



Bivirkningsrapport 2011

Seksjon for legemiddelovervåking

Innhold

Innledning.....	4
Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2011.....	4
Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling.....	5
Bivirkningsforløp.....	7
Meldinger med dødelig utgang i 2011.....	7
Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe).....	8
Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe).....	9
Fordeling på melderkategori og helseregion.....	10
Vaksinebivirknader.....	12
Meldte bivirknader av HPV-vaksine.....	12
Meldte bivirknader av vaksine mot pandemisk influensa.....	12
Narkolepsi.....	12
Sansebivirknader.....	13
Legemidler under særlig overvåking i 2011.....	13
Bisfosfonater og alvorlige bivirkninger fra ben, hjerte og nyrer.....	13
Dronedaron – nytt legemiddel med ulike bivirkninger og viktige interaksjoner.....	14
Blodfortynnende midler – viktig å få informasjon om sikkerhet ved bruk.....	14
Biologiske legemidler på overvåkingslisten.....	15
Midler mot diabetes.....	16
Variabel immunsvikt med hypogammaglobulinemi - en mulig bivirkning av antiepileptika.....	17
Naturmidler (kosttilskudd) og naturlegemidler.....	17
Barn og bivirkninger.....	18
Bivirkninger hos barn gjennom ti år.....	18
Atomoksetin og hjerte- og karbivirkninger.....	18
Endringer i anbefalinger om bruk av benzokain ved tannfrembrudd hos barn.....	19
Acetylcystein skal ikke brukes som slimløsende hos barn under to år.....	19
Barn med forbigående betydelig redusert puls etter inntak av betametason.....	19
For lav kroppstemperatur hos barn behandlet med ibuprofen.....	20
Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2011.....	20
Ny kunnskap om frekvens eller alvorlighetsgrad.....	20
Roflumilast – flere meldinger på nytt KOLS-middel.....	20
Cellegift og blodbivirkninger.....	21

Tidligere ukjente bivirkninger og interaksjoner	21
Memantin og endret mental status	21
Ivabradin og mareritt	22
Klopidogrel og depresjon	22
For lavt magnesiumnivå i blod ved bruk av protonpumpehemmere	22
Risiko for benbrudd ved bruk av protonpumpehemmere	22
Bivirkninger i tannlegepraksis	23
Hukommelsestap som følge av interaksjon mellom lerkandipin og simvastatin.....	23
Oppdatering av preparatomtalen for legemidler til hormonell substitusjonsbehandling.....	23
Tradisjonelle antipsykotika og økt risiko for dødelighet hos eldre med demens	24
Citalopram, escitalopram og hjertebivirkninger	24
Tilfeller å lære av	24
Blodproppdannelse på kunstige hjerteklaffer.....	24
Ikatibant ved ACE-hemmerutløst hevelse i ansikt og hals	25
Kombinasjon av opioider – økt risiko for bivirkninger	25
Legemiddelutløste muskelbivirkninger	25
Meflokin og psykiatriske bivirkninger	26
Graviditet og fertilitet.....	27
Trygg mammamedisin.....	27
Thalidomid og lenalidomid.....	27
Graviditetsforebyggende program.....	27
Utleveringsbestemmelser for acitretin til fertile kvinner	28
Legemidler mot depresjon under graviditet	28
Bruk av smertestillende under graviditet.....	28
Oppsummering.....	29
Kontaktpersoner.....	29
Referanser	30

Innledning

I 2011 ble det mottatt færre bivirkningsmeldinger enn de foregående to årene, men flere enn årene før dette. Totalt 2494 bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelprodusenter vitner om et stadig velfungerende spontanrapporteringsystem i Norge. Det høye bivirkningsantallet i 2009 og 2010 hadde hovedsakelig sin bakgrunn i meldinger knyttet til pandemivaksinen: I 2011 sank disse meldingene til 3,9 % (fra 12 % i 2010 og 27 % i 2009). Det var forventet at bivirkningsantallet ville synke etter disse to spesielle årene. Som i 2010, bidrar bivirkningsmeldinger fra pasienter til at antallet meldinger er høyt. Nær 6,5 % av meldingene er mottatt direkte fra pasienter. Det er en økning i andelen meldinger fra leger på i underkant av 6 %, mens andelen fra de øvrige meldergruppene, farmasøyter og annet helsepersonell, er noe nedadgående. 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, og vil på sikt bidra til sikrere og riktigere legemiddelbruk. Meldeordningen for pasienter ble startet 1. mars 2010 som et supplement til bivirkningsmeldinger fra helsepersonell. Det er hittil mottatt cirka 400 pasientmeldinger. Over noe lenger tid, vil man gjennom disse meldingene kunne fange opp signaler om andre typer legemiddelrelaterte problemer enn gjennom meldinger fra helsepersonell. Fra 2012 skal pasienter i hele Europa få mulighet til å melde bivirkninger, og Norge vil dele sine erfaringer i det europeiske samarbeidet.

Bivirkningsrapporten for 2011 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem bivirkningssentrene. De fire regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS, er bivirkningssentre i sine helseregioner, og Folkehelseinstituttets avdeling for vaksiner fungerer som nasjonalt senter for vaksinebivirkninger.

Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2011

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 2008 hatt en landsdekkende funksjon ved å registrere bivirkninger av vaksiner i den nasjonale bivirkningsdatabasen. Bortsett fra ved pandemivaksinene, gir Folkehelseinstituttet også individuell veiledning og tilbakemelding på meldinger vedrørende vaksiner. Fra våren 2010 har man også mottatt elektroniske bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter og pårørende. Disse meldingene saksbehandles nå av Legemiddelverket, men det gis ikke individuell tilbakemelding til pasienter som melder bivirkninger.

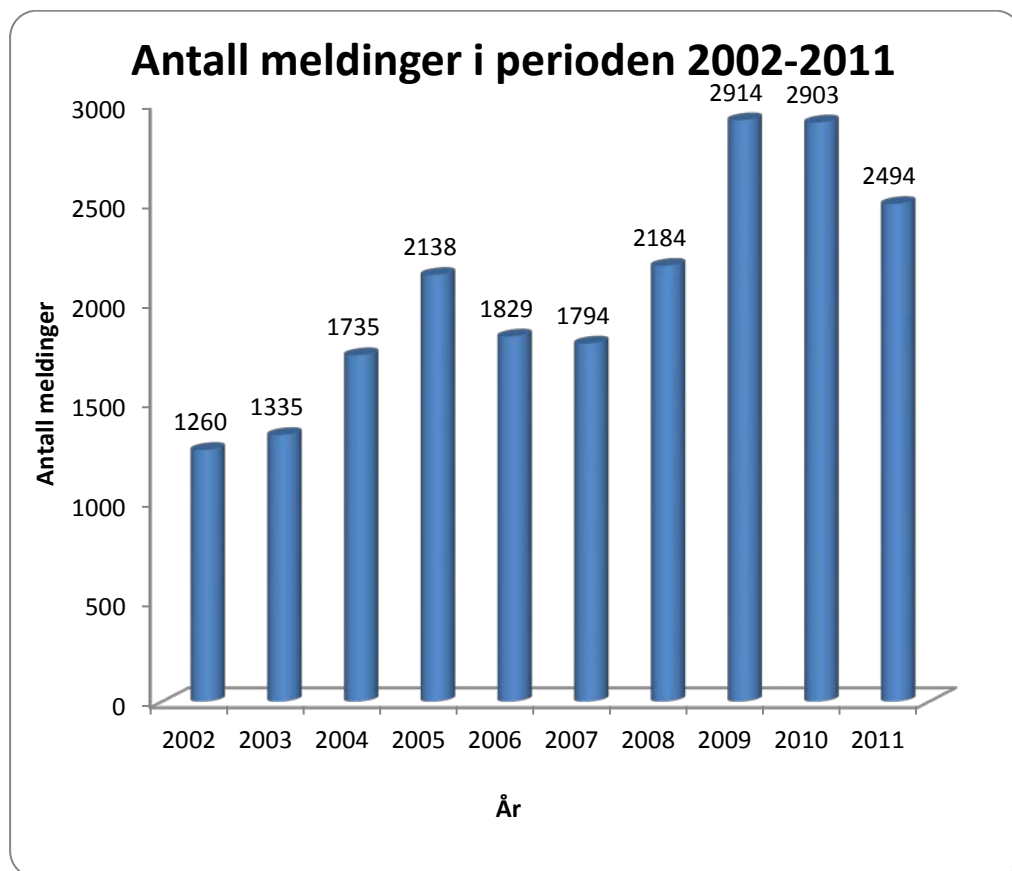
Den nasjonale bivirkningsdatabasen inneholder også meldinger om alvorlige bivirkninger som helsepersonell i Norge har meldt direkte til legemiddelprodusentene. Bivirkningsdatabasen er lokalisert ved Legemiddelverket, som har det overordnede ansvaret for legemiddelovervåkingen i Norge. Herfra viderefremmes 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 2494 bivirkningsmeldinger i 2011, en nedgang på 14 % fra 2010 (Figur 1). Det høye antallet meldinger de to foregående årene har hovedsakelig sin bakgrunn i et stort antall meldinger knyttet til pandemivaksinen. Fortsatt bidrar bivirkninger av pandemivaksinene noe (3,9 %), mens andre vaksinemeldinger stadig utgjør en stor andel (22 %).



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2002-2011

Fordelingen mellom alvorlige (Ramme 1), inkludert dødelige, og lite alvorlige meldinger de siste ti årene er vist i Tabell 1. Leger og tannleger har meldeplikt for uventede og visse alvorlige bivirkninger. Dette gjenspeiles i at godt over halvparten (57 %) av meldingene er alvorlige. Når det gjelder bivirkninger av ulike vaksiner (totalt 646 meldinger), er kun 23 % alvorlige. Nær 5,8 % av de meldte bivirkningstilfellene i 2011 hadde dødelig utgang.

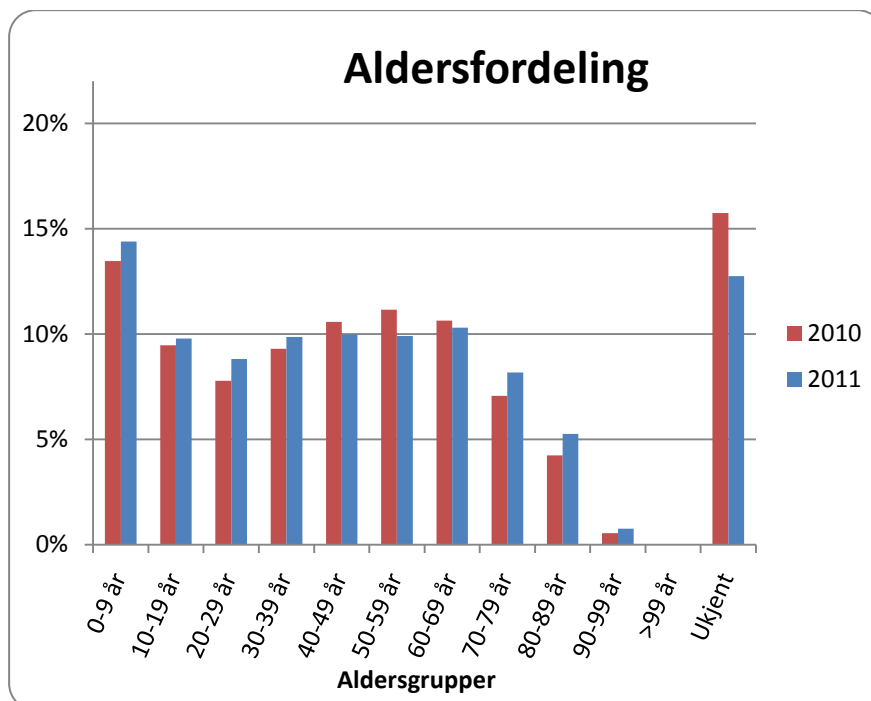
Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

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 2002-2011

	Antall meldinger		%	
	Totalt	Med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige	Lite alvorlige
2011	2494	144	57	43
2010	2903	127	51	49
2009	2914	127	46	54
2008	2184	123	46	54
2007	1794	113	61	39
2006	1829	136	56	44
2005	2138	134	53	47
2004	1735	134	56	44
2003	1335	123	64	36
2002	1260	129	63	37

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler til en viss grad legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. I de yngre aldersgruppene er legemiddelforbruket i stor grad knyttet til vaksiner. Det meldes flest bivirkninger i aldersgruppen 0-9 år, noe som har sammenheng med en velfungerende rapportering av bivirkninger i barnevaksinasjonsprogrammet. Utenom barnegruppen, er det i aldersgruppen 60-69 år det meldes flest bivirkningstilfeller, tett fulgt av gruppene fra 30-59 år og 10-19 år. Det er en relativt høy andel meldinger med ukjent alder, noe som reduserer kvaliteten av meldingene. Kjønnfordelingen er relativt stabil fra år til år, i 2011 var den 60 % kvinner og 38,5 % menn (1,5 % ukjent).



Figur 2: Aldersfordeling blant pasientene

Bivirkningsforløp

Bivirkningenes forløp er vist i Tabell 2. Bivirkninger meldes ofte på et tidlig tidspunkt, før det endelige utfallet er kjent. Likevel var majoriteten av pasientene (58 %) fullstendig restituert eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

Tabell 2: Forløp/sluttresultat av hver bivirkning

	2011		2010	
	Antall	%	Antall	%
Restituert	2916	43	3612	44
I bedring	995	15	1379	17
Restituert med ettervirkning	94	1	138	2
Dødelig utgang	286	4	204	2
Ikke restituert ved meldetidspunkt	950	14	991	12
Ukjent	1591	23	1917	23
Sum	6832*	100	8241*	100

* Antall bivirkningsdiagnoser. En bivirkningsmelding kan inneholde flere diagnoser.

Meldinger med dødelig utgang i 2011

Det ble mottatt 144 meldinger med dødelig utgang i 2011 (Tabell 1). Andelen dødelige tilfeller er under 5,8 %, som er på samme nivå som 2008, men noe høyere enn de foregående to årene. I motsetning til tidligere år er det nå kreftmidler og midler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L) som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (31 %). Deretter følger legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) med 25 %. Den tidligere største gruppen, antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B), er nå tredje størst (23 %). Her er det dødsfall knyttet til behandling med det viktige, blodfortynnende legemidlet warfarin som står for hoveddelen.

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Antiinfektiva, inkludert vaksiner (ATC-gruppe J) utgjorde også i 2011 den helt klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (Tabell 3), selv om andelen er redusert i forhold til foregående år. 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 og legemidler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L), følger deretter som de hyppigst mistenkte legemiddelgruppene. Det er også i kreftbehandling (ATC-gruppene H og L) at vi finner den høyeste andelen alvorlige bivirkninger (80 og 81 %), samt ved legemidler med virkning på blod og bloddannende organer (ATC-gruppe B, 80 %). Den laveste andelen alvorlige bivirkninger (30 %) finnes i ATC-gruppe J, antiinfektiva.

Tabell 3: Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper

ATC-gruppe	2011		2010	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	773	31	1046	36
N – Nervesystemet	449	18	508	17
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	352	14	407	14
G – Urogenitalsystem og kjønnshormoner	296	12	204	7
C – Hjerte og kretsløp	196	8	233	8
B – Blod og bloddannende organer	164	7	138	5
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	150	6	135	5
M – Muskler og skjelett	121	5	142	5
R – Respirasjonsorganer	97	4	86	3
D – Dermatologiske midler	80	3	58	2
V – Varia	78	3	94	3
H – Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønnshormoner og insulin	65	3	48	2
S – Sanseorganer	52	2	50	2
Naturmidler og diverse annet	30	1	38	1
P – Antiparasittære midler, insekticider og insektmidler	9	0,5	13	0,5
Sum	2912*		3200*	

*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 vaksinerings (40 % av tilfellene). 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 variasjoner i meldingsgrunnlaget, er de åtte organklassene der det rapporteres flest bivirkninger stabile.

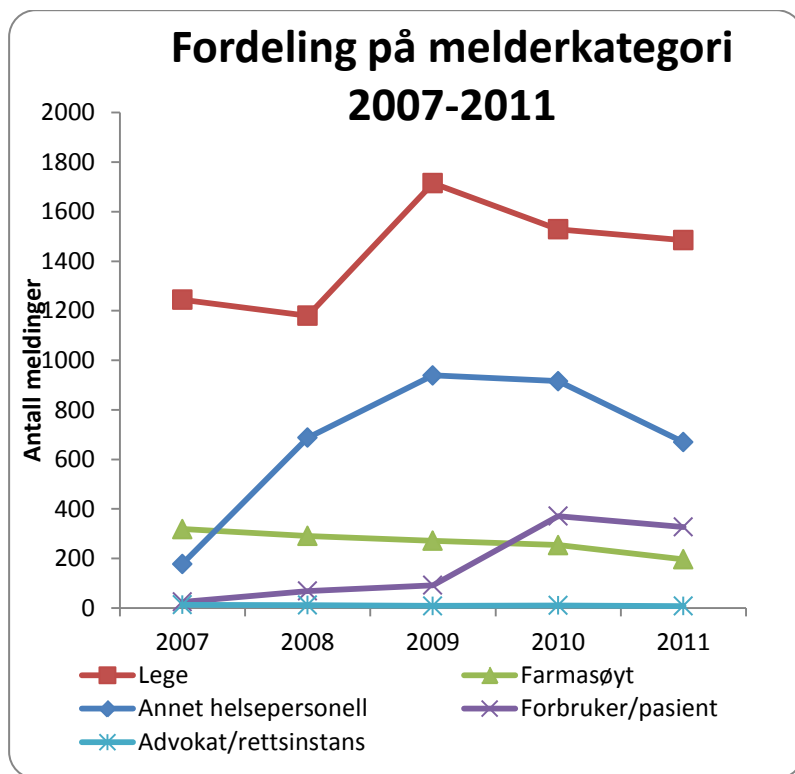
Tabell 4: Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer

Organsystem	2011		2010	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	1474	22	1760	21
Nevrologiske sykdommer	993	15	1350	16
Mage-tarmsykdommer	700	10	914	11
Hud- og underhudssykdommer	653	10	809	10
Psykiatriske lidelser	475	7	560	7
Sykdommer i luftveiene	321	5	416	5
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	299	4	499	6
Undersøkelser	262	4	261	3
Skader og forgiftninger	215	3	156	2
Infeksjoner og parasittære sykdommer	207	3	168	2
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	166	2	109	1
Hjertesykdommer	160	2	161	2
Karsykdommer	159	2	178	2
Øyesykdommer	116	2	152	2
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	109	2	159	2
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	108	2	100	1
Forstyrrelser i immunsystemet	107	2	87	1
Sykdommer i nyre og urinveier	69	1	96	1
Godartede og ondartede svulster	57	1	50	1
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	56	1	87	1
Sykdommer i lever og galleveier	44	1	50	1
Sykdommer i øre og labyrint	42	1	37	0
Kirurgiske og medisinske metoder	13	0	19	0
Endokrine sykdommer	12	0	15	0
Sosiale forhold	9	0	10	0
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	6	0	38	0
Sum	6832*		8241*	

*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 også en svak nedgang i antallet meldinger fra pasienter. *Andelen* meldinger fra leger går opp nær 6 % fra 2010 (Tabell 5). Dette er en trend i riktig retning, fordi leger har mulighet til å sende inn de mest komplette bivirkningsmeldingene.



Figur 3: Fordeling på melderkategori

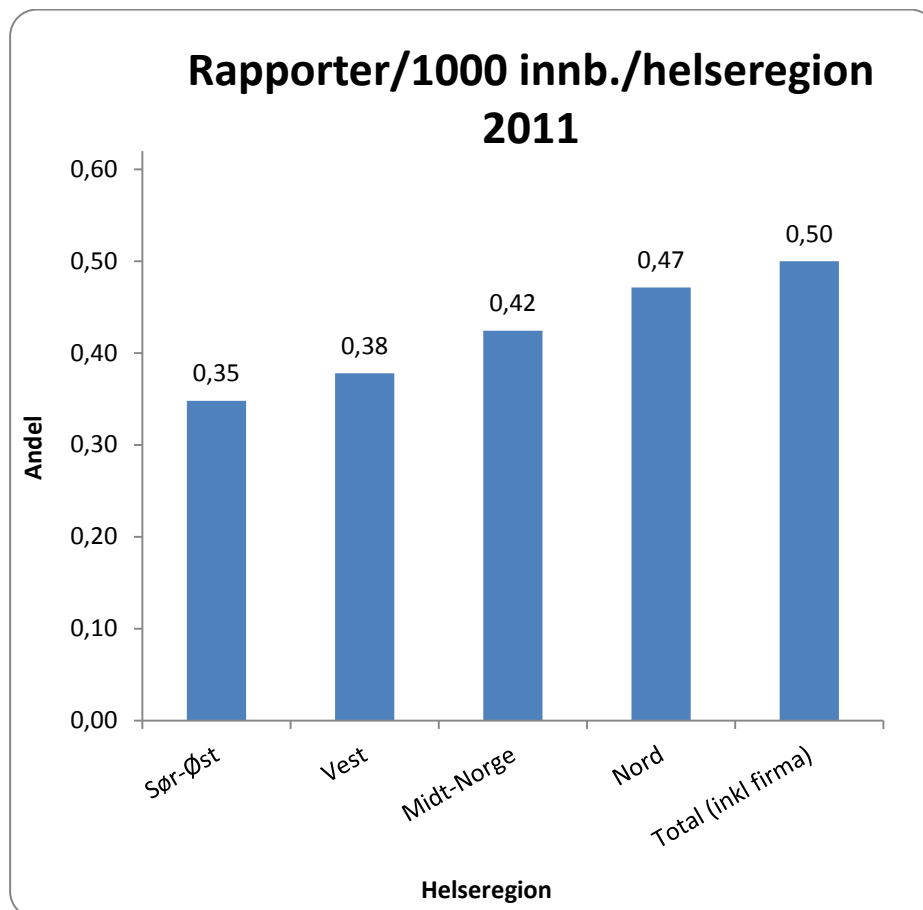
Et svakt fall i andel meldinger fra farmasøyter og en nedgang på nær 5 % fra annet helsepersonell er en utvikling Legemiddelverket og bivirkningssentrene er opptatt av å snu, fordi disse meldingene er viktige i arbeidet for tryggere legemiddelbruk. Likevel er en nedgang i gruppen "annet helsepersonell", som inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre med flere, forventet fordi disse har meldt mange hendelser knyttet til pandemivaksinen i 2009 og 2010. 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
2011	55,3	7,3	24,9	12,2*	0,3
2010	49,6	8,2	29,7	12,0*	0,4

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

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i Figur 4. Rapporteringsfrekvensen er over 0,35 meldinger per 1000 innbyggere i alle helseregioner. Et velfungerende spontanrapporteringssystem bør ha en meldefrekvens på minst 0,3 – 0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år, og det er gledelig å se at alle helseregionene i 2011 ligger innenfor dette området. Det er imidlertid en nedgang fra året før, en utvikling det er ønskelig å snu. Landsgjennomsnittet (som inkluderer meldinger fra legemiddelprodusentene) var i 2011 0,50 per 1000 innbyggere mot 0,59 året før. Dette vitner om et spontanrapporteringssystem som fungerer godt, men som stadig krever innsats for å holde meldefrekvensen høy og stabil. Årene 2009 og 2010 må nok oppfattes som unntaksår, på grunn av høy meldefrekvens under pandemivaksinering. Videre er det viktig å stimulere til bivirkningsrapportering særlig i de helseregionene der meldefrekvensen er lavest, og fortsatt informere om hvilke bivirkningsmeldinger som er viktigst og hvilken nytteverdi meldingene har [1]. Erfaring tilsier at kontinuerlig fokus på bivirkninger og bivirkningsrapportering blant helsepersonell, både lokalt og nasjonalt, er nødvendig for å opprettholde en høy meldefrekvens.



Figur 4: Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene.

Vaksinebiverknader

Meldte biverknader av HPV-vaksine

Vaksine mot humant papillomavirus (HPV) blei innført i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter på 7. klassetrinn frå og med skuleåret 2009/2010. I Noreg blir HPV-vaksinen Gardasil brukt. Det første året etter innføringa oppfordra Folkehelseinstituttet helsepersonell til å melde alle mistenkte biverknader etter HPV-vaksinasjon, uansett alvorlegheitsgrad. Ei slik utvida biverknadsovervaking er vanleg når nye vaksinar blir innført i barnevaksinasjonsprogrammet. Den utvida overvakinga av HPV-vaksinen ble avslutta i september 2010 [2].

Sidan innføringa av HPV-vaksinen i barnevaksinasjonsprogrammet hausten 2009 og fram til utgangen av 2011 er det gitt totalt 165 408 dosar HPV-vaksine til 67 770 jenter. I same er periode det meldt inn totalt 316 mistenkte biverknader i samband med HPV-vaksinasjon. Av desse klassifiserast 19 (6 %) som alvorlege [3].

Dei vanlegaste biverknadane etter HPV-vaksinasjon er hevelse og ømheit i armen der vaksinen er sett, feber, hovudverk, kvalme, oppkast, diaré og magesmerter. Allergiske reaksjonar på vaksinen førekjem i sjeldne tilfelle. Det er ikkje uvanleg å svime av eller nesten svime av, med eller utan krampar og pustebesvær (hyperventilering), og det kan skuldast smerter eller ubehag ved vaksinerings eller omstenda rundt vaksinerings situasjonen.

Dei 19 mistenkte biverknadane som er klassifisert som alvorlege, er for det meste tilfelle der jentene er lagt inn på sjukehus på grunn av sine reaksjonar (svime av, krampar eller allergi). I dei alvorlege tilfella er pasientane no i all hovudsak heilt friske eller i betring [4].

Meldte biverknader så langt er som forventa, og gir ingen grunn til å endre på gjeldande anbefalingar om bruk av vaksinen.

Meldte biverknader av vaksine mot pandemisk influensa

Narkolepsi

I etterkant av pandemien med influensaviruset A (H1N1) sesongen 2009/2010 har det frå fleire land (mellom anna Noreg, Sverige og Finland) vore rapportert ein auka hyppigheit av narkolepsi hos vaksinerte barn og ungdomar i alderen 4-19 år. I desse landa er vaksinen Pandemrix brukt, som inneheld ein spesiell adjuvans.

Per begynnelsen av mars 2012 er det meldt om 39 tilfelle av narkolepsi hos vaksinerte barn etter vaksinasjon med pandemivaksinen Pandemrix. Det var om lag 470 000 barn som blei vaksinert [5].

Myndighetene i mange land gjer studiar for å betre forstå den observerte assosiasjonen mellom pandemivaksinen Pandemrix og seinare debut av narkolepsi. Noreg deltek i ein stor europeisk studie i regi av European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Fleire resultat er forventa våren og hausten 2012.

Som eit ledd i oppfølginga av influensapandemien er Folkehelseinstituttet i gang med å kople data frå ulike nasjonale helseregister. Hensikta med dette er å undersøke korleis gjennomgått influensasjukdom, vaksinasjon eller bruk av legemiddel mot influensa påverkar risikoen for å utvikle

nevrologiske sjukdomar som til dømes narkolepsi, autismespekterforstyrningar og autoimmune sjukdomar [6].

Sansebiverknader

I løpet av 2011 har ein motteke biverknadsmeldingar knytt til redusert, endra eller tapt smaksans, luktesans, syn og hørsel etter vaksinerings med pandemivaksinen. Dei fleste meldingane gjeld luktesans (14 meldingar) og smaksans (13 meldingar). Det er meldt om tre tilfelle av hørselstap eller endra hørsel og tre tilfelle av endra eller redusert syn.

Biverknadsmeldingar knytt til luktesans gjeld i hovudsak tilfelle av tap av luktesans (9 meldingar) eller redusert luktesans (4 meldingar). Det er motteke ei melding om endra luktesans. I ti av desse meldingane var den vaksinererte ikkje i betring ved rapporteringstidspunktet. Det er meldt om eitt tilfelle av tapt av luktesans der pasienten er i betring. Resten av meldingane har hittil ukjent utfall. Sidan 2009 er det totalt motteke 29 meldingar om endra, redusert eller tapt luktesans. I 20 av desse tilfella var dei vaksinererte ikkje i betring ved rapporteringstidspunktet.

Biverknadsmeldingane knytt til smaksans gjeld i hovudsak tilfelle der dei vaksinererte har mista smakssansen (8 meldingar) eller smakssansen er redusert (4 meldingar). Det er motteke ei melding om endra smaksans. I fleire av desse tilfella var dei vaksinererte ikkje i betring (8 meldingar) ved rapporteringstidspunktet. I dei andre meldingane er utfallet ikkje kjent. Sidan 2009 er det motteke totalt 89 meldingar om redusert, endra eller tapt smaksans. I 35 av desse tilfella var dei vaksinererte ikkje i betring ved rapporteringstidspunktet.

Legemiddelverket informerte i august 2011 om at pandemivaksinen kan ha påverka smak- og luktesans. Det er ikkje sett på om det kan være andre årsaker til biverknadene. I de tilfella der dei vaksinererte ikkje er i betring er det førebels for tidleg å seie om smaks- og luktesans er permanent endra [7].

I dei tre tilfella av hørselstap eller endra hørsel var ikkje pasientane i betring ved rapporteringstidspunktet. I meldingane som gjeld endra eller redusert syn, er ein av pasientane heilt frisk, mens i dei to andre meldingane er det ikkje kjent om pasientane er i betring.

Legemidler under særlig overvåking i 2011

Bisfosfonater og alvorlige bivirkninger fra ben, hjerte og nyrer

I 2011 kom det inn 25 bivirkningsmeldinger som omhandlet bisfosfonater (legemidler som brukes i behandling av benskjørhet og kreft). En europeisk gjennomgang av tilgjengelige data har antydnet en sammenheng mellom bruk av bisfosfonater og tretthetsbrudd (stressfrakturer). I Norge er det meldt ett tilfelle av tretthetsbrudd ved bruk av alendronsyre i 2011.

Benvevsdød (osteonekrose) i kjeven er spesielt assosiert med høydoserte, injiserte bisfosfonater i kreftbehandling [8]. Forekomsten er lavere ved bruk av bisfosfonattabletter, men i 2011 er ukentlig bruk av 70 mg alendronsyre mot benskjørhet (osteoporose) mistenkt årsak i seks av åtte bivirkningsmeldinger på benvevsdød. De siste to pasientene var behandlet for kreft med zoledronsyre, der den ene pasienten fikk påfølgende tablettbehandling mot benskjørhet før benvevsdød ble påvist.

Zoledronsyre (Aclasta, Zometa) er under særlig overvåking med tanke på hjertebivirkninger etter at HORIZON-studien (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) viste økt risiko for hjerterytmier. I Norge er det meldt én hendelse der pasienten opplevde hjertebivirkninger (atrieflimmer og bradykardi) etter første infusjon. En annen pasient fikk lavt blodtrykk etter tredje infusjon av zoledronsyre. Hjertepåvirkning er meldt ved ytterligere to tilfeller, men da med et mer komplisert bivirkningsspekter, som blant annet inkluderte nyrepåvirkning. Det er totalt meldt tre tilfeller av nyresvikt relatert til bruk av bisfosfonater i 2011. Bivirkninger relatert til ben, hjerte og nyrer er nevnt i preparatomtalene og medfører ikke endringer i sikkerhetsinformasjon, men slike meldinger er allikevel av interesse på grunn av deres alvorlighet.

Dronedaron – nytt legemiddel med ulike bivirkninger og viktige interaksjoner

Det har vært mye oppmerksomhet rundt sikkerheten til dronedaron (Multaq) etter at dette antiarytmiske midlet kom på markedet. I 2010 ble det i Norge sendt inn seks meldinger med totalt 17 ulike bivirkninger av dronedaron. I 2011 steg dette til 14 meldinger med til sammen 33 ulike bivirkninger, blant annet lunge-, lever- og hjertebivirkninger (arytmier, hjertesvikt) og forstyrrelser i skjoldbruskkjertelen.

To meldinger gjaldt pasienter som fikk hjerneblødning etter å ha brukt dronedaron samtidig med warfarin (Marevan), og det mistenkes at en interaksjon mellom disse to preparatene kan ha medført for kraftig blodfortynnende effekt.

Dronedaron er strukturelt beslektet med amiodaron, som er en kjent hemmer av leverenzymet CYP 2C9. Amiodaron øker konsentrasjonen av warfarin ved å hemme CYP 2C9, med økt blødningsrisiko som følge. Det kan derfor ikke utelukkes at det også er en interaksjon mellom dronedaron og warfarin [9].

Blodfortynnende midler – viktig å få informasjon om sikkerhet ved bruk

Det er de senere årene kommet flere nye blodfortynnende preparater på markedet i tillegg til velkjente warfarin (Marevan). Av de nye legemidlene er det dabigatran (Pradaxa) som hittil har vært mest i fokus, men også rivaroksaban (Xarelto) har fått godkjent bruksområde som blodfortynnende for å forebygge blodpropp ved atrieflimmer. Flere andre preparater vil etter hvert komme på markedet.

Warfarin krever regelmessig måling av blodfortynningsgraden (INR), mens de nye legemidlene ikke krever slike målinger. Dosen av de nye legemidlene må i stedet tilpasses den enkelte pasient ut fra alder, nyrefunksjon, blødningsrisiko og sykdomstilstand.

All blodfortynnende behandling medfører risiko for blødninger, og det ble i 2011 meldt tilfeller av blødninger i mage- og tarmsystemet og hjerneblødninger med de nye legemidlene. Videre ble det meldt om blant annet nyresvikt og medisineringsfeil, blodpropp i lungene og i hovedpulsåren. Blodpropp kan skyldes utilstrekkelig virkning eller at pasienten ikke har tatt medisinen riktig. De samme forsiktighetsreglene gjelder for alle blodfortynnende legemidler; blant annet er det viktig å unngå unødvendig bruk av andre legemidler som gir økt blødningsrisiko, slik som ikke-steroid betennelsesdempende legemidler (NSAIDs).

De nye blodfortynnende legemidlene er oppført på overvåkingslisten og det oppfordres spesielt til å melde hendelser der det mistenkes at behandlingen har gitt blødninger eller terapivikt, samt andre bivirkninger som ikke er beskrevet i preparatomtalen.

Biologiske legemidler på overvåkingslisten

En rekke biologiske legemidler mot kreft og som påvirker immunsystemet (antineoplastiske og immunmodulerende midler) er oppført på overvåkingslisten for å samle inn mer informasjon om hjerte- og karbivirkninger, hjernesykdommen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), nyoppstått kreftsykdom og aktivering av immunologiske sykdommer (se liste i Tabell 6) [10].

Totalt er det i 2011 mottatt 190 meldinger der ett eller flere av legemidlene i denne gruppen er mistenkt årsak; 136 (72 %) av meldingene klassifiseres som alvorlige. Bivirkningene som meldes dekker et bredt spekter og flertallet er ikke knyttet til fokusområdene på overvåkingslisten.

Tabell 6: Antineoplastiske og immunmodulerende legemidler på overvåkingslisten (enkelte meldinger inneholder flere av legemidlene på listen og har flere bivirkningsdiagnoser)

ATC-kode	Virkestoff	Antall meldinger	Alvorlige	Hjerte- og kar	Kreft	Aktivering av Immun-sykdommer	PML
L01XC02	Ritiximab	17	12	3	1		
L01XC04	Alemtuzumab	0	0				
L01XC10	Ofatumumab	0	0				
L04AA23	Natalizumab	7	6		2	1	
L04AA24	Abatacept	5	4	1			
L04AA26	Belimumab	0	0				
L04AA27	Fingolimod	2	2	1			
L04AA28	Belatacept	0	0				
L04AB01	Etanercept	28	21		7	4	
L04AB02	Infliximab	70	57	15	8	2	
L04AB04	Adalimumab	22	17		5	2	
L04AB05	Certolizumab pegol	10	6	4			
L04AB06	Golimumab	22	8		1	1	
L04AC03	Akinara	2	1		1		
L04AC05	Ustekinumab	1	1				
L04AC07	Tocilizumab	13	10	1	1		
L04AC08	Canakinumab	0	0				
R03DX05	Omalizumab	1	1				

Hjerte- og karbivirkninger er rapportert i 25 meldinger, av disse er åtte trolig knyttet til hypersensitivetsreaksjoner. Blant de resterende 17 er det meldt om hjerteinfarkt (7 meldinger), hjertebank (5 meldinger), ujevn hjerterytme (2 meldinger), flushing, (2 meldinger), hjertemuskelsykdom (kardiomyopati), hjertestans, langsom hjerterytme, blodpropp og blødninger i vev (hematom).

De syv meldingene om hjerteinfarkt omhandler fem menn og to kvinner i alderen 46 til 69 år. Alle hadde økt risiko for hjerteinfarkt på grunn av sykdommen som ble behandlet eller risikofaktorer som

røyking, overvekt, høyt kolesterol, diabetes og høyt blodtrykk. Det kan imidlertid ikke utelukkes at de mistenkte legemidlene har vært en medvirkende årsak til at pasientene fikk hjerteinfarkt.

Det er mottatt 21 meldinger om ulike kreftsykdommer der ett eller flere av legemidlene i Tabell 6 er mistenkt årsak. De hyppigst meldte kreftformene var brystkreft og hudkreft (begge 3 meldinger) eller prostatakreft (2 meldinger). Brystkreft, hudkreft og prostatakreft er blant de vanligste kreftformene i Norge [11] og meldingene gir derfor ikke grunnlag for å mistenke en sterkere årsakssammenheng enn for de krefttypene der det kun er meldt enkeltilfeller.

Det er ikke mottatt noen meldinger om tilfeller av PML i 2011, men det er kommet 9 meldinger der ett eller flere av legemidlene i Tabell 6 mistenkes for å ha en rolle i aktivering av immunologiske sykdommer. Sarkoidose, immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), demyelinisering, multippel sklerose, myastenia gravis, Guillain-Barré syndrom og to tilfeller av uspesifiserte nevrologiske sykdommer er rapportert.

Årsakssammenheng er vanskelig å fastslå i slike komplekse sykdomsbilder, men det er likevel viktig at denne type bivirkninger meldes. På sikt vil disse bivirkningsmeldingene bidra til bedre kunnskap om bivirkninger, uønskede reaksjoner og behandlingseffekter.

Midler mot diabetes

Flere av de nyere legemidlene mot diabetes er under særlig overvåkning, hovedsakelig for å få bedre informasjon om uventede kliniske effekter (særlig hos pasienter over 75 år) og om hjerte- og karbivirkninger. Det er i 2011 mottatt totalt 37 bivirkningsmeldinger for legemidler mot diabetes (ATC-gruppe A10B), hvorav 23 er alvorlige. Som tidligere år er det flere meldinger (10 alvorlige, hvorav 8 dødelige) på metforminassosiert melkesyreforgiftning (laktacidose).

Hudreaksjoner forbundet med diabeteslegemidler av typen gliptiner, er spesielt nevnt på overvåkningslisten. I en melding beskrives en pasient som fikk utslett på armene etter bruk av vildagliptin samt etter påfølgende bruk av saksagliptin. Etter en pause fra saksagliptin, med bedring av utslettene, ble behandling med legemidlet startet igjen og medførte utvikling av et generelt utslett. Etter avsluttet behandling forsvant pasientens utslett helt. Dokumentasjonen er foreløpig sparsom og årsakssammenhengen mellom forekomsten av hudreaksjoner og bruk av gliptiner uklar. Fortsatt oppmerksomhet på hudreaksjoner er relevant.

Bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt) er spesielt nevnt på overvåkningslisten for eksenatid (Byetta) og liraglutid (Victoza). En melding omhandler en pasient som umiddelbart etter oppstart med eksenatid fikk ubehag i magen, luftplager og nedsatt matlyst. Om lag to uker senere fikk pasienten tiltagende magesmerter. Prøver og undersøkelser ga funn forenlig med akutt bukspyttkjertelbetennelse. Symptomene avtok i løpet av noen dager etter at eksenatidbehandling ble avsluttet. Årsakssammenhengen er vurdert som sannsynlig, og det er ønskelig at lignende tilfeller meldes.

EMAs vitenskapelige komité har gått gjennom tilgjengelige data og foretatt en vurdering av nytterisikoforholdet ved behandling med pioglitazon (Actos og Competact). Konklusjonen er at behandling med pioglitazon gir mulig økt risiko for blærekreft. Som et resultat kom det nye anbefalinger for behandling med pioglitazon i 2011. Til tross for en liten økning i risiko for blærekreft, er det pasienter som kan ha nytte av disse legemidlene. Det må imidlertid gjøres en grundig vurdering av hver enkelt

pasient ut fra kjente risikofaktorer (alder, røyking og eksponering for visse kjemikalier eller behandlinger) og andre behandlingsalternativer. Etter oppstart av behandling skal pasientene følges opp etter 3-6 måneder, og deretter jevnlig kontrolleres for å vurdere nytten av behandlingen. Pasienter som har hatt eller har blærekreft, eller som utredes for blod i urinen, skal ikke bruke pioglitazon. Preparatomtale og pakningsvedlegg er oppdatert med ny informasjon [12].

Variabel immunsvikt med hypogammaglobulinemi - en mulig bivirkning av antiepileptika

Det er observert variabel immunsvikt med hypogammaglobulinemi (Common Variable Immune Deficiency, CVID) hos pasienter som behandles med natriumkanalblokkerende antiepileptika (fenytoin, fosfenytoin, karbamazepin, lamotrigin, natriumvalproat og okskarbazepin) [13]. I enkelttilfeller er det sett at immunsvikten reverseres når behandlingen med antiepileptika avsluttes. Dette styrker mistanken om en sammenheng mellom legemiddelbehandlingen og CVID hos disse pasientene, mens forekomsten ved behandling med disse virkestoffene er ukjent og sannsynligvis svært lav. Det kan se ut til at legemidler er utløsende årsak hos 5-10 % av pasienter med CVID. Mekanismen er ukjent og tid fra oppstart av behandling til bivirkning er observert å være fra tre uker til tolv måneder.

På bakgrunn av dette og etter råd fra Bivirkningsnemda, ble legemidler som inneholder virkestoffene fenytoin, fosfenytoin, karbamazepin, lamotrigin, natriumvalproat og okskarbazepin tatt inn på overvåkingslisten i juli 2011 [13].

Naturmidler (kosttilskudd) og naturlegemidler

Det er mottatt 20 bivirkningsmeldinger vedrørende kosttilskudd i 2011, herav ni alvorlige. Ingen meldinger var knyttet til naturlegemidler eller plantebaserte legemidler. I bivirkningsmeldingene er kosttilskuddene angitt enten som mistenkt alene, i kombinasjon med hverandre eller i kombinasjon med legemidler. De hyppigst meldte bivirkningene var leverbivirkninger, allergiske reaksjoner og interaksjoner med warfarin (Marevan).

I de tre meldingene der det var mistanke om interaksjon med warfarin, fikk to av pasientene redusert blodfortynningsgrad (INR), mens i det tredje tilfellet opplevde pasienten blødning i nese og tannkjøtt. Generelt bør man unngå å kombinere warfarin med urtebaserte kosttilskudd, fordi effekten av warfarin lett kan påvirkes og føre til alvorlige bivirkninger.

Syv av meldingene gjaldt mistanke om leverbivirkninger. I to av meldingene ble kosttilskuddene brukt i forbindelse med slanking. Tre av meldingene gjaldt det ayurvediske produktet Golden Lady som ble brukt mot overgangsplager. Golden Lady er oppgitt å inneholde 14 ulike ingredienser, hvorav de fleste er urtebaserte. Mattilsynet fulgte opp denne saken spesielt, og den norske leverandøren trakk produktet midlertidig fra markedet.

En melding gjaldt sædcellemangel (azoospermi), nedsatt kjønnsdrift og impotens assosiert med et kosttilskudd med *Panax ginseng*, guarana og rosenrot (*Rhodiola rosea*). To måneder etter avsluttet behandling med kosttilskudd hadde pasienten igjen normalt nivå av sædceller. Bivirkninger som er knyttet til hormonlignende/østrogenlignende effekter er rapportert i tilknytning til innholdsstoffer i denne typen energiprodukter [14].

Mattilsynet har i 2011 gjennomført et nasjonalt tilsynsprosjekt med fokus på produktkategoriene potensmidler, slankeprodukter, energigivende midler og smertestillende midler, fordi disse utgjør størst risiko for forbrukere i form av ulovlige innholdsstoffer og uredelig markedsføring. I prosjektet bidro Tollvesenet og Legemiddelverket med analyser av produkter. Analyser viste at av potensmidler som ble analysert, inneholdt 18 av 33 kontrollerte produkter ulovlige stoffer. Elleve av disse inneholdt udeklarte legemiddelsubstanser som ble funnet ved analyse [15].

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

Barn og bivirkninger

Økt sikkerhet ved legemiddelbehandling av barn er i fokus både nasjonalt og internasjonalt. Legemiddelverket og RELIS samarbeidet i 2009-2010 om en kampanje for økt rapportering av bivirkninger hos barn. Denne er i 2011 fulgt av en studie over de siste ti års bivirkningsmeldinger hos barn, som refereres under. I 2011 kom det 139 bivirkningsmeldinger som gjaldt barn og unge inntil 19 år, sammenlignet med 120 og 145 meldinger i henholdsvis 2010 og 2009. Ingen klar økning er dermed sett i rapporteringen. Meldinger på vaksiner er ekskludert fra disse tallene.

Bivirkninger hos barn gjennom ti år

RELIS har i 2011 gjennomført en studie av bivirkningsmeldinger som gjelder barn meldt de siste ti årene, ved hjelp av midler fra Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn ¹. Det ble inkludert 767 meldinger som gjelder barn til og med 17 år. Bivirkninger av vaksiner, påvirkning under graviditet eller amming eller meldinger der årsakssammenhengen er vurdert som lite sannsynlig, er ikke tatt med i studien. Bivirkninger av ADHD-behandling med metylfenidat og atomoksetin var hyppigst meldt. De fleste av disse meldingene gjaldt gutter, hvilket samsvarer med at flere gutter får forskrevet disse legemidlene. Andre kjønnsforskjeller i bivirkningsrapporteringen var i samsvar med forskjeller i forskrivningspraksis [16]. Studien viser at det trolig foreligger betydelig underrapportering, da hver av barneavdelingene på sykehusene årlig bare melder et fåtall bivirkninger hos barn. Tiltak for å øke rapportering av bivirkninger fra barneavdelinger planlegges i 2012 gjennom et samarbeid mellom bivirkningssentrene og Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn.

Atomoksetin og hjerte- og karbivirkninger

I desember 2011 kom EMA med nye anbefalinger for behandling med ADHD-midlet atomoksetin (Strattera) [17]. Det er gjort en gjennomgang av flere studier som viser risiko for økt blodtrykk og hjertefrekvens hos pasientene. Hos enkelte pasienter ble det observert endring i blodtrykk og hjertefrekvens både tidlig og lenger ut i behandlingen. Det anbefales derfor at blodtrykk og hjertefrekvens overvåkes både ved start og i løpet av behandlingen. Atomoksetin bør brukes med forsiktighet hos barn og ungdom med hjerte- og karsykdom som kan forverres ved økning i blodtrykk eller hjertefrekvens. Ved alvorlige tilstander som kan forverres, skal atomoksetin ikke brukes [18].

¹ www.legemidlertilbarn.no

Endringer i anbefalinger om bruk av benzokain ved tannfrembrudd hos barn

Det lokalbedøvende virkestoffet benzokain kan i svært sjeldne tilfeller føre til den alvorlige bivirkningen methemoglobinemi, en tilstand som medfører at blodet frakter for lite oksygen rundt i kroppen. Amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) har, etter en gjennomgang av data, advart mot bruk av legemidler som inneholder benzokain til barn under to år. I USA markedsføres en rekke reseptfrie lokalbedøvende sprayer, geler og løsninger som inneholder benzokain i konsentrasjoner fra 7,5-20 %.

I Norge finnes benzokain i Dentinox NAF som selges reseptfritt i apotek til bruk ved plager i forbindelse med tannfrembrudd hos barn. Produktet inneholder 0,5 % benzokain, samt blant annet myrratinktur og glycerol. Risikoen for methemoglobinemi antas å være liten ved så lav konsentrasjon og det er ikke meldt om tilfeller av methemoglobinemi knyttet til behandling med benzokain i Norge. Det kan likevel ikke utelukkes at bivirkningen kan oppstå. Tall fra WHO's internasjonale bivirkningsdatabase[†][19] viser at 228 av de 235 meldte tilfellene der benzokain mistenkes å være årsak til methemoglobinemi har oppstått i USA og Canada. Fordi plager ved tannfrembrudd ikke er alvorlig og normalt kan lindres uten bruk av lokalbedøvende midler, bør bruken av benzokain til barn under to år begrenses.

Acetylcystein skal ikke brukes som slimløsende hos barn under to år

Acetylcystein brukes som slimløsende legemiddel ved kronisk bronkitt og forsøksvis ved lungesykdommen cystisk fibrose, samt som motgift ved paracetamolforgiftning. Franske legemiddelmyndigheter har foretatt en gjennomgang av nytte-risikoforholdet for flere slimløsende legemidler, deriblant acetylcystein, brukt til barn under to år. I Frankrike har man fått 27 bivirkningsmeldinger om forverring av luftveissykdom hos små barn etter bruk av acetylcystein. Det er i tillegg meldt om 29 tilfeller av allergi eller allergilignende reaksjoner og det er sett enkelte tilfeller av plutselig død. Den franske gjennomgangen konkluderte med at acetylcystein kan føre til økt slimproduksjon (bronkial sekresjon) og tettere luftveier (obstruksjon) hos barn under to år, og derfor ikke bør brukes hos denne aldersgruppen.

Totalt er det registrert 43 bivirkningsmeldinger knyttet til acetylcystein i Norge, men ingen av disse gjelder barn fra 0-10 år. Bruken av acetylcystein til barn er diskutert i Bivirkningsnemnda på bakgrunn av den franske gjennomgangen [20]. Etter råd fra nemnda er preparatomtale og pakningsvedlegg oppdatert med informasjon om at acetylcystein ikke skal brukes som slimløsende til barn under to år. Paracetamolforgiftning skal, som tidligere, fortsatt behandles med acetylcystein.

Barn med forbigående betydelig redusert puls etter inntak av betametason

En ettåring med akutt bronkial astma ble innlagt og behandlet med betametason-tabletter i tre dager. Under pågående behandling samt et par dager etter avsluttet kur, ble det observert pulsfall og til dels ujevn puls, spesielt under dyp søvn. Barnekardiologs undersøkelse og EKG viste normale funn. Barnet ble utskrevet etter 5-6 dager.

Redusert puls, vanligvis knyttet til blodtrykksstigning ved oppstart av behandling med betametason eller deksametason, er rapportert i en klinisk studie hos akutt innlagte barn (6 måneder - 6 år) med falsk krupp [21]. For øvrig er fenomenet lite beskrevet i litteraturen og er ikke kjent fra bivirkningsrapporteringen til bivirkningssentrene. Likevel kan en årsakssammenheng ikke utelukkes.

Betametason tabletter er ikke godkjent i Norge, men brukes ofte til små barn med bronkial astma eller falsk krupp. Behandlende team på barneinfeksjonsheter har sett flere tilfeller av pulsfall etter behandling med betametason i denne pasientgruppen.

For lav kroppstemperatur hos barn behandlet med ibuprofen

Et barn på 1,5 år med høy feber ble behandlet med paracetamol uten effekt. Etter 8 timer ble barnet gitt 80 mg ibuprofen mikstur. Etter ytterligere 2 timer var barnet ikke kontaktbar og hadde lav kroppstemperatur (hypotermi), målt til 34,7 °C rektalt. Tilstanden normaliserte seg etter behandling med tepper. Ved en annen feberepisode senere samme vinter, ble barnet igjen gitt ibuprofen mikstur, med samme forløp. God tidsrelasjon og samme reaksjon ved reeksponering, tilsier en sannsynlig årsakssammenheng mellom inntak av ibuprofen og hypotermi samt nedsatt bevissthet hos dette barnet.

To kasuistikker i litteraturen beskriver hypotermi hos barn med lungebetennelse etter inntak av ibuprofen [22, 23]. Samtidig inntak av paracetamol var aktuelt i ett tilfelle, hvor hypotermien varte i elleve timer. I det andre tilfellet var det kun inntak av ibuprofen, med vedvarende hypotermi i fire dager. Bivirkningssentrene har tidligere mottatt én melding om hypotermi hos et barn mistenkt assosiert med inntak av ibuprofen og noe paracetamol. Samtidig blodforgiftning gjorde det imidlertid vanskelig å vurdere årsakssammenhengen med legemiddelinntaket.

Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2011

Ny kunnskap om frekvens eller alvorlighetsgrad

Roflumilast – flere meldinger på nytt KOLS-middel

Roflumilast (Daxas) er et nytt legemiddel mot kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), som ble benyttet av nær 470 personer det første året det var på markedet i Norge (oktober 2010 - september 2011). Det ble i 2011 mottatt ni meldinger om bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med roflumilast.

Mange av de meldte reaksjonene er kjente bivirkninger av legemidlet som allerede er inkludert i preparatomtalen, men flere meldinger om psykiatriske reaksjoner inkludert selvmordstanker, kan tyde på at slike bivirkninger forekommer hyppigere i vanlig klinisk praksis enn det som er sett i kontrollerte studier. Roflumilast anbefales ikke til pasienter med tidligere depresjon forbundet med selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd [24].

To bivirkningsmeldinger omhandler pasienter som fikk hjertebivirkninger (takarytmi, hjertesvikt, hjerteinfarkt) etter oppstart med roflumilast. I begge tilfellene ble behandlingen med legemidlet avsluttet. Den ene pasienten ble bra igjen, mens den andre var i bedring på tidspunkt for innsending av bivirkningsmeldingen. En av melderne informerte bivirkningssenteret om at de også hadde behandlet flere andre pasienter som hadde fått hjertebivirkninger etter at de startet behandling med roflumilast. Disse tilfellene er så langt ikke meldt inn. Hjertebank (palpitasjoner) er eneste hjertebivirkning som er beskrevet i preparatomtalen for roflumilast [25].

Roflumilast (Daxas) ble i desember 2011 satt på Legemiddelverkets overvåkingsliste for å stimulere rapportering av psykiatriske bivirkninger (angst, nervøsitet, depresjon, søvnforstyrrelser og selvmordstanker), men det er også ønskelig med meldinger om andre ukjente bivirkninger. I februar 2012 ble også hjertebivirkninger som rask hjerterytme (takykardi), hjertesvikt og hjerteinfarkt ført opp på listen [10].

Cellegift og blodbivirkninger

Det er i 2011 mottatt totalt 24 bivirkningsmeldinger på blod- og lymfebivirkninger for hele gruppen kreftlegemidler (antineoplastiske legemidler, ATC-gruppe L01). Av disse er samtlige klassifisert som alvorlige. I elleve tilfeller hadde hendelsene dødelig utfall, fem pasienter oppgis å være i bedring, mens for de øvrige er utfallet ukjent. Ettersom hematologiske bivirkninger er svært vanlig forekommende ved bruk av kreftlegemidler, er det en åpenbar underreportering av slike bivirkninger. Det er god grunn til å anta at det også er en betydelig underreportering av dødelige hendelser etter bruk av kreftlegemidler. Det kan imidlertid være vanskelig å skille mellom bivirkninger og sykdomsutvikling i denne pasientgruppen.

I 2011 ble det meldt tre tilfeller av lave hvite blodlegemer (nøytropeni) og ledsagende blodforgiftning etter bruk av kapecitabin (Xeloda), et middel bruk mot bryst- og mage-tarmkreft. To av pasientene døde, mens i det tredje tilfellet er utfallet ukjent. Nøytropeni er en vanlig bivirkning ved bruk av kapecitabin, og er forventet ut fra legemidlets virkningsmekanisme. At kapecitabin, til forskjell fra de fleste andre antimetabolitter som benyttes innen kreftbehandling, gis som tabletter, og dermed tas av pasienten selv, utenfor sykehus, gjør imidlertid at behovet for tett oppfølging ikke må undervurderes. I ett av de meldte tilfellene er det usikkert om pasienten har forstått og etterlevd legens angitte dosering.

Tidligere ukjente bivirkninger og interaksjoner

Memantin og endret mental status

Det er totalt tolv bivirkningsmeldinger for demensmidlet memantin (Ebixa) i den norske bivirkningsdatabasen. Fire av disse gjelder psykiatriske reaksjoner. En kvinne i 70-årene opplevde endret mental status med hallusinasjoner, akutte selvmordstanker, agitasjon og motorisk uro to uker etter fullført opptrapping til full dose memantin. Symptomene bedret seg etter at behandlingen ble avsluttet. I preparatomtalen beskrives hallusinasjon som en sjelden bivirkning, som i hovedsak er sett hos pasienter med alvorlig Alzheimers demens. Hallusinasjoner, uro (agitasjon) og motorisk påvirkning er sett ved overdosering med memantin.

Hallusinasjoner og agitasjon ved oppstart eller normal dosering av memantin er beskrevet i tre kasuistikker [26]. Rask bedring etter avsluttet behandling, samt ett tilfelle med samme reaksjoner etter gjentatt eksponering av memantin, styrker en mulig årsakssammenheng. Det diskuteres ulike mekanismer, blant annet involvering av fensyklidinsetet på NMDA-reseptoren eller innslag av Lewylegemesykdom. I både det aktuelle tilfellet og i de tre omtalte kasuistikkene har pasientene i tillegg samtidig vært behandlet mot depresjon med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI), men en eventuell interaksjon mellom memantin og SSRI er ikke kjent. Kvinnens reaksjoner er kjente bivirkninger av SSRI alene og selvmordstanker er i tillegg forbundet med Alzheimers demens.

Ivabradin og mareritt

Ivabradin er et nytt legemiddel til bruk ved hjertekrampe. Kort tid etter oppstart med ivabradin, fikk en pasient mareritt flere netter i uken. Marerittene forsvant etter et midlertidig opphold i behandlingen og kom raskt tilbake da pasienten senere gjenopptok behandlingen. Pasienten brukte ingen andre legemidler og hadde ikke tidligere vært plaget med mareritt. Årsakssammenhengen mellom bruk av ivabradin og pasientens mareritt ble vurdert som sannsynlig.

Mareritt er ikke tidligere rapportert ved bruk av ivabradin, og ifølge produsenten forventes ikke dette legemidlet å gi sentralnervøse bivirkninger. Ivabradin er imidlertid et relativt nytt legemiddel. I likhet med andre nye legemidler, er den fullstendige bivirkningsprofilen fortsatt ukjent, spesielt med tanke på sjeldne bivirkninger [27].

Klopidogrel og depresjon

En melding beskriver et tilfelle der en pasient i 60-årene endret personlighet, ble deprimert og forsøkte å ta sitt eget liv etter et par måneders behandling med blodplatehemmeren klopidogrel (Plavix). Pasienten hadde opplevd lignende reaksjoner (dog uten selvmordsforsøk) noen år tidligere, også da i forbindelse med bruk av klopidogrel. Utenom dette hadde pasienten ingen kjente psykiske lidelser. Hallusinasjoner og forvirring, men ikke depresjon, er angitt som svært sjeldne bivirkninger (under 1 av 10 000) i preparatomtalen for klopidogrel.

For lavt magnesiumnivå i blod ved bruk av protonpumpehemmere

For lavt blodnivå av magnesium (hypomagnesemi) har hittil ikke vært omtalt i preparatomtalene for lansoprazol og pantoprazol, men er beskrevet som en kjent, men svært sjelden bivirkning av omeprazol og esomeprazol (alle er protonpumpehemmere; legemidler som reduserer saltsyre i magesekken). Problemstillingen har imidlertid fått en del omtale de siste tre årene. Dette har resultert i større oppmerksomhet i fagmiljøene, og en markant økning i antall meldte tilfeller på verdensbasis for protonpumpehemmerne som gruppe [28][‡]. Det er publisert flere kasuistikker hvor det ved bruk av protonpumpehemmere beskrives for lave blodnivåer av kalium, kalsium og magnesium, og økt urinutskillelse av kalium som konsekvens av lavt magnesium. Det antas at dette er en gruppeeffekt som skyldes hemming av aktiv magnesiumtransport fra tarmen.

I Norge er det så langt bare mottatt to bivirkningsmeldinger med mistanke om lavt blodnivå av magnesium på grunn av protonpumpehemmere. Årsakssammenheng mellom legemidlet og bivirkningen ble i begge tilfeller vurdert som mulig, blant annet på bakgrunn av usikkerhet knyttet til mulig alkoholoverforbruk.

Europeiske legemiddelmyndigheter har, på bakgrunn av innrapporterte bivirkningsmeldinger, foretatt en gjennomgang av risikoen for lavt blodnivå av magnesium ved bruk av protonpumpehemmere. De besluttet at preparatomtalen for alle preparater som inneholder protonpumpehemmere og markedsføres for lang tids bruk, bør oppdateres for å informere pasienter og helsepersonell om denne risikoen. Monitorering av magnesium-serumnivå bør vurderes før og under behandling med protonpumpehemmere hos risikopasienter [29].

Risiko for benbrudd ved bruk av protonpumpehemmere

Det er gjort en europeisk klassegjennomgang som viser en mulig risiko for benbrudd ved bruk av protonpumpehemmere. Preparatomtalene vil derfor bli oppdatert med informasjon om risiko for

brudd i hofte, håndledd og ryggrad ved langtidsbruk. Oppdateringen vil skje samtidig som at risiko for lavt blodnivå av magnesium inkluderes.

Bivirkninger i tannlegepraksis

Det er i 2011 mottatt 30 bivirkningsmeldinger som gjelder lokalbedøvelse brukt hos tannlege og ni av disse var vurdert som alvorlige. Spesielt for 2011 er at artikain (Septocain) er mistenkt i ti meldinger om redusert eller manglende effekt, og lidokain/adrenalin (Xylocain dental adrenalin) i ytterligere åtte tilfeller av manglende effekt, inkludert ett tilfelle med svikt i mekanismen for administrasjonen. Luftbobler har blitt observert i noen av ampullene. Problemene har oppstått for ulike batcher av legemidlene og ved ulike teknikker (mandibularblokk og infiltrasjonsteknikk). Oppfølging fra Legemiddelverket og produsenten har imidlertid ikke kunnet avdekke forhold som kan forklare luftbobler eller svikt i effekten.

Artikain er også mistenkt i fire tilfeller med nummenhet i tungen og to tilfeller av endret smakssans. Artikain/adrenalin (Septocain forte) har i ett tilfelle medført vevsdød i deler av tannkjøttet (papilla gingivalis) på injeksjonsstedet. Dette ble påvist dagen etter inngrepet, da pasienten meldte seg med smerter. Tilstanden ble forverret og én uke etter tanningrepet var papillen fullstendig borte og noe benvev eksponert. Vevsdød er ikke nevnt i preparatomtalen, men én kilde er funnet som omtaler vevsdød som en sjelden rapportert reaksjon av artikain/adrenalin [30].

Mer generelle reaksjoner er også meldt etter bruk av artikain, med nummenhet i større deler av ansikt og svelg, kvalme eller oppkast, kaldsvetting og pusteproblemer samt ett tilfelle med kramper. Mepivakain (Carbocain dental) mistenkes i et tilfelle av allergisk reaksjon, og lidokain/adrenalin i en hendelse med svimmelhet, kvalme og oppkast.

Hukommelsestap som følge av interaksjon mellom lerkanidipin og simvastatin

En pasient startet behandling med lerkanidipin mot høyt systolisk blodtrykk. Som annen fast medikasjon brukte han lavdose acetylsalisylsyre, metoprolol og simvastatin. Etter omtrent en ukes bruk merket pasienten tiltagende dårlig hukommelse som gikk ut over daglige gjøremål, men han hadde ingen hodepine, svimmelhet, neurologiske utfall eller andre neurologiske symptomer. Etter at behandling ble avsluttet forsvant problemet i løpet av få dager.

Lerkanidipin, eller andre kalsiumkanalblokkere av typen dihydropyridiner, har ikke vært forbundet med hukommelsesforstyrrelser. Hukommelsestap er imidlertid en kjent, mindre vanlig bivirkning av det kolesterolsenkende legemidlet simvastatin. Kombinasjon av lerkanidipin og simvastatin gir betydelig økt konsentrasjon av simvastatin og dens aktive metabolitt, uten å påvirke konsentrasjonen av lerkanidipin. Slike endringer antas vanligvis å ha liten klinisk betydning, men kan i dette tilfellet ikke utelukkes som mulig årsak til bivirkningen.

Oppdatering av preparatomtalen for legemidler til hormonell substitusjonsbehandling

Europeiske legemiddelmyndigheter har anbefalt oppdateringer av preparatomtaler og pakningsvedlegg for legemidler som brukes til hormonell substitusjonsbehandling.

Bakgrunnen for anbefalingen er blant annet nye analyser fra to større studier (Womens Health Initiative-studien og Million Women Study), samt viktige metaanalyser og observasjonsdata.

Som en følge av denne anbefalingen vil preparatomtaler og pakningsvedlegg for disse legemidlene bli oppdatert med informasjon om at de ikke skal brukes ved kjente blodplateforstyrrelser, samt nye og

oppdaterte advarsler knyttet til blant annet risikoen for kreft i livmorslimhinnen, brystkreft, eggstokkreft, venøs blodpropp og kranspulsåresykdom. Arbeidet med å oppdatere de norske preparatomtalene og pakningsvedleggene vil starte i 2012.

Tradisjonelle antipsykotika og økt risiko for dødelighet hos eldre med demens

I en europeisk gjennomgang av sikkerheten ved bruk av tradisjonelle antipsykotika hos eldre pasienter med demens, viste data fra to store observasjonsstudier at pasienter i denne gruppen har en noe økt risiko for død sammenlignet med de som ikke blir behandlet. I 2011 ble preparatomtalen for tradisjonelle antipsykotika i Norge oppdatert med denne informasjonen. I tillegg ble også bruksområdet for disse legemidlene endret slik at tradisjonelle antipsykotika ikke lengre er godkjent for behandling av demensrelaterte adferdsforstyrrelser.

Citalopram, escitalopram og hjertebivirkninger

EMA kom i slutten av 2011 med nye anbefalinger for bruk av citalopram [31] og enantiomeren escitalopram [32]. Anbefalingene er basert på en studie utført på friske frivillige, der man så en doseavhengig økning av QT-intervallet. I tillegg ble også spontanrapporterte tilfeller av forlengelse av QT-intervall og ventrikulær arytmi, inkludert torsades de pointes, vurdert. Basert på dataene blir preparatomtalene oppdatert med informasjon om at citalopram og escitalopram ikke skal brukes av pasienter med lang QT-tid eller medfødt lang QT-syndrom, eller sammen med andre legemidler som forlenger QT-intervallet. Det skal også utvises forsiktighet ved behandling av pasienter som har økt risiko for å utvikle torsades de pointes. For pasienter som behandles med citalopram, er det anbefalt at daglig dose for voksne begrenses til maksimalt 40 mg, og at daglig dose for eldre og pasienter med nedsatt leverfunksjon reduseres til maksimalt 20 mg daglig. For pasienter som behandles med escitalopram er det anbefalt at eldre pasienter ikke får høyere doser enn maksimalt 10 mg daglig. Maksimal dose escitalopram for voksne er 20 mg daglig. Legemiddelverket anbefaler i tillegg at EKG-undersøkelser bør vurderes før oppstart av behandling hos pasienter med stabil hjertesykdom, ved tegn på hjerterytmeforstyrrelser eller ved tilfeller av overdose.

I Norge er det i løpet av 2011 meldt fire tilfeller av hjertebivirkninger etter bruk av escitalopram. De meldte reaksjonene var langsom hjerterytm, rask hjerterytm, hjertestans og hjertebank. Det er ikke meldt noen tilfeller av hjertebivirkninger ved bruk av citalopram i 2011.

RELIS har gjort en vurdering av samtidig bruk av citalopram og kolinesterasehemmere som donepezil (demensmiddel) basert på de nye anbefalingene, og konkluderte med at samtidig bruk øker risikoen for hjertebivirkninger ettersom begge midlene kan gi QT-forlengelse [33].

Tilfeller å lære av

Blodproppdannelse på kunstige hjerteklaffer

Pasienter som har kunstige hjerteklaffer er helt avhengige av å bruke blodfortynnende legemidler. Warfarin er det eneste legemidlet som er godkjent til bruk hos disse pasientene. I 2011 ble det meldt om to tilfeller av blodproppdannelse på kunstige hjerteklaffer hos pasienter som ble behandlet med dabigatran. Heldigvis overlevde begge pasientene. Det understrekes at alle pasienter som har kunstige hjerteklaffer skal behandles med warfarin inntil det eventuelt er gjort nye vitenskapelige studier.

Ikatibant ved ACE-hemmerutløst hevelse i ansikt og hals

En eldre mann utviklet hevelse i tungen (angioødem) om lag fire år etter oppstart med det blodtrykkssenkende midlet enalapril (Renitec, en ACE-hemmer). Pasienten ble behandlet med et relativt nytt legemiddel ikatibant (Firazyr), hvorefter ødemet avtok innen en time.

Hevelse i ansikt og hals (angioødem) er en velkjent, potensielt livstruende bivirkning ved bruk av angiotensinkonvertase (ACE) hemmere, og forekommer hos om lag 0,1 - 0,7 % av pasientene. Opphopning av bradykinin anses å være sentralt i utviklingen av ACE-hemmerutløst angioødem, og tradisjonell symptomatisk allergibehandling med glukokortikoider og antihistaminer er vist å ha til dels dårlig effekt. Ikatibant er en bradykininreseptorantagonist godkjent for behandling av arvelig angioødem. I dette tilfellet ble ikatibant forsøkt ved ACE-hemmerutløst angioødem, og det foreligger et fåtall kasuistikker og en kasserie som har vist lovende effekt ved slik behandling. Ikatibant har vært assosiert med betydelig kortere tid før symptomlindring og full restitusjon sammenlignet med tradisjonell symptomatisk behandling [34-38].

Kombinasjon av opioider – økt risiko for bivirkninger

Samtidig bruk av flere opioider synes å være ganske vanlig praksis ved smertebehandling, og ofte kombineres midler med ulik administrasjonsmåte (plaster, depottabletter, vanlige tabletter eller kapsler, injeksjon eller infusjon). Dette kan gi økt risiko for alvorlige bivirkninger og det er i 2011 rapportert hendelser der slik kombinasjonsbehandling har gitt overdosering og bivirkninger med dødelig utgang. Det er derfor viktig at pasienter som får samtidig behandling med ulike opioider overvåkes nøye og regelmessig slik at en eventuell overdosering oppdages raskt og kan håndteres.

Dosering av opioider er en vanskelig balansegang fordi pasienten skal gis tilfredsstillende smertelindring uten at pasienten overdoseres, og det er store individuelle forskjeller i respons på slik behandling. Bruk av flere ulike opioider med forskjellig virketid og samtidig ulike administrasjonsmåter, som også har betydning for både tid før innsettende effekt og varighet av effekten, gjør det svært vanskelig å ha kontroll over når effekten av de ulike midlene setter inn og hvor lenge de virker. Man kan tenke seg at effekten av flere midler som er gitt på forskjellig tidspunkt kan sette inn samtidig og resultere i bivirkninger på grunn av overdosering av totalmedikasjonen, selv om dosene av hvert middel ikke er spesielt høye.

Legemiddelutløste muskelbivirkninger

Bivirkningssentrene mottar fra tid til annen meldinger om pasienter som har fått muskelbivirkninger, varierende fra moderate muskelsmerter til muskelnedbrytning (rabdomyolyse), eventuelt med påfølgende nyresvikt. Ofte har pasientene forut for dette brukt flere legemidler som hver for seg kan gi slike bivirkninger (farmakodynamisk interaksjon), eller de har brukt flere legemidler som påvirker hverandre på en slik måte at risiko for bivirkning av ett eller flere av midlene øker (farmakokinetisk interaksjon). Bivirkningssentrene og Legemiddelverket ønsker å minne om at man ved slik kombinasjonsbehandling bør være spesielt oppmerksom. Dette er særlig aktuelt dersom pasienten bruker kolesterolsenkende legemidler av typen statiner.

En pasient med alvorlig kreftsykdom fikk første kur med trabektedin (Yondelis) uten komplikasjoner, men få dager senere kontaktet han lokalsykehus på grunn av brystmerter. Pasienten hadde litt troponinutslipp, men det var ikke mistanke om hjerteinfarkt. Dette ble fulgt av raskt stigende leverprøver og fallende hvite blodlegemer og blodplater, utvikling av nøytropen feber, ytterligere

stigning i leverprøver, kreatinin og kreatinkinase. Etter omtrent to uker stoppet pasientens urinproduksjon og man startet dialyse, men pasienten døde omtrent en uke senere. Pasienten brukte også flere andre legemidler, blant annet simvastatin, og det mistenkes at denne kombinasjonen kan ha utløst rbdomyolyse og nyresvikt.

Pasientens reaksjoner er kjente bivirkninger ved behandling med trabektedin, og preparatomtalen gir råd om hvordan man bør overvåke pasienten før og under behandling, blant annet med måling av kreatinfosfokinase. Det anbefales å utvise forsiktighet ved samtidig bruk av andre legemidler som også kan gi rbdomyolyse, blant annet statiner.

En annen pasient utviklet rbdomyolyse med påfølgende akutt nyresvikt om lag fire uker etter oppstart med amiodaron og simvastatin. Amiodaron hemmer leverenzymet CYP 3A4, og dermed omdannelsen av simvastatin, noe som kan gi en økning i plasmakonsentrasjonen av simvastatin på 70-80 %. Kombinasjonen er kjent for å øke risikoen for rbdomyolyse. Statiner som ikke omdannes i særlig grad via CYP 3A4, for eksempel fluvastatin eller pravastatin, bør foretrekkes hos pasienter som også behandles med amiodaron. Eventuelt bør simvastatindosen reduseres (halveres) så lenge amiodaronbehandlingen pågår og inntil 2-3 måneder etter avsluttet behandling på grunn av langsom utskillelse av amiodaron.

I enkelte tilfeller vil det være fornuftig å vurdere om man kan avslutte statinbehandling midlertidig mens behandling med det andre legemidlet pågår. Ved behandling av alvorlige tilstander bør man også vurdere om det fortsatt er grunnlag for forebyggende statinbehandling.

Meflokin og psykiatriske bivirkninger

Bivirkningssentrene fikk i 2011 to meldinger der antimalariamidlet meflokin (Lariam) er mistenkt å ha utløst en psykotisk tilstand. Det ene tilfellet gjaldt en ung kvinne som fikk en akutt paranoid psykose med mareritt og livlige drømmer etter kort tids forebyggende bruk. Tilstanden vedvarte over tid. I det andre tilfellet ble en gutt i tenårene psykotisk, med forvirring, hallusinasjoner og hukommelsessvikt, etter å ha tatt meflokin forebyggende i seks uker. År om annet mottar bivirkningssentrene én til to meldinger på slike alvorlige bivirkninger av meflokin.

Nevropsykiatriske og psykiske bivirkninger etter forebyggende bruk av meflokin eller ved behandling av malaria er velkjent. Forskjellige mekanismer for dette er foreslått [39]. De alvorlige bivirkningene, samt nyere, bedre midler mot malaria, tilsier at meflokin ikke bør vær førstevalg, verken forebyggende eller ved behandling [39, 40]. Spesielle risikogrupper utgjøres av kvinner, personer med lav kroppsmasseindeks, personer som har gjennomgått malaria eller som har tidligere kjent psykisk sykdom, eller slik sykdom i nær familie. Tidligere bruk av malariamidler, spesielt innen samme gruppe (for eksempel klorokin, kinin) er også en risikofaktor, det kan også tidligere hasjbruk eller alkoholbruk være.

Meflokin er et svært fettløselig stoff med rask og utstrakt fordeling i kroppen og med et distribusjonsvolum (16-25 l/kg) som tilsier at stoffet hoper seg opp i ulike vev [41]. Det er stor individuell variasjon i blodkonsentrasjon. Utskilleleshastigheten er lang (plasmahalveringstiden er gjennomsnittlig 21,4 dager (15-33 dager)), og det tar derfor minst tre måneder før det er ute av kroppen etter bruk over noe tid. Dette kan være en årsak til at det kan gå tid før bedring oppnås. Mesteparten av meflokin omdannes i lever. Utskillelse skjer først og fremst via gallen til avføringen. Det antas at stoffet er gjenstand for enterohepatisk resirkulering.

Graviditet og fertilitet

Trygg mammamedisin

Publikumstjenesten Trygg mammamedisin startet opp i juni 2011 i regi av RELIS. Dette er en nettbasert tjeneste der publikum kan stille spørsmål om bruk av legemidler til gravide og ammende. Ved årsskiftet hadde tjenesten besvart over 900 henvendelser. En stor andel av henvendelsene gjaldt risiko for bivirkninger av mors legemidler på foster eller diebarn. Informasjonsbehovet blant allmennheten synes å være stort, og det er vanskelig å finne god og pålitelig legemiddelinformasjon på dette området på internett og i allment tilgjengelige oppslagsverk. Trygg mammamedisin drives med midler fra Helse- og omsorgsdepartementet og blir videreført i 2012. Evaluering av prosjektet vil danne grunnlag for endelig bestemmelse av om, og i hvilken form og omfang, publikumstjenesten skal videreføres.

Thalidomid og lenalidomid

Graviditetsforebyggende program

Lenalidomid (Revlimid) og thalidomid (Thalidomide Celgene) fikk markedsføringstillatelse i Europa i henholdsvis 2007 og 2008, begge til bruk ved kreft (multippelt myelom eller myelomatose) [42]. Lenalidomid er strukturelt beslektet med thalidomid. På grunn av thalidomids kjente og lenalidomids antatte fosterskadelige effekt, var et vilkår for markedsføringen at det skulle utarbeides opplærings- og informasjonsmaterieell, inkludert graviditetsforebyggende program. Materiellet ble distribuert til aktuelle spesialister i Norge før markedsføringen av produktene [43]. I juli 2008 og november 2009 kom Legemiddelverket med en påminnelse om viktigheten av å følge de graviditetsforebyggende programmene [44, 45].

I 2010 ble det som ledd i oppfølging av risikominimeringstiltak for thalidomid og lenalidomid utført en studie i Norge for å se på etterlevelsen av de graviditetsforebyggende programmene. Studien var retrospektiv og ble utført som en spørreundersøkelse hos aktuelle spesialister over telefon ved hjelp av et markedsanalysefirma (TNS). Resultatene forelå sommeren 2011 og er ikke publisert. Kort oppsummert viste undersøkelsen at det graviditetsforebyggende programmet *ikke* ble fulgt opp av de fleste legene og at pasientene generelt *ikke* ble informert om den fosterskadelige effekten (80 %). Skjemaer og pasientkort som skal signeres som del av programmet ble stort sett heller ikke fulgt opp. Fertile kvinner (totalt tre stykker) ble, med unntak av én pasient som var ansett for å være svært syk og uten planer om graviditet, informert om den fosterskadelige effekten av disse legemidlene. Svarprosenten i undersøkelsen var under 10 %.

Til tross for at det ved utløpet av 2011 ikke var noen bivirkningsmeldinger i den nasjonale databasen vedrørende fosterskader etter bruk av thalidomid eller lenalidomid, finner Legemiddelverket resultatene fra studien bekymringsfulle. Det jobbes nå med oppfølgende tiltak i samarbeid med innehaveren av markedsføringstillatelsene hvor blant annet et «Kjære helsepersonell»-brev vil bli distribuert til aktuelle spesialister.

Utleveringsbestemmelsen for bruk av thalidomid og lenalidomid ble endret i april 2011 og er nå mer nyansert. Til fertile kvinner skal det nå kun utleveres legemiddel for fire ukers behandling og resepter til fertile kvinner er kun gyldig i syv dager etter utstedelse. For andre pasienter kan det utleveres

legemiddel for inntil tolv ukers behandling per resept. Det skal bekreftes av lege at en kvinne eventuelt ikke omfattes av begrensningen for fertile kvinner [46]. Tidligere har utlevering av thalidomid og lenalidomid vært begrenset til én måneds behandling for alle pasienter.

Utleveringsbestemmelser for acitretin til fertile kvinner

Det ble i mars 2011 innført strengere regler for utlevering av psoriasislegemidler som inneholder acitretin (Neotigason) til fertile kvinner. Årsaken er at det kan oppstå misdannelser hos fosteret hvis graviditet oppstår under behandling. Sannsynligheten for misdannelser er svært stor, også under kortvarig behandling. Risikoen vedvarer lang tid etter at behandlingen er avsluttet, prevensjon skal derfor benyttes i to år etter behandlingsslutt. Acitretin utleveres nå for kun 30 dagers behandling og resepten er kun gyldig i syv dager etter utstedelse [47].

Legemidler mot depresjon under graviditet

Lægemiddelstyrelsen i Danmark meldte i begynnelsen av 2011 om at det er registrert to dødsfall hos nyfødte i perioden 1990-2011, der mor hadde brukt fluoksetin mot depresjon i svangerskapet. Det var mistanke om at mors bruk av fluoksetin hadde medvirket til dødsfallene [48].

Legemiddelverket informerte om at risikoen for alvorlig bivirkninger ved bruk av legemidler mot depresjon under graviditet er liten. Man må imidlertid være oppmerksom på at det trolig er en noe økt risiko for hjertemisdannelser ved bruk av legemidlene paroksetin eller fluoksetin i første del av svangerskapet. Risikoen for vedvarende høyt blodtrykk i lungene øker trolig også litt ved bruk av SSRI (som fluoksetin, paroksetin og andre) i siste halvdel av svangerskapet. Det er samtidig en risiko for abstinensplager hos den nyfødte. Hvis mor har brukt legemidler mot depresjon i svangerskapet, må den nyfødte følges tett med tanke på mulige bivirkninger. Meldingene fra Danmark viser at man ikke kan utelukke dødsfall knyttet til vedvarende høyt trykk i lungene. I Norge er det ikke meldt om slike dødsfall [49].

Bruk av smertestillende under graviditet

Mediene skrev i september 2011 at kvinner advares mot å bruke ibuprofen tidlig i svangerskapet [50]. Informasjonen var basert på en studie publisert i Canadian Medical Association Journal [51], som viste til at bruk av ikke-steroide betennelsesdempende legemidler (NSAIDs) som ibuprofen, naproxen og diklofenak, kan gi økt risiko for abort i første del av svangerskapet. Legemiddelverket informerte om at dette var en kjent problemstilling som er omtalt i produktinformasjonen. Midler som inneholder NSAIDs bør ikke brukes de første seks månedene under graviditeten og skal ikke brukes under graviditetens siste tre måneder. Paracetamol er foretrukket som smertestillende under graviditet [52].

Oppsummering

Sammenlignet med årene før massevaksinering mot pandemisk influensa, var 2011 et år med et høyt antall bivirkningsmeldinger. Bivirkningsmeldinger knyttet til pandemivaksineringen bidrar fortsatt, sammen med meldinger fra meldeordningen for pasienter, betydelig til antallet meldinger i 2011. 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.

Aktiv overvåking av legemidler etter markedsføring vurderes både nasjonalt og internasjonalt å være av stadig større betydning. I klinisk praksis er det ønskelig å få rask tilgang til terapeutiske nyvinninger. God og målrettet oppfølging etter markedsføring er da viktig for å sikre seg at sjeldne og uventede bivirkninger fanges opp så tidlig som mulig. Et stadig økende fokus på legemiddelovervåking gjør at lovgivningen i Europa nå styrkes på dette området. Formålet er at arbeidet med legemiddelovervåking skal bli enda raskere, mer effektivt og målrettet. Gjennom 2011 har man i det europeiske legemiddelsamarbeidet gjort omfattende forberedelser til innføring av nytt lovverk i juli 2012. I det nye lovverket legges det grunnlag for forbedret pasientsikkerhet ved rask og god informasjonsflyt, økt brukerinvolvering og økt fokus på de områdene der behovet for tett oppfølging er størst.

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

Kontaktpersoner

Pernille Harg, seniorrådgiver
pernille.harg@legemiddelverket.no

Hilde Samdal, seniorrådgiver
hilde.samdal@legemiddelverket.no

Ane Simensen, forsker
ane.simensen@legemiddelverket.no

Seksjon for legemiddelovervåking
Statens legemiddelverk

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

Referanser

1. Statens legemiddelverk, *Rapportering av bivirkninger*, 20.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82298.aspx.
2. Nasjonalt folkehelseinstitutt, *Grundig overvåking av bivirkninger etter HPV-vaksinasjon*, 17.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,1223:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:79325::1:5569:1:::0.
3. Nasjonalt folkehelseinstitutt, *Årsrapport for HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet 2011*, 17.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,1223:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:95905::1:5569:1:::0.
4. Statens legemiddelverk, *Bivirkninger av HPV-vaksine (Gardasil) – oppdaterte tall per 16. desember 2011*, 17.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82747.aspx.
5. Statens legemiddelverk, *Oppdaterte tall for Pandemrix og narkolepsi*, 16.03.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83512.aspx.
6. Nasjonalt folkehelseinstitutt, *Datakobling fra nasjonale helseregistre kan gi nyttig kunnskap*, 16.03.2012, Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,5001:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:95613::1:5569:2:::0:0.
7. Statens legemiddelverk, *Svineinfluensavaksine kan ha påvirket smaks- og luktesans*, 02.03.2012, Tilgjengelig fra: http://legemiddelverket.no/templates/InterPage_83156.aspx?filterBy=CopyToGeneral.
8. Silverman, S.L., Landesberg, R., *Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review*. Am J Med, 2009. 122(2 Suppl): s. S33-45.
9. RELIS, *Interaksjon mellom warfarin og dronedaron*, 16.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Aktuelt/Arkiv/2010/Interaksjon_mellom_warfarin_og_dronedaron.
10. Statens legemiddelverk, *Legemidler under særlig overvåking pr. 17.02.2012*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83476.aspx
11. Kreftregisteret, *Cancer in Norway 2009. Special issue: Cancer screening in Norway (Haldorsen T., ed)*, 2011, Tilgjengelig fra: http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/Special%20Issue/Special_Issue_Cancer_in_Norway_2009.pdf.
12. Statens legemiddelverk, *Nye anbefalinger for bruk av pioglitazon (Actos og Competact)*, 09.03.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83143.aspx?filterBy=CopyToGeneral.
13. Statens legemiddelverk, *Referat fra møte i Bivirkningsnemda 19.05.2011*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: http://legemiddelverket.no/templates/InterPage_83102.aspx?filterBy=CopyToGeneral.
14. RELIS database, *Gerimax Extreme og hemming av testosteron?*, 17.02.2012, Tilgjengelig fra: http://relis.arnett.no/Utdredning_Ekstern.aspx?Relis=5&S=2501&R=X.
15. Mattilsynet, *Nasjonalt tilsynsprosjekt 2011: Plantebaserte kosttilskudd*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: <http://www.matportalen.no/artikler/article9277.ece/BINARY/Rapport%3A+Nasjonalt+tilsyns+prosjekt+2011>.
16. Bergman, J., Schjøtt, J., *Gender differences in adverse drug reaction (ADR) reporting in children in Norway 2001-2010*. Drug Saf 2011. 34(10): s. 979.
17. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), November 2011 plenary meeting, monthly report, issue: 1111*, 24.02.2012, Tilgjengelig fra:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf.
18. Statens legemiddelverk, *Strattera og risiko for økt blodtrykk og hjertefrekvens*, 24.02.2012, Tilgjengelig fra:
http://legemiddelverket.no/templates/InterPage_83338.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
 19. Verdens helseorganisasjon (WHO), *Bivirkningsdatabase*, , Mai 2011.
 20. Statens legemiddelverk, *Referat fra Bivirkningsnemda 27.05.2010*, 26.03.2012, Tilgjengelig fra:
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82578.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
 21. Amir, L., et al., *Oral betamethasone versus intramuscular dexamethasone for the treatment of mild to moderate viral croup: a prospective, randomized trial*. *Pediatr Emerg Care*, 2006. 22(8): s. 541-4.
 22. Richardson, J., Sills, J., *Hypothermia following fever*. *Arch Dis Child*, 2004. 89(12): s. 1177.
 23. Desai, P.R., Srisikandan, S., *Hypothermia in a child secondary to ibuprofen*. *Arch Dis Child*, 2003. 88(1): s. 87-8.
 24. RELIS, *Psykiatriske reaksjoner av ny kols-behandling*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra:
http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2011/Psykiatriske_reaksjoner_av_ny_kols-behandling
 25. RELIS, *Daxas (roflumilast): nytt legemiddel og nye bivirkninger*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra:
http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2012/Daxas_roflumilast_nytt_legemiddel_og_nye_bivirkninger
 26. Monastero, R., et al., *Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine: report of three cases*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. 78(5): s. 546.
 27. Lappegard, K.T., Nordmo, E., *Ivabradine and nightmares: a previously unreported adverse reaction*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011. 67(12): s. 1313-4.
 28. Verdens helseorganisasjon (WHO), *Bivirkningsdatabase*, 06.02.2012.
 29. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), December 2011 plenary meeting, monthly report, issue: 1112*, 10.01.2012, Tilgjengelig fra:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf.
 30. Klasco, R.K. *Articaine hydrochloride/Ephedrine (Drug evaluation)*. Micromedex.
<http://www.thomsonhc.com>, 22.11.2011.
 31. Statens legemiddelverk, *Høye doser citalopram kan gi hjertebivirkninger*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra:
http://legemiddelverket.no/templates/InterPage_83263.aspx?filterBy=CopyToGeneral.
 32. Statens legemiddelverk, *Høye doser escitalopram kan gi hjertebivirkninger*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra:
http://legemiddelverket.no/templates/InterPage_83343.aspx?filterBy=CopyToGeneral.
 33. RELIS, *Citalopram, donepezil og økt risiko for hjertearytmier*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra:
http://relis.no/Aktuelt/Arkiv/2011/Samtidig_bruk_av_citalopram_og_kolinesterasehemmere_Okt_risiko_for_hjertearytmier
 34. Bas, M., et al., *Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series*. *Ann Emerg Med*, 2010. 56(3): s. 278-82.
 35. Schmidt, P.W., Hirschl, M.M., Trautinger, F., *Treatment of angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant*. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 63(5): s. 913-4.
 36. Fast, S., Henningsen, E., Bygum, A., *Icatibant is a new treatment option in life-threatening angioedema triggered by angiotensin-converting enzyme inhibitor*. *Ugeskr Laeger*, 2011. 173(41): s. 2574-5.
 37. Bas, M., Kojda, G., Stelter, K., *Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced angioedema : new therapy options*. *Anaesthesist*, 2011. 60(12): s. 1141-5.

38. Gallitelli, M., Alzetta, M., *Icatibant: a novel approach to the treatment of angioedema related to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Am J Emerg Med, 2011.
39. RELIS database, *Lariam (meflokin) og psykose*, 17.02.2012, Tilgjengelig fra: http://relis.arnett.no/Utredning_Ekstern.aspx?Relis=1&S=795.
40. Toovey, S., *Mefloquine neurotoxicity: a literature review*. Travel Med Infect Dis, 2009. 7(1): s. 2-6.
41. Dollery, C., *Therapeutic drugs* 1999, 2. utg.
42. Statens legemiddelverk, *Thalidomid - nytt bruksområde*, 20.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_72262.aspx.
43. Statens legemiddelverk, *Thalidomide Pharmion - viktig sikkerhetsinformasjon*, 20.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_78664.aspx
44. Statens legemiddelverk, *Thalidomide Celgene - graviditetsforebyggende program*, 20.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_81040.aspx.
45. Statens legemiddelverk, *Revlimid - ny informasjon om teratogenitet*, 20.02.2012, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_77187.aspx
46. Statens legemiddelverk, *Endring i utleveringsbestemmelsen for thalidomid og lenalidomid*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83000.aspx?filterBy=.](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83000.aspx?filterBy=)
47. Statens legemiddelverk, *Acitretin (Neotigason) – strengere regler for fertile kvinner*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82935.aspx?filterBy=.](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82935.aspx?filterBy=)
48. Lægemiddelstyrelsen, *Risiko for dødsfald eller alvorlige bivirkninger hos spædbørn efter brug af antidepressiv medicin (fluoxetin og andre SSRI'er)*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsoeg/bivirkninger/nyheder/risiko-for-doedsfald-eller-alvorlige-biv--dre-ssrier>.
49. Statens legemiddelverk, *Bivirkninger hos nyfødte når mor har brukt legemidler mot depresjon*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82912.aspx?filterBy=.](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_82912.aspx?filterBy=)
50. nrk.no, *Ibux dobler risiko for spontanabort*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: <http://www.nrk.no/helse-forbruk-og-livsstil/1.7780902>.
51. Nakhai-Pour, H.R., et al., *Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion*. CMAJ, 2011. 183(15): s. 1713-20.
52. Statens legemiddelverk, *Smertestillende under graviditet*, 28.02.2012, Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83185.aspx?filterBy=.](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_83185.aspx?filterBy=)