



Bivirkningsrapport 2010

Seksjon for legemiddelovervåking

Innhold

| | |
|--|----|
| Innledning..... | 4 |
| Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2010..... | 4 |
| Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling..... | 5 |
| Bivirkningsforløp..... | 7 |
| Meldinger med dødelig utgang i 2010..... | 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 HPV-vaksine..... | 12 |
| Meldte bivirkninger av vaksine mot pandemisk influensa..... | 12 |
| Narkolepsi..... | 13 |
| Guillain-Barré syndrom..... | 13 |
| Kramper..... | 13 |
| Svangerskapsutfall..... | 13 |
| Legemidler under særlig overvåking i 2010..... | 14 |
| Antineoplastiske og immunomodulerende legemidler..... | 14 |
| Natalizumab og herpes..... | 14 |
| Bisfosfonater og osteonekrose i kjeven..... | 15 |
| Misbruk og avhengighet av pregabalin..... | 15 |
| Tilbaketrekking av diabeteslegemidler som inneholder rosiglitazon..... | 16 |
| Bivirkninger av vareniklin..... | 16 |
| Endret reseptstatus for avføringsmidler..... | 16 |
| Natriumfosfatholdige tarmtømmingsmidler..... | 16 |
| Tarmstimulerende avføringsmidler..... | 17 |
| Alvorlige hudreaksjoner av ketoprofen gel..... | 17 |
| Naturmidler (kosttilskudd) og naturlegemidler..... | 17 |
| Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2010..... | 18 |
| Tidligere ukjente bivirkninger og interaksjoner..... | 18 |
| Kjevekrampe og galaktoré ved bruk av venlafaksin..... | 18 |
| Hjertebivirkninger ved bruk av isotretinoin..... | 19 |
| Porfyrianfall ved bruk av mitotan..... | 19 |
| Dronedaron - flere bivirkninger på nytt preparat..... | 19 |

| | |
|--|----|
| Ukjent interaksjon mellom oksaliplatin og levetiracetam | 19 |
| Økt nivå av takrolimus ved samtidig bruk av allopurinol | 19 |
| Redusert INR ved samtidig bruk av warfarin og mirtazapin..... | 20 |
| Ny kunnskap om alvorlighetsgrad | 20 |
| Utvikling av psykiatriske bivirkninger ved bruk av antiparkinsonlegemidler | 20 |
| Håravfall ved bruk av omalizumab | 20 |
| Væskende infiltrater og postinjeksjonssyndrom ved bruk av olanzapinpamoat..... | 20 |
| Utvikling av "syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone" (SIADH) ved bruk av antipsykotika | 21 |
| Barn og bivirkninger | 21 |
| Eksempler på bivirkningsmeldinger hos barn | 21 |
| Astmabehandling og adferdsendring hos et barn..... | 22 |
| Endring i anbefaling om bruk av efedrinmikstur til barn | 22 |
| Bruk av paracetamol ved graviditet | 22 |
| Likeverdig bytte | 23 |
| Bivirkninger i forbindelse med bytte av legemiddel | 23 |
| Bytte mellom ulike metotreksatpreparater | 23 |
| Forveksling av metoprololpreparater med og uten depotformulering | 24 |
| Økt forekomst av bivirkninger etter skifte av røntgenkontrastmiddel..... | 24 |
| Røntgenkontrastmidler med gadolinium og risiko for nefrogen systemisk fibrose (NSF) | 24 |
| Oppdatering av preparatomtaler | 24 |
| Antidepressiva | 24 |
| Kolesterolsenkende legemidler..... | 25 |
| Pasientrapportering av legemiddelbivirkninger..... | 25 |
| Oppsummering..... | 25 |
| Kontaktpersoner..... | 26 |
| Referanser | 27 |

Innledning

I 2010 ble det mottatt nest flest bivirkningsmeldinger noensinne (2903 meldinger). Dette vitner om et stadig velfungerende spontanrapporteringsystem i Norge. Som i 2009, utgjør meldinger knyttet til pandemivaksinene en betydelig del av materialet (12 % i 2010, mot 27 % i 2009), da vaksineringsen mot influensa A (H1N1) pågikk frem til våren 2010. Sammen med pandemimeldingene, bidrar bivirkningsmeldinger fra pasienter til at antallet meldinger er på nær samme nivå som i rekordåret 2009. I overkant av 7 % av meldingene er mottatt direkte fra pasienter. Det er en nedgang i andel meldinger fra leger på om lag 7 %, mens fordeling på de øvrige meldergruppene, farmasøyter og annet helsepersonell, er relativt stabil. Helsepersonell, som sitter på den mest komplette oversikten over 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. Dette vil så på sikt bidra til sikrere og riktigere legemiddelbruk. Meldeordningen for pasienter som ble startet 1. mars 2010, er ment som et supplement til bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, og det antas at man over tid vil fange opp signaler om andre typer legemiddelrelaterte problemer gjennom denne ordningen enn gjennom meldinger fra helsepersonell.

Bivirkningsrapporten for 2010 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem bivirkningssentrene. De fire regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS, er bivirkningssentre i de fire helseregionene, og Folkehelseinstituttets avdeling for vaksiner fungerer som nasjonalt senter for vaksinebivirkninger.

Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2010

I den nasjonale bivirkningsdatabasen samles bivirkningsmeldinger fra helsepersonell (spontanrapporter). Meldingene registreres ved RELIS, som også vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melder. Folkehelseinstituttet har i drøye tre år hatt en landsdekkende funksjon ved å registrere bivirkninger av vaksiner i den nasjonale bivirkningsdatabasen. Med unntak av pandemivaksinene, gir Folkehelseinstituttet også individuell veiledning og tilbakemelding på meldinger vedrørende vaksiner. Nytt i 2010 er meldinger som mottas elektronisk direkte fra pasienter og pårørende. Disse meldingene saksbehandles av Legemiddelverket, men det gis ikke individuell tilbakemelding til pasienter som melder bivirkninger.

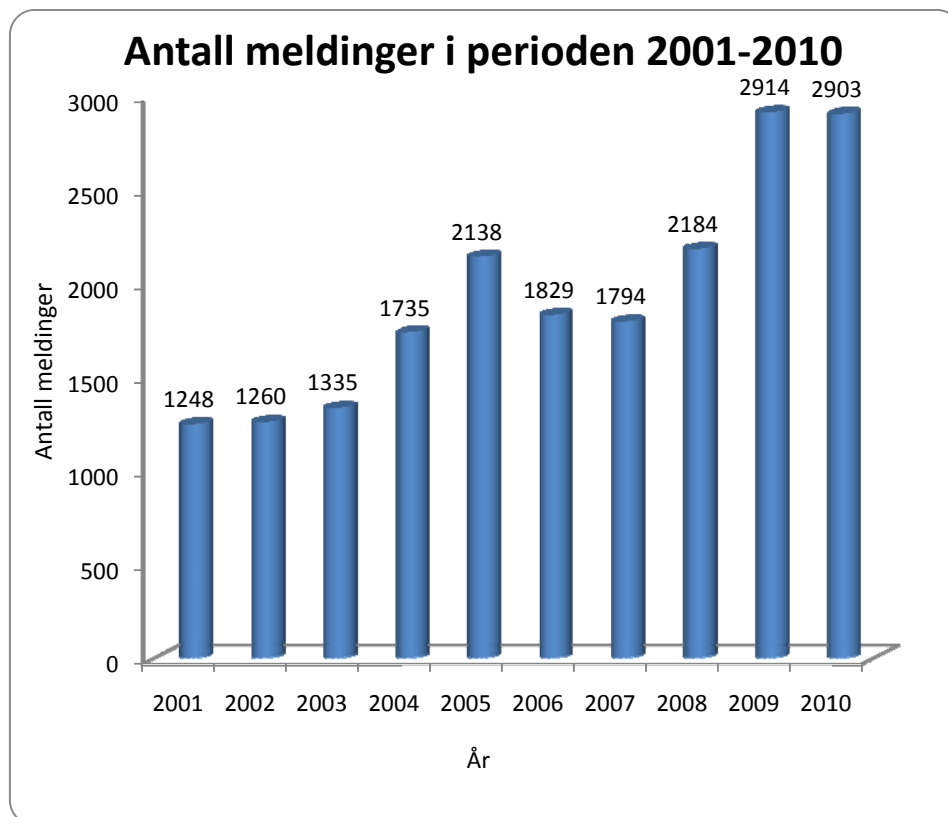
Den nasjonale bivirkningsdatabasen inneholder også meldinger om alvorlige bivirkninger som helsepersonell i Norge har meldt direkte til legemiddelprodusentene. Bivirkningsdatabasen er lokalisert ved Legemiddelverket, som har det overordnede ansvaret for legemiddelovervåkingen i Norge. Herfra viderefremmes 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 spontanrapporteringsystemet ikke har til hensikt å registrere *alle* bivirkninger som oppstår [1]. Det er de nye og uventede, samt de alvorlige bivirkningene som tilfører ny kunnskap - og dermed er meldepliktige. Siden man ikke mottar meldinger om alle bivirkninger som faktisk forekommer, vil ikke tallene reflektere den faktiske frekvensen av en bivirkning. Tallene kan heller 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 2903 bivirkningsmeldinger i 2010, en nedgang på 0,4 % fra 2009 (figur 1). Det høye antallet meldinger de siste to årene har hovedsakelig sin bakgrunn i et stort antall meldinger knyttet til pandemivaksinen (362 meldinger i 2010), men også for vaksiner generelt. I 2010 bidrar også bivirkninger meldt direkte fra pasient med over 7 %.



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2001-2010

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 i overkant av halvparten (51 %) av meldingene er alvorlige. Når det gjelder bivirkninger av ulike vaksiner (totalt 923 meldinger), er kun 20 % alvorlig. I overkant av 4 % av de meldte bivirkningstilfellene i 2010 hadde dødelig utgang.

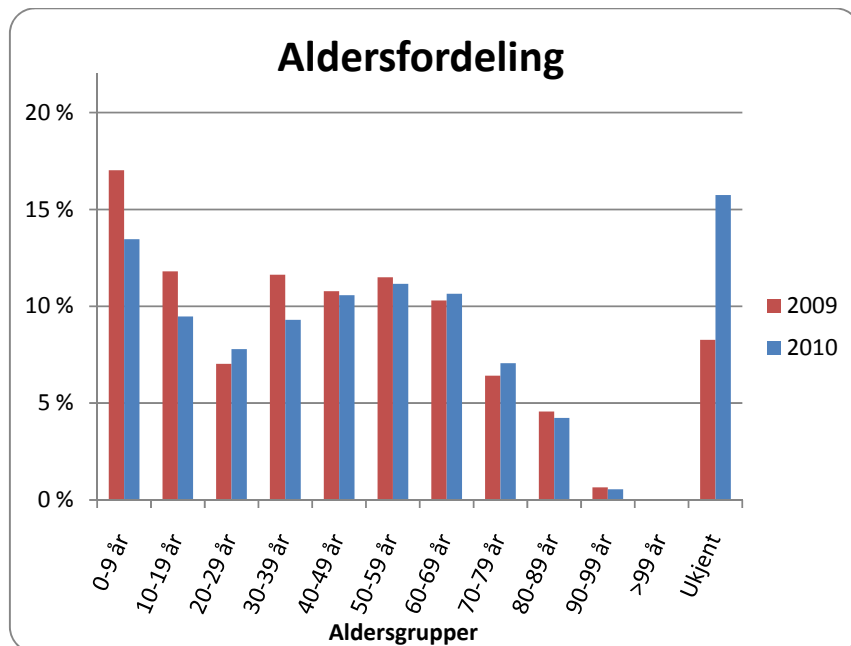
Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

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 2001-2010

| | Antall meldinger | | Prosent | |
|------|------------------|--------------------|--------------------------|----------------|
| | Totalt | Med dødelig utfall | Alvorlige inkl. dødelige | Lite alvorlige |
| 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 |
| 2002 | 1260 | 129 | 63 | 37 |
| 2001 | 1248 | 108 | 57 | 43 |

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler i stor grad legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. I 2010 var legemiddelforbruket i de yngre aldersgruppene noe lavere enn året før, noe som igjen har sin hovedårsak i pandemivaksineringen da flertallet ble vaksinert i 2009. Det meldes flest bivirkninger i aldersgruppen 0-9 år. Dette har sammenheng med et velfungerende system for rapportering av bivirkninger i barnevaksinasjonsprogrammet. Utenom barnegruppen, er det i aldersgruppen 50-59 år det meldes flest bivirkningstilfeller, tett fulgt av gruppene 40-49 år og 60-69 år. Kjønnfordelingen er relativt stabil fra år til år, i 2010 var det 60 % kvinner og 39 % menn (1 % ukjent).

**Figur 2: Aldersfordeling blant pasientene**

Bivirkningsforløp

Bivirkningenes forløp er vist i tabell 2. Bivirkninger meldes ofte på et tidlig tidspunkt, da det endelige utfallet ikke er avklart. Likevel var majoriteten av pasientene (61 %) fullstendig restituert eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

Tabell 2: Forløp/sluttresultat av hver bivirkning

| | 2010 | | 2009 | |
|------------------------------------|--------|-----|--------|-----|
| | Antall | % | Antall | % |
| Restituert | 3612 | 44 | 4413 | 50 |
| I bedring | 1379 | 17 | 1735 | 20 |
| Restituert med ettervirkning | 138 | 2 | 66 | 1 |
| Dødelig utgang | 204 | 2 | 209 | 2 |
| Ikke restituert ved meldetidspunkt | 991 | 12 | 817 | 9 |
| Ukjent | 1917 | 23 | 1518 | 17 |
| Sum | 8241* | 100 | 8758* | 100 |

* Antall bivirkningsdiagnoser. En bivirkningsmelding kan inneholde flere diagnoser.

Meldinger med dødelig utgang i 2010

Det ble mottatt 127 meldinger med dødelig utgang i 2010 (tabell 1). Andelen dødelige tilfeller er under 4,4 %, som er på samme nivå som 2009, men lavere enn de foregående fem årene. I likhet med tidligere år, er det antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B) som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (37 %), hovedsakelig er dette dødsfall knyttet til behandling med det viktige, blodfortynnende legemidlet warfarin. Den nest største gruppen var legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) med 20 %.

Antiinfektive legemidler (ATC-gruppe J), inkludert vaksiner, er totalt forbundet med 18 % av dødsfallene. Blant de 127 dødsfallene er ett dødsfall hos en pasient som hadde fått pandemivaksine. Det ble oppfordret særskilt til å melde slike tilfeller, og det er beskrevet andre mulige årsaker til dødelig utgang enn legemidlet. Det ble også meldt 17 tilfeller av spontanaborter og dødfødsler etter vaksiner mot pandemi i løpet av 2010. Også disse hendelsene var helsepersonell oppfordret til å ha spesiell fokus på å melde. - I en rekke av disse tilfellene finnes det andre, sannsynlige årsaker til hendelsene, mens i enkelte tilfeller har årsaken ikke kunne fastslås (se for øvrig avsnittet om pandemivaksiner).

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Antiinfektiva, inkludert vaksiner (ATC-gruppe J) utgjorde også i 2010 den helt klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (tabell 3), selv om andelen er markert redusert siden året før. Bakgrunnen for at denne gruppen er så stor, er det høye antallet meldinger knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet og pandemivaksineringen. Legemidler til behandling av sykdommer og tilstander i nervesystemet (ATC-gruppe N) samt kreftmidler (ATC-gruppe L), følger deretter som de hyppigst mistenkte legemiddelgruppene. Det er også blant kreftmidlene (ATC-gruppene H og L) at vi finner den høyeste andelen alvorlige bivirkninger (90 og 86 %), fulgt av legemidler med virkning på blod og bloddannende organer (ATC-gruppe B, 81 %). Den laveste andelen alvorlige bivirkninger (25 %), finnes i ATC-gruppe J, antiinfektiva.

Tabell 3: Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper

| ATC-gruppe | 2010 | | 2009 | |
|--|--------------|-------|--------------|------|
| | Antall | % | Antall | % |
| J – Antiinfektiva til systemisk bruk | 1046 | 36 % | 1476 | 51 % |
| N – Nervesystemet | 508 | 17 % | 423 | 15 % |
| L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler | 407 | 14 % | 293 | 10 % |
| C – Hjerte og kretsløp | 233 | 8 % | 215 | 7 % |
| G – Urogenitalsystem og kjønnshormoner | 204 | 7 % | 136 | 5 % |
| M – Muskler og skjelett | 142 | 5 % | 122 | 3 % |
| B – Blod og bloddannende organer | 138 | 5 % | 124 | 4 % |
| A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte | 135 | 5 % | 126 | 4 % |
| V – Varia | 94 | 3 % | 71 | 2 % |
| R – Respirasjonsorganer | 86 | 3 % | 85 | 3 % |
| D – Dermatologiske midler | 58 | 2 % | 59 | 2 % |
| S – Sansorganer | 50 | 2 % | 51 | 2 % |
| H – Hormoner til systemisk bruk eksil. kjønnshormoner og insulin | 48 | 2 % | 43 | 1 % |
| Naturmidler og diverse annet | 38 | 1 % | 54 | 2 % |
| P – Antiparasittære midler, insekticider og insektmidler | 13 | 0,5 % | 17 | 1 % |
| Sum | 3200* | | 3295* | |

*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 stor grad sammenheng med et stort antall meldte generelle reaksjoner etter vaksiner, både i barnevaksinasjonsprogrammet og under pandemien. For øvrig er reaksjoner som er lett gjenkjennelige, rapportert i relativt høy grad. Dette omfatter alt fra lettere reaksjoner, slik som hodepine, svimmelhet og kvalme, til alvorlige hendelser som hjerneblødning og magesår. Til tross for store endringer i meldingsgrunnlaget, er de ti organklassene der det rapporteres flest bivirkninger stabile.

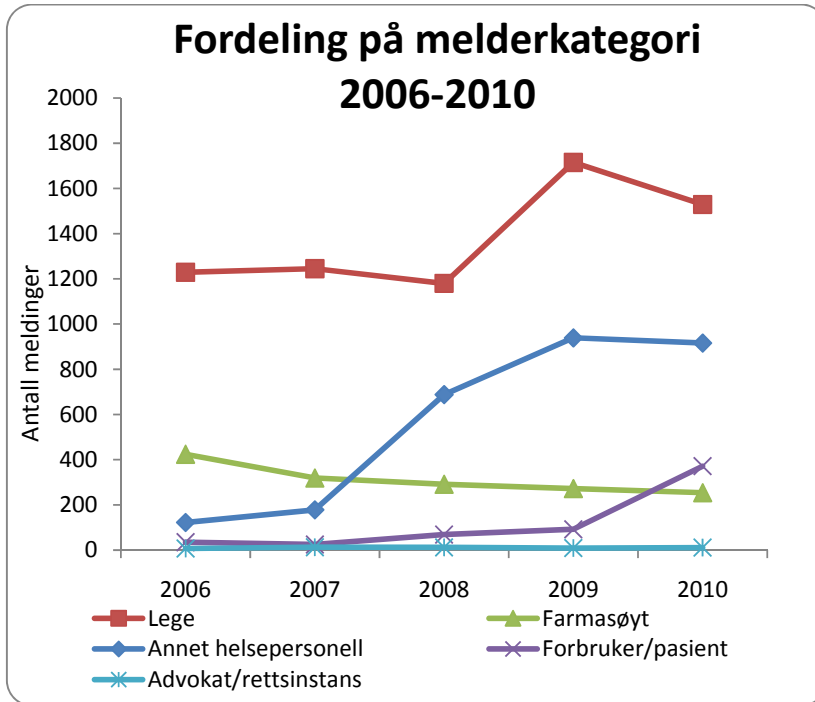
Tabell 4 Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer

| Organsystem | 2010 | | 2009 | |
|---|--------------|----|--------------|----|
| | Bivirkninger | % | Bivirkninger | % |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | 1760 | 21 | 1934 | 22 |
| Nevrologiske sykdommer | 1350 | 16 | 1540 | 18 |
| Mage-tarmsykdommer | 914 | 11 | 972 | 11 |
| Hud- og underhudssykdommer | 809 | 10 | 963 | 11 |
| Psykiatriske lidelser | 560 | 7 | 487 | 6 |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | 499 | 6 | 505 | 6 |
| Sykdommer i luftveiene | 416 | 5 | 503 | 6 |
| Undersøkelser | 261 | 3 | 258 | 3 |
| Karsykdommer | 178 | 2 | 262 | 3 |
| Infeksjoner og parasittære sykdommer | 168 | 2 | 157 | 2 |
| Hjertesykdommer | 161 | 2 | 182 | 2 |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | 159 | 2 | 122 | 1 |
| Skader og forgiftninger | 156 | 2 | 144 | 2 |
| Øyesykdommer | 152 | 2 | 150 | 2 |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | 109 | 1 | 50 | 1 |
| Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer | 100 | 1 | 102 | 1 |
| Sykdommer i nyre og urinveier | 96 | 1 | 54 | 1 |
| Forstyrrelser i immunsystemet | 87 | 1 | 105 | 1 |
| Graviditet, puerperale og perinatale lidelser | 87 | 1 | 70 | 1 |
| Godartede og ondartede svulster | 50 | 1 | 46 | 1 |
| Sykdommer i lever og galleveier | 50 | 1 | 41 | 0 |
| Medfødte og familiære/genetiske sykdommer | 38 | 0 | 13 | 0 |
| Sykdommer i øre og labyrint | 37 | 0 | 44 | 1 |
| Kirurgiske og medisinske metoder | 19 | 0 | 10 | 0 |
| Endokrine sykdommer | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Sosiale forhold | 10 | 0 | 4 | 0 |
| Sum | 8241* | | 8727* | |

**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, synker for alle grupper (figur 3). Det er naturlig nok, etter innføring av pasientrapporteringsordningen i 2010, en markant økning i antallet meldinger fra pasienter. Andelen meldinger fra leger har gått ned over 7 % fra 2009 (tabell 5). Dette er en lite ønsket utvikling, fordi leger har mulighet til å sende inn de mest komplette bivirkningsmeldingene. Fallet i meldinger fra alle grupper helsepersonell er en utvikling Legemiddelverket og bivirkningssentrene er opptatt av å snu, fordi disse meldingene er svært sentrale i arbeidet for tryggere legemiddelbruk.



Figur 3: Fordeling på melderkategori

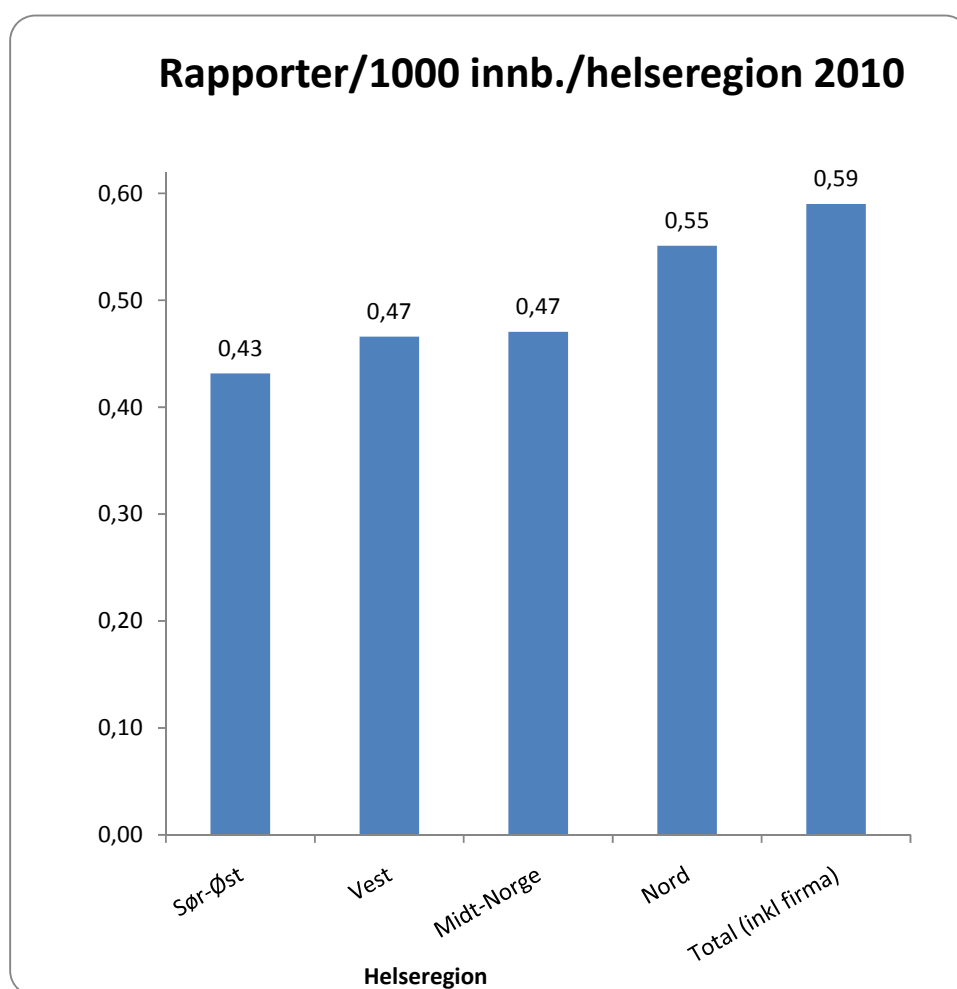
Bivirkningsrapportering fra farmasøytter synker litt også i 2010, men meldingsantallet ser ut til å ha stabilisert seg noe. Andelen meldinger mottatt fra gruppen "annet helsepersonell", som inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre med flere, er noe lavere enn i 2009, noe som er forventet etter et lavere nivå av meldinger for pandemivaksinen. Vaksinemeldinger, både for barn og ved pandemi, mottas i høy grad fra helsesøstre. Legemiddelprodusentene mottar også et lite, men stabilt antall meldinger fra advokater/forsikringsordninger, og et økende antall meldinger fra pasienter. 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 |
|------|------|-----------|----------------------|-----------|---------|
| 2010 | 49,6 | 8,2 | 29,7 | 12,0* | 0,4 |
| 2009 | 56,7 | 9,0 | 31,0 | 3,0 | 0,5 |

* 7 % 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 0,4 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 2010 ligger godt over dette området. Landsgjennomsnittet (som inkluderer meldinger fra legemiddelprodusentene) var i 2010 0,59 per 1000 innbyggere mot 0,60 året før. Dette vitner om et spontanrapporteringssystem som fungerer godt, og som også har håndtert utfordringene med et stort meldingsvolum under vaksineringsen mot pandemi. Det er et mål å opprettholde en høy og god rapportering fra helsepersonell, også når vi nå trolig går inn i mer ”normalår” etter pandemivaksinering og i tillegg stimulere til bivirkningsrapportering i de helseregionene der meldefrekvensen er lavest. Det er således gledelig å se at helseregion Nord har sin høyeste rapporteringsfrekvens noen gang. 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 HPV-vaksine

Vaksine mot humant papillomavirus (HPV) ble innført som en del av barnevaksinasjonsprogrammet for jenter på 7. klassetrinn fra og med skoleåret 2009/2010. Vaksinen gis i tre doser i løpet av 6-12 måneder. I Norge benyttes HPV-vaksinen Gardasil. Det første året etter innføringen oppfordret Folkehelseinstituttet helsepersonell til å melde alle mistenkte bivirkninger etter HPV-vaksinasjon, uansett alvorlighetsgrad. En slik utvidet bivirkningsovervåking er vanlig når nye vaksiner innføres i barnevaksinasjonsprogrammet. Utvidet overvåking av HPV-vaksinen ble avsluttet i september 2010.

I Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK) er det registrert om lag 73 300 vaksinasjoner med Gardasil i løpet av 2010. I løpet av året ble det mottatt 131 meldinger om mistenkte bivirkninger fra helsepersonell, hvorav ni (7 %) klassifiseres som alvorlige. De norske bivirkningstallene er i overensstemmelse med internasjonale data.

De vanligste bivirkningene av HPV-vaksinen er 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. Allergiske reaksjoner på vaksinen forekommer i sjeldne tilfeller. Besvimelser og nesten-besvimelser, med eller uten kramper og pustebesvær (hyperventilering), er ikke uvanlig ved vaksinasjon, og kan skyldes smerter eller ubehag ved vaksinasjon eller omstendighetene rundt (vasovagale reaksjoner).

De ni mistenkte bivirkningene som er klassifisert som alvorlige, er hovedsaklig tilfeller der jentene ble lagt inn på sykehus på grunn av sine reaksjoner (besvimelse, kramper eller allergi). I alle disse tilfellene var pasientene i bedring eller helt friske igjen ved rapporteringstidspunktet.

De meldte bivirkningene gir ingen grunn til å endre de gjeldende anbefalingene om bruk av HPV-vaksinen.

Meldte bivirkninger av vaksine mot pandemisk influensa

I løpet av noen måneder høsten og vinteren 2009/2010 ble omlag 2,2 millioner nordmenn vaksinert med vaksinen Pandemrix mot pandemisk influensa A (H1N1). Dette er den hittil største massevaksinasjonen i Norge. Mistenkte bivirkninger etter pandemivaksinasjon er nøye fulgt opp, både nasjonalt og internasjonalt. Helsepersonell ble anmodet om å prioritere rapportering av alvorlige hendelser i etterkant av vaksinasjon. Per 31. desember 2010 er det kommet inn 1148 meldinger om mistenkte bivirkninger av Pandemrix i Norge, 306 meldinger (27 %) gjelder alvorlige hendelser. Flertallet av bivirkningsmeldingene ble rapportert inn i 2009, relativt kort tid etter vaksinasjon. I 2010 meldte helsepersonell inn 348 mistenkte bivirkninger, hvorav 103 (30 %) alvorlige. Vaksinasjon med Pandemrix i Norge ble avsluttet i mars 2010. De mottatte bivirkningsmeldingene er omtrent som ventet. De fleste meldte hendelsene er velkjente og kortvarige vaksinerreaksjoner slik som smerter på injeksjonsstedet, frysninger og ubehag. Det er mottatt meldinger om lukt- og smaksforstyrrelser i etterkant av vaksinasjon, noe som var uventet og ikke tidligere kjent. Anafylaktiske reaksjoner synes å være noe hyppigere etter Pandemrix enn etter andre vaksiner. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet har publisert en artikkel hvor de norske bivirkningsmeldingene presenteres [2].

På områdene beskrevet under gjennomføres det ytterligere epidemiologiske studier for å kunne gjøre en best mulig sikkerhetsvurdering av vaksinen.

Narkolepsi

I Finland er det observert et sikkerhetssignal i form av økt forekomst av narkolepsi hos barn og ungdom (4-19 år) som er vaksinert med Pandemrix. Gjennom videre undersøkelser vil man prøve å finne ut om arvelige faktorer, infeksjoner eller andre forhold spiller inn. Det er også sett flere tilfeller av narkolepsi enn forventet i Sverige og på Island. I andre land har man foreløpig ikke sett noen økt forekomst [3]. I Norge rapporterte helsepersonell ni tilfeller av narkolepsi hos Pandemrix-vaksinerte personer i løpet av 2010. Åtte av disse personene var 18 år eller yngre. Flere studier for å undersøke en eventuell sammenheng mellom vaksinasjon med Pandemrix og narkolepsi pågår, eller er under planlegging. Norge deltar i en europeisk kasus-kontrollstudie sammen med åtte andre land for å kartlegge forekomsten av og risikofaktorer for narkolepsi. Resultater fra de første studiene forventes andre til tredje kvartal 2011.

Guillain-Barré syndrom

Etter massevaksinasjonen mot svineinfluensa i USA i 1976 observert man en økt risiko for Guillain-Barré syndrom (GBS) hos vaksinerte. Dette har ført til sterkt fokus på GBS i forbindelse med både sesonginfluensavaksiner og vaksinene mot pandemisk influensa. Gjennom epidemiologiske undersøkelser for sesonginfluensavaksiner tidligere år har vist ingen eller en svært liten økning i risiko for GBS. Nasjonale og europeiske myndigheter har fulgt nøye med på om rapporterte tilfeller av GBS etter Pandemrix har vært høyere enn forventet i befolkningen. Det er rapportert tilfeller med GBS hos vaksinerte i de fleste land der Pandemrix har vært brukt. Gjennomgående har antall observert tilfeller vært omtrent som antall forventede tilfeller. I Norge er det meldt inn totalt seks tilfeller med GBS etter pandemivaksinasjon. Videre epidemiologiske studier pågår i flere land, inkludert Norge. Foreløpige resultater fra de første studiene i USA og Tyskland, tyder på at det kan være en liten økning i risiko for GBS etter vaksinasjon med pandemivaksiner (1-2 ekstra tilfeller per million administrerte doser). Denne økningen er i samme størrelsesorden som det som tidligere er funnet i enkelte studier på sesonginfluensavaksiner [4]. Flere studieresultater er ventet i 2011.

Kramper

Kramper i forbindelse med pandemivaksinasjon er meldt både i Norge og i andre land. I Norge ble det meldt om 30 tilfeller av krampeanfallet etter vaksinasjon med Pandemrix. Noen av tilfellene oppsto i forbindelse med vasovagale reaksjoner og noen var feberkramper. Krampeanfallet ble meldt hos ni pasienter med kjent epilepsi. Tre av disse hadde ikke hatt krampeanfallet på flere år. En epidemiologisk studie pågår i Sverige for å få mer kunnskap om mulig årsakssammenheng mellom epileptiske krampeanfallet og vaksinasjon. Foreløpige resultater fra denne studien er allerede publisert. Her fant man ingen økt risiko for epileptiske anfallet etter vaksinasjon med Pandemrix [5].

Svangerskapsutfall

Gravide som smittes med A (H1N1)-viruset har større risiko for alvorlige komplikasjoner, som lungebetennelse, lungesvikt og prematur fødsel, enn friske gravide. Dette er bakgrunnen for at norske helsemyndigheter anbefalte gravide i andre og tredje trimester å vaksinere seg med Pandemrix. Det samme anbefalte WHO og helsemyndighetene i de aller fleste andre land som hadde tilgang til pandemivaksine. Mange hundre tusen gravide i Europa ble vaksinert med Pandemrix høsten 2009 og våren 2010. Meldinger om mistenkte bivirkninger hos vaksinerte gravide ble nøye

fulgt opp, både nasjonalt og internasjonalt. Basert på spontanrapportering på verdensbasis, er det ikke funnet signaler om bivirkninger hos den gravide eller fosteret som mistenkes å være relatert til vaksinen. I Norge ble det meldt til sammen 30 tilfeller av aborter og dødfødsler i etterkant av vaksinasjon, 17 av disse ble meldt i 2010. Dette er ikke høyere enn forventet bakgrunnsforekomst. Folkehelseinstituttet gjør oppfølgingsstudier for å se på effekt av både influensavaksinasjon og influensasykdom på graviditet og svangerskapsutfall i Norge.

Det ble gitt omtrent 30 millioner doser Pandemrix i Europa i løpet av sesongen 2009/2010. Den internasjonale bivirkningsovervåkingen har så langt ikke avdekket bivirkninger som har ført til endringer i nytte-risikoforholdet for vaksinen.

Legemidler under særlig overvåking i 2010

Antineoplastiske og immunomodulerende legemidler

Det er i 2010 meldt totalt 162 bivirkningsmeldinger for hele gruppen antineoplastiske og immunomodulerende legemidler. Av disse er 80 % klassifisert som alvorlige.

Det er kjent at behandling med biologiske, immunmodulerende legemidler medfører økt risiko for infeksjoner, og det meldes jevnlig slike bivirkninger. Særlig oppfølging av infeksjoner inngår i risikohåndteringsplanene for flere av legemidlene. Dette innebærer at helsepersonell som melder om infeksjoner som mistenkt bivirkning ved behandling med disse legemidlene, kan få tilsendt et ekstra skjema for registrering av ytterligere opplysninger om hendelsen.

Natalizumab og herpes

I to meldinger er bruk av natalizumab (Tysabri) assosiert med herpesutbrudd. Den ene pasienten fikk herpesutslett i ansiktet 11 dager etter andre infusjon. Den andre pasienten fikk et herpesutbrudd på håndflaten og skulderen 5-6 måneder etter oppstart med preparatet.

I litteraturen er det beskrevet flere tilfeller der natalizumab har vært assosiert med tilbakevendende herpes zoster infeksjon [6-8]. En artikkel beskriver fire pasienter som utviklet herpes zoster etter henholdsvis tredje, fjerde, femte og ellefte behandlingsdose. Forfatterne konkluderer at på bakgrunn av høyere forekomst av herpes zoster hos MS pasienter som behandles med natalizumab og alvorlighetsgraden av rapporterte bivirkninger, kan det være behov for bruk av langtidsprofylakse med antiviralia hos pasienter med diagnostisert herpes zoster som fortsetter med natalizumab [7].

Natalizumab et rekombinant, monoklonalt antistoff mot alfa-4-integriner på overflaten av mononukleære leukocytter, og hemmer adhesjonen til endotel og dermed passasje gjennom blod-hjernebarrieren. Det er vist at blokkering av alfa-4-integriner kan hemme transport av både CD4+ og CD8+ T celler til sentralnervesystemet, og det er foreslått at natalizumab-behandling kan føre til en lokal immunsuppresjon i sentralnervesystemet, som potensielt kan føre til reaktivering av latente virus der - som blant annet herpes viruset.

I følge preparatomtalen for Tysabri forekom herpesinfeksjoner (varicella zoster virus og herpes simplex virus) litt hyppigere hos pasienter som ble behandlet med natalizumab enn hos pasienter som fikk placebo i kliniske studier. Etter markedsføring er det rapportert alvorlige tilfeller, inkludert ett dødelig tilfelle av herpesencefalitt. Opportunistiske infeksjoner er rapportert hovedsakelig hos pasienter med Crohns sykdom som var immunsupprimerte, eller hos pasienter med relevant,

samtidig sykdom. Økt risiko for opportunistiske infeksjoner ved bruk av natalizumab hos pasienter uten øvrige risikofaktorer kan imidlertid ikke utelukkes per i dag.

Bisfosfonater og osteonekrose i kjeven

Osteonekrose (benvevsdød) i kjevebenet er rapportert i forbindelse med bruk av bisfosfonater. I 2010 ble det meldt 14 nye tilfeller i Norge. Totalt er det rapportert 53 tilfeller her i landet. I 2009 gjorde europeiske legemiddelmyndigheter en gjennomgang som viste at risikoen for osteonekrose i kjeven er større hos kreftpasienter som får bisfosfonater intravenøst enn hos pasienter som blir behandlet for andre lidelser, da hovedsakelig beinskjørhet. Rådet som nå gis er at før behandling med bisfosfonater startes, skal det gjøres en vurdering av nytte i forhold til risiko for den enkelte pasient. Kreftpasienter og pasienter med dårlig tannhelse bør gjennomgå en tannlegesjekk før behandlingsstart [9].

I 2010 ble det observert en mulig risiko for osteonekrose i kjeven ved bruk av kreftlegemidlene sunitinib og bevacizumab (Sutent og Avastin), hovedsakelig i kombinasjon med bisfosfonater. Sunitinib og bevacizumab kan utgjøre en mulig tilleggsrisiko for osteonekrose i kjeven ved behandling med bisfosfonater [10].

Misbruk og avhengighet av pregabalin

Pregabalin (Lyrica), som brukes mot epilepsi, generalisert angst og nevrogene smerter, ble satt på overvåkingslisten i januar 2010 [11]. Bakgrunnen var flere meldinger om misbruk og problemer med å avslutte behandlingen med pregabalin. Det er dermed ønskelig å fremskaffe et bedre datagrunnlag for å evaluere misbrukspotensialet.

Det er vanskelig å undersøke misbruks- og avhengighetspotensial ved bruk av nye legemidler før markedsføring, fordi studier utføres på et begrenset antall, nøye utvalgte pasienter som følges tett opp. Spontanrapporteringssystemet er derfor et viktig verktøy for å samle inn informasjon om denne typen problemstillinger [12]. I 2010 er det mottatt 38 meldinger forbundet med pregabalin. Tre av disse meldingene er direkte knyttet til misbruk og avhengighet.

I Sverige er det nylig foretatt en analyse av spontanrapporterte bivirkningsmeldinger etter bruk av pregabalin. Blant de 16 innrapporterte tilfellene om misbruk og/eller avhengighet av pregabalin, hadde 13 pasienter tidligere kjent legemiddel- eller narkotikamisbruk. To pasienter anga også å ha solgt deler av sin foreskrevne pregabalin illegalt, og to pasienter anga alternative administrasjonsmåter for pregabalin, henholdsvis injeksjon og sniffing. Maksimumsdose av pregabalin varierte fra 300-4200 mg/dag (normaldose: 150-600 mg/dag). Pasientene beskrev blant annet russymptomer. Forfatterne konkluderer med at pregabalin trolig har et misbrukspotensiale, men ytterligere studier er nødvendig for å utdype omfang og karakteristika [13].

Innsamling av informasjon fra andre europeiske land tyder på at det er sett flest tilfeller knyttet til misbruksproblematikk i de nordiske landene, og at det totalt sett er få meldinger om misbruk og avhengighet av pregabalin. Preparatomtalen er oppdatert med informasjon om at tilfeller av misbruk er rapportert, og at det derfor er nødvendig å utvise forsiktighet samt være oppmerksom på tegn som tyder på misbruk.

Både norske og internasjonale legemiddelmyndigheter fortsetter å overvåke slik problematikk ved bruk av pregabalin.

Tilbaketrekking av diabeteslegemidler som inneholder rosiglitazon

Rosiglitazon virker ved å øke insulinfølsomheten og brukes i behandlingen av diabetes type 2. I september 2010 anbefalte de europeiske legemiddelmyndighetene at markedsføringstillatelsene for legemidler som inneholder rosiglitazon alene eller i kombinasjon med andre virkestoff skulle suspenderes i EØS-området. Bakgrunnen er at rosiglitazon ser ut til å gi økt risiko for hjerte-karsykdom. Konklusjonen er derfor at fordelene med behandlingen ikke oppveier risikoen. Suspensjonen vil bli permanent dersom det ikke kommer nye data som endrer nytte-risikovurderingen [14].

I løpet av den tiden legemidler som inneholder rosiglitazon (Avandia, Avandamet og Avaglim) har vært på markedet i Norge, er det totalt mottatt 20 bivirkningsmeldinger forbundet med disse legemidlene. Tretten av meldingene er klassifisert som alvorlige. I to av meldingene beskrives bivirkninger knyttet til hjerte-karsykdom.

Bivirkninger av vareniklin

I 2010 er det mottatt 29 bivirkningsmeldinger der røykeavvenningsmidlet vareniklin (Champix) er mistenkt årsak. Av disse er 20 meldinger klassifisert som alvorlige.

Psykiske bivirkninger er beskrevet i 15 meldinger i 2010. Det er kjent at bruk av vareniklin ved røykeslutt kan forårsake nedstemthet og adferdsendring. Legemidlet er derfor ikke anbefalt til pasienter med depresjon eller annen psykiatrisk sykdom, og ny informasjon om aggresjon, adferdsendringer samt angst, psykose og hallusinasjoner er nylig lagt til i preparatomtale og pakningsvedlegg. Det er en viss usikkerhet rundt om disse symptomene skyldes røykeslutt i seg selv, vareniklin eller kombinasjonen av røykeslutt og vareniklin [15, 16].

EMA har gjort en gjennomgang av nytte-risikoforholdet til vareniklin med fokus på selvmordsrelaterte bivirkninger. Det ble konkludert med at risikoen for selvmordsrelaterte bivirkninger og depresjon, samt forholdsregler for å unngå disse, er tilfredsstillende omtalt i preparatomtalen. Samtidig forpliktet produsenten Pfizer seg til å utføre ytterligere studier for å studere sammenhengen mellom vareniklin og depresjon eller selvmordsrelaterte bivirkninger [15]. I 2010 er det meldt om fire tilfeller av selvmordstanker, i det ene tilfellet ble det også meldt om selvmordsforsøk.

Preparatomtalen til Champix er den siste tiden oppdatert med informasjon om at angioødem (en potensielt alvorlig allergisk reaksjon), samt alvorlige hudreaksjoner som Stevens Johnson syndrom og erythema multiforme kan forekomme. Det er ikke meldt om denne type bivirkninger i 2010, og vareniklin ble tatt av overvåkingslisten i løpet av året.

Endret reseptstatus for avføringsmidler

Reseptstatus er endret for to grupper avføringsmidler i løpet av året. Natriumfosfatholdige tarmtømmingsmidler (Phosphoral) ble reseptbelagt fra 15. mai 2010, mens store pakninger av tarmstimulerende avføringsmidler (kontaktlaksantia) ble reseptpliktige 15. desember 2010 [17, 18].

Natriumfosfatholdige tarmtømmingsmidler

Natriumfosfatholdige tarmtømmingsmidler blir hovedsakelig benyttet i forbindelse med medisinske undersøkelser. Det er nasjonalt og internasjonalt meldt om flere tilfeller av nyresvikt, akutt fosfatutløst nyreskade og elektrolyttforstyrrelser. Risikoen er økt for pasienter som har dårlig

allmenntilstand, er dehydrerte, hos kvinner, eldre og hos pasienter som samtidig bruker antiinflammatoriske midler (NSAIDs) eller andre midler som påvirker nyrefunksjonen. Nyresvikten kan bli permanent, og elektrolyttforstyrrelse kan blant annet gi QT-forlengelse (forstyrrelse i hjertets elektriske system) og arytmi. Nyttens anses fortsatt som større enn risikoen ved riktig bruk, men denne legemiddelgruppen er ikke egnet for reseptfri bruk [19].

I Norge er det totalt mottatt 15 bivirkningsmeldinger der Phosphoral er mistenkt å ha forårsaket bivirkninger. Blant disse er det meldt om to dødsfall og seks tilfeller av nyresvikt. Fem av hendelsene ble meldt i 2010, men alle er oppstått før reseptplikt ble innført. Det er for tidlig å konkludere med om tiltaket har ført til færre bivirkninger.

Tarmstimulerende avføringsmidler

Bakgrunnen for reseptbeleggingen av store pakninger tarmstimulerende avføringsmidler er rapporter om overforbruk og feilbruk som slankemiddel. Tarmstimulerende avføringsmidler påvirker tarmbevegelsene slik at innholdet i tykktarmen passerer raskere. Langvarig bruk kan føre til tilvenning og nedsette den naturlige tarmfunksjonen. Overforbruk kan i ytterste konsekvens gi alvorlige bivirkninger. Reseptfrie legemidler er hovedsakelig beregnet på korttidsbruk, for plager der legeråd ikke anses nødvendig. Langvarig behov for avførende midler (over én uke) bør utredes av lege.

Det er ikke ventet at reseptplikt kan stanse misbruk av denne gruppen legemidler, men reseptbelegging av store pakninger er et signal om at bruken ikke er ufarlig.

Alvorlige hudreaksjoner av ketoprofen gel

I 2010 ble det meldt om ni tilfeller av hudreaksjoner forbundet med bruk av ketoprofengeler (Zon gel eller Orudis gel). I tre av tilfellene er det kjent solesponering og sannsynlig at pasienten har utviklet fotosensitivitetsreaksjon. To av tilfellene beskriver pasienter som fikk lokale hudreaksjoner som synes å skyldes andre mekanismer, mens det i de fire siste tilfellene er uklart om solesponering og fotosensitivitet har medvirket. Én fotoallergisk reaksjon med omfattende spredning utover det solesponerte området, oppstod ved solesponering over to uker etter avsluttet behandling. Tre av meldingene om hudreaksjoner ble vurdert som alvorlige og krevde omfattende og systemisk behandling [20].

Det er gjort en europeisk gjennomgang av sikkerheten ved bruk av ketoprofengeler, som konkluderte med at faren for fotosensitivitet er større enn for tilsvarende produkter. Korrekt bruk krever veiledning, og ketoprofengeler ble derfor reseptbelagt fra 1. mars 2011. Geler som inneholder ibuprofen er fortsatt tilgjengelig reseptfritt.

Naturmidler (kosttilskudd) og naturlegemidler

Det er mottatt 29 bivirkningsmeldinger vedrørende kosttilskudd, herav tolv alvorlige, og én melding knyttet til et naturlegemiddel i 2010. I bivirkningsmeldingene er kosttilskudd eller naturlegemiddel angitt som mistenkt alene, i kombinasjon med hverandre eller i kombinasjon med legemidler. Det ble meldt ulike typer bivirkninger som for eksempel leverbivirkninger, hjerterytmeforstyrrelser, mage-tarmblødninger, blodpropp, hypertyroidisme og allergiske reaksjoner.

Til sammenligning ble det mottatt 52 meldinger i 2009. Det høye antall meldinger i 2009 kan skyldes kosttilskuddet Fortodol, som ble markedsført som et naturlig, smertestillende kosttilskudd, hvor det

ble funnet et ulovlig tilsatt, levertoksisk, smertestillende legemiddel. Fortodol ble derfor trukket fra markedet i januar 2009. I Sverige ble datterselskapet til den norske importøren Bringwell Norge AS politianmeldt av Läkemedelsverket, men saken ble henlagt i 2010 [21].

En tredjedel av kosttilskuddmeldingene i 2010 gjaldt slankeprodukter, mot i underkant av 8 % i 2009. Fire av disse meldingene (40 %) omtalte leverbivirkninger; to tilfeller av leversvikt og to tilfeller med økning av leverenzymer. I ett av tilfellene med leversvikt var det brukt et slankeprodukt som blant annet inneholdt ekstrakt av grønn te (*Camellia sinensis*). RELIS har siden 2006 mottatt ti bivirkningsmeldinger der produkter med blant annet konsentrert grønn te ekstrakt har vært forbundet med forhøyede leverenzymer og toksisk hepatitt [22]. Det er fremdeles knyttet bekymring til leverskader ved bruk av oppkonsentrerte ekstrakter fra grønn te [22, 23].

Bruken av urtebaserte kosttilskudd er stadig økende. Mattilsynet, Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, RELIS og Giftinformasjonen gikk i 2010 samlet ut med en pressemelding for å advare mot ukritisk bruk og uforsvarlig oppbevaring av urtebaserte kosttilskudd [24]. I 2010 ble det på bakgrunn av innsendte bivirkningsmeldinger, analysert fem kosttilskudd. Det ble ikke funnet ulovlige legemiddeltilsetninger i disse.

Antall meldinger for kosttilskudd og naturlegemidler er lavt, og kan tyde på stor grad av underrapportering. Naturlegemidler og kosttilskudd står på listen over legemidler under særlig overvåkning. Siden dokumentasjonen er begrenset, oppfordres helsepersonell til å være spesielt oppmerksomme på disse gruppene produkter og melde mistenkte bivirkninger til RELIS.

Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2010

Tidligere ukjente bivirkninger og interaksjoner

Den kanskje viktigste funksjonen ved spontanrapporteringssystemet er muligheten til å fange opp signaler om nye og tidligere ukjente bivirkninger. Dette kan være bivirkninger som er sjeldent forekommende eller bare forekommer i visse pasientgrupper, slik at de ikke fanges opp i kliniske studier. Enkeltmeldinger eller et fåtall meldinger, vil normalt ikke kunne dokumentere en årsakssammenheng mellom legemidlet og bivirkningen, men vil kunne danne grunnlag for videre undersøkelser. Videre følger noen eksempler på slike signaler.

Kjevekrampe og galaktoré ved bruk av venlafaksin

Kjevekrampe under bruk av venlafaksin er omtalt i én melding fra 2010. Dystonier, dyskinesier og kramper er tidligere beskrevet for venlafaksin, men ikke spesifikt kjevekrampe. I dette tilfellet inntraff bivirkningen kort tid etter oppstart av antidepressiv behandling, og gikk tilbake da behandlingen ble avsluttet.

Det ble meldt ett tilfelle der pasienten opplevde gradvis utvikling av galaktoré (melkeflod) over seks måneder under behandling med venlafaksin. Galaktoré er ikke beskrevet som bivirkning i den norske preparatomtalen, men kan skyldes økt prolaktin, som er en kjent bivirkning.

Hjertebivirkninger ved bruk av isotretinoin

En pasient opplevde hjertebank to måneder etter oppstart av isotretinoin, 40 mg daglig, mot akne. EKG viste høy puls (sinustakykardi). Preparatomtalen for isotretinoin nevner ikke hjertebivirkninger, men kasusrapporter er publisert tidligere. Disse omfatter blant annet hjertebank og rask hjerterytme.

Porfyrianfall ved bruk av mitotan

I det meldte tilfellet ble pasienten behandlet med mitotan (Lysodren) 4-6 gram daglig i fire måneder mot binyrebarkkreft og opplevde etterfølgende et anfall av akutt intermitterende porfyri som varte i over seks måneder. Meldingen førte til oppdatering av beskrivelsen av mitotan i medikamentdatabasen for akutte porfyrier hos Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS).

Dronedaron - flere bivirkninger på nytt preparat

Dronedaron (Multaq) er et nytt antiarytmikum med amiodaronliknende effekter. I 2010 er det mottatt seks rapporter med totalt 17 ulike, mistenkte bivirkninger av dronedaron. Flertallet av bivirkningene var allerede kjent og angitt i preparatomtalen, mens andre var hittil ukjente reaksjoner, blant annet kraftig pustebesvær/dyspné, forverret psoriasis og tyreotoksikose. Disse bivirkningene inkluderes nå i en pågående nytte-risikovurdering for preparatet.

Pasientene som fikk dyspné og forverret psoriasis, merket bivirkningene kort tid etter oppstart og ble bedre igjen da dronedaronbehandlingen ble avsluttet. For pasienten som fikk tyreotoksikose er forhistorien mer komplisert og utfallet ikke kjent. Blant annet hadde pasienten i forkant blitt behandlet med amiodaron, et legemiddel der tyreoidaforstyrrelser er en kjent bivirkning.

Det ble ikke rapportert inn noen leverbivirkninger på dronedaron i Norge i 2010, men rapporter fra andre land har medført at både norske [25] og utenlandske legemiddelmyndigheter, samt produsenten, tidlig i 2011 gikk ut med informasjon om risiko for alvorlig leverskade og behandlingsråd. Preparatomtalen er også oppdatert med denne informasjonen.

Ukjent interaksjon mellom oksaliplatin og levetiracetam

En pasient som sto på levetiracetam (Keppra), fikk behandling med FLOX-kurer (oksaliplatin, 5-flouracil, folinat) og opplevde økende tretthet, store innsovningsvansker, økende tremor og balanseproblemer. Dette er kjente bivirkninger av levetiracetam. Det ble tatt serumspeil som viste kraftig forhøyet konsentrasjon av levetiracetam. Da legemidlet ble seponert, gikk symptomene tilbake.

Ved søk i forskjellige interaksjonsdatabaser, er det ikke angitt kjente interaksjoner mellom levetiracetam og substansene i FLOX-kur [26-28]. Utskillelsen av levetiracetam skjer imidlertid primært via urin [29], og redusert nyrefunksjon vil derfor kunne gi økt serumkonsentrasjon av levetiracetam. Den aktuelle pasienten hadde normal nyrefunksjon to uker etter siste FLOX-kur, men det utelukker ikke at nyrefunksjonen kan ha vært påvirket tidligere i forløpet. Oksaliplatin er en platinaforbindelse, og flere av disse er nyretoksiske (f. eks. cisplatin) [30, 31]. Oksaliplatin er i liten grad forbundet med nyrebivirkninger, men enkelte tilfeller er rapportert [32, 33].

Økt nivå av takrolimus ved samtidig bruk av allopurinol

En bivirkningsmelding beskriver en hittil ukjent farmakokinetisk interaksjon mellom takrolimus og allopurinol. Under behandling med takrolimus hos en levertransplantert mann, ble allopurinol lagt til

grunnet urinsyregikt. Takrolimusnivået ble doblet fra utgangsnivå etter oppstart med allopurinol, og var igjen normalisert få dager etter at allopurinolbehandling ble avsluttet. En mulig interaksjonsmekanisme kan være hemmet metabolisme og/eller eliminasjon av takrolimus, da det fra tidligere er kjent at allopurinol kan gi økt nivå av ciklosporin, som omdannes og utskilles via de samme mekanismer som takrolimus.

Redusert INR ved samtidig bruk av warfarin og mirtazapin

En eldre kvinne fikk behandling med warfarin og hadde stabil INR. Etter oppstart av mirtazapin mot depresjon ble det målt redusert INR og ukedosen warfarin måtte økes med nær 50 % for å kompensere. Kvinnen brukte også flere andre legemidler, men det ble ikke funnet kjente interaksjoner som kunne bidra til å forklare INR-reduksjonen. Fra før er det kun beskrevet at mirtazapin har gitt en liten *økning* i INR ved samtidig behandling med warfarin.

Ny kunnskap om alvorlighetsgrad

Gjennom spontanrapportering kan det komme ny kunnskap om alvorlighetsgraden av kjente, beskrevne bivirkninger. I det følgende er det gitt noen eksempler fra 2010 på signaler om endret alvorlighetsgrad.

Utvikling av psykiatriske bivirkninger ved bruk av antiparkinsonlegemidler

Psykiatriske bivirkninger i form av mentale forandringer, asosial adferd, selvmordsrelatert oppførsel og psykoser er beskrevet i preparatomtalene for de ulike antiparkinsonlegemidlene som inneholder levodopa, karbidopa og/eller entakapon. Mer uttalt endring i mental status er beskrevet når entakapon legges til levodopa- eller karbidopabehandling. I et meldt tilfelle var pasienten behandlet i årevis med levodopa/karbidopa, men endret personlighet i dagene etter at entakapon ble lagt til behandlingen, og begikk selvmord etter få dager.

Håravfall ved bruk av omalizumab

Håravfall er beskrevet i preparatomtalen for omalizumab (Xolair), som benyttes i behandling av obstruktiv lungesykdom. Frekvens og omfang er imidlertid ikke kjent. Det ble meldt ett tilfelle der en ung kvinne gradvis utviklet totalt håravfall som omfattet hodebunn, øyebryn, øyevipper, armhuler og kjønnsår etter to doser omalizumab gitt med fjorten dagers mellomrom. Avslutning av behandling medførte gradvis bedring, og melder forventer at pasienten vil få tilbake normal hårvekst.

Væskende infiltrater og postinjeksjonssyndrom ved bruk av olanzapinpamoat

Olanzapinpamoat (ZypAdhera) er et antipsykotikum som gis som depotinjeksjon. Det brukes hos schizofrene som er tilstrekkelig stabilisert under akuttbehandling med olanzapin. En melding beskriver en pasient som gjentatte ganger opplevde at det oppsto infiltrater som tømte seg for væske én til tre uker etter injeksjonen. Bivirkninger relatert til injeksjonsstedet er kjent for olanzapinpamoat, som for de fleste andre intramuskulære injeksjoner, men det har vært knyttet usikkerhet til hvorvidt slike reaksjoner skyldes legemidlet som sådan, eller andre forhold knyttet til injeksjonen. I det aktuelle tilfellet forelå det ingen forhold ved injeksjonene som kunne forklare reaksjonen. Behandlingen ble endret fra olanzapinpamoat til zuklopentiksol depotinjeksjon hvorpå pasienten ikke opplevde lignende reaksjoner i løpet av en ni måneders oppfølgingsperiode.

Ti bivirkningsmeldinger i 2010 gjaldt postinjeksjonssyndrom etter depotinjeksjon av olanzapinpamoat. Uttalt tretthet, svimmelhet og forvirring er blant de vanligst rapporterte symptomene. Noen av symptomene kan være til dels dramatiske, som redusert bevissthetsnivå

(inkludert tilfeller av koma), ekstrapyramidale symptomer, dysartri, ataksi, angst, aggresjon, kognitiv svekkelse, hypertensjon og kramper. Bivirkningen forekommer med en hyppighet på mindre enn 0,1 % av injeksjonene og vil således ramme ca 1,4 % av pasientene. ZypAdhera skal gis i form av dyp intramuskulær gluteal injeksjon. Postinjeksjonssyndromet kan skyldes utilsiktet intravaskulær injeksjon. Siden virkestoffet er mer løselig i blod enn vevsvæske, vil virkestoffet frigjøres for raskt og gi en forbigående høy serumkonsentrasjon og reaksjoner forenlig med symptomer på overdose [34, 35]. I de meldte tilfellene kom symptomene kort tid etter injeksjon og vedvarte fra noen timer til noen dager, og førte som regel til sykehusinnleggelse for oppfølging. Etter hver injeksjon skal derfor pasienten observeres i minst tre timer på et sted der det kan gis medisinsk behandling, og man må forsikre seg om at pasienten ikke sendes hjem alene etter behandlingen.

Utvikling av "syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone" (SIADH) ved bruk av antipsykotika

Det er meldt flere tilfeller hvor pasienter som behandles med antipsykotika utvikler lavt natriumnivå (hyponatremi) som etterfølges av diagnosen SIADH. Det finnes flere publiserte artikler som konkluderer med at dette trolig er en undervurdert bivirkning av flere antipsykotika, og at dette underrapporteres fordi det maskeres av pasientens øvrige legemidler eller grunnsykdom [36-38]. Symptomene er diffuse (tretthet, slapphet, anoreksi, hodepine, forvirring) og tilstanden kan gi alvorlige følger. Det er derfor grunn til å være særlig oppmerksom på slike symptomer under antipsykotikabehandling.

Barn og bivirkninger

RELIS videreførte i 2010 informasjonskampanjen om bivirkninger hos barn som ble initiert i 2009 i samarbeid med Legemiddelverket. Totalt har RELIS nå besøkt 16 barneavdelinger og 15 barne- og ungdomspsykiatriske avdelinger (BUP) over hele Norge. I tillegg hadde RELIS en forelesning om barn og bivirkninger samt informasjonsstand på de nasjonale BUP-dagene som ble avholdt i Tromsø i april 2010. Målet med kampanjen er å øke oppmerksomheten rundt betydningen av å rapportere bivirkninger hos barn. Rapportene skal gi kunnskap slik at myndighetene sammen med fagmiljøene kan iverksette målrettede tiltak for sikrere legemiddelbehandling av barn. Dette er i tråd med målsetninger fra legemiddelmyndighetene i Norge og ellers i Europa.

Det er i 2010 mottatt 121 rapporter (mot 145 rapporter i 2009) som beskriver mistenkte legemiddelbivirkninger i aldersgruppen 0-19 år. Disse tallene inkluderer ikke meldinger om bivirkninger etter barnevaksinering.

Eksempler på bivirkningsmeldinger hos barn

En ungdom fikk testikkelsmerter og opphovning av penis noen få uker etter oppstart med metylfenidat (Ritalin). Det var ingen andre opplagte årsaker til symptomene, og plagene ble betydelig redusert etter at behandlingen med metylfenidat ble avsluttet. Dette er ikke kjente bivirkninger av metylfenidat, men enkelte lignende tilfeller er tidligere rapportert til Verdens helseorganisasjon gjennom det internasjonale spontanrapporteringssystemet.

Et prematurt barn utviklet muskelstivhet og muskelrykninger i armer og ben samt uttalt smatting etter oppstart med kontinuerlig fentanylinfusjon. De muskulære reaksjonene forsvant etter administrasjon av nalokson, og nærmest umiddelbart kunne oksygentilførselen reduseres. Neuromuskulære bivirkninger fra mild muskelstivhet og unormale muskelbevegelser til grand mal lignende kramper er kjent ved bruk av fentanyl. Toraksrigiditet (chest wall rigidity) er en alvorlig

komplikasjon, mest kjent ved bruk av høye doser fentanyl hos voksne. Dokumentasjonen er mer begrenset hos barn, men flere tilfeller er rapportert og tilgjengelige data tyder på at selv lave doser fentanyl kan gi toraksrigiditet hos nyfødte, og da spesielt premature barn [39, 40]. Fentanyl omdannes hovedsakelig via leverenzymet CYP3A4, og eliminasjonen er langsommere hos premature barn og barn lav fødselsvekt, noe som bør tas i betraktning ved dosering av legemidlet [41].

Astmabehandling og adferdsendring hos et barn

En bivirkningsmelding beskriver et rastløst og aktivt barn som ble hyperaktiv under inhalasjonsbehandling med beta₂-agonist (salbutamol) og kortikosteroider (flutikason, budesonid). På grunn av høyt aktivitetsnivå ble det forsøkt å skifte fra flutikason til budesonid, men det førte bare til at barnet ble enda mer urolig. Oppstart med leukotrienantagonisten montelukast, førte til at barnet i tillegg ble aggressivt, irritabelt, begynte å slå og var oppe om natten. Behandling med montelukast ble stoppet etter noen uker, noe som førte til bedring. Det er tidligere publisert at montelukast kan gi aggressivitet i sjeldne tilfeller [42, 43]. Både beta₂-agonister, kortikosteroider og montelukast kan gi hyperaktivitet som sjelden bivirkning [42-44]. Kombinasjon av legemidlene kan tenkes å øke risikoen, og det kan være underliggende tilstander hos barnet som øker følsomheten. En utredning fra EMA konkluderer med at kortikosteroider til inhalasjon og/eller til bruk i nesen i sjeldne tilfeller kan forårsake psykiske og adferdsrelaterte bivirkninger. Barn er mest utsatt. Preparatomtalen til disse legemidlene vil derfor bli oppdatert med denne informasjonen [45].

Endring i anbefaling om bruk av efedrinmikstur til barn

Behandling av barn som har luftveisplager med efedrinmikstur har lang tradisjon i Norge. I følge tall fra Reseptregisteret får 17 % av barn i aldersgruppen 0-2 år minst én resept i løpet av ett år (2009). Totalt utgjør denne aldersgruppen 57 % av alle brukerne. Informasjon fra andre europeiske legemiddelfmyndigheter tyder på at behandling av luftveisplager med efedrin er et særnorsk fenomen [46].

Effekt og sikkerhet av efedrinbruk hos små barn er i liten grad dokumentert. Nytt-risikoforholdet ved behandlingen er derfor nøye diskutert i Bivirkningsnemnda. Etter råd fra Bivirkningsnemnda er preparatomtale og pakningsvedlegg oppdatert med informasjon om at bruk hos barn under 2 år bør unngås på grunn av manglende data om sikkerhet og effekt [47].

De vanligste bivirkningene av efedrin er uro, søvnløshet, raske hjerteslag (takykardi) og skjelving (tremor). Risikoen for alvorlige bivirkninger som hallusinasjoner, kramper, psykoser og hjerterytmeforstyrrelser øker ved feilbruk og høye doser. I Norge er det ikke mottatt bivirkningsmeldinger med dødelig utfall hos barn. Totalt er det registrert ti bivirkningsmeldinger hvor efedrin alene eller i kombinasjon med andre legemidler er mistenkt årsak. Fire av meldingene gjelder barn fra 0-2 år, og to av disse regnes som alvorlige.

Bruk av paracetamol ved graviditet

En dansk undersøkelse har sett nærmere på behandling med paracetamol hos gravide kvinner. Resultatene kan tyde på at langvarig paracetamolbruk i svangerskapet kan føre til en litt økt risiko for at barnets testikler ikke synker ned i pungen ved fødselen (kryptorkisme). Den danske undersøkelsen [48] tyder på at risikoen for kryptorkisme økte fra om lag 2,1 % til om lag 2,7 % i en liten gruppe der moren hadde brukt paracetamol i 5 uker eller mer i løpet av svangerskapet. Hos dem som hadde brukt paracetamol i kortere tid enn 5 uker så man ingen tegn til økt forekomst av kryptorkisme.

Paracetamol er fortsatt førstevalg som febernedsettende eller smertestillende behandling av gravide kvinner, men behandlingen bør være så kort som mulig [48, 49].

Likeverdig bytte

I løpet av 2010 kom det inn 141 meldinger på bivirkninger relatert til likeverdig (generisk) legemiddelbytte mot 76 i 2009. Økningen kan skyldes at store, nye produktgrupper har kommet på byttelisten i 2010. Det er mottatt flere meldinger knyttet til legemidler med acetylsalisylsyre, simvastatin, escitalopram, esomeprazol, losartan, losartan/hydroklortiazid og østradiol/noretisteron. En byttesituasjon som har blitt fulgt opp spesielt er bytte fra Activelle (østradiol/noretisteron) til Cliovelle. Oppfølgingen ble gjort på bakgrunn av bivirkningsmeldinger og etter oppfordring fra helsepersonell. I 2010 ble det mottatt 17 bivirkningsmeldinger på Cliovelle. I elleve av meldingene ble det rapportert om manglende effekt på menopausale symptomer etter bytte fra Activelle til Cliovelle. Alle batcher solgt til Norge ble derfor undersøkt. Analysesertifikatene viste at alle batchene holdt spesifikasjonene. Den svenske legemiddelmyndigheten har i tillegg studert farmakokinetikk, kvalitet og eventuelle signaler for Cliovelle, uten at noen avvik er funnet. I løpet av ett år og fire måneder er det solgt omtrent tre millioner døgndoser i Sverige, og de har ikke mottatt tilsvarende meldinger om manglende effekt.

Også for escitalopram ble det på bakgrunn av meldinger om manglende effekt, gjort oppfølging overfor generikaproduzenten. I noen av disse tilfellene var det også sett svært lave serumkonsentrasjoner etter bytte til generisk escitalopram. Dokumentasjonen for den aktuelle batchen var uten anmerkninger og gjentatt analyse utelukket at mengden virkestoff var utenfor spesifikasjonene. I tilfellene med lave serumkonsentrasjonsmålinger ble også analysefeil utelukket, så manglende pasientetterlevelse av forskrevet behandling (non-compliance) står derfor igjen som den mest nærliggende forklaringen.

Bivirkninger i forbindelse med bytte av legemiddel

Bytte mellom ulike metotreksatpreparater

Seks bivirkningsmeldinger i 2010 beskriver bivirkninger ved bytte fra Metoject til Metex. Metoject ble tatt av markedet våren 2010 og erstattet av Metex. Pasientene ble gitt samme dose metotreksat etter byttet, men opplevde blant annet uvelhet, økt kvalme og smerter. Både Metoject og Metex inneholder metotreksat, men i forskjellige styrker; Metoject 10 mg/ml og Metex 50 mg/ml. Preparatene leveres av samme produsent og inneholder i tillegg til metotreksat kun natriumklorid, natriumhydroksid og vann, og det er derfor lite sannsynlig at pasientens plager skyldes hjelpestoffene. I forbindelse med vurderingen av Metex før markedsføringstillatelse ble gitt, ble det utført en farmakokinetikkstudie for å sammenligne Metoject og Metex gitt intramuskulært og subkutant. Totalt opptak av metotreksat ble funnet å være likt for de to preparatene, men Metex oppnådde en høyere (15-20 %) maksimal plasmakonsentrasjon. Legemiddelverket anser derfor ikke preparatene for å være bioekvivalente (likeverdige) og dermed er ikke ansett som byttbare.

Forveksling mellom ukentlig og daglig dosering av metotreksat

Det er i 2010 meldt ett tilfelle i Norge der en pasient tok metotreksat tablett en gang daglig i stedet for en gang ukentlig og utviklet leukopeni. Ytterligere to rapporter fra tidligere år med tilsvarende forveksling finnes i den nasjonale databasen. Våren 2010 informerte produsentene av metotreksat

og Statens legemiddelverk om risikoen for utilsiktet overdose ved daglig dosering i stedet for ukentlig dosering i behandling av psoriasis eller reumatoid artritt [50, 51].

I ettertid har en av produsentene gjort en gjennomgang av sine data som viste at det fra 1. januar 2000 til 31. desember 2010 på verdensbasis var rapportert 335 tilfeller av overdosering forbundet med medisineringsfeil. Utilsiktet overdose av metotreksat medførte i mange tilfeller alvorlige bivirkninger eller død. Det er viktig at pasienter informeres grundig om riktig bruk av metotreksat, og at helsepersonell involvert i dosering og utdeling av metotreksat til pasienter er klar over at metotreksat skal tas ukentlig og ikke daglig ved behandling av psoriasis og reumatoid artritt.

Forveksling av metoprololpreparater med og uten depotformulering

En melding beskriver en pasient som på sykehus fikk forskrevet Metoprolol Sandoz (depotformulering). I forbindelse med overføring til annen enhet, ble navnet forvekslet og pasienten fikk i stedet Metoprolol Mylan (ikke depot). Melder av bivirkningen mener at pasienten under bruk av Metoprolol Mylan sannsynligvis ikke har hatt tilstrekkelig frekvensregulering store deler av døgnet, noe som resulterte i ny innleggelse på grunn av frekvensutløst hjertesvikt. Legemiddelverket har tidligere gjort særlig oppmerksom på faren for forveksling mellom vanlige metoprololtabletter og depottabletter, og at bytte kun kan foregå mellom samme type tablett [52].

Økt forekomst av bivirkninger etter skifte av røntgenkontrastmiddel

Det ble i 2010 mottatt 42 rapporter om mistenkte bivirkninger ved bruk av røntgenkontrastmidlet jomeprol (Iomeron). De fleste rapportene kom fra enkelte radiologiske avdelinger etter skifte av avtalepreparat. De meldte reaksjonene kom gjerne kort tid etter at kontrastmidlet ble gitt, og er kjent for preparatet, slik som mage-tarmbivirkninger, hudbivirkninger og allergiske reaksjoner, eller reaksjoner som kan tilskrives undersøkelsessituasjonen. Melderne oppga imidlertid at de oftere så bivirkninger med Iomeron enn med kontrastmidlene de tidligere hadde brukt. Omtrent en tredjedel av meldingene ble klassifisert som alvorlige, blant annet som følge av at pasientene måtte legges inn på sykehus til observasjon eller behandling. I følge melderne fikk hendelsene betydelige konsekvenser for både pasienter og personalet på avdelingene i form av avbrutte undersøkelser, undersøkelser som måtte gjøres på nytt og forsinkelser for andre pasienter.

Røntgenkontrastmidler med gadolinium og risiko for nefrogen systemisk fibrose (NSF)

I januar 2006 ble det for første gang observert en sammenheng mellom bruk av røntgenkontrastmidler med gadolinium og den alvorlige sykdommen nefrogen systemisk fibrose (NSF) hos nyresyke pasienter [53]. Siden den gang har risikoen vært nøye overvåket. Kunnskapen har ført til at røntgenkontrastmidler tilgjengelig på det europeiske markedet er delt inn i tre ulike risikokategorier. I 2010 er det utarbeidet oppdaterte, konkrete tiltak og råd til helsepersonell ved bruk av kontrastmidler i de ulike kategoriene [54]. Kontrastmidler med gadolinium anses fortsatt å være trygge i bruk. Det er imidlertid viktig at tiltak og råd for bruk av kontrastmidler i de ulike risikokategoriene følges, spesielt hos nyresyke pasienter. I Norge er det rapportert om totalt syv tilfeller av NSF. Ett nytt tilfelle ble rapportert i 2010.

Oppdatering av preparatomtaler

Antidepressiva

En utredning gjennomført av europeiske legemiddelmyndigheter konkluderte med at antidepressive legemidler tilhørende gruppen selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og trisykliske

antidepressiva gir økt risiko for benbrudd. Oppdatering av preparatomtale og pakningsvedlegg for de aktuelle preparatene er igangsatt.

For SSRI-preparatene samt de antidepressive legemidlene venlafaksin og mirtazapin er det i tillegg satt i gang oppdateringer av preparatomtale og pakningsvedlegg med informasjon om at bruk under graviditet kan føre til økt risiko for vedvarende høyt blodtrykk i lungene (pulmonal hypertensjon) hos nyfødte.

For ett av SSRI-preparatene, fluoksetin, ble det i 2010 iverksatt ytterligere en oppdatering av preparatomtale og pakningsvedlegg, etter at en gjennomgang på europeisk nivå viste økt risiko for medfødte hjertemisdannelser hos spedbarn hvis mødre hadde brukt fluoksetin i løpet av de første få månedene av graviditeten.

Kolesterolsenkende legemidler

En europeisk gjennomgang av bivirkningsrisiko ved bruk av kolesterolsenkende legemidler gjennomført i 2009 resulterte i anbefalinger om oppdatering av preparatomtaler og pakningsvedlegg for statiner med informasjon om risiko for søvnforstyrrelser, hukommelsestap, seksuell dysfunksjon, depresjon og sjeldne tilfeller av interstitiell lungesykdom. Arbeidet med å oppdatere norske preparatomtaler og pakningsvedlegg ble startet i 2010.

Pasientrapportering av legemiddelbivirkninger

Fra 1. mars 2010 har pasienter selv kunnet melde mistenkte bivirkninger av legemidler og naturlegemidler som er markedsført i Norge [55]. Meldeordningen er nettbasert. I løpet av 2010 ble det mottatt 216 pasientmeldinger. De fleste meldingene er lite alvorlige (71 %), mens 63 av meldingene er klassifisert som alvorlige. Fem av de alvorlige meldingene beskriver bivirkningshendelser som også er meldt av helsepersonell.

En oppsummering av de første 150 meldingene viste at ingen enkeltlegemidler peker seg ut [56]. Flest meldinger er knyttet til legemidler som virker i nervesystemet (ATC-gruppe N, 31 %). Til denne gruppen hører smertestillende, migrenemidler, søvnmidler, beroligende midler, antidepressiva og antipsykotika. Pasientene melder hovedsakelig lett gjenkjennelige bivirkningssymptomer som angst, depresjon, hodepine, svimmelhet, kvalme, diaré, magesmerter, munntørrhet, kløe, muskelsmerter, utmattelse og vektøkning.

Meldingene benyttes sammen med helsepersonellmeldinger for å fange opp og vurdere signaler om sikkerhetsproblemer knyttet til legemiddelbruk. Et godt eksempel på hvordan meldingene brukes er arbeidet med å utrede en mulig sammenheng mellom influensavaksinen Pandemrix og narkolepsi. Både meldinger fra pasienter og helsepersonell inngår i en felleseuropeisk utredning av problemstillingen.

Oppsummering

I likhet med 2009, var 2010 et år med et høyt antall bivirkningsmeldinger. Bivirkningsmeldinger knyttet til massevaksinering mot pandemisk influensa, bidrar også i 2010 til det høye antallet, mens en vesentlig andel også kommer fra den nye meldeordningen for pasienter. Helsepersonell i Norge gir stadig et relativt stabilt – og viktig – bidrag til bivirkningsarbeidet. Pasientmeldingene er ment å

være et *supplement* til meldingene fra helsepersonell, slik at Legemiddelverket og bivirkningssentrene er opptatt av å holde meldeaktiviteten fra helsepersonell høy også fremover.

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. Særlig i grupper der kunnskapen om effekt og sikkerhet kan være mer begrenset, som hos barn, er bivirkningsmeldinger avgjørende for ny kunnskap. De regionale bivirkningssentrene har derfor hatt særlig fokus på dette arbeidet i 2010.

Tenk bivirkning – **meld** bivirkning, er en oppfordring bivirkningssentrene og Legemiddelverket vil fortsette å gi, for å stimulere 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

Referanser

1. Statens Legemiddelverk. Rapportering av bivirkninger. 2010 [cited 01.03.2010]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82298.aspx.
2. Madsen, S., et al, Meldte bivirkninger av pandemivaksinen Pandemrix i Norge. Utposten 2010. 5: p. 31-35.
3. National Institute for Health and Welfare (THL) Finland. National Narcolepsy Task Force - Interim Report. 2011 [cited 11.03.2011]; Available from: <http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/dce182fb-651e-48a1-b018-3f774d6d1875>.
4. WHO, Safety of Pandemic Influenza a (H1N1) 2009 vaccines. Weekly epidemiological record 2011. 5(86): p. 37-44.
5. Dalström, L.A. Risk of epileptic seizures diagnosed in inpatient or outpatient hospital care after vaccination with Pandemrix H1N1. in poster presented at Nordic Vaccine Meeting. 14-15 Oct 2010. Stockholm, Sweden.
6. Steiner, I., Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. Correspondance, Neurology, 2009: p. 72:1791.
7. Robles, L., Guillermo P., et al. Occurrence of Herpes zoster in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. in poster presented at: Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), 23rd Annual Meeting. 27.05.2009. Atlanta, Georgia.
8. Berger, J., Houff S., Opportunistic infections and other risks with newer multiple sclerosis therapies. Annals of neurology, 2009. 65(4): p. 367-77.
9. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of bisphosphonates and the risk of osteonecrosis of the jaw. 2009 [cited 08.03.2011]; Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500051429.pdf.
10. Statens Legemiddelverk. Risiko for osteonekrose i kjeven ved bruk av visse kreftlegemidler i kombinasjon med bisfosfonat. 2010 [cited 08.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82738.aspx.
11. Statens Legemiddelverk. Legemidler under særlig overvåkning 20.01.2010. [cited 14.03.2011]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81178.aspx?filterBy=.](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81178.aspx?filterBy=)
12. RELIS Bivirkninger. Pregabalin og misbruk, avhengighet og seponeringsvansker. 2011 [cited 14.03.2011]; Available from: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2011/Pregabalin_og_misbruk_avhengighet_og_seponeringsvansker.
13. Schwan, S., Sundström, A., et al, A signal for an abuse liability for pregabalin - results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. Eur J Clin Pharmacol, 2010. 66: p. 947-53.
14. Statens Legemiddelverk. Diabetesmidlene Avandia, Avandamet og Avaglim suspenderes. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82628.aspx?filterBy=CopyToGeneral.
15. Statens Legemiddelverk. Champix (vareniklin) og bivirkninger - Ny informasjon om Champix og risiko for bivirkninger. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82321.aspx.
16. Statens Legemiddelverk. Champix og bivirkninger. 2011 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82837.aspx.
17. Statens Legemiddelverk. Natriumfosfatholdige tarmtømmingsmidler på resept. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82333.aspx.
18. Statens Legemiddelverk. Store pakninger avføringsmidler blir reseptpliktige. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82694.aspx

19. Statens Legemiddelverk. Natriumfosfatholdige tarmtømmingsmidler kan gi nyreskade. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80381.aspx.
20. Bergman, J., Alvorlige hudreaksjoner av ketoprofen gel. *Nor Farmaceut Tidskr* 2011. 119(1): p. 4.
21. Dagens Medicin. Rättsväsendet agerar inte mot läkemedel i kosttillskott. 2010 [cited 30.06.2010]; Available from: <http://www.dagensmedicin.se/nyheter/2010/06/30/forundersokning-mot-hela-p/index.xml>
22. Sarma, D., Barrett, ML., et al, Safety of green tea extracts: a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf*, 2008. 31(6): p. 469-84.
23. Mazzanti, G., Menniti-Ippolito, F., et al, Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009. 65(4): p. 331-41.
24. Statens Legemiddelverk. Urtebasert kosttillskudd - Vær kritisk! 2010 [cited]; Available from: http://legemiddelverket.no/templates/InterPage_82291.aspx.
25. Statens Legemiddelverk. Multaq (dronedaron) og risiko for alvorlig leverskade. 2011 [cited 21.01.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82843.aspx.
26. Baxter, K., *Stockley's Drug Interactions*. 2010, London: Pharmaceutical Press, Electronic version, 01.12.2010.
27. Eiermann, B. Janusinfo - Swedish Finnish Interaction X-referencing. 2010 [cited 29.11.2010]; Available from: http://www.janusinfo.se/sfinx/interactions/index_menus.jsp
28. Lexi-Comp Online database. Interaction analysis. 2010 [cited 29.11.2010]; Available from: www.helsebiblioteket.no.
29. McEvoy, G.K., *Levetiracetam. The AHFS Drug Information 2008*, Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2009.
30. RELIS Legemiddelspørsmål. Cisplatin, karboplatin og nefrotoksisitet. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://relis.arnett.no/Utredning_Ekstern.aspx?Relis=1&S=4585.
31. Dahl, O., et al, *Medikamentell Kreftbehandling. Cytostatikaboken 2009, 7th ed.*, 2009: p. 177-182.
32. Labaye, J., Sarret, D., et al, Renal toxicity of oxaliplatin. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. 20: p. 1275-6.
33. Negro, A., Grasselli, C., et al, Oxaliplatin-induced proximal renal tubular acidosis. *Intern Emerg Med*, 2010. 5: p. 267-8.
34. Bergman, J., Bakkebø, T. Zypadhera og postinjeksjonssyndrom. 2010 [cited 21.12.2010]; Available from: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2010/Zypadhera_og_postinjeksjons_syndrom.
35. McDonnell, D.P., Detke, H.C., et al, Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. *BMC Psychiatry*, 2010. 10: p. 45.
36. Meulendijks, D., Mannesse, C.K., et al, Antipsychotic-induced hyponatraemia. A systematic review of the published evidence. *Drug Saf*, 2010. 33: p. 101-114.
37. Mannesse, C.K., van Puijenbroek, E.P., et al, Hyponatraemia as an adverse drug reaction of antipsychotic drugs: a case-control study in Vigibase. *Drug Saf*, 2010. 33: p. 569-78.
38. Castberg, I., Spigset, O., Hyponatremi ved bruk av psykofarmaka. *Tidskr Nor Lægeforen* 2006. 126: p. 1610-1.
39. Fahrenstich, H., Steffan, J., et al, Fentanyl-induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants. *Crit Care Med* 2000. 28(3): p. 836-9.
40. Eventov-Friedman, S., Rozin, I., et al, Case of chest-wall rigidity in a preterm infant caused by prenatal fentanyl administration. *J Perinatol* 2010. 30(2): p. 149-50.
41. Saarenmaa, E., Jeuvonen, P.J., et al, Gestational age and birth weight effects on plasma clearance of fentanyl in newborn infants. *J Pediatr*, 2000. 136: p. 767-70.

42. Paediatric Formulary Committee, BNF for children 2010-2011. London: BMJ Publishing group, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and RCPCH Publications, 2010.
43. Wallerstedt, S.M., Brunlöf G., et al, Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009. 18(9): p. 858-64.
44. Aronson, J.K., *Meyler's side effects of drugs*. 15th ed. 2006. p. 3094.
45. Statens Legemiddelverk. Kortikosteroider til inhalasjon og intranasal bruk kan gi psykiske og adferdsrelaterte bivirkninger. 2011 [cited 14.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82891.aspx.
46. Berg, A., Furu, K. Einen, M., Spigset, O., Bør barn behandles med efedrin mikstur? *Tidskr Nor Lægeforen*, 2010. 130: p. 2474-5.
47. Statens Legemiddelverk. Bruk av efedrinmikstur til barn. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82761.aspx.
48. Jensen, M.S., Rebordosa, C., Thulstrup, A.M., et al, Maternal use of acetaminophen, ibuprofen and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of chryptorchidism. *Epidemiology*, 2010. 21: p. 779-85.
49. Statens Legemiddelverk. Bruk av paracetamol i svangerskapet. 2010 [cited 08.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82693.aspx.
50. Statens Legemiddelverk. Metotreksat og doseringsfeil - viktig sikkerhetsinformasjon. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82385.aspx?filterBy=CopyToGeneral.
51. Statens Legemiddelverk. Metotreksat og doseringsfeil - oppdatert informasjon. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82497.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
52. Statens Legemiddelverk. Metoprolol depottabletter må ikke byttes til vanlige metoprololtabletter. 2008 [cited 15.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_77278.aspx.
53. Grobner, T., Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(4): p. 1104-8.
54. Statens Legemiddelverk. Tiltak for å redusere risiko for nefrogen systemisk fibrose ved behandling med MR-kontrastmidler. 2011 [cited 08.03.2011]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82860.aspx.
55. Statens Legemiddelverk. Bivirkningsmelding for pasienter. 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82265.aspx?filterBy=.](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82265.aspx?filterBy=)
56. Statens Legemiddelverk. Pasientrapportering av legemiddelbivirkninger - Hva inneholder de første 150 meldingene? 2010 [cited 10.03.2011]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82734.aspx?filterBy=.](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82734.aspx?filterBy=)