



# Bivirkningsrapport 2009

Seksjon for legemiddelovervåking

## Innhold

Innledning.....	4
Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2009.....	4
Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling.....	5
Bivirkningsforløp.....	7
Meldinger med dødelig utgang i 2009.....	7
Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe).....	8
Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe).....	9
Fordeling på melderkategori og helseregion.....	10
Vaksinebivirkninger.....	12
Pandemrix – mistenkte bivirkninger av spesiell interesse.....	12
Dødsfall.....	12
Gravide.....	12
Anafylaktiske reaksjoner.....	13
Nevrologiske sykdommer og symptomer.....	13
Endringer i smaks- og luktesans.....	13
Barn.....	13
Bivirkninger av andre vaksiner.....	14
Legemidler under særlig overvåking i 2009.....	14
Biologiske legemidler og risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati.....	14
TNF-alfa-hemmere.....	14
Midler mot ADHD.....	15
Antiviralia - neuraminidasehemmere.....	16
Thalidomid og graviditetsforebyggende program.....	16
Alendronsyre og tretthetsbrudd.....	17
Vareniklin – psykiske bivirkninger og hudreaksjoner.....	17
Orlistat i reseptfritt salg.....	17
Nødprevensjon og soppinfeksjon i vagina.....	18
Naturmidler (kosttilskudd) og naturlegemidler 2009.....	18
Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2009.....	19
Midler som påvirker nervesystemet.....	19
Antiepileptika og nevropsykiatriske reaksjoner.....	19

Antiepileptika i svangerskapet og bivirkninger hos foster og nyfødte.....	20
Tramadol og abstinens/seponeringssymptomer hos nyfødt .....	20
Pregabalin – misbruk og avhengighet .....	20
Klozapin og dødelige hendelser .....	21
Olanzapin, lamotrigin, klorprotiksen og bivirkninger.....	21
Dekstropropoksyfen – nytte-risikoforholdet revurdert .....	22
Metadon og QT-forlengelse/ torsade de pointes.....	22
Metformin og melkesyreforgiftning.....	22
Protonpumpehemmere.....	23
Hypomagnesemi og protonpumpehemmere.....	23
Lansoprazol og agranulocytose .....	23
Atovakvon/proguanil og Stevens-Johnsonlignende hudreaksjon.....	24
Aciklovir og hallusinasjoner .....	24
Kandesartan og graviditet – et tilfelle av reversibel føtal nyresvikt.....	24
Interaksjon mellom noskapin og warfarin.....	25
Midlertidig tilbaketrekking av slankemidlet sibutramin. ....	25
Melanotan .....	26
Informasjonskampanje om melding av bivirkninger hos barn.....	26
Pasientrapportering av legemiddelbivirkninger .....	26
Oppsummering.....	27
Kontaktpersoner.....	27
Referanser .....	27

## Innledning

Året 2009 ble et nytt rekordår med tanke på antall rapporterte bivirkninger (2914 meldinger). Dette vitner om et fortsatt godt fungerende spontanrapporteringssystem i Norge. I overkant av 27 % av bivirkningsrapportene mottatt i 2009 er knyttet til pandemivaksinene, dette setter i stor grad sitt preg på året. Den høye rapporteringen knyttet til disse vaksinene, er årsaken til økningen på over 33 % i antall meldinger fra 2008. Mens det har vært en kraftig økning av antallet bivirkningsmeldinger totalt, er fordeling på de ulike meldergruppene relativt stabilt. Det er en liten økning i andelen fra leger, en liten nedgang i andelen fra farmasøyter, mens andelen fra helsesøstre og annet helsepersonell er stabil. En høy meldefrekvens fra alle grupper helsepersonell er nødvendig for å sikre at viktig sikkerhetsinformasjon om legemidler fanges opp. Stadig fokus på bivirkningsrapportering blant helsepersonell er avgjørende for det bivirkningsarbeidet som Statens legemiddelverk og bivirkningssentrene driver. Helsepersonell, som sitter på den mest komplette oversikten over pasientens legemiddelbruk og helsetilstand, er nærmest til å melde bivirkninger. Dette vil så på sikt bidra til sikrere og riktigere legemiddelbruk. Legemiddelverket har i 2009 arbeidet med en ordning for bivirkningsrapportering fra pasienter. Disse meldingene vil være et nyttig supplement til helsepersonells meldinger fra og med 2010.

Bivirkningsrapporten for 2009 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS. I tillegg har Folkehelseinstituttets avdeling for vaksiner bidratt.

## Det nasjonale spontanrapporteringssystemet i 2009

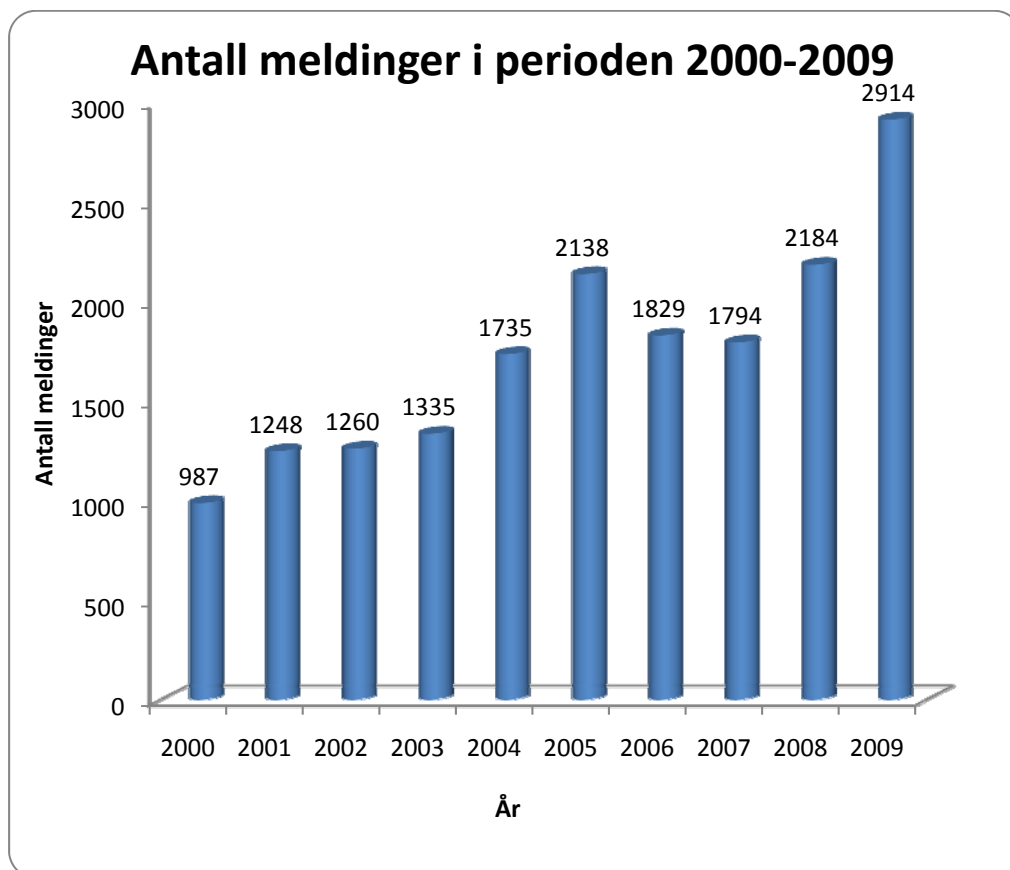
I den nasjonale bivirkningsdatabasen samles bivirkningsmeldinger fra helsepersonell (spontanrapporter). Meldingene registreres ved RELIS, som også vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melder. Folkehelseinstituttet har siden slutten av 2007 hatt en landsdekkende funksjon ved å registrere bivirkninger av vaksiner i den nasjonale bivirkningsdatabasen. Under pandemien har Folkehelseinstituttet fått bistand fra RELIS for å håndtere det store volumet bivirkningsrapporter. Det har ikke vært gitt individuelle tilbakemeldinger på meldinger vedrørende pandemivaksinene.

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 videreformidles norske bivirkningsdata til internasjonale bivirkningsdatabaser hos Verdens helseorganisasjon (WHO) og det europeiske legemiddelkontoret (EMA).

I tolkningen av tallene i denne årsrapporten er det viktig å være klar over at spontanrapporteringssystemet ikke har til hensikt å registrere *alle* bivirkninger som oppstår[1]. Det er de nye og uventede, samt de alvorlige bivirkningene som tilfører ny kunnskap og er meldepliktige. Siden man ikke mottar meldinger om alle bivirkninger som faktisk forekommer, kan ikke tallene si noe om 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 2914 nye bivirkningsmeldinger i 2009, en økning på over 33 % fra 2008 (figur 1). Økningen har primært sin bakgrunn i et stort antall meldinger knyttet til pandemivaksinen (801 meldinger i 2009).



**Figur 1:** Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2000-2009

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 nær halvparten (46 %) av meldingene er alvorlige. Når det gjelder bivirkninger av pandemivaksinen, er kun 25 % alvorlig. I overkant av 4 % av de meldte bivirkningstilfellene i 2009 hadde dødelig utgang.

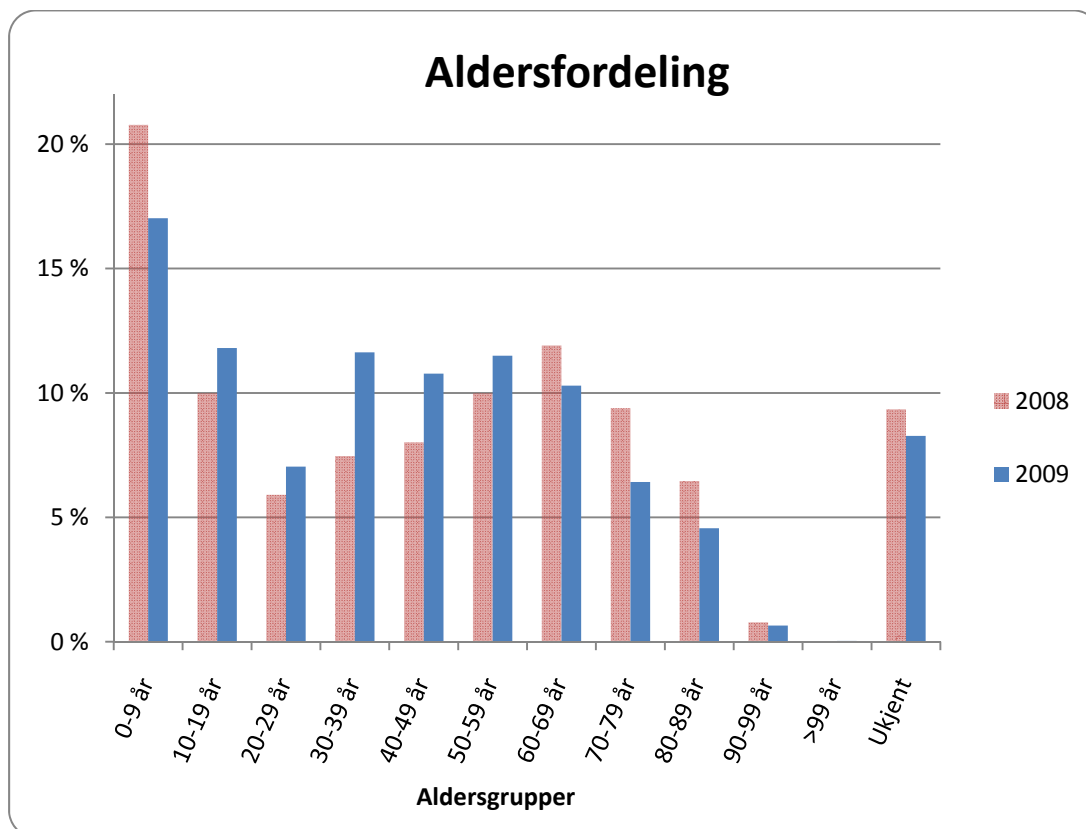
### Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

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 2000-2009**

	Antall meldinger		Prosent	
	Totalt	Med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige	Lite alvorlige
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
2000	987	99	58	42

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler i stor grad legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. I 2009 har legemiddelforbruket i de yngre aldersgruppene vært høyere enn tidligere, igjen hovedsakelig på grunn av pandemivaksineringen. Det har i 2009 vært meldt om lag 100 færre bivirkningstilfeller av vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet hos barn i alderen 0-9 år. Dette er hovedårsaken til reduksjonen i denne aldersgruppen. Utenom barnegruppen, er det flest tilfeller av bivirkninger i aldersgruppen mellom 30 og 39 år, tett fulgt av gruppen 50-59 år. Kjønnfordelingen er relativt stabil fra år til år, i 2009 var det 62 % kvinner og 36 % menn (2 % 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 (70 %) fullstendig restituert eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

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

	2009		2008	
	Antall	%	Antall	%
Restituert	4413	50	2585	48
I bedring	1735	20	745	14
Restituert med ettervirkning	66	1	76	1
Dødelig utgang	209	2	220	4
Ikke restituert ved meldetidspunkt	817	9	588	11
Ukjent	1518	17	1206	22
Sum	8758*	100	5420*	100

\* Antall bivirkningsdiagnoser. En bivirkningsmelding kan inneholde flere diagnoser.

## Meldinger med dødelig utgang i 2009

Det ble mottatt 127 meldinger med dødelig utgang i 2009 (tabell 1). Andelen dødelige tilfeller er under 4,4 %, som er noe lavere enn de foregående fem årene. Blant disse 127 dødsfallene er ti dødsfall hos pasienter som har fått pandemivaksine. Disse er meldt hovedsakelig fordi det ble oppfordret til å melde slike tilfeller, og i de fleste tilfellene er det beskrevet andre sannsynlige årsaker til dødelig utgang enn legemidlet. Det ble også meldt 16 tilfeller av spontanaborter og dødfødsler etter vaksiner mot pandemi før utgangen av 2009. Disse hendelsene var helsepersonell også spesielt oppfordret til å melde, og i en rekke av disse tilfellene finnes det andre, sannsynlige årsaker til hendelsene. I noen tilfeller har årsaken ikke kunne fastslås (se for øvrig avsnittet om pandemivaksiner). Antiinfektive legemidler (ATC-gruppe J), inkludert vaksiner, er totalt forbundet med 22 % av dødsfallene. Når det gjelder de øvrige dødsfallene, er det i likhet med tidligere år antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B) som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (25 %). Den tredje største gruppen var legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) med 13 %.

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

Antiinfektiva og vaksiner (ATC-gruppe J) utgjorde i 2009 den helt klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (tabell 3). Dette har sammenheng med det store antallet meldinger knyttet til 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. Den høyeste andelen alvorlige bivirkninger (91 %) er i ATC-gruppe B, legemidler med virkning på blod og bloddannende organer og i ATC-gruppe R, legemidler med virkning på respirasjonsorganer (86 %). Den laveste andelen alvorlige (25 %), finnes i ATC-gruppe J, antiinfektiva.

Tabell 3: Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper

ATC-gruppe	2009		2008	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	1476	51 %	720	33 %
N – Nervesystemet	423	15 %	452	21 %
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	293	10 %	240	11 %
C – Hjerte og kretsløp	215	7 %	276	13 %
G – Urogenitalsystem og kjønnshormoner	136	5 %	131	6 %
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	126	4 %	120	5 %
B – Blod og bloddannende organer	124	4 %	124	6 %
M – Muskler og skjelett	122	3 %	142	7 %
R – Respirasjonsorganer	85	3 %	50	2 %
V – Varia	71	2 %	54	2 %
D – Dermatologiske midler	59	2 %	59	3 %
Naturmidler og diverse annet	54	2 %	39	2 %
S – Sanseorganer	51	2 %	35	2 %
H – Hormoner til systemisk bruk eksil. kjønnshormoner og insulin	43	1 %	24	1 %
P – Antiparasittære midler, insekticider og insektmidler	17	1 %	17	1 %
Sum	3295*		2483*	

\*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. Det store antallet i denne gruppen har igjen sammenheng med et stort antall meldte generelle reaksjoner etter vaksinering. 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 de samme som tidligere.

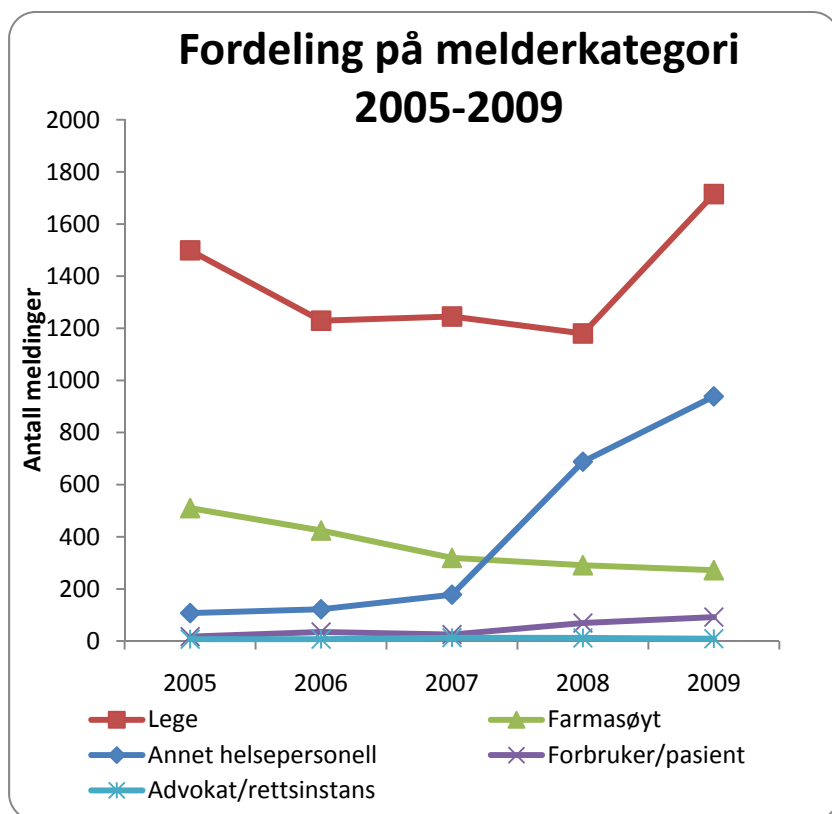
**Tabell 4 Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer**

Organsystem	2009		2008	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	1934	22	1349	25
Nevrologiske sykdommer	1540	18	645	12
Gastrointestinale sykdommer	972	11	615	11
Hud- og underhudssykdommer	963	11	554	10
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	505	6	260	5
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	503	6	252	5
Psykiatriske lidelser	487	6	410	8
Karsykdommer	262	3	132	2
Undersøkelser	258	3	216	4
Hjertesykdommer	182	2	144	3
Infeksiøse og parasittære sykdommer	157	2	117	2
Øyesykdommer	150	2	111	2
Skader og forgiftninger	144	2	69	1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	122	1	105	2
Forstyrrelser i immunsystemet	105	1	57	1
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	102	1	91	2
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	70	1	28	1
Sykdommer i nyre og urinveier	54	1	77	1
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	50	1	41	1
Godartede og ondartede svulster	46	1	37	1
Sykdommer i øre og labyrint	44	1	23	0
Sykdommer i lever og galleveier	41	0	60	1
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	13	0	4	0
Kirurgiske og medisinske metoder	10	0	10	0
Endokrine sykdommer	9	0	6	0
Sosiale forhold	4	0	6	0
Sum	<b>8727*</b>		<b>5419*</b>	<b>100</b>

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

## Fordeling på melderkategori og helseregion

Det faktiske antallet meldinger fordelt på hvilken kategori helsepersonell som melder, stiger for alle grupper unntatt farmasøyter (figur 3). Andelen meldinger fra leger har gått opp 4 % fra 2008 (tabell 5), og det er også en svak økning i antallet meldinger fra leger hvis man ser bort fra meldinger knyttet til den spesielle pandemisituasjonen i 2009. Dette er en positiv utvikling, fordi leger har mulighet til å sende inn de mest komplette bivirkningsmeldingene. Dette er verdifull informasjon i Legemiddelverket og bivirkningssentrene arbeid for tryggere legemiddelbruk.



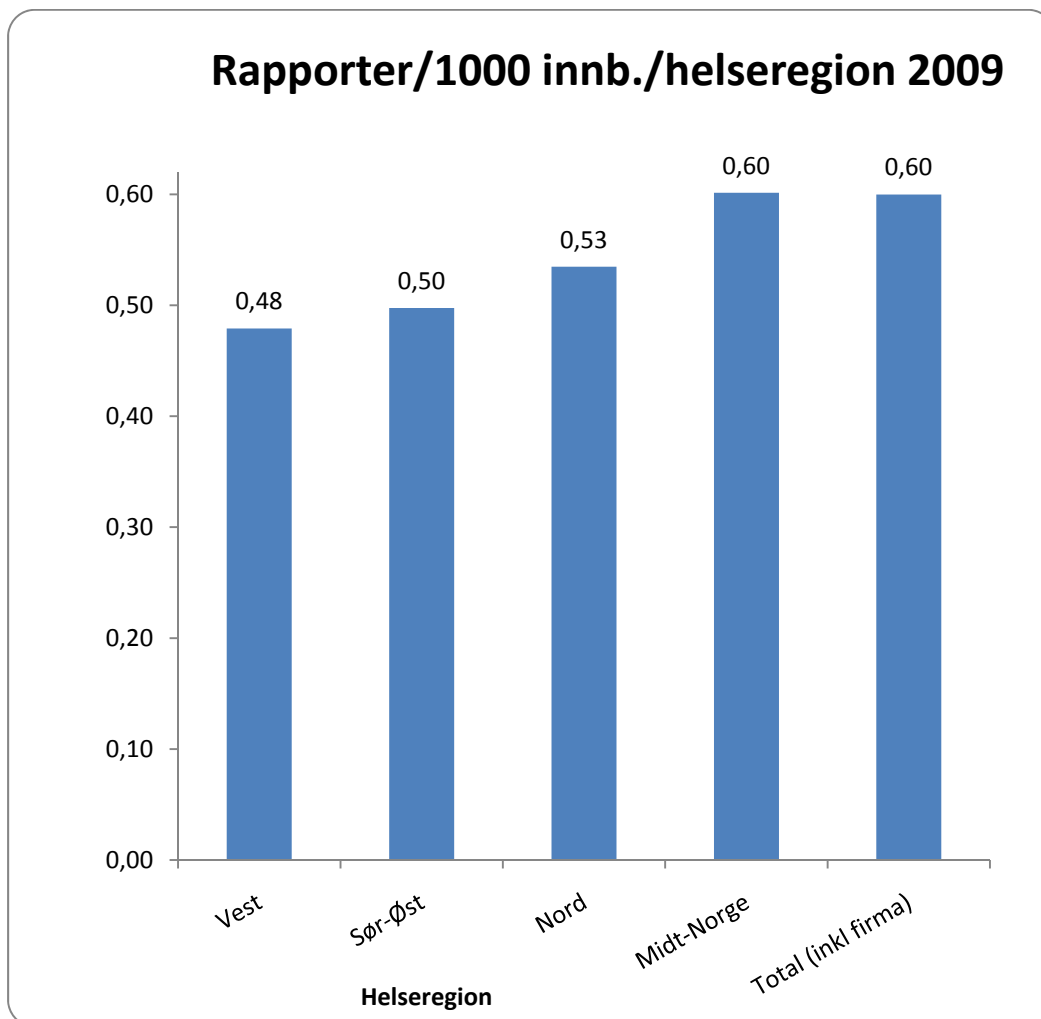
Figur 3: Fordeling på melderkategori

Bivirkningsrapportering fra farmasøyter synker noe også i 2009, og andelen rapporter fra apotek er under 10 % for første gang siden meldeordningen for farmasøyter startet. Andelen meldinger mottatt fra gruppen "annet helsepersonell", som inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre med flere, er stabil. Hovedgrunnen til dette er et stort antall vaksinemeldinger fra helsesøstre, både i tilknytning til barnevaksinasjonsprogrammet og pandemivaksineringen. Legemiddelprodusentene og myndighetene mottar også et lite, men økende antall meldinger (3,5 %) fra pasienter og advokater/forsikringsordninger. Når meldingene er bekreftet av helsepersonell, har disse blitt registrert i den nasjonale bivirkningsdatabasen.

Tabell 5: Fordeling på melderkategori (andel i %)

	Lege	Farmasøyt	Annet helsepersonell	Forbruker	Advokat
2009	56,7	9,0	31,0	3,0	0,5
2008	52,7	13,0	30,7	3,1	0,3

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i figur 4. Rapporteringsfrekvensen er over 0,45 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 2009 ligger godt over dette området. Landsgjennomsnittet (som inkluderer meldinger fra legemiddelprodusentene) var i 2009 0,60 per 1000 innbyggere mot 0,46 året før. Dette vitner om et spontanrapporteringssystem som, også under pandemien, har fungert svært godt. Det er en målsetting å opprettholde en så høy bivirkningsrapportering videre, også når det ikke pågår massevaksinering i Norge. Det er i tillegg et mål å stimulere til bivirkningsrapportering i de helseregionene der meldefrekvensen er lavest. Erfaring tilsier at kontinuerlig fokus på bivirkninger og bivirkningsrapportering blant helsepersonell er nødvendig for å opprettholde en høy meldefrekvens.



**Figur 4:** Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene.

## Vaksinebivirkninger

I 2009 mottok Legemiddelverket 1349 bivirkningsmeldinger vedrørende vaksiner. Som forventet gjelder flertallet av disse pandemivaksinen Pandemrix (801 meldinger, 59 % av alle vaksinemeldingene). Dette har sammenheng med at en større andel av befolkningen ble vaksinert med Pandemrix enn med noen annen vaksine. Ved årsskiftet var det registrert mer enn 1,5 millioner vaksinasjoner med Pandemrix i det nasjonale vaksinasjonsregisteret (SYSVAK). På grunn av noe etterslep i registrering av vaksinasjoner i SYSVAK, ble det estimert at mer enn 2 millioner personer var vaksinert ved årsskiftet. Til sammenligning ble det i hele 2009 utlevert om lag 1,9 millioner doser av alle andre vaksiner (hovedsakelig til barnevaksinasjon) til sammen.

### Pandemrix – mistenkte bivirkninger av spesiell interesse

Mistenkte bivirkninger etter pandemivaksinasjon følges spesielt opp både nasjonalt og internasjonalt. Legemiddelverket publiserte ukentlige rapporter om meldte bivirkninger fra vaksineringsstart i uke 44. Helsepersonell ble anmodet om å prioritere rapportering av alvorlige hendelser og hendelser av spesiell interesse som inkluderte nevritt/nevropati, kramper, anafylaktiske reaksjoner eller andre alvorlige allergiske reaksjoner, encefalitt, vaskulitt, Guillain-Barré syndrom, facialisparese/Bells parese, demyeliniserende sykdom, andre alvorlige autoimmune sykdommer, medfødte misdannelser og spontanaborter. I alt 201 (25 %) av de mottatte meldingene gjaldt alvorlige hendelser.

### Dødsfall

Det ble meldt om ti dødsfall etter vaksinasjon med Pandemrix. Så langt er det ingenting som tyder på at dødsfallene er forårsaket av vaksinen. Når mange personer vaksineres over kort tid, vil det tilfeldigvis skje dødsfall i tidsmessig sammenheng med vaksinasjon, men som ikke har årsakssammenheng med vaksinen. De meldte dødsfallene skjedde fra 1 til 38 dager etter vaksineringsstart. Dette gjelder tre menn og syv kvinner i alderen 23-101 år, median alder var 76 år. Alle som døde hadde underliggende sykdommer som kan forklare dødsfallet.

### Gravide

Legemiddelverket mottok 16 meldinger om aborter, fosterdød eller dødfødsler etter pandemivaksinasjon i 2009. Spontanrapporterte data gir så langt ikke signal om at vaksineringsstart av gravide kvinner har medført risiko for fosteret eller den gravide selv. I perioden 1999-2008 var det i Norge årlig ca 470 tilfeller av senaborter, fosterdød eller dødfødsel i befolkningen. Det tilsvarer 78 tilfeller i vaksinasjonsperioden (2 måneder). Det er meldt om to spontanaborter i svangerskapsuke 0-12 og ni aborter i svangerskapsuke 13-21. Disse abortene skjedde fra 1 til 40 dager etter vaksineringsstart. Legemiddelverket har mottatt fem meldinger om intrauterin fosterdød eller dødfødsel i svangerskapsuke 22 til 40. Tiden fra vaksineringsstart til disse hendelsene har vært 3-25 dager. I mange av tilfellene forelå annen alvorlig patologi som kunne forklare aborten eller dødfødselen.

Legemiddelverket har også mottatt to meldinger om prematur fødsel, én i svangerskapsuke 27 og én i uke 30, begge få timer etter vaksineringsstart.

Alle mistenkte bivirkninger hos gravide følges nøye opp for å få best mulig grunnlag til å vurdere mulig årsakssammenheng med vaksinen. I tillegg igangsettes det studier for å øke kunnskapen om, og eventuelt på hvilken måte, svangerskap påvirkes av influensavaksinasjon og influensasykdom.

## Anafylaktiske reaksjoner

For vaksiner som benyttes i vaksinasjonsprogrammer rapporteres det vanligvis mindre enn ett tilfelle av anafylaktisk reaksjon per 100 000 vaksinerte. Slike reaksjoner kommer kort tid etter vaksinasjon. De er alvorlige, omfatter flere organsystemer og krever øyeblikkelig behandling. Helsepersonell i Norge meldte 29 tilfeller av mistenkt anafylaksi eller mistenkte alvorlige straksallergiske reaksjoner etter Pandemrixvaksinasjon. Elleve av disse tilfellene tilfredstilte kriteriene for anafylaktiske reaksjoner gitt av Brighton Collaboration [2]. Dette utgjør ca 0,55 per 100 000 vaksinerte. De resterende hendelsene ble vurdert å være dels andre, mindre alvorlige straksallergiske reaksjoner eller vasovagale reaksjoner.

## Nevrologiske sykdommer og symptomer

Det er meldt tre tilfeller av Guillain-Barré syndrom med debut etter vaksinasjon med Pandemrix. De første symptomene oppstod fra 1 til 17 dager etter vaksinerings. Alle disse pasientene ble innlagt på nevrologisk avdeling og behandlet med Octagam. To var i bedring 2-6 uker etter symptomdebut, den tredje hadde fortsatt uttalte symptomer tre uker etter symptomdebut. Det vil bli gjort en grundig analyse av tilfeller av Guillain-Barré syndrom på europeisk nivå, for å vurdere om det kan være noen årsakssammenheng mellom vaksinasjon med Pandemrix og utvikling av Guillain-Barré syndrom.

Seks tilfeller av facialisparese er rapportert. Bakgrunnsforekomsten av facialispareser i Norge er mer enn 700 registrerte tilfeller per år i årene 2006-2008. For øvrig er det meldt om 69 tilfeller med parestesier, nummenhet eller prikking, særlig i arm og fingre på den siden hvor pandemivaksinen er satt, men også i munn og tunge. I de fleste tilfellene har symptomene gått tilbake etter få dager.

Kramper omtales i 26 meldinger. I mange av tilfellene var dette forbigående muskelspasmer i tilknytning til en vasovagal reaksjon. Fem tilfeller gjelder feberkramper. Syv hadde kjent epilepsi, hvorav noen hadde vært velregulert på epilepsimedisin i lengre tid. I europeisk sammenheng ønsker man å se nærmere på erfaringer med vaksineringsen av pasienter med kjent epilepsi.

For øvrig er det meldt tre tilfeller av mulig nevritt, alle hos voksne. Den ene er vurdert ikke å ha sammenheng med vaksineringsen. Det er ikke mottatt meldinger om encefalitt.

## Endringer i smaks- og luktesans

Det er mottatt syv meldinger om tap av smakssans, 38 tilfeller med endringer i smakssansen og to meldinger om nedsatt smakssans. Mange av meldingene gjaldt metallsmak som oppsto kort tid etter vaksinasjon og var kortvarig. Dette er noen av de mest uventede meldte hendelsene etter Pandemrix. Det er i tillegg meldt to tilfeller av tap av luktesans og tre tilfeller med endret luktesans. Et fåtall av disse tilfellene har vedvart i flere uker til måneder.

## Barn

Tjuesyv prosent av alle pandemimeldingene gjaldt personer under 20 år, hvorav 115 meldinger vedrørende barn i alderen 0-9 år og 100 meldinger for aldersgruppen 10-19 år. Av disse er 27 % klassifisert som alvorlige, de fleste fordi barnet ble lagt inn på sykehus til observasjon etter hendelsen. De fleste alvorlige mistenkte bivirkningene hos barn var vasovagale reaksjoner, feber med slapphet, trøtthet, nedsatt appetitt og dehydrering.

## Bivirkninger av andre vaksiner

Vaksinen Gardasil mot humant papillomavirus (HPV)-infeksjon, ble i skoleåret 2009/2010 innført i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter på syvende klassetrinn. Nasjonalt folkehelseinstitutt ønsker at alle mistenkte bivirkninger av HPV-vaksinen meldes, slik det er vanlig for nye programvaksiner. HPV-vaksinene Gardasil og Cervarix står på Legemiddelverkets overvåkingsliste. I underkant av 15 000 jenter fikk HPV-vaksine i 2009, og det ble mottatt 101 meldinger om mistenkte bivirkninger, 99 av disse (98 %) regnes som lite alvorlige. De fleste bivirkningene var hodepine og svimmelhet. De alvorlige meldingene omtalte besvimelser og kramper.

For øvrig var det 240 meldinger om mistenkte bivirkninger av kombinasjonsvaksiner som Infanrix-Polio+HIB, Tetravac og Boostrix Polio. Sytti meldinger er knyttet til kombinert meslinge-, kuma- og rubellavaksine, og 52 gjelder meldinger etter vaksinering med BCG-vaksine. De fleste bivirkninger var reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, kvalme, brekninger, ubehag og hodepine. Alvorlige hendelser var for eksempel feberkramper og besvimelser med eller uten kramper. Det er også meldt om ett tilfelle av plutselig spedbarnsdød. For BCG-vaksine er det mottatt 52 meldinger, hvor de mest vanlige reaksjonene er lokale reaksjoner på injeksjonsstedet.

## Legemidler under særlig overvåking i 2009

### Biologiske legemidler og risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati

I 2009 ble flere biologiske legemidler satt på overvåkingslisten på grunn av mistanke om uheldige klasseeffekter. Endringene skyldes i hovedsak det internasjonale fokuset på å kartlegge risikofaktorene progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) [3]. PML er en alvorlig sykdom i sentralnervesystemet som oftest ses hos pasienter med nedsatt immunforsvar, og som vanligvis fører til uførhet eller død. I tillegg ønsket man å få informasjon om aktivering av immunologiske sykdommer, svulster og kreft samt hjerte- og karbivirkninger forbundet med bruk av biologiske legemidler. Infeksjoner, benmargspåvirkning og blodforgiftning er effekter som ble fjernet fra overvåkingslisten fordi problematikken nå er godt kjent og beskrevet i preparatomtalene.

Efalizumab (Raptiva) ble suspendert fra markedet i 2009 [3]. EMA vurderte risikoen ved bruk av legemidlet som større enn nytten på grunn av alvorlige bivirkninger, inkludert PML. Produsenten valgte å trekke preparatet fra markedet i juni 2009. Efalizumab ble brukt i behandlingen av voksne pasienter med alvorlig, kronisk plakk-psoriasis, og hadde vært på markedet i Europa siden 2004. Efalizumab er også assosiert med andre alvorlige bivirkninger, som Guillain-Barré og Miller-Fisher syndrom, hjernebetennelse, encefalopati, sepsis og andre infeksjoner [4]. Produsentene av efalizumab, natalizumab (Tysabri), rituksimab (MabThera) og mykofenolatmofetil (CellCept – et middel mot rejeksjon etter transplantat) har alle advart mot PML [4-9]. Ved utløpet av 2009 fantes det totalt én melding om PML i den norske bivirkningsdatabasen. Tilfellet gjaldt en pasient behandlet med rituksimab mot non-Hodgkins lymfom

### TNF-alfa-hemmere

I 2009 ble det meldt fem tilfeller der pasienter som ble behandlet med tumornekrosefaktor (TNF)-alfa-hemmere, utviklet psoriasis. Fire av disse tilfellene gjaldt pustulosis palmoplantaris (PPP, en form for utslett i håndflater eller fotsåler). Tre av pasientene hadde brukt infliksimab, én etanercept og én

adalimumab. Varighet fra oppstart av TNF-alfa-hemmeren til debut av hudlidelsen varierte fra 2 uker til 3 år.

Ko og medarbeidere har nylig publisert en gjennomgang av 127 kasuistikker der TNF-alfa-hemmere har induisert psoriasis [10]. PPP var den hyppigst forekommende formen (40,5 %), etterfulgt av plakk-psoriasis (33,1 %) og andre typer. I gjennomsnitt gikk det 10,5 måneder fra oppstart med TNF-alfa-hemmere til symptomdebut, men dette varierte fra noen få dager til 4 år. Seponering av behandlingen medførte bedring i 64,3 % av tilfellene, bytte til annen TNF-alfa-hemmer ga bedring i 15 % av tilfellene.

Utvikling av psoriasis på TNF-alfa-hemmere er en paradoksal reaksjon, ettersom disse midlene også brukes til å behandle psoriasis. Mekanismen er ikke avklart, men det er trolig en klasseeffekt siden bare 15 % opplever bedring ved bytte til annet preparat. Forfatterne av artikkelen påpeker at forekomsten av PPP på 40,5 % er langt høyere enn i den generelle psoriasispopulasjonen, og at det derfor må være noe med patogenesen for denne psoriasisformen som påvirkes av TNF-alfa-hemmere [10]. De amerikanske legemiddelmyndighetene, FDA, varslet i august 2009 om tilfeller av nyoppstått psoriasis hos pasienter på TNF-alfa-hemmere [11]. Mange av de amerikanske rapportene gjaldt også PPP.

TNF-alfa-hemmerne står på overvåkingslisten med fokus på blant annet risiko for utvikling av svulster og maligniteter. Det ble i 2009 meldt 21 tilfeller av kreftsykdom.

### **Midler mot ADHD.**

I 2009 ble preparatomtalen til legemidler som inneholder metylfenidat (Ritalin, Concerta m.fl.) oppdatert med viktig informasjon for å bedre oppfølgingen av pasienter med ADHD [12]. Pasientene skal utredes nøye med hensyn til forekomst av hjerte- og karsykdom og psykisk sykdom før behandlingen starter, samt følges opp under behandlingen. Langtidseffektene av metylfenidat er ikke kjent, det anbefales derfor at medisineringen avbrytes én gang per år for å vurdere behovet for fortsatt behandling. Pasientens høyde og vekt skal dessuten følges under behandlingen.

Preparatomtalene til legemidler som inneholder atomoksetin (Strattera) og metylfenidat er også oppdatert med informasjon om at disse kan forårsake hallusinasjoner og mani [13].

Man mottok i 2009 en melding om ventrikkelflimmer og påfølgende alvorlig anoksisk skade hos et barn på 14 år som brukte metylfenidat. Pasienten ble vellykket konvertert til sinusrytme. Pasienten forble bevisstløs og ble nedkjølt. Det ble senere funnet at pasienten hadde en spesiell genmutasjon som sannsynligvis øker risikoen for ventrikkelflimmer. Ventrikkelflimmer er ikke beskrevet i preparatomtalen for metylfenidat. Det er dog rapportert om plutselig død ved bruk av sentralstimulerende midler i vanlige doser til barn med strukturelle hjerteanomalier, og det er kjent at midlene kan gi økt hjerterefrekvens. Årsakssammenhengen ble vurdert som mulig.

Det ble mottatt seks meldinger om selvmordstanker og/eller selvmordsforsøk ved bruk av enten metylfenidat eller atomoksetin i 2009. Pasientene var mellom 10 og 21 år. En av rapportene beskrev et barn som opplevde depressive symptomer, angst, sinne samt tanker om selvmord ved doseøkning av metylfenidat. Symptomene forsvant én til to dager etter seponering av legemidlet. En måned etter ble pasienten satt på atomoksetin, som ikke forårsaket slike bivirkninger. Melder mistenkte at de depressive symptomene var utløst av doseøkningen av metylfenidat.

## Antiviralia - neuraminidasehemmere

Pandemien av influensa A (H1N1) i 2009 førte til en betydelig økning i forbruket av neuraminidasehemmerne oseltamivir (Tamiflu) og zanamivir (Relenza). Det har derfor vært ekstra oppmerksomhet omkring preparatenes bivirkningsprofil og i september ble preparatene satt på overvåkingslisten. Helsemyndighetene anbefalte oseltamivir til alle personer i risikogruppene med influensasymptomer, og forebyggende behandling med oseltamivir til personer i risikogruppene dersom noen av deres nærmeste hadde influensa. Også personer utenfor risikogruppene ble tilbudt oseltamivir ved influensasymptomer. Gravide ble anbefalt forebyggende behandling med zanamivir dersom noen av deres nærmeste hadde influensa. Fra 5. november fikk farmasøyter i apotek forskrivningsrett for oseltamivir og zanamivir, samtidig ble det innført en midlertidig ordning med redusert betaling for legemidlene for å lette befolkningens tilgang til behandling.

Bivirkningssentrene mottok til sammen 33 bivirkningsmeldinger vedrørende oseltamivir i 2009. Tolv bivirkningsmeldinger omhandlet barn under 10 år, hvorav åtte inneholdt nevropsykiatriske reaksjoner som hallusinasjoner, agitasjon og mareritt. Bivirkningene er nevnt i preparatomtalen, men nevropsykiatriske symptomer er også rapportert hos pasienter med influensa som ikke har vært behandlet med oseltamivir. For ungdom og voksne var reaksjoner fra mage-tarmkanalen, ulike hudreaksjoner, sensoriske bivirkninger, kramper og generell sykdomsfølelse hyppigst rapportert. Dette er også tidligere beskrevet, og det kan ikke utelukkes at symptomene skyldes underliggende influensasykdom. I 2009 er det mottatt én bivirkningsmelding på zanamivir. Denne gjaldt to tilfeller av sinusarrest hos en kritisk lungesyk pasient som var under kompleks intensiv behandling med mange andre legemidler. Også to av bivirkningsmeldingene på oseltamivir omhandlet hjerterytmeforstyrrelser og hjertebank. Hjerterytmeforstyrrelser er tidligere beskrevet for neuraminidasehemmerne og er nevnt i preparatomtalen for oseltamivir [14].

En bivirkningsmelding omtalte en gravid kvinne som spontanaborterte i uke 8 av graviditeten etter å ha brukt oseltamivir to uker i forveien [15]. Selv om det ikke er gjennomført kontrollerte kliniske studier for bruk av oseltamivir hos gravide kvinner, finnes det noe data på bruk under graviditet. Disse dataene er i samsvar med dyrestudiene, og indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med tanke på svangerskapsforløp, fosterutvikling eller utvikling hos barnet. Årsakssammenheng mellom kvinnens bruk av oseltamivir og spontanaborten kan ikke utelukkes, men det presiseres at spontanaborter generelt sees relativt hyppig i tidlig graviditet uten at man finner noen spesiell årsak. Underliggende sykdom, som influensa, kan heller ikke utelukkes å være årsak til kvinnens abort.

## Thalidomid og graviditetsforebyggende program

Thalidomid (Thalidomide Celgene, tidligere Thalidomide Pharmion) fikk i 2008 markedsføringstillatelse i Europa for indikasjonen multippelt myelom/myelomatose [16]. På grunn av thalidomids kjente fosterskadelige effekt, var et vilkår for markedsføringstillatelsen at det som risikominimeringstiltak skulle utarbeides opplærings- og informasjonsmateriell, inkludert et graviditetsforebyggende program. Materiellet ble distribuert i Norge før markedsføringen i september 2008 [17, 18]. I november 2009 kom Legemiddelverket med en påminnelse om viktigheten av å følge det graviditetsforebyggende programmet [17, 18]. Bakgrunnen for påminnelsen var at thalidomidprodukter uten norsk markedsføringstillatelse ble forskrevet via ordningen med spesielt godkjenningfritak til pasienter under 65 år eller ved andre indikasjoner enn myelomatose, også etter markedsføringen av Thalidomid Celgene. Et graviditetsforebyggende



program er ikke nødvendigvis implementert for slike produkter. Legemiddelverket oppfatter derfor denne forskrivningen som bekymringsfull.

Ved utløpet av 2009 fantes det ingen rapporter om fosterskader etter bruk av thalidomidprodukter i den norske bivirkningsdatabasen. Det graviditetsforebyggende programmet følges opp på EU-nivå ved at både produsenten og medlemslandenes legemiddelmyndigheter sender inn halvårlig oppdateringer om status for programmet og forbrukstall.

### **Alendronsyre og tretthetsbrudd**

Det ble meldt om brudd i lårskaftet (subtrokantær fraktur) hos to kvinner som hadde brukt alendronsyre mot osteoporose i 7 og 5 år. Bruddene kom etter fall.

I 2008 ble det satt i gang en europeisk gjennomgang av bivirkningsmeldinger på bisfosfonater og atypiske tretthetsbrudd. En litteraturgjennomgang viste at de fleste rapportene vedrørende tretthetsbrudd var knyttet til alendronsyre. I følge rapportene er det vanligste stedet for tretthetsbrudd lårbeinet, ofte etter lite eller ingen forutgående skade. Behandlingstiden med alendronsyre varierte i de ulike tilfellene fra 18 måneder til 10 år. Et fellestrekk hos flere av pasientene var smerter i legemsdelen i uker eller måneder før de ble diagnostisert med fullstendig brudd. Et annet fellestrekk var en tendens til dobbeltsidig tretthetsbrudd. I litteraturen antydes det at alendronsyrebehandling kan forsinke eller hindre helingsprosessen etter et brudd [19]. Denne informasjonen er tatt inn i preparatomtalene til legemidler som inneholder alendronsyre. Legemiddelverket oppfordret fra 2010 leger til å være nøye med å melde alle tretthetsbrudd som oppstår hos pasienter som får bisfosfonater [20].

FDA har nylig gjort en tilsvarende gjennomgang og konkluderer, i motsetning til europeiske myndigheter, med at dokumentasjonen ikke viser noen klar sammenheng mellom behandling med bisfosfonater og økt risiko for tretthetsbrudd [21].

### **Vareniklin – psykiske bivirkninger og hudreaksjoner**

Meldefrekvensen på røykeavvenningsmidlet vareniklin (Champix) er fortsatt høy, spesielt for psykiske bivirkninger, som var rapportert i 13 av de 27 meldingene. I løpet av 2009 har preparatomtalen blitt oppdatert med informasjon om at psykiske bivirkninger i form av hallusinasjoner, aggresjon, irrasjonell adferd, angst og psykose kan forekomme. I tillegg er sjeldne, men potensielt alvorlige hudreaksjoner som Stevens Johnson syndrom og erytema multiforme inkludert.

### **Orlistat i reseptfritt salg**

Orlistat 120 mg (Xenical) ble tilgjengelig på resept i august 2005, med indikasjon vektreduksjon hos overvektige voksne med BMI  $\geq 28\text{kg/m}^2$ . Siden mai 2009 har i tillegg orlistat 60 mg (Alli) vært solgt reseptfritt på apotek.

Reseptfrie legemidler står på Legemiddelverkets overvåkingsliste med hensyn til rapportering av uventede kliniske effekter, nyrepåvirkning, feilbruk og overdosering. Amerikanske og europeiske legemiddelmyndigheter gikk i annet halvår av 2009 gjennom alle rapporter om leverbivirkninger assosiert med orlistat, men fant ikke grunnlag for å endre anbefalingene vedrørende bruk [22, 23].

Det er mottatt én melding om økte leververdier (transaminasestigning) hos en pasient som hadde brukt Alli i anbefalt dosering i få dager. Magesmerter førte til at pasienten selv avsluttet behandlingen. Transaminaseverdiene var normale forut for - og ved ny kontroll cirka en måned etter avsluttet behandling. Hendelsen er vurdert som sannsynlig bivirkning av Alli. Pasienten brukte samtidig legemidler mot kreft, hjertekarsykdom og diabetes type II.

Det er også sendt inn to meldinger om mage-tarmblødninger relatert til bruk av Alli. En pasient observerte friskt blod i avføringen samme dag som behandlingen ble startet med normal dosering. Pasienten avsluttet behandling etter 2 dager - og problemet forsvant. Alli kan ikke utelukkes som årsak til hendelsen. I det andre tilfellet ble en pasient innlagt med store blødninger etter å ha brukt orlistat (Alli) i noen dager. Utredning viste utposning med blødning i endetarmen og redusert hemoglobinnivå. Hendelsen ble vurdert som alvorlig. Blødningene opphørte da behandlingen ble avsluttet og pasienten ble utskrevet. Pasienten brukte ikke andre legemidler.

Det ble mottatt i alt syv bivirkningsmeldinger på orlistat i 2009, to på Xenical og fem på Alli. Foruten de ovennevnte er det mottatt enkeltmeldinger om inkontinens, nummenhet, polynevropati og elveblest/allergisk reaksjon.

### **Nødprensjon og soppinfeksjon i vagina.**

Levonorgestrel (Norlevo) er reseptfri nødprensjon som brukes innen 72 timer etter et ubeskyttet samleie eller når annen prevensjon har sviktet. I 2009 ble det mottatt to bivirkningsmeldinger på Norlevo. Den ene beskriver en kvinne som to ganger har opplevd å utvikle soppinfeksjon tre dager etter bruk. Kvinnen har aldri tidligere vært plaget med soppinfeksjon.

I følge preparatomtalen er ikke soppinfeksjon en kjent bivirkning av levonorgestrel. Det er ikke funnet litteratur som beskriver noen sammenheng mellom bruken av levonorgestrel og utviklingen av soppinfeksjon.

Den farmakologiske virkning av nødprensjon med levonorgestrel er multifaktoriell og ikke fullstendig kjent. I teorien kan levonorgestrel både interferere med eggøsningen, spermiers passasje gjennom livmorhalsen, eggledernes motilitet, det gule legemets (corpus luteum) funksjon og slimhinnefysiologi i livmorveggen. En uke etter at nødprensjon er tatt vil man som regel få menstruasjon [24]. Det vil si at man med nødprensjon fremskynder lutealfasen av menstruasjonssyklus. Lutealfasen i menstruasjonssyklusen anses som en disponerende faktor for soppinfeksjon [25]. I teorien kan levonorgestrel endre på slimhinnefysiologien i vagina ved å danne et tykt seigt sekret og dermed kan pH endres og gode vekstforhold for candida kan oppstå.

### **Naturmidler (kosttilskudd) og naturlegemidler 2009**

Antall bivirkningsmeldinger på natur(lege)midler er økende. I 2009 var det 52 bivirkningsmeldinger, herav 26 alvorlige, vedrørende naturmidler (50) og naturlegemidler (2), mot 31 meldinger i 2008. Natur(lege)midlene er angitt som mistenkt alene, i kombinasjon med hverandre eller i kombinasjon med legemidler. Elleve meldinger omtaler leverpåvirkning, åtte meldinger allergi og fire mistanke om interaksjon med legemidler.

Kosttilskuddet Fortodol (ekstrakt av gurkemeie, *Curcuma longa*) ble trukket fra markedet 25. januar 2009 etter avsløring av ulovlig tilsetning av nimesulid. Fortodol ble knyttet til alvorlig leversvikt både i Norge og Sverige. Nimesulid er et smertestillende legemiddel (NSAID) som ikke er godkjent i Norge,

og som er kjent for å kunne gi leverskade [26, 27]. Av totalt fire bivirkningsmeldinger på Fortodol, gjaldt to leverpåvirkning.

Produkter med ekstrakter av grønn te (*Camellia sinensis*) har også vært knyttet til leverbivirkninger over flere år. I 2009 mottok RELIS tre bivirkningsmeldinger på toksisk leversykdom der produkter som inneholder blant annet ekstrakt fra grønn te er mistenkt. Pasientene brukte kosttilskuddene i forbindelse med slanking eller "rensekurer". Produktet Bio-T (ekstrakt fra grønn te og CLA) var mistenkt i to av meldingene, mens Chiliburn var mistenkt i én melding. Analyse av produktet Bio-T viste ingen ulovlige tilsetninger. Det er fremdeles knyttet bekymring til leverskader ved bruk av oppkonsentrerte ekstrakter fra grønn te, og dette er også en bekymring som deles av flere lands legemiddelmyndigheter [28]. Leverreaksjonene kan være knyttet til høyt innhold av katekiner [29].

Kosttilskuddet VitaePro inneholder ekstrakter fra storfløyelsblomst (*Tagetes erecta*) og algen *Haematococcus pluvialis*. En pasient som ble behandlet med warfarin fikk økning i INR etter oppstart med VitaePro. Også i 2008 ble det mottatt en lignende melding. Mekanismen for en eventuell interaksjon er ikke kjent. VitaePro er også knyttet til en melding der en pasient på epilepsimedisinen Tegretol (karbamazepin) fikk økt anfallsfrekvens etter oppstart med VitaePro. Pasienten ble bedre etter seponering. Årsakssammenhengen styrkes av at serumkonsentrasjonen av karbamazepin sank etter at VitaePro ble introdusert og økte etter seponering.

## Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2009

### Midler som påvirker nervesystemet

#### Antiepileptika og nevropsykiatriske reaksjoner

Antiepileptika brukes ikke bare ved epilepsi, men i stor grad også som stemningsstabiliserende behandling. Ulike typer hypersensitivitetsreaksjoner har vært de mest kjente bivirkningene, men nå mottar bivirkningssentrene i økende grad meldinger om ulike psykiske symptomer. En melding beskriver en jente som fikk angst, samt syns- og hørselshallusinasjoner av kombinasjonen topiramet og metylfenidat. Monoterapi med hvert av stoffene ga ikke slike bivirkninger. Angsten vedvarte etter seponering. Karbamazepin var assosiert med aggresjon og konsentrasjonsvansker hos et lite barn. Effektene var doseavhengige.

De fleste meldingene er knyttet til levetiracetam (Keppra). Nevropsykiatriske bivirkninger av levetiracetam deles vanligvis i tre kategorier: Somnolens og utmattethet, koordinasjonsvansker og atferdsforstyrrelser. I ett tilfelle fikk en pasient manisk psykose mistenkt forårsaket av levetiracetam og/eller valproinsyre. En annen pasient opplevde forsterket aggresjon, agitasjon og sinne, og en ungdom fikk depresjon og suicidal tanker som endte med overdose. I en melding rapporteres det om panikkangst og depersonalisering hos en ung pasient. Problemene som denne pasienten opplevde er rapportert i placebokontrollerte studier hos over 13 % av de som fikk levetiracetam, mot 6 % på placebo. Noen (1,7 %) gikk ut av studiene på grunn av denne typen bivirkninger. Det er også registrert selvmordsforsøk og et selvmord i kontrollerte studier [30]. Det er sett at gjennomgått status epilepticus, tidligere psykiske problemer eller atferdsproblemer kan disponere, men foreløpig er lite kjent om risikofaktorer [31].

Med tanke på den økte bruken av disse legemidlene samt mistanke om at de kan gi psykiske/nevropsykiatriske bivirkninger, er det viktig at denne typen bivirkninger meldes. Bedre rapportering vil bedre kunnskapen om risiko, for eksempel om det er forskjell mellom bruk ved ulike indikasjoner, forskjell mellom de ulike stoffene eller interaksjonsproblematikk.

### **Antiepileptika i svangerskapet og bivirkninger hos foster og nyfødte**

Det ble rapportert åtte hendelser der kvinner hadde brukt antiepileptika i svangerskapet og hvor fosteret eller det nyfødte barnet var blitt påvirket eller skadet. I meldingene var lamotrigin, levetiracetam, topiramid og primidon angitt som mistenkte legemidler. Reaksjonene som ble rapportert var for tidlig fødsel, dødfødsel, hjertefeil (ventrikkelseptumdefekt), strukturelle misdannelser (manglende fot, misdannelser i fingre og væskeansamling i nakken, misdannelser i ansiktet) og medfødt mellomgulvsbrokk. Det var også ett tilfelle av kramper, cyanose og bradykardi hos barnet noen timer etter fødselen.

Bruk av antiepileptika hos gravide kvinner medfører risiko for skadelige effekter på fosteret, men dårlig kontrollert epilepsi i svangerskapet kan også være uheldig. Behandling av gravide kvinner med antiepileptika skal derfor foregå under tett oppfølging og etter nøye vurdering. Det siste er spesielt relevant dersom legemidlene brukes ved andre indikasjoner enn epilepsi. Det er opprettet egne registre for oppfølging av behandling med antiepileptika hos gravide.

Bivirkningssentrene og Legemiddelverket er spesielt interessert i bivirkningsmeldinger der foster eller nyfødte barn kan ha blitt påvirket av morens legemiddelbruk i svangerskapet.

### **Tramadol og abstinens/seponeringssymptomer hos nyfødt**

Det er meldt ett tilfelle av behandlingstrengende abstinenssymptomer hos et spedbarn etter mors bruk av tramadol under graviditet. Barnet ble behandlet med morfin i tre uker etter fødsel. Tramadol er et syntetisk, sentraltvirkende smertestillende middel som ligner kodein, og passerer morkaken i stor grad. Det er oppgitt at mor brukte 250-300 mg tramadol daglig under svangerskapet, men hun skal ha trappet ned til cirka 150 mg før fødsel.

Det finnes lite dokumentasjon og få rapporter om abstinenssymptomer hos spedbarn etter mors bruk av tramadol i svangerskapet. I to publiserte kasus oppsto symptomer (skjelvinger, skriking, takykardi) 24-36 timer etter fødsel. Mødrene hadde brukt henholdsvis 300 mg og 200 mg tramadol daglig. Barna fikk substitusjonsterapi i 13 dager til symptomene var borte. Forfatterne konkluderte med at den antatte eliminasjonstiden på 36 timer samsvarte med forløpet til seponeringssymptomene [32, 33]. Det er nylig rapportert om individuelle variasjoner på nedbrytning og eliminering av tramadol hos nyfødte. Den postmenstruelle alderen (PMA) på barnet har betydning, men det er antageligvis forskjeller i enzymet CYP2D6 (polymorfisme) som forårsaker individuelle variasjoner i nedbrytning og utskillelse av tramadol hos nyfødte [34]. Kasuistikken illustrerer at bruk av tramadol hos gravide kan få like alvorlige konsekvenser som annen opioidbruk.

### **Pregabalin – misbruk og avhengighet**

I bivirkningsårsrapporten for 2008 ble mulig avhengighetspotensial til pregabalin omtalt. Etter anmodning fra Norge, har EMA utredet denne problemstillingen. Det konkluderes med at misbrukspotensialet til pregabalin er lavt, men at det ikke kan utelukkes at misbruk og avhengighet kan være et problem for enkeltindivider. Preparatomtalen vil derfor bli oppdatert med informasjon om at misbruk er rapportert, og at det bør utvises forsiktighet overfor pasienter med nåværende

eller tidligere misbruk. Videre bør pasienter overvåkes med hensyn til symptomer på misbruk. Pregabalin står nå på overvåkingslisten for å øke kunnskapsgrunnlaget omkring denne problemstillingen.

Det er meldt ett tilfelle av apati, sløvhhet og rus hos en pasient som brukte høye doser pregabalin (sannsynlig misbruk), samtidig som han brukte metadon som substitusjonsbehandling ved opiatavhengighet.

Totalt i 2009 er det mottatt 15 bivirkningsmeldinger som involverer pregabalin. De mistenkte bivirkningene varierer, men psykiske og nevrologiske reaksjoner dominerer. To av meldingene hadde dødelig utgang. I den ene meldingen ble det spekulert i om tretthet av pregabalin kunne ha medvirket til en ulykke med døden til følge. Informasjonen var imidlertid for begrenset til å kunne vurdere en årsakssammenheng. I det andre tilfellet er det meldt om dødsfall etter en overdose av pregabalin. Det er uklart rundt mengde inntatt pregabalin, den er antatt å være i størrelsesorden 10 g. Pasienten fikk pulsgivende hjerterytme etter gjenopplivning. Det ble også påvist en lav blodkonsentrasjon av N-desmetyldiazepam (omdanningsstoff fra diazepam), men ingen andre rusgivende stoffer eller legemidler som inngår i standard analyseprogram. CT viste total hjerneskade og pasienten døde påfølgende dag. Obduksjon viste hjerneødem med herniering. I følge preparatomtalen er det sett overdoser med pregabalin opp til 15 g uten uventede bivirkninger. Tilgjengelig litteratur antyder at pregabalins toksisitet er lav [35, 36]. Det er ikke registrert tidligere rapporter der pregabalin alene er assosiert med dødelig utfall i WHO's internasjonale bivirkningsdatabase. I det meldte tilfellet fant man ingen andre årsaker til dødsfallet og det ble vurdert som mulig at dødsfallet skyldes overdose av pregabalin.

### **Klozapin og dødelige hendelser**

Det antipsykotiske legemidlet klozapin er mistenkt i ti meldinger hvorav to hadde dødelig utgang. Den ene meldingen med dødelig utgang gjelder en pasient behandlet med klozapin, metformin og levotyrosin. Pasienten oppsøkte legevakt på grunn av slapphet, var da hypotensiv og fikk påvist AV-blokk grad III. Ved innleggelse var pasienten i sirkulatorisk sjokk. Klozapinnivå i serum lå innenfor referanseområdet, men var høyere enn vanlig hos den aktuelle pasienten [37]. I følge preparatomtalen for klozapin er sirkulatorisk kollaps en kjent, men sjelden (< 0,1 %) bivirkning. Det ble ikke funnet noen kjente interaksjoner mellom pasientens legemidler [38, 39]. Obduksjonen ga ikke noe sikkert svar på dødsårsak.

Den andre meldingen gjelder et tilfelle av plutselig død for en pasient behandlet med klozapin, klorpromazin, olanzapin, lamotrigin, alimemazin og zopiklon. Ingen åpenbar dødsårsak ble funnet ved obduksjon, men medikamentscreening avdekket en konsentrasjon av klozapin i blod som overstiger nivåer ved terapeutisk bruk og som kan være ledsaget av forgiftningsreaksjoner. Konsentrasjoner av pasientens øvrige legemidler var innenfor referanseområdet. Det ble ikke funnet kjente interaksjoner mellom pasientens andre legemidler og klozapin utover en kasusrapport om konsentrasjonsøkning av klozapin ved samtidig bruk av lamotrigin [39, 40]. Klinisk relevans og eventuell betydning for det meldte tilfellet er ikke kjent.

### **Olanzapin, lamotrigin, klorprotiksen og bivirkninger.**

En melding beskriver en ung pasient med angst og uro som ble behandlet med buspiron samt klorprotiksen i flere år. Pasienten ble innlagt med mistanke om hypomani og det ble påbegynt behandling med olanzapin. Tolv dager senere startet man i tillegg med lamotrigin. Pasienten ble

heretter tiltaksløs, passiv og sengeliggende, fikk feber, drakk lite, ble stiv i kroppen og ”parkinsonistisk”. Olanzapin ble da seponert. Etter et par dager ble behandling med escitalopram startet fordi pasientens symptomer ble oppfattet som en depresjon. Mistanke om malignt nevroleptikasyndrom (NMS) oppsto på grunn av pasientens symptomer. Pasienten ble innlagt for utredning. Klorprotiksen og escitalopram ble umiddelbart seponert, og etter tre dager ble også lamotrigin seponert. I løpet av få dager ble pasienten bedre. Melder mistenkte olanzapin, lamotrigin og klorprotiksen som årsak til pasientens bivirkninger.

Det er vanskelig å vurdere om NMS kan skyldes en additiv effekt eller om det er utløst av et enkeltstående preparat.

### **Dekstropropoksyfen – nytte-risikoforholdet revurdert**

Dekstropropoksyfen er et opioid med smalt terapeutisk spekter. Det vil si at det er relativt liten forskjell på doser som gir smertelindring og doser som kan gi alvorlig forgiftning. Etter rapporter om dødsfall, både i forbindelse med uhell og selvmord, har europeiske legemiddelmyndigheter revurdert nytte-risikoforholdet til dektopropoksyfen. Våren 2009 konkluderte man med at dektopropoksyfenholdige legemidler bør trekkes fra det europeiske markedet [41, 42]. I Norge har problemene med dektopropoksyfen vært mindre enn i mange andre land på grunn av streng regulering. Dekstropoksyfenholdige legemidler vil likevel bli avregistrert fra 1. september 2010.

En melding om ett dødsfall hos en eldre pasient settes i sammenheng med bruk av dektopropoksyfen/paracetamol (Aporex). Rettstoksikologisk analyse av blod tatt under obduksjon viste høye konsentrasjoner av dektopropoksyfen og paracetamol. For dektopropoksyfen var konsentrasjonen i et nivå der det er rapportert om dødelige forgiftninger. Det ble ikke funnet nekrose av levervev, noe som gjør paracetamolforgiftning mindre sannsynlig.

### **Metadon og QT-forlengelse/ torsade de pointes**

Det er kjent at metadon kan forårsake QT-forlengelse og eventuelt torsade de pointes [43]. Det er i 2009 meldt tre tilfeller av QT-forlengelse som førte til torsade de pointes i to av dem. En av pasientene hadde kjent hjertesykdom, mens de to øvrige også brukte andre legemidler som kan gi forlenget QT-intervall.

### **Metformin og melkesyreforgiftning**

I juli 2009 informerte Legemiddelverket om risikoen for melkesyreforgiftning under behandling med metformin [44]. Bruken av metformin ved diabetes type 2 har økt de siste årene, samtidig som man også ser en økning i bruken av ACE-hemmere og angiotensinreseptorblokkere hos diabetespasienter. Antallet bivirkningsmeldinger som gjelder melkesyreforgiftning har også økt. En gjennomgang av totalt 39 meldte tilfeller av melkesyreforgiftning i den norske bivirkningsdatabasen, viste at de fleste pasientene som fikk melkesyreforgiftning hadde alvorlige underliggende sykdommer i tillegg til diabetes. Hos mange av pasientene var tilstanden forbundet med akutt sykdom slik som gastroenteritt eller luftveisinfeksjoner. Samtidig bruk av metformin og ACE-hemmer eller angiotensinreseptorblokker kan ha bidratt i flere tilfeller. Pasienter som bruker metformin bør følges opp regelmessig, særlig med hensyn på nyrefunksjon. De bør også få råd om å oppsøke lege dersom de får akutte sykdommer. Metformin bør unngås hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Bruk av metformin samtidig med legemidler som på ulike måter påvirker nyrefunksjonen kan øke risikoen for melkesyreforgiftning.

I Norge ble det i 2009 mottatt syv bivirkningsmeldinger om melkesyreforgiftning ved bruk av metformin. I to av tilfellene har pasienten kun brukt metformin, mens det i fem tilfeller også er brukt NSAIDs og/eller angiotensinreseptorblokker/ACE-hemmer. En bivirkningsmelding beskriver en pasient som fikk melkesyreforgiftning, trolig på grunn av akkumulering av metformin etter akutt nyresvikt. Hovedårsaken til hendelsen var trolig et fall i nyrefunksjonen på grunn av hypotensjon, mulig medikament- og sykdomsuttøst dehydrering, samt behandling med angiotensinreseptorblokker. En legemiddelinteraksjon bidro sannsynligvis til blodtrykkfallet. Hos pasienter som bruker angiotensinreseptorblokker (eller ACE-hemmer) er evnen til å opprettholde nyregjennomblødning og filtrasjonstrykk nedsatt. Det er derfor grunn til å være ekstra oppmerksom på legemiddelinteraksjoner og/eller sykdomstilstander som kan medføre utilsiktet blodtrykkfall hos pasienter som bruker metformin og angiotensinreseptorblokker/ACE-hemmer.

## Protonpumpehemmere

### Hypomagnesemi og protonpumpehemmere

Det er meldt ett mistenkt tilfelle av hypomagnesemi og hypokalsemi etter behandling med esomeprazol (Nexium) hvor pasienten ble normalisert etter seponering av esomeprazol og mineraltilskudd. Pasienten hadde et kjent alkoholoverforbruk som kan ha bidratt til elektrolyttforstyrrelsene.

Hyponatremi er angitt som en kjent bivirkning i preparatomtalene for esomeprazol og omeprazol, men ikke hypomagnesemi eller hypokalsemi. Det er imidlertid publisert kasuistikker der pasienter har fått normalisert hypomagnesemi etter seponering av langvarig omeprazolbehandling [45-48]. I WHO's bivirkningsdatabase har det kommet inn rundt 80 bivirkningsmeldinger på hypomagnesemi av protonpumpehemmere (PPI) i perioden 1999-2009, hvorav omtrent 2/3 har kommet i 2009.

Sen debut av bivirkningen kan reflektere tiden det tar før magnesiumlageret er tømt. I korttidsstudier hadde PPI ikke innvirkning på magnesiumabsorpsjon. Det er derfor mulig at bivirkningen bare ses ved langtidsbruk av PPI og ikke ved periodisk bruk. Magnesium absorberes i tyntarmen og utskilles i urinen. Flere legemidler er kjent å kunne gi hypomagnesemi via økt renal utskillelse. PPI ser derimot ut til å redusere gastrointestinal magnesiumabsorpsjon. Siden hypomagnesemi i kasusrapportene korrigeres ved høydose perorale magnesiumtilskudd, ser det ut til at den passive mekanismen for opptaket av magnesium er intakt og at PPI påvirker den aktive transporten [47, 48].

Monitorering av magnesiumnivå ved bruk av PPI, særlig hos pasienter med hjertesykdom kan vurderes. Når pasienter presenterer med hypomagnesemi eller idiopatisk hypoparatyreoidisme bør bivirkning av PPI vurderes som en differensialdiagnose [45, 47].

### Lansoprazol og agranulocytose

Det er sendt inn én bivirkningsmelding der en pasient fikk nøytropeni og agranulocytose i tidsmessig sammenheng med oppstart av lansoprazol. Pasienten ble restituert etter seponering og sammenhengen mellom pasientens nøytropeni/agranulocytose og bruk av lansoprazol ble vurdert som sannsynlig.

Hematologiske bivirkninger opptrer sjelden ved bruk av lansoprazol, og agranulocytose angis som en svært sjelden bivirkning (<1/100 000). Det er funnet én kasuistikk der en eldre kvinne utviklet trombocytopeni og nøytropeni i løpet av 14 dagers behandling med lansoprazol [49]. Platetall og

nøytrofile ble normalisert i løpet av 3-4 dager etter seponering. Også andre protonpumpehemmere er assosiert med nøytropeni, for omeprazol er det publisert noen få kasuistikker [50, 51].

I Norge er det tidligere rapportert ett tilfelle der lansoprazol er assosiert med nøytropeni. I WHO's bivirkningsdatabase er det registrert 68 meldinger der lansoprazol er forbundet med nøytropeni og 54 meldinger forbundet med agranulocytose.

### **Atovakvon/proguanil og Stevens-Johnsonlignende hudreaksjon**

En bivirkningsmelding beskriver en pasient som hadde brukt antimalariamiddel med en kombinasjon av atovakvon og proguanil (Malarone) i 17 dager i forbindelse med en reise, og som fikk utbrudd av eksantem med utvikling til et Stevens-Johnsonlignende bilde 1-2 uker etter seponering. Pasienten brukte ikke andre legemidler.

Stevens-Johnson syndrom (SJS) er en svært sjelden, alvorlig hudreaksjon som oftest er forårsaket av legemidler. Mer enn 100 ulike legemidler er assosiert med tilstanden. Oppstart med legemidlet har typisk skjedd 2-4 uker før symptomdebut, og legemidler som er startet siste måneden bør derfor mistenkes som årsak [52].

SJS er ikke beskrevet som bivirkning i preparatomtalen til Malarone. Ved søk i Pubmed er det funnet én kasuistikk der en 65 år gammel mann fikk SJS kort tid etter oppstart med Malarone. Forfatterne av artikkelen hevder at det ikke tidligere er publisert lignende tilfeller [53], og det er ikke tidligere rapportert lignende tilfeller i Norge. I WHO's internasjonale bivirkningsdatabase er det 16 meldinger der Stevens-Johnson syndrom er assosiert med atovakvon, proguanil eller kombinasjonspreparatet atovakvon/proguanil.

### **Aciklovir og hallusinasjoner**

En melding beskriver en kvinne i tjuetårene med viral encefalitt som ble behandlet med aciklovir. Etter en ukes behandling var hun fortsatt medtatt og hadde både hørsels- og synshallusinasjoner, og man fikk mistanke om at dette kunne skyldes behandlingen. Aciklovir ble seponert, og hallusinasjonene forsvant fullstendig i løpet av det neste døgn. Kvinnens allmenntilstand ble også betydelig bedre.

Nevrotoksisitet ved behandling med aciklovir, eller prekursoren valciclovir, er en sjelden bivirkning og er forbundet med høye serumkonsentrasjoner. Risikoen er størst ved intravenøs bruk og ved nedsatt nyrefunksjon. Eldre og personer med kronisk nedsatt nyrefunksjon er mest utsatt. Aciklovir skilles hovedsakelig ut uforandret i urin (ca. 85 %). Legemidlet i seg selv kan også forårsake akutt nyresvikt hos nyrefriske. Symptomer på nevrotoksisitet kommer gjerne innen de første 24-72 timer etter oppstart, og forsvinner i løpet av 5 dager etter seponering. Symptomene kan blant annet være hallusinasjoner, forvirring, svimmelhet, irritabilitet, tremor og kramper. De kan iblant være så alvorlige at de mistolkes som herpes encefalitt [54, 55].

### **Kandesartan og graviditet – et tilfelle av reversibel føtal nyresvikt**

En kvinne hadde brukt kandesartan (Atacand) daglig da det ble oppdaget at hun var gravid i uke 21. Ved ultralyd ble det påvist svært lite fostervann samt manglende fylling av urinblære og generelle ødemer hos fosteret. Svangerskapet fortsatte under oppfølging og fem uker etter seponering av kandesartan viste ultralyd normal mengde fostervann og synlig urinblære hos fosteret. Barnet ble født i uke 31 og nyrepåvirkning ble sett etter fødselen med full normalisering etter seks uker.



Eksposeringen for kandesartan under svangerskapet ble i tillegg mulig forbundet med for tidlig fødsel samt veksthemming i fosterlivet og persisterende ductus arteriosus [56]. I ytterligere to bivirkningsmeldinger i 2009, er bruk av kandesartan gjennom hele svangerskapet mistenkt å ha medført omfattende fosterskader og i begge tilfellene døde barna etter fødselen. Bivirkningsmeldingene bekrefter at feilbruk av angiotensinreseptorblokkere under senere del av graviditeten forekommer [57, 58].

### **Interaksjon mellom noskapin og warfarin**

Noskapin er et reseptfritt hostestillende middel som stort sett bare brukes i Skandinavia. Informasjon om stoffets egenskaper er derfor begrenset. I 2008 mottok RELIS den første rapporten om mistenkt interaksjon mellom noskapin og warfarin (Marevan) med økt INR som resultat, og dette ble omtalt i bivirkningsårsrapporten for 2008. I 2009 er det mottatt ytterligere seks rapporter etter at informasjon om interaksjonen ble publisert [59].

Interaksjon mellom noskapin og warfarin ble først beskrevet av svenske forskere i 2008 [60, 61]. Interaksjonen er ikke beskrevet i internasjonale oppslagsverk og kom ikke i aktuelle preparatomtaler før i september 2009. I interaksjonsdatabasen DRUID og i interaksjonskapitlet i Norsk legemiddelhåndbok har imidlertid interaksjonen vært nevnt. Den har dermed vært søkbar i vanlige norske kilder, men er likevel et eksempel på begrensninger i interaktive interaksjonsdatabaser som skal si fra om interaksjonspotensialet for legemidler oppført på resepten. Automatisk varsel dukker bare opp hvis noskapin skrives på resept. Dersom INR-stigningen ikke fører til alvorlig blødning, kan interaksjonen overses. Det er også risiko for at interaksjonen ikke vil bli oppdaget ved eventuell sykehusinnleggelse dersom det ikke tas opp en god legemiddelanamnese som også omfatter reseptfrie legemidler.

Mekanismen for interaksjonen er nå kjent og skyldes at noskapin er en sterk hemmer av CYP2C9 [62].

### **Midlertidig tilbaketrekking av slankemidlet sibutramin.**

Den 21. januar 2010 anbefalte EMAs vitenskaplige komité for humane legemidler (CHMP) at alle markedsføringstillatelser for medisiner som inneholder sibutramin (Reductil, Sibutramin Sandoz), skulle suspenderes i EU-området. Basert på resultatene fra Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT)-studien konkluderte CHMP med at nytte-risikoprofilen til sibutramin ikke lenger er positiv [63, 64].

SCOUT var en randomisert dobbeltblind placebokontrollert studie. Studien inkluderte omtrent 9 800 pasienter med overvekt eller fedme fra 55 år og oppover som hadde høy risiko for kardiovaskulære hendelser. Pasientene ble behandlet med sibutramin i opptil seks år. Pasienter som ble behandlet med sibutramin, fikk 16 % økt risiko for ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatal hjerneslag, resuscitert hjertestans eller kardiovaskulær død sammenlignet med pasientene som fikk placebo.

I 2009 ble det mottatt totalt 12 meldinger om bivirkninger ved bruk av sibutramin, hvorav syv meldingene gjaldt ikke-alvorlige bivirkninger rapportert i forbindelse med bytte fra Reductil til generisk sibutraminpreparat. De fem andre meldingene gjaldt alvorlige symptomer som oppsto ved bruk av sibutramin, deriblant ett tilfelle med forvirring, synsforstyrrelser, apraksi og retrograd amnesi, ett tilfelle med mistenkt hjerneinfarkt samt ett dødelig tilfelle med initial dyspné etterfulgt av akutt hjertestans og hypoksisk hjerneskade.

## Melanotan

Ett tilfelle av lungeabscess med respirasjonssvikt og glutealabscess er meldt hos en kvinne som hadde selvmedisinert seg med et injeksjonspreparat som inneholdt melanotan. Hun ble innlagt på sykehus med livstruende infeksjon i lunger og lår-/glutealmuskulatur (på injeksjonsstedet), og det ble påvist *Staphylococcus aureus* i blodkultur. Pasientens tilstand bedret seg etter antibiotikabehandling og kirurgisk drenasje.

Melanotan hevdes å gi økt pigmentering (brunfarge) og økt seksuallyst. Det er et kunstig hormon som er klassifisert som legemiddel. Melanotan er ikke godkjent markedsført av legemiddelmyndighetene i noe land på grunn av manglende kunnskap om effekt og sikkerhet. Omsetning skjer derfor ulovlig, blant annet via internett, og bruken har vært økende - særlig blant ungdom. Man er også bekymret for forfalskninger, tilsetning av andre ulovlige stoffer og urenheter i produkter som selges som melanotan. Videre er det mulighet for mikrobiell forurensning av den bruksferdige injeksjonsvæsken ved utblanding og opptrekk i sprøyte, mangelfull injeksjonsteknikk eller hygiene.

Legemiddelverket har flere ganger advart mot bruk av melanotan på sine nettsider [65, 66] og det har vært en viss medieoppmerksomhet rundt bruken.

## Informasjonskampanje om melding av bivirkninger hos barn

Legemiddelmyndighetene i Norge og ellers i Europa ønsker mer oppmerksomhet rundt bruk av legemidler hos barn, og et nytt europeisk regelverk skal bidra til bedre og sikrere legemiddelbruk hos denne pasientgruppen [67]. Som en del av dette arbeidet har RELIS og Legemiddelverket samarbeidet om en informasjonskampanje for å bedre rapporteringen av bivirkninger hos barn. Denne kampanjen er hovedsakelig rettet mot leger ved barneavdelinger og innen barne- og ungdomspsykiatri, og målet er å øke oppmerksomhet rundt betydningen av å rapportere bivirkninger hos barn. På sikt vil rapportene kunne gi kunnskap slik at myndighetene sammen med fagmiljøene kan lage målrettede tiltak for sikrere legemiddelbehandling av barn.

I 2009 besøkte RELIS 15 barneavdelinger og ni barne- og ungdomspsykiatriske poliklinikker. Kampanjen vil i enkelte helseregioner fortsette i 2010. I 2009 mottok bivirkningssentrene 144 rapporter som beskriver bivirkninger i aldersgruppen 0-19 år. Dette tallet inkluderer ikke meldinger om bivirkninger ved vaksiner som Folkehelseinstituttet mottar og behandler. Noen av bivirkningene som ble meldt i aldersgruppen er beskrevet nærmere i denne årsrapporten.

## Pasientrapportering av legemiddelbivirkninger

Fra 1. mars 2010 har publikum selv kunnet melde bivirkninger direkte til Legemiddelverket. Arbeidet med å utvikle ordningen har i hovedsak foregått i 2009. Meldeordningen er elektronisk og krever innlogging med bruk av MinID. Ordningen utfyller dagens meldeordninger for helsepersonell. Erfaringer fra andre land tilsier at meldinger fra publikum blant annet kan gi ny kunnskap om hvordan legemiddelbivirkninger påvirker livskvalitet. Under influensapandemien vinteren 2009/10 var det stor pågang fra brukere som ønsket å melde bivirkninger av legemidler direkte til Legemiddelverket. Dette viser interesse i befolkningen for et slikt meldesystem.

## Oppsummering

Året 2009 var et rekordår med hensyn til antall bivirkningsmeldinger. Dette skyldes først og fremst bivirkninger knyttet til massevaksinasjon i forbindelse med influensapandemien. Erfaringer fra pandemiperioden viser at meldesystemet fungerer godt og kan håndtere slike situasjoner.

For andre legemidler enn vaksiner synes meldefrekvensen å være stabil. Dette er positivt etter noen år med nedgang i slike meldinger. Bivirkningsmeldinger er med på å skape ny kunnskap om risiko ved legemiddelbruk, identifisere risikopasienter og gir grunnlag for tiltak som kan virke bivirkningsforebyggende. Legemiddelverket og bivirkningssentrene vil fortsette innsatsen for å stimulere helsepersonell, og spesielt leger, til å melde bivirkninger.

For å oppdage nye bivirkninger er det viktig at alt helsepersonell er årvåkne og tenker på muligheten for bivirkning når uventede hendelser oppstår hos pasientene. Det er også viktig å huske på at **mistanke** om sammenheng mellom legemiddel og bivirkning er tilstrekkelig for å sende en bivirkningsmelding.

## Kontaktpersoner

Pernille Harg, seniorrådgiver  
[pernille.harg@legemiddelverket.no](mailto:pernille.harg@legemiddelverket.no)

Hilde Samdal, forsker  
[hilde.samdal@legemiddelverket.no](mailto:hilde.samdal@legemiddelverket.no)

Seksjon for legemiddelovervåking  
Statens legemiddelverk

## Referanser

1. Statens legemiddelverk. *Rapportering av bivirkninger*. 01.03.2010 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_82298.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82298.aspx).
2. Ruggeberg, J.U., et al., *Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data*. *Vaccine*, 2007. **25**(31): p. 5675-84.
3. Statens legemiddelverk. *Legemidler under særlig overvåking per 09.09.2009*. 09.09.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80906.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80906.aspx).
4. Statens legemiddelverk. *Raptiva suspenderes i Europa*. 19.02.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80605.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80605.aspx).
5. Statens legemiddelverk. *Oppdatert informasjon om MabThera og progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*. 10.11.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_81019.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81019.aspx).
6. Statens legemiddelverk. *MabThera og progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*. 20.11.2008 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80303.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80303.aspx).
7. Statens legemiddelverk. *Raptiva og progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*. 13.11.2008 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80276.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80276.aspx).
8. Statens legemiddelverk. *Tysabri og progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)*. 18.08.2008 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_78082.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_78082.aspx).

9. Statens legemiddelverk. *CellCept (mykofenolat) og PML*. 26.02.2008 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_67726.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_67726.aspx).
10. Ko, J.M., A.B. Gottlieb, and J.F. Kerbleski, *Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases*. J Dermatolog Treat, 2009. **20**(2): p. 100-8.
11. FDA. *Information for healthcare professionals: Tumor Necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia and Simponi)*. 2009, 08.04.2009 [cited; Available from: <http://www.fda.gov/>.
12. Statens legemiddelverk. *Bedre oppfølging av ADHD-pasienter*. 06.02.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80577.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80577.aspx).
13. Statens legemiddelverk. *Hallusinasjoner og mani kan være bivirkninger av ADHD-medisin*. 30.04.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80723.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80723.aspx).
14. Anon, *Oseltamivir: cardiac and visual disorders*. Prescrire Int, 2009. **18**(102): p. 167.
15. RELIS. *Oseltamivir og tidlige graviditet*. 2010 [cited 2010 21.04.2010]; Available from: <http://www.relis.no/default.aspx/tabid/102/newsType/ArticleView/articleId/779>.
16. Statens legemiddelverk. *Thalidomid - nytt bruksområde*. 14.05.2008 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_72262.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_72262.aspx).
17. Statens legemiddelverk. *Thalidomide Celegene - graviditetsforebyggende program*. 18.11.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_81040.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81040.aspx).
18. Statens legemiddelverk. *Thalidomide Pharmion - viktig sikkerhetsinformasjon*. 27.08.2008 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_78664.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_78664.aspx).
19. Statens legemiddelverk. *Endring av preparatomtale og pakningsvedlegg for nasjonale legemidler som inneholder alendronsyre i henhold til anbefalinger fra PHVWP*. 2009 06.01.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/upload/brev\\_endring\\_preparatomtale\\_pakningsvedlegg\\_alendronsyre\\_feb\\_09.pdf](http://www.legemiddelverket.no/upload/brev_endring_preparatomtale_pakningsvedlegg_alendronsyre_feb_09.pdf)
20. Statens legemiddelverk. *Alendronat og tretthetsbrudd*. 2009, 05.02.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80578.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80578.aspx).
21. FDA. *FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures*. 10.03.2010 [cited; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>.
22. Statens legemiddelverk. *Amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) undersøker slankemidlene Xenical og Alli*. 27.08.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80884.aspx?filterBy=CopyToMedecs](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80884.aspx?filterBy=CopyToMedecs).
23. Statens legemiddelverk. *Slankemidlene Xenical og Alli og leverpåvirkning*. 27.10.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80990.aspx?filterBy=CopyToMedecs](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80990.aspx?filterBy=CopyToMedecs).
24. Allen, R.H. and A.B. Goldberg, *Emergency contraception: a clinical review*. Clin Obstet Gynecol, 2007. **50**(4): p. 927-36.
25. Norsk elektronisk legehåndbok. *Candida vaginitt*. 05.08.2009 [cited; Available from: <http://www.legehandboka.no>.
26. RELIS. *Alvorlige bivirkninger kobles til kosttilskuddet Fortodol*. 26.02.2009 [cited; Available from: <http://www.relis.no/%2Fnb-NO%2FBivirkninger%2FNytt%20om%20bivirkninger%2F2009%2FAlvorlige%20leverbivirkninger%20av%20fortodol.aspx>.

27. Statens legemiddelverk. *Kosttilskuddet Fortodol kobles til dødelige leverbivirkninger*. 25.03.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80684.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80684.aspx).
28. Health Canada. *Green Tea Extracts*. 2009 [cited; Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/mono\\_greentea-thevert-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/mono_greentea-thevert-eng.php).
29. Mazzanti, G., 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.
30. McEvoy, G.K., *American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information: Levetiracetam*. 2009: Pharmaceutical press.
31. Aronson, J.K., *Meyler's side effects of psychiatric drugs*, ed. J.K. Aronson. 2009. 680.
32. Briggs, G.G., et al., *A reference guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. 2005.
33. Willaschek, C., E. Wolter, and R. Buchhorn, *Tramadol withdrawal in a neonate after long-term analgesic treatment of the mother*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(4): p. 429-30.
34. Allegaert, K., K.F. Ilett, and G. Koren, *Tramadol withdrawal in a neonate: only one of the clinical presentations to be anticipated*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(6): p. 643-4; author reply 645.
35. Spiller, H.A., R. Bratcher, and J.R. Griffith, *Pregabalin overdose with benign outcome*. Clin Toxicol (Phila), 2008. **46**(9): p. 917.
36. Braga, A.J. and K. Chidley, *Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin*. Anaesthesia, 2007. **62**(5): p. 524-7.
37. Laboratoriemedisinsk klinikk. *Brukerhåndbok Klinisk farmakologi*. 2010 [cited; Available from: [http://www.helse-midt.no/ftp/stolav/labhandboker/Klinisk\\_farmakologi/analyser\\_farma.html](http://www.helse-midt.no/ftp/stolav/labhandboker/Klinisk_farmakologi/analyser_farma.html).
38. Spigset O. *Drug Information Database (DRUID)*. 2009, 25.03.2009 [cited; Available from: <http://www.interaksjoner.no/>
39. Eiermann B. *Janusinfo - Swedish Finnish Interaction X-referencing*. 2009, 28.01.2009 [cited; Available from: [http://drugdb.janusinfo.se/sfinx/interactions/index\\_menus.jsp](http://drugdb.janusinfo.se/sfinx/interactions/index_menus.jsp)
40. Baxter K, *Stockley's Drug Interactions*. 2009: London: Pharmaceutical Press, electronic version.
41. Statens legemiddelverk. *Dekstropropoksyfen trekkes fra markedet*. 2009 26.06.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80805.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80805.aspx).
42. Statens legemiddelverk. *Aporex (dekstropropoksyfen + paracetamol) avregistreres*. 2010 10.02.2010 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_82273.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82273.aspx).
43. Statens legemiddelverk. *Fare for hjerterytmeforstyrrelser: Metadon kan gi QT-forlengelse*. 04.07.2005 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_16076.aspx?filterBy=CopyToMedECS](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16076.aspx?filterBy=CopyToMedECS).
44. Statens legemiddelverk. *Metformin og melkesyreforgiftning*. 13.07.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80844.aspx?filterBy=CopyToMedECS](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80844.aspx?filterBy=CopyToMedECS).
45. Shabajee, N., et al., *Omeprazole and refractory hypomagnesaemia*. BMJ, 2008. **337**: p. a425.
46. Epstein, M., S. McGrath, and F. Law, *Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism*. N Engl J Med, 2006. **355**(17): p. 1834-6.
47. Kuipers, M.T., H.D. Thang, and A.B. Arntzenius, *Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors--a review*. Neth J Med, 2009. **67**(5): p. 169-72.
48. Cundy, T. and A. Dissanayake, *Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors*. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. **69**(2): p. 338-41.

49. Anon, *Thrombocytopenia and first report of neutropenia in an elderly patient: case report*. Reactions, 2006. **1089**: p. 17.
50. Aronson, J.K., *Meyler's Side Effects of Drugs*. 15th ed. 2006. 2615.
51. Klasco, R.K. *Omeprazole (Drug Evaluation)*. DRUGDEX® System 21.10.2009 [cited; Available from: <http://www.thomsonhc.com>].
52. Norsk elektronisk legehåndbok. 28.01.2010 [cited; Available from: <http://www.legehandboka.no>].
53. Emberger, M., A.M. Lechner, and B. Zelger, *Stevens-Johnson syndrome associated with Malarone antimalarial prophylaxis*. Clin Infect Dis, 2003. **37**(1): p. e5-7.
54. Aronson, J.K., *Meyler's Side Effects of Drugs*. 15th ed. 2006. 29-31, 3576-8.
55. Helldén, A., Bergmann, U., et al., *Risk för CNS-biverkningar av aciclovir och valaciklovir*. Läkartidningen 2007. **104**(24-25): p. 1916-20.
56. Munk, P.S., P. von Brandis, and A.I. Larsen, *Reversible fetal renal failure after maternal treatment with Candesartan: a case report*. Reprod Toxicol. **29**(3): p. 381-2.
57. Borthen, C., et al., *Warnings against candesartan in pregnancy are not implemented in physicians' practice*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. **146**(2): p. 235.
58. Haaland, K., *Angiotensin II receptor antagonists against migraine in pregnancy: fatal outcome*. J Headache Pain. **11**(2): p. 167-9.
59. Myhr, K., *Noscapin og warfarin - en potensielt farlig interaksjon*. Tidsskrift for den norske legeforening, 2009. **129**(6): p. 540.
60. Ohlsson, S., et al., *Noscapine may increase the effect of warfarin*. Br J Clin Pharmacol, 2008. **65**(2): p. 277-8.
61. Scordo, M.G., et al., *Warfarin-noscapine interaction: a series of four case reports*. Ann Pharmacother, 2008. **42**(3): p. 448-50.
62. Rosenborg, S., et al., *Clinically significant CYP inhibition by noscapine*. ECAPT, 2009.
63. Statens legemiddelverk. *Ny sikkerhetsvurdering av slankemidler som inneholder sibutramin*. 21.12.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_81107.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81107.aspx)].
64. Statens legemiddelverk. *Midlertidig tilbaketrekking av slankemidlet sibutramin - produktet trukket fra markedet*. 26.01.2010 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_81170.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81170.aspx)].
65. Statens legemiddelverk. *Legemiddelverket advarer mot bruk av Melanotan*. 13.12.2007 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_65111.aspx?filterBy=CopyToMedECS](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_65111.aspx?filterBy=CopyToMedECS)].
66. Statens legemiddelverk. *Melanotan - farlig og ulovlig brunfarge*. 23.01.2009 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80434.aspx?filterBy=CopyToMedECS](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80434.aspx?filterBy=CopyToMedECS)].
67. Statens legemiddelverk. *Medisiner og barn - et satsingsområde i Europa*. 17.12.2008 [cited; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_80315.aspx?filterBy=CopyToMedECS](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80315.aspx?filterBy=CopyToMedECS)].