatt direkte fra pasienter via det elektroniske pasientmeldeskjemaet på Legemiddelverkets nettsider. Leger, farmasøyter og annet helsepersonell melder et relativt stabilt antall bivirkninger, som gir et 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 har stått sentralt også i 2014. Dette innebærer blant annet merking med svart trekant på nye virkestoff og legemidler der bivirkningsrapportering er særlig viktig. Alle

disse legemidlene står på en europeisk overvåkingsliste og overvåkes nøye. Hensikten er å fange opp alvorlige og uventede bivirkninger så tidlig som mulig. Stadig utvikling av systemene for legemiddelovervåking – for gjennom dette å bedre pasientsikkerheten – er et viktig arbeid som prioriteres, både i Norge og Europa for øvrig.

**«Tenk bivirkning – meld bivirkning» er en oppfordring fra bivirkningssentrene og Legemiddelverket, for å stimulere til et fortsatt godt bivirkningsarbeid i Norge.**

## Kontakt

Pernille Harg

Bjørn Oddvar Strøm

Susanne Dertz

Seksjon for legemiddelovervåking

E-post: [bivirkninger@legemiddelverket.no](mailto:bivirkninger@legemiddelverket.no)

## Referanser

1. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsmelding*. 02.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld\\_bivirkninger/bivirkningsmelding\\_generelt/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/bivirkningsmelding_generelt/Sider/default.aspx).
2. European Medicines Agency, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Modul VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*. 09.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129135.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf).
3. von Elten, K.A., Duran, L.L., et al., *Systemic inflammatory reaction after pneumococcal vaccine: a case series*. Hum Vaccin Immunother, 2014. 10(6): s. 1767-70.
4. Tate, J.E. og Parashar, U.D., *Rotavirus vaccines in routine use*. Clin Infect Dis, 2014. 59(9): s. 1291-301.
5. Statens legemiddelverk, *Rotavirusvaksinen Rotarix - bivirkningstall per 2. mars 2015*. 25.03.2015; Tilgjengelig fra: <http://legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Rotarix-oppdater-te-tall-per-02032015.aspx>.
6. Nasjonalt kompetansesenter for legemidler til barn, 19.02.2015; Tilgjengelig fra: [www.legemidlertilbarn.no](http://www.legemidlertilbarn.no).
7. Statens legemiddelverk, *Valproat gir stor risiko for fosterskader*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Valproat-gir-stor-risiko-for-fosterskader.aspx>
8. Sandtorv L., Reigstad H., et al., *Har legemiddelassistert rehabilitering i svangerskapet konsekvenser for barna?* Tidsskr Nor Lægeforen 2009. 129: s. 287-90.
9. Statens legemiddelverk, *Morfin, dråper og mikstur til barn*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Morfin-dråper-og-mikstur-til-barn.aspx>.
10. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsrapport 2013*. 27.03.2015; Tilgjengelig fra: <http://legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2013---hva-kan-vi-lære/NO/Bivirkningsrapport%202013.pdf>.

11. Helsedirektoratet, *Informasjon om de perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban*. 25.03.2015; Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>.
12. Helsedirektoratet, *Informasjon om de perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban*. 2014, 20.02.2015; Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>.
13. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsmeldinger om biologiske legemidler*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld\\_bivirkninger/Biologiske\\_legemidler/Sider/default.aspx](http://legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/Biologiske_legemidler/Sider/default.aspx).
14. Klaveness J., *Biologiske legemidler og biosimilars*. Nor Farmaceut Tidsskr 2013. 121 (1): s. 22-5.
15. Kornhall, D. og Nielsen, E.W., *Failure of ketamine anesthesia in a patient with lamotrigine overdose*. Case Rep Crit Care. 2014: s. 916360.
16. Soriano, V., Labarga, P., et al., *Drug interactions with new hepatitis C oral drugs*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2015. 11(3): s. 333-341.
17. European Medicines Agency, *Methadone medicinal products for oral use containing povidone*. 02.03.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methadone\\_medicinal\\_products\\_containing\\_povidone/human\\_referral\\_prac\\_000036.jsp&mid=WCO\\_b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methadone_medicinal_products_containing_povidone/human_referral_prac_000036.jsp&mid=WCO_b01ac05805c516f).
18. Pratt A., Aboudara M., et al., *Case report: polyuria related to dexmedetomidine*. Anesth Analg 2013. 117(1): s. 150-2.
19. Ji F. og Liu H., *Intraoperative hypernatremia and polyuric syndrom induced by dexmedetomidine*. J Anesth 2013. 27(4): s. 599-63.
20. Greening A., Mathews L., et al., *Apparent dexmedetomidine-induced polyuric syndrome in an achondroplastic patient undergoing posterior spinal fusion*. Anesth Analg 2011. 113(6): s. 1381-3.
21. RELIS database, *RELIS Vest, Spm. nr 9409: Forhøyet kobalamin ved behandling med valproinsyre og olanzapin*. 26.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://relis.arnett.no/Utredning\\_Ekstern.aspx?Relis=3&S=9409&R=X](http://relis.arnett.no/Utredning_Ekstern.aspx?Relis=3&S=9409&R=X).
22. Statens legemiddelverk, *Hjelpetoffer i medisiner*. 13.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/Bruk\\_og\\_raad/hva-bestaar-medisiner-av/hjelpetofferimedisiner/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/hva-bestaar-medisiner-av/hjelpetofferimedisiner/Sider/default.aspx).
23. Astma- og allergiforbundet, *Soyallergi*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.naaf.no/no/allergi/Mat-og-matoverfølsomhet/Nyttig-a-vite-om-soyaallergi/>.
24. Statens Legemiddelverk, *Forsiktighetsregler ved bruk av Xgeva*. 2014, 19.02.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Forsiktighetsregler-ved-bruk-av-Xgeva.aspx>.
25. Statens Legemiddelverk, *Forsiktighetsregler ved bruk av legemiddel mot benskjørhet*. 2014, 19.02.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Forsiktighetsreglerved-bruk-av-legemiddel-mot-benskoerhet.aspx>.
26. Krüger TB., Sharikabad MN., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting*. Acta Odontologica Scandinavica 2013. 71: s. 1386-1390.
27. Stenberg-Nilsen H., *Diklofenak: lokal behandling, men systemiske bivirkninger*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra:

- [http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt\\_om\\_bivirkninger/2014/Diklofenak\\_lokal\\_behandling\\_men\\_systemiske\\_bivirkninger](http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2014/Diklofenak_lokal_behandling_men_systemiske_bivirkninger)
28. Statens legemiddelverk, *Høring om endring av reseptgruppe for pregabalin*. 18.03.2015; Tilgjengelig fra: <http://legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Høring-om-endring-av-reseptgruppe-for-pregabalin.aspx>.
  29. Statens Legemiddelverk, *Høring om endring av reseptgruppe for pregabalin*. 2014, 17.02.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Høring-om-endring-av-reseptgruppe-for-pregabalin.aspx>.
  30. Statens Legemiddelverk, *Referat fra møte i bivirkningsnemnda 11122013*. 2013, 17.02.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/bivirkningsnemnda/referater/Documents/13-16528-4%20Referat%20fra%20m%c3%b8te%20i%20Bivirkningsnemnda%2011122013.pdf>.
  31. Kunnskapssenteret, *Meldeordningen*. 18.03.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.melde.no/>.
  32. Bergmann J. og Bakkebø T., *Zypadhera og postinjeksjonssynderom*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt\\_om\\_bivirkninger/2010/Zypadhera\\_og\\_postinjeksjons\\_syndrom](http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2010/Zypadhera_og_postinjeksjons_syndrom).
  33. RELIS database, *RELIS Sør-Øst, Spm. nr 4554: Bivirkning ved injeksjon av Nebido (testosteronundekanoat)*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://relis.arnett.no/Utdredning\\_Ekstern.aspx?Relis=6&S=4554&R=X](http://relis.arnett.no/Utdredning_Ekstern.aspx?Relis=6&S=4554&R=X).
  34. Statens legemiddelverk, *Viktige forsiktighetsregler ved bruk av smertepaster*. 02.02.2015; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Forsiktighetsregler-ved-bruk-av-smertepaster.aspx>.
  35. Mattilsynet, *Matportalen: Dødelige slankemidler med DNP (dinitrofenol)*. 10.03.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.matportalen.no/verktøy/advarsler/dodelige\\_slankemidler\\_med\\_dnp\\_dinitrofenol](http://www.matportalen.no/verktøy/advarsler/dodelige_slankemidler_med_dnp_dinitrofenol).
  36. Myhr K., *Kosttilskudd og leverpåvirkning*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt\\_om\\_bivirkninger/2014/Kosttilskudd\\_og\\_leverpavirkning](http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2014/Kosttilskudd_og_leverpavirkning).
  37. Myhr K., *Chili Burn – et plantebasert produkt - og alvorlige leverreaksjoner*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt\\_om\\_bivirkninger/2014/Chili\\_Burn\\_et\\_plantebasert\\_produkt\\_og\\_alvorlige\\_leverreaksjoner](http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2014/Chili_Burn_et_plantebasert_produkt_og_alvorlige_leverreaksjoner).
  38. Mattilsynet, *Matportalen: Grønn te ekstrakt kan gi leverbivirkninger*. 19.02.2015; Tilgjengelig fra: [http://www.matportalen.no/verktøy/advarsler/gronn\\_te\\_ekstrakt\\_kan\\_gi\\_leverbivirkninger](http://www.matportalen.no/verktøy/advarsler/gronn_te_ekstrakt_kan_gi_leverbivirkninger).