



Bivirkningsrapport 2008

Seksjon for legemiddelovervåking

Innledning.....	4
Det nasjonale spontanrapporteringssystemet i 2008	4
Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling	5
Bivirkningsforløp	7
Meldinger med dødelig utgang i 2008	8
Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe).....	8
Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe)	9
Fordeling på melderkategori og helseregion	10
Legemidler under særlig overvåking i 2008	12
Vareniklin og psykiske reaksjoner	12
Midler mot fedme og psykiske bivirkninger	12
Klopidogrel og interstitiell pneumoni	13
Midler mot ADHD	13
Glitazoner og kardiovaskulære bivirkninger.....	14
Likeverdig (generisk) bytte	14
Metoprolol og medisineringsfeil	14
Venlafaxin KRKA og manglende effekt.....	15
Naturlegemidler og kosttilskudd (naturmidler).....	15
P-piller og andre prevensjonsmidler	16
Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2008	16
Antitrombotiske midler og alvorlige blødningskomplikasjoner	16
Noskabin og warfarin – interaksjon som gir økt blødningsrisiko	19
Kolesterolsenkende legemidler	19
Digitoksin og forhøyet glykosylert hemoglobin	20
Vaksiner	20
Midler som påvirker nervesystemet	21
Antiepileptika og selvmordsrelatert adferd	21
Fenytoin og panhypogammaglobulinemi.....	21
Alvorlig apné hos et spedbarn etter eksponering for lamotrigin via morsmelk	22
Pregabalin - misbruk og avhengighet.....	22
Antipsykotika og økt dødelighet hos eldre med demens.....	22
Antiparkinsonmidler og hjerteklaff-fibrose	23
Cetirizin og hoste	23
Slimhinneavsvellende nesenspray og nesedråper – bruk hos barn	23
Gadoliniumholdige MR-kontrastmidler og nefrogen systemisk fibrose.....	24
Oppsummering.....	24

Kontaktpersoner	25
Referanser.....	25

Innledning

I 2008 ble det sendt inn flere bivirkningsmeldinger enn noen gang tidligere (2184 meldinger). Dette vitner om et godt fungerende spontanrapporteringssystem i Norge. Hovedårsaken til økningen på nær 22 % i antall meldinger er at 2008 er det første hele året det formaliserte samarbeidet mellom Folkehelseinstituttet og Legemiddelverket har vært i funksjon. Antallet vaksinemeldinger som er registrert i den nasjonale bivirkningsdatabasen er firedoblet fra 2007. Vaksinemeldingene inneholder en høy andel lite alvorlige bivirkninger hos barn, rapportert av helsesøstre. Dette forklarer i all hovedsak de relativt store endringene i statistikkene, i forhold til 2007, med hensyn til alvorlighetsgrad, aldersfordeling, hvilke legemidler som er involvert, type bivirkninger og fordeling på meldekategori.

Mens det har vært en kraftig økning av antallet bivirkningsmeldinger fra helsesøstre, har antallet bivirkningsmeldinger fra leger og farmasøyter gått noe ned. Statens legemiddelverk ønsker en fortsatt høy meldefrekvens fra alle grupper helsepersonell. For å sikre at viktig sikkerhetsinformasjon om legemidler fanges opp, for så igjen å tilgjengeliggjøres for forskrivere og legemiddelbrukere, er stadig fokus på bivirkningsrapportering avgjørende. 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.

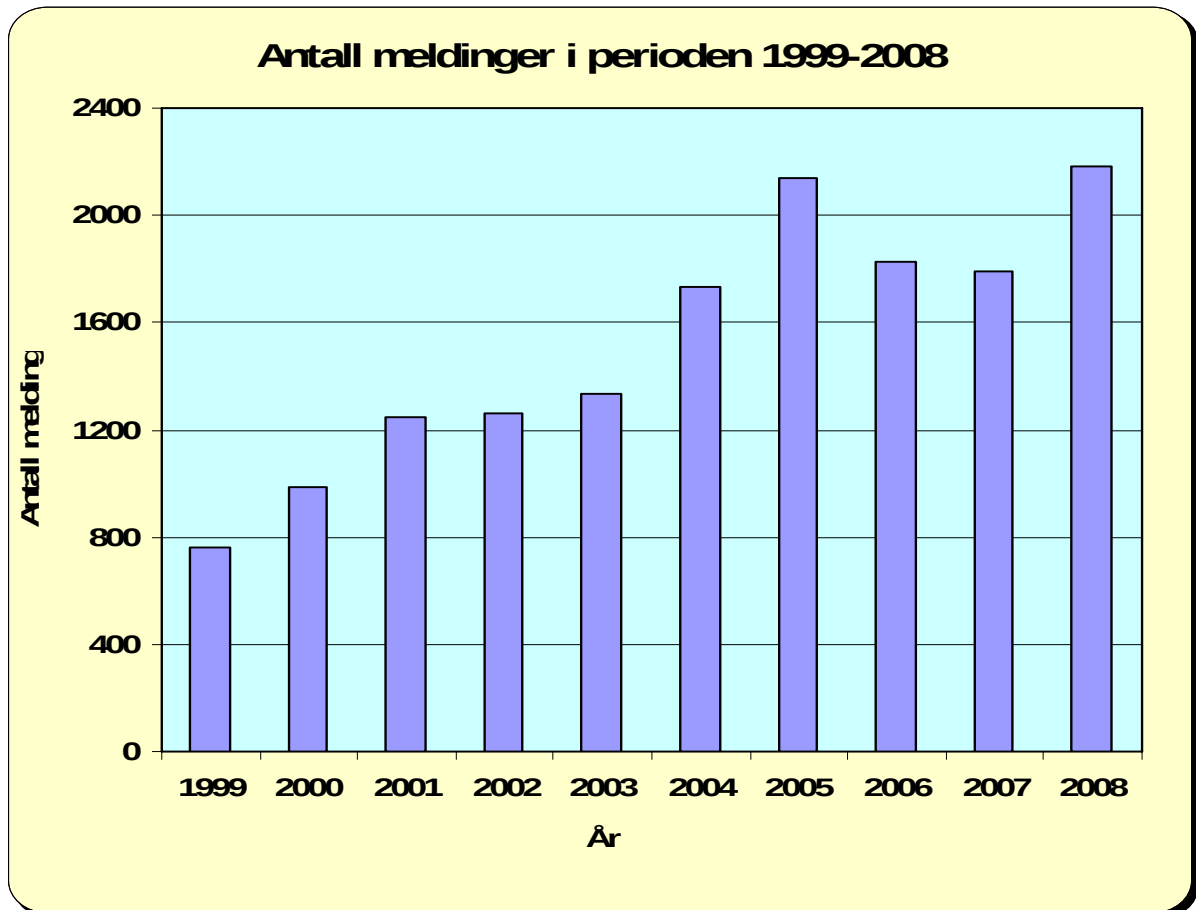
Bivirkningsrapporten for 2008 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS. I tillegg har Folkehelseinstituttets avdeling for vaksiner bidratt.

Det nasjonale spontanrapporteringssystemet i 2008

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. Legemiddelverkets database 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).

Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling

Det ble registrert totalt 2184 nye bivirkningsmeldinger i 2008, en økning på i underkant av 22 % fra 2007 (figur 1).



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 1999-2008

Fordelingen mellom alvorlige (ramme 1), inkludert dødelige, og lite alvorlige meldinger for perioden 1999 – 2008 er vist i tabell 1. Leger og tannleger har meldeplikt for uventede og visse alvorlige bivirkninger (1). Dette gjenspeiles i at nær halvparten (46 %) av meldingene er alvorlige. I underkant av 6 % av de meldte bivirkningstilfellene i 2008 hadde dødelig utgang.

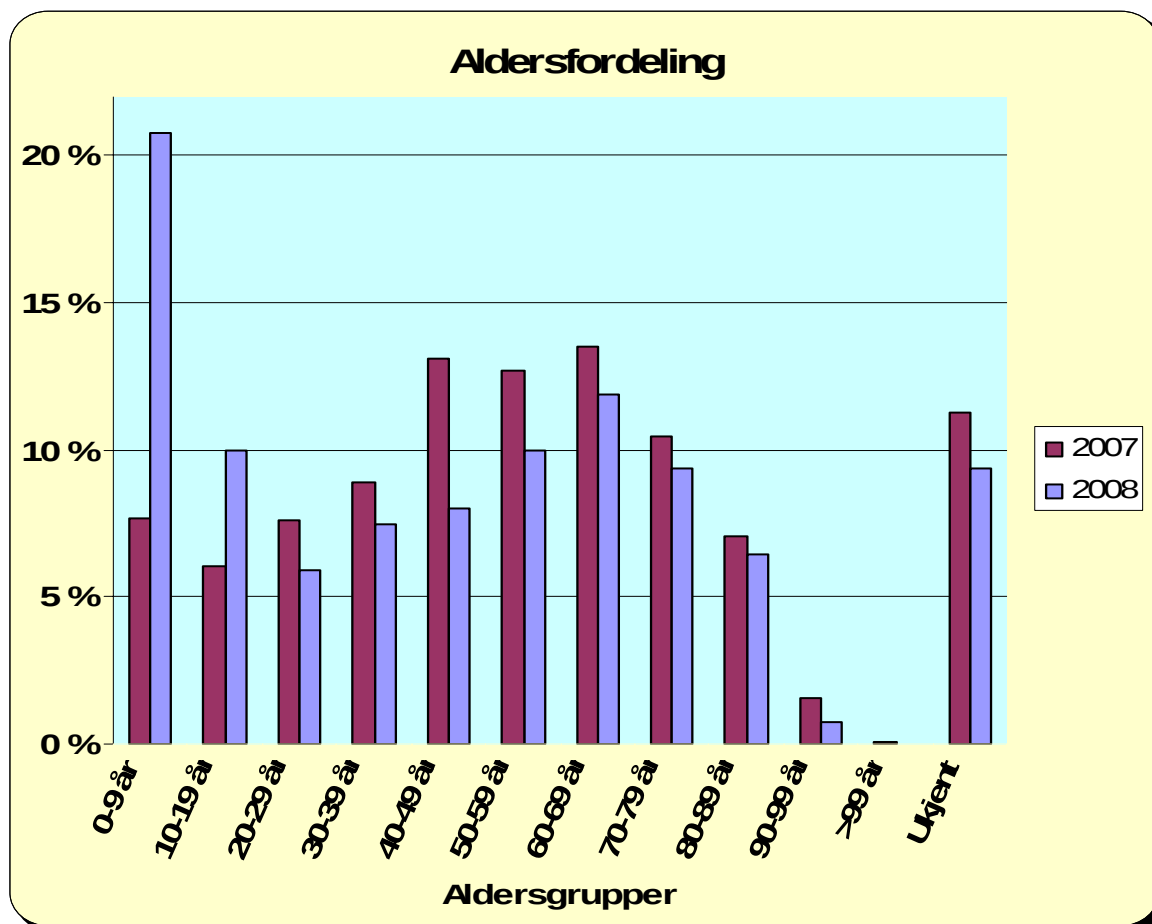
Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

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 1999-2008

	Antall meldinger		Prosent	
	Totalt	Med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige	Lite alvorlige
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
1999	759	89	61	39

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler i stor grad legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. Det har i 2008 vært en markant økning i antallet meldinger hos barn i alderen 0-9 år. Denne nær tredoblingen er en følge av samarbeidet med Folkehelseinstituttet gjennom at det er registrert betydelig flere meldinger om bivirkninger av vaksiner hos barn. I all hovedsak er dette lite alvorlige vaksinerereaksjoner (se avsnitt om vaksiner). Utenom barnegruppen, er det flest tilfeller av bivirkninger i aldersgruppene mellom 60 og 69 år. Kjønnssfordelingen er stabil fra år til år, i 2008 var det 58 % kvinner og 41 % menn (1 % ukjent).



Figur 2: Aldersfordeling blant pasientene.

Bivirkningsforløp

Bivirkningenes forløp er vist i tabell 2. Bivirkninger meldes ofte på et tidlig tidspunkt, da det endelige utfallet ikke er avklart. Likevel var majoriteten av pasientene (62 %) fullstendig restituert eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

Tabell 2: Forløp/sluttresultat av hver bivirkning

	2008		2007	
	Antall	%	Antall	%
Restituert	2585	48	1732	40
I bedring	745	14	768	18
Restituert med ettervirkning	76	1	64	1
Dødelig utgang	220	4	210	5
Ikke restituert ved meldetidspunkt	588	11	442	10
Ukjent	1206	22	1121	26
Sum	5420*	100	4337*	100

* Antall bivirkningsdiagnoser. En bivirkningsmelding kan inneholde flere diagnoser.

Meldinger med dødelig utgang i 2008

Det ble mottatt 123 meldinger med dødelig utgang i 2008 (tabell 1). Andelen dødelige bivirkninger er 5,6 %, som er relativt stabilt sammenlignet med de foregående fem årene. I likhet med tidligere år er det antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B) som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (42 %). Deretter følger legemidler som virker på immunsystemet (ATC-gruppe L) og på nervesystemet (ATC-gruppe N), med henholdsvis 24 % og 23 %.

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Antiinfektiva og vaksiner (ATC-gruppe J) utgjorde i 2008 den helt klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (tabell 3). Dette har igjen sammenheng med det store antallet meldinger om vaksinebivirkninger i 2008. Legemidler til behandling av sykdommer og tilstander i nervesystemet (ATC-gruppe N) samt hjerte- og karmidler (ATC-gruppe C), følger deretter som de hyppigst mistenkte legemiddelgruppene. Den høyeste andelen alvorlige bivirkninger er i ATC-gruppe B, legemidler med virkning på blod og bloddannende organer og i ATC-gruppe H, hormoner til systemisk bruk (begge 88 %). Derneft følger immunmodulerende og antineoplastiske legemidler (ATC-gruppe L, 87 % alvorlige).

Tabell 3: Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper

ATC-gruppe	2008		2007	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	720	29,0	235	11,5
N – Nervesystemet	452	18,2	458	22,5
C – Hjerte og kretsløp	276	11,1	230	11,3
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	240	9,7	265	13,0
M – Muskler og skjelett	142	5,7	152	7,5
G – Urogenitalsystem og kjønnsormoner	131	5,3	141	6,9
B – Blod og bloddannende organer	124	5,0	136	6,7
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	120	4,8	164	8,0
D – Dermatologiske midler	59	2,4	54	2,6
V – Varia	54	2,2	43	2,1
R – Respirasjonsorganer	50	2,0	61	3,0
Naturmidler og diverse annet	39	1,6	37	1,8
S – Sanseorganer	35	1,4	42	2,1
H – Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønnsormoner og insulin	24	1,0	33	1,6
P – Antiparasittære midler, insekticider og insektmidler	17	0,7	5	0,2
Sum	2483*	100	2039*	100

**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 mest rapporterte bivirkningene var av generell art, som uvelhet, smerter, feber og tretthet, samt lokalreaksjoner på injeksjonssted. Den store økningen i denne gruppen har igjen sammenheng med et stort antall meldte lokale vaksinereaksjoner. For øvrig er reaksjoner relatert til nevrologiske sykdommer, slik som hodepine, svimmelhet og hjerneblødning, samt bivirkninger i magetarmsystemet – som er relativt lettgjennkjennelige, rapportert i relativt høy grad. Til tross for store endringer i meldingsgrunnlaget, er de fem organklassene der det rapporteres flest bivirkninger de samme som i 2007.

Tabell 4 Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer

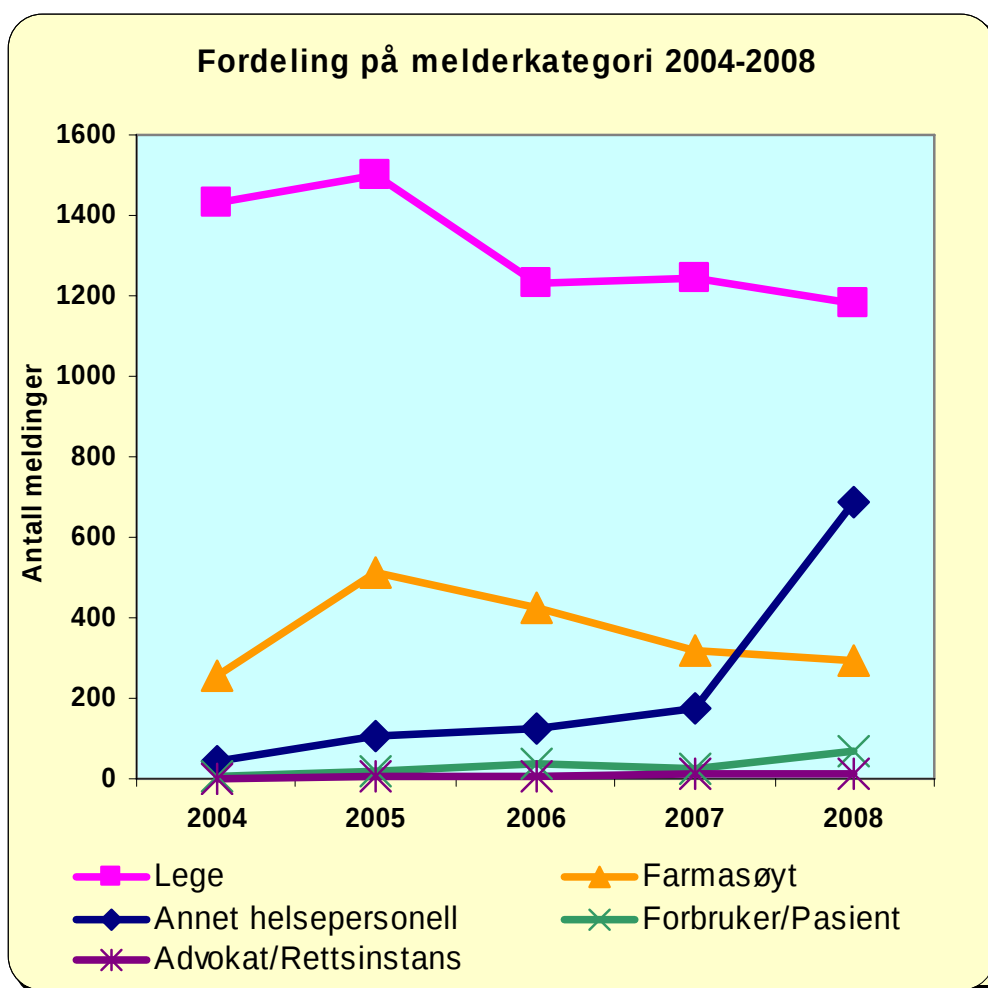
Organsystem	2008		2007	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	1349	25	633	14
Nevrologiske sykdommer	645	12	629	14
Gastrointestinale sykdommer	615	11	559	13
Hud- og underhudssykdommer	554	10	459	10
Psykiatriske lidelser	410	8	326	7
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	260	5	219	5
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	252	5	255	6
Undersøkelser	216	4	203	5
Hjertesykdommer	144	3	147	3
Karsykdommer	132	2	149	3
Infeksiøse og parasittære sykdommer	117	2	97	2
Øyesykdommer	111	2	96	2
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	105	2	96	2
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	91	2	77	2
Sykdommer i nyre og urinveier	77	1	74	2
Skader og forgiftninger	69	1	66	2
Sykdommer i lever og galleveier	60	1	37	1
Forstyrrelser i immunsystemet	57	1	71	2
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	41	1	48	1
Godartede og ondartede svulster	37	1	42	1
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	28	1	30	1
Sykdommer i øre og labyrint	23	0	27	1
Kirurgiske og medisinske metoder	10	0	4	0
Endokrine sykdommer	6	0	16	0
Sosiale forhold	6	0	5	0
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	4	0	10	0
Sum	5419*	100	4384*	100

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

Fordeling på melderkategori og helseregion

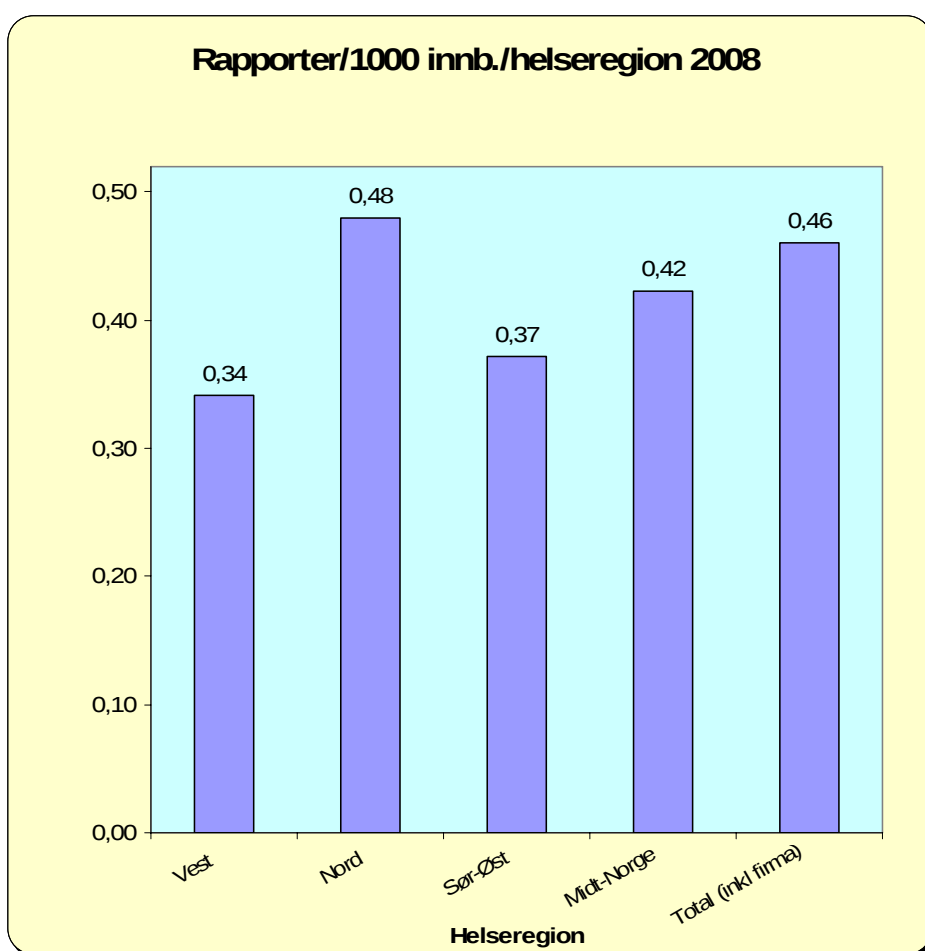
Antallet meldinger fra leger har gått ned med over 20 % fra toppåret 2005 (figur 3). Leger sitter på den mest komplette oversikten over pasientens legemiddelbruk, og er samtidig nærmest til å diagnostisere og fremskaffe detaljert informasjon om pasientens bivirkninger. Legemiddelverket og bivirkningssentrene er derfor opptatt av at antallet bivirkningsmeldinger fra leger holdes på et høyt nivå, og ønsker å bidra til å snu den nedadgående trenden. I 2009 vil det derfor iverksettes ytterligere tiltak for å stimulere til bivirkningsrapportering fra leger.

I perioden etter 2005 har også antallet meldinger fra farmasøyter sunket med over 40 %, men stabilisering på et lavere nivå var forventet etter innføring av en frivillig meldeordning for farmasøyter i 2005. Det er en kraftig økning i meldinger mottatt fra gruppen "annet helsepersonell", som inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre. Hovedgrunnen til dette er et økt antall vaksinemeldinger fra helsesøstre. Legemiddelprodusentene og myndighetene mottar også et lite, men økende antall meldinger (3,5 %) fra pasienter og advokater/forsikringsordninger. Når disse meldingene er bekreftet av helsepersonell, registreres de i den nasjonale bivirkningsdatabasen.



Figur 3: Fordeling på melderkategori

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i figur 4. Rapporteringsfrekvensen er over 0,3 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 ligger innenfor dette området, noen i tillegg godt over. Landsgjennomsnittet (som inkluderer meldinger fra legemiddelprodusentene) var i 2008 0,46 per 1000 innbyggere mot 0,38 året før. Dette er det nest høyeste nivået som er målt i Norge noensinne. Utfordringen nå ligger ikke bare i å opprettholde, men også øke meldefrekvensen – særlig i de regioner der den 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.

Legemidler under særlig overvåking i 2008

Legemiddelverkets liste over legemidler under særlig overvåking, Overvåkingslisten, omfatter legemidler der man er spesielt interessert i at norske bivirkningstilfeller meldes, for slik å bidra med økt informasjon om visse typer bivirkninger (2). Mange av legemidlene som står på overvåkingslisten er nyere legemidler der man har begrenset kunnskap om bivirkninger og der det er viktig å få så godt datagrunnlag som mulig. Nedenfor kommenteres bivirkningsmeldinger som ble mottatt for flere av legemidlene som stod på overvåkingslisten i 2008.

Vareniklin og psykiske reaksjoner

Et nytt punkt om psykiske reaksjoner (depresjon, selvmordstanker, selvmordsforsøk) ble føyd til for røykeavvenningsmidlet vareniklin (Champix) på Legemiddelverkets overvåkingsliste i begynnelsen av 2008. Advarslene i preparatomtalen ble samtidig forsterket.

I løpet av 2008 ble det registrert 42 bivirkningsmeldinger for vareniklin, 14 av disse meldingene omfattet psykiske bivirkninger. Meldingene varierte med hensyn på type reaksjon (deriblant angst, depresjon, selvmordstanker, forvirring) og alvorlighetsgrad. Det ble også meldt ett tilfelle av endret oppmerksomhet (nedsatt reaksjonsevne). I 2007 ble det mottatt fem meldinger om psykiske bivirkninger ved bruk av vareniklin. Økningen i slike meldinger i 2008 kan være et resultat av økt oppmerksomhet rundt problemstillingen.

Det er i tillegg meldt fire tilfeller av hallusinasjoner. Dette er ikke omtalt som en mulig bivirkning i preparatomtalen til vareniklin, og kan derfor representere et nytt bivirkningssignal.

Legemiddelverket omtalte våren 2008 en amerikansk rapport om mistenkte bivirkninger av vareniklin som er meldt til amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) (3). Hovedfunnet var at vareniklin er forbundet med en uventet høy rapportering av ulykker og skader. I tillegg ble en rekke andre mulige bivirkninger av preparatet omtalt; blant annet synsforstyrrelse, hjerterytmeforstyrrelser, kramper, hudreaksjoner og tap av blodsukkerkontroll hos diabetikere. I 2008 mottok Legemiddelverket blant annet to meldinger om hjertestans, hvorav én med dødelig utgang, to meldinger om hjerteinfarkt, én rapport om hjerterytmeforstyrrelse, tre meldinger om for høyt blodsukker og fire meldinger om synsbivirkninger i forbindelse med bruk av vareniklin. Legemiddelverket vil se nærmere på denne problemstillingen.

Midler mot fedme og psykiske bivirkninger

Rimonabant (Acomplia) ble suspendert fra det europeiske markedet i oktober 2008. Bakgrunnen for suspensjonen var at europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) konkluderte med at risikoen for uheldige reaksjoner er større enn nytten av behandling med dette legemidlet (4). Det er ikke dokumentert at rimonabant forebygger hjertesykdom, samtidig som det er påvist en tilnærmet dobling av risiko for psykiske lidelser hos pasienter som bruker rimonabant sammenlignet med placebo. De psykiske bivirkningene omfatter depresjon, søvnforstyrrelser, angst, aggresjon og selvmordsfare.

Psykiske bivirkninger har vært i fokus for legemiddelovervåkingen av rimonabant etter markedsføringen, og dette gjenspeiles i de norske bivirkningsmeldingene. Denne typen bivirkninger av rimonabant var mistenkt i 7 av totalt 9 meldinger i 2008. Fire meldinger gjaldt

depresjon, to omhandlet nedstemthet og humørsvingninger, og én melding gjaldt et tilfelle av panikkanfall. I alle tilfellene brukte pasienten normal dose rimonabant, 20 mg daglig. Bivirkningene oppsto fra dager til uker etter oppstart av behandlingen i fem av tilfellene, og etter mer enn tre måneders behandling i to av tilfellene.

I samme periode er det mottatt åtte meldinger om bivirkninger assosiert med sibutramin (Reductil), hvorav tre gjaldt psykiske reaksjoner, henholdsvis tvangshandlinger, angst og maniske episoder. Den ene hendelsen var en mistenkt interaksjon med propofol, med sentralnervøse reaksjoner i tillegg til angst.

Klopidogrel og interstitiell pneumoni

En melding fra 2008 omhandler en mann i 50-årene med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og iskemisk hjertesykdom, som startet med klopidogrel (Plavix) etter stentimplantasjon. Etter oppstart med klopidogrel ble pasienten tiltagende kortpustet. Røntgen thorax viste diffuse infiltrater i begge lungene. Fem måneder etter stentimplantasjonen mistenkte man interstitiell pneumoni, og klopidogrel ble seponert. Innen fem dager var pasienten i klinisk bedring og infiltratene var noe redusert. Ved gjentatt eksponering for klopidogrel fikk pasienten invalidiserende dyspné og klopidogrel ble igjen seponert. I ettertid har pasienten ikke lenger symptomer og røntgen viser ingen lungeinfiltrater.

Preparatomtalen angir at interstitiell pneumoni er en svært sjelden (<1 per 10 000) bivirkning av Plavix (klopidogrel), og denne bivirkningen er lite omtalt i litteraturen. Bivirkningsdatabasen til Verdens helseorganisasjon (WHO) inneholder i underkant av ti meldinger om interstitiell lungesykdom ved bruk av klopidogrel, hvorav ett tidligere tilfelle fra Norge. I flere av rapportene hadde pasientene brukt andre legemidler som også kunne ha forårsaket reaksjonen.

Blodplatehemmeren tiklopidin er i likhet med klopidogrel et tienopyridinderivat. I en kasuistikk om interstitiell pneumoni forårsaket av tiklopidin, spekulerer forfatterne i om blodplatehemmerens stimulering av nøytrofilfunksjonen kan bidra til patogenesen for lungetoksisitet (5, 6).

Midler mot ADHD

Nytte-risikoforholdet til metylfenidat har nylig vært gjennomgått på EU-nivå. Som et resultat av denne gjennomgangen vil preparatomtalen bli oppdatert for å bedre oppfølgingen av pasientene. Dette gjelder både kardiovaskulære og psykiske bivirkninger, samt mulige langtidseffekter som innvirkning på vekst og kjønnsmodning (7).

For metylfenidat er det i løpet av 2008 registrert fem meldinger med kardiovaskulære bivirkninger i form av blodtrykkstigning, brystmerter, dilatert kardiomyopati og cerebralt infarkt. Det er registrert syv meldinger med psykiske bivirkninger blant annet i form av hallusinasjoner og søvnvansker. Redusert vekst er rapportert hos to barn som brukte metylfenidat, og det er meldt to tilfeller av misbruk.

For atomoksetin er det mottatt fire meldinger om psykiske bivirkninger i form av selvmordstanker, søvnløshet, angst og mani.

Glitazoner og kardiovaskulære bivirkninger

Glitazoner er legemidler som brukes i behandling av type II-diabetes. Det er markedsført to legemidler i denne gruppen i Norge, rosiglitazon (Avandia) og pioglitazon (Actos). I tillegg finnes kombinasjonspreparater med metformin eller glimepirid. Særlig rosiglitazon har vært i fokus på grunn av data som tyder på at legemidlet kan gi økt forekomst av hjerte- og karrelatert sykkelighet og dødelighet (8, 9).

Det ble mottatt to meldinger om hjerte- og karrelaterte bivirkninger etter rosiglitazonbruk i 2007. Ett tilfelle av brystmerter og ett tilfelle av hjerteinfarkt og hjertesvikt. I 2008 har det vært meldt et dødsfall hos en eldre mann etter to års behandling med rosiglitazon. Det forelå ingen klare indikasjoner på at dødsfallet skyldtes bruk av rosiglitazon, men tilfellet er meldt på bakgrunn av publikasjoner som knytter plutselig død til bruk av dette medikamentet. Pasienten var også fast medisineret med simvastatin, tamsulosin, glimepirid og metformin.

Det er utfordrende å fange opp eller mistenke at hjerte- eller karsykdom kan være legemiddelbivirkninger hos pasienter med type II-diabetes, ettersom denne pasientgruppen i utgangspunktet har en høy forekomst av hjerte- og karsykdom. I 2008 ble det besluttet å kontraindisere bruk av rosiglitazon hos pasienter med akutt koronarsyndrom og advare mot bruk hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og perifer arteriesykdom (10). Fra før har rosiglitazon vært kontraindisert ved hjertesvikt (NYHA klasse I til IV), leverdysfunksjon, diabetisk ketoacidose og diabetisk pre-koma.

EMA er blitt informert om en felles konsensusuttalelse fra diabetesforeninger i Europa og USA. Denne anbefaler pioglitazon, og ikke rosiglitazon, når et glitazon er indisert (11). I september 2008 diskuterte en vitenskapelig rådgivende ekspertgruppe i EMA nytte-risikoforholdet for rosiglitazon. Denne gruppen konkluderte med at rosiglitazon fremdeles har en viss plass i behandlingen og at det ikke er nødvendig med flere restriksjoner enn de som allerede finnes i preparatomtalene.

Likeverdig (generisk) bytte

En gjennomgang og analyse av bivirkningsmeldinger relatert til likeverdig bytte, konkluderte med at slikt bytte ikke ser ut til å representere noe sikkerhetsproblem (12). Som en konsekvens av resultatene fra denne studien tok Legemiddelverket gruppen "likeverdig bytte" ut av overvåkingslisten i 2008. To byttesituasjoner som spesielt har spesielt preget rapporteringsbildet i 2008, omtales nedenfor.

Metoprolol og medisineringsfeil

I løpet av 2008 kom det inn 91 bivirkningsmeldinger som gjaldt legemidlet Metoprolol Sandoz, hvorav tre alvorlige. Nitti av meldingene gjaldt bivirkninger som hadde oppstått i forbindelse med likeverdig (generisk) bytte, i de fleste tilfellene fra Selo-Zok. RELIS har spesielt lagt merke til mange meldinger om uspesifikke symptomer som kan være forenlig med lavt blodtrykk. Samtidig har apotekfarmasøyer muntlig meddelt at flere pasienter har gitt tilbakemelding om hjertebank som har oppstått ved bytte til Metoprolol Sandoz.

Det er forventet at man vil motta en del bivirkningsmeldinger i forbindelse med likeverdig bytte når et legemiddel med stor markedsandel settes på byttelisten. Legemiddelverket mistenkte derfor

ikke at meldingene knyttet til Metoprolol Sandoz skyldtes kvalitetssvikt. Metoprolol Sandoz ble likevel analysert, men det ble ikke funnet avvik med hensyn på innhold av virkestoff, forurensninger eller oppløsningshastighet (in vitro).

Det finnes to typer tabletter som inneholder metoprolol på markedet, depottabletter som tas én gang daglig og vanlige tabletter som tas to ganger daglig. Sommeren 2008 fikk Legemiddelverket meldinger om at enkelte pasienter kan ha fått vanlige tabletter i stedet for depottabletter i forbindelse med sykehusopphold og informerte derfor om saken (13). Slik feilmedisinering kan i verste fall ha alvorlige følger for pasienten. Meldingene dreide seg trolig om at Metoprolol Sandoz depottabletter ble byttet til vanlige metoprololtabletter. Legemiddelverket har anbefalt produsenten av Metoprolol Sandoz å endre navnet for å fremheve at det er et depotpreparat.

Venlafaxin KRKA og manglende effekt

I løpet av året ble det sendt inn ti bivirkningsmeldinger som gjaldt Venlafaxin KRKA, hvorav to var klassifisert som alvorlige. Alle tilfellene skjedde i forbindelse med likeverdig bytte, syv gjaldt manglende effekt av Venlafaxin KRKA.

På bakgrunn av dette ble produsenten kontaktet med spørsmål om det kunne foreligge en kvalitetssvikt. Produsenten gjennomgikk dokumentasjon og produksjon uten å finne avvik. Tablettene ble også analysert ved Legemiddelverket uten at det ble funnet tegn på kvalitetssvikt. Legemiddelverket har ikke mottatt meldinger om mulig kvalitetssvikt fra andre europeiske legemiddelmyndigheter angående Venlafaxin KRKA.

Naturlegemidler og kosttilskudd (naturmidler)

Det ble sendt inn 31 bivirkningsmeldinger for henholdsvis naturlegemidler (én melding) og kosttilskudd (30 meldinger) i 2008, hvorav 12 alvorlige. Naturlegemidlene og kosttilskuddene er angitt som mistenkt preparat alene, i kombinasjon med hverandre eller i kombinasjon med legemidler. I åtte av meldingene er det mistanke om legemiddelinteraksjoner, og fem av disse omhandler blødning eller endring av INR ved kombinasjon av kosttilskudd og antitrombotiske legemidler (acetylsalisylsyre eller warfarin). Syv av meldingene gjaldt allergiske reaksjoner, mens ni gjaldt leveraffeksjon (økning av leverenzymer, hepatitt og leversvikt).

I fire av meldingene, hvorav ett dødsfall, er kosttilskuddet Fortodol (ekstrakt fra gurkemeie) mistenkt assosiert med leverbivirkninger. Analyser har vist at enkelte partier Fortodol inneholder legemidlet nimesulid. Fortodol markedsføres som et urteekstrakt, og skal i følge innholdsfortegnelsen ikke inneholde nimesulid. Nimesulid er påvist i Fortodolkapslene brukt av pasienten som døde av leversvikt. Nimesulid er et NSAID, og det er kjent at det kan gi alvorlig leverskade ved langtidsbruk. Nimesulid er ikke godkjent som legemiddel verken i Norge eller Sverige, og er kun godkjent til korttidsbruk i 15 dager i noen EU-land. Gurkemeie er ikke kjent knyttet til leverbivirkninger (14-16). Tilbaketrekking av Fortodol ble iverksatt av importøren 26. februar 2009.

Produkter med ekstrakter av grønn te (*Camellia sinensis*) har vært knyttet til leverpåvirkning i meldinger over flere år. For Bio-T foreligger ett tilfelle av leverbivirkning (hepatitt og gulsott) både i 2007 og 2008. Bio-T inneholder både ekstrakt av grønn te og konjugert linolensyre (CLA). I databaser og publiserte kasuistikker fremgår det at helsekostprodukter som inneholder

alkoholbaserte ekstrakter av grønn te, er knyttet til tilfeller med akutt hepatitt (14, 17-19). CLA er ikke kjent forbundet med leverbivirkninger (14).

Antallet meldinger på naturlegemidler og kosttilskudd er på samme nivå som i 2007 (30 meldinger). Antallet meldinger er lavt, og kan tyde på stor grad av underrapportering. Naturlegemidler og naturmidler står på listen over legemidler under særlig overvåkning (2). Siden dokumentasjonen er begrenset, oppfordres helsepersonell til å være spesielt oppmerksomme på disse gruppene produkter og melde mistenkte bivirkninger til RELIS.

P-piller og andre prevensjonsmidler

I løpet av 2008 kom det inn 59 meldinger om alvorlige bivirkninger assosiert med hormonelle antikonseptiva, heriblant fem på preparater som primært benyttes i behandling av akne, seborré og lette tilfeller av hirsutisme, men som også har antikonseptiv effekt (etinylostradiol og cyproteron). Året før var det 70 alvorlige meldinger. Av de 59 meldingene, omtalte 35 ulike former for tromboembolier, hvorav én var fatal. Dette utgjør en nedgang i antall rapporterte tromboembolier og dødsfall fra året før.

Det er stadig stor medieoppmerksomhet rundt p-piller, og antallet meldte tilfeller av tromboembolier ved bruk av p-piller har over noe tid vært relativt høyt. Legemiddelverket gikk derfor i 2008 gjennom 170 tilfeller av tromboembolier rapportert i perioden 1998-2007. Gjennomgangen av dette materialet ga dessverre ikke grunnlag til å fastslå om det høye meldingsantallet skyldes at p-piller i Norge brukes av kvinner som er særlig utsatt for blodpropp. Bakgrunnen for dette var blant annet at mange meldinger manglet informasjon om risikofaktorer og andre sentrale helseopplysninger. Resultatene fra gjennomgangen ble også presentert for et ekspertmøte avholdt i november 2008. Ekspertene mente at det ikke er behov for omfattende endringer i de råd som gis om p-pillebruk i Norge, men at det alltid er viktig å ha fokus på god informasjon til p-pillebrukeren, og sikre at den informasjonen som gis er forstått. Det er særlig viktig at kvinnene er godt informert om symptomer på blodpropp og at de opplyser om sin p-pillebruk ved kontakt med helsevesenet. Legemiddelverket vil i løpet 2009 publisere en mer detaljert oppsummering av ekspertmøtet.

Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2008

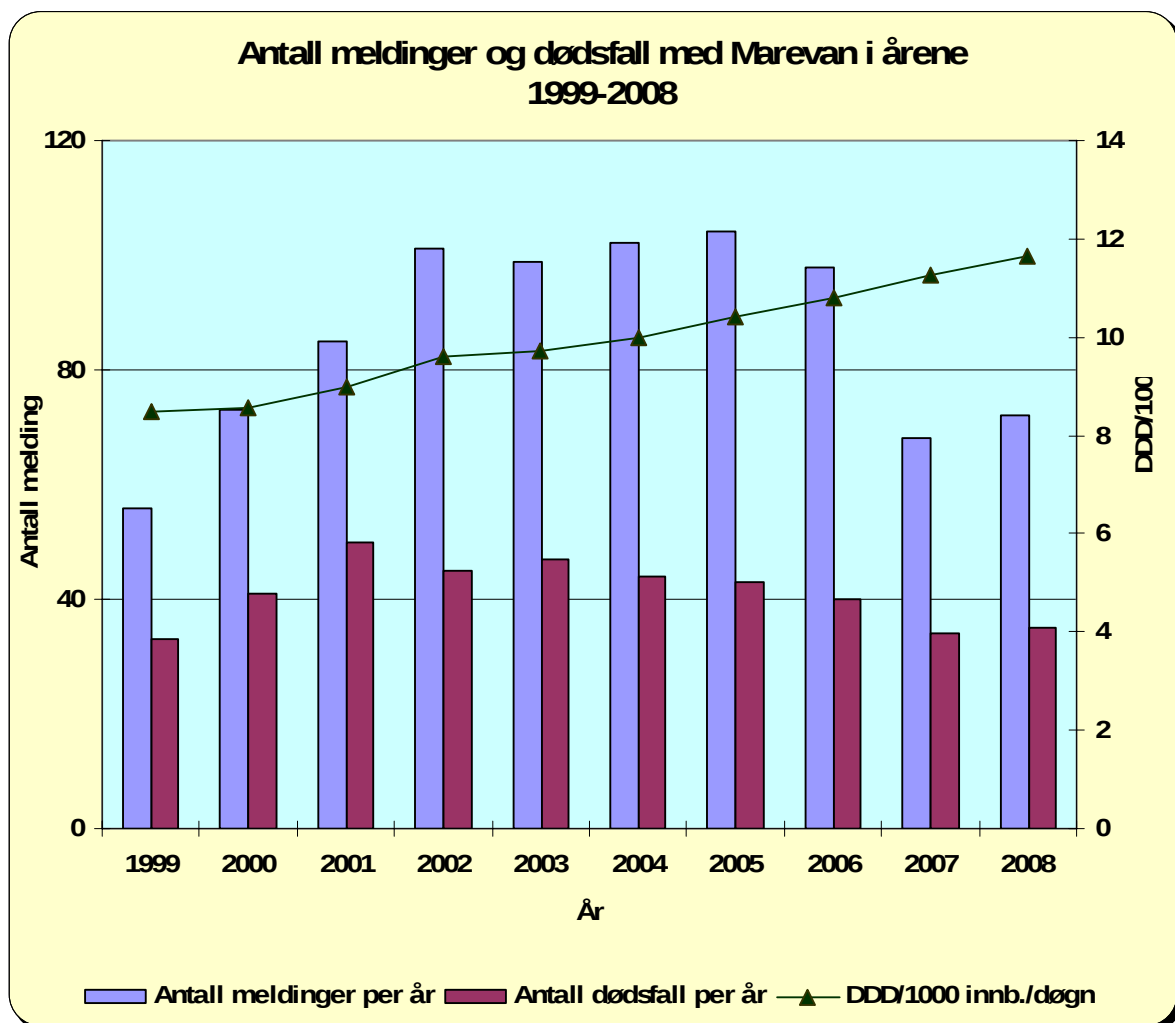
Antitrombotiske midler og alvorlige blødningskomplikasjoner

Det ble sendt inn 85 meldinger om alvorlige bivirkninger hos pasienter som brukte warfarin (Marevan) alene (65 meldinger) eller i kombinasjon med andre legemidler (figur 5). De fleste av disse meldingene gjelder godt voksne og eldre pasienter (15 % 60-69 år, 28 % 70-79 år, 45 % 80-89 år) med omtrent lik kjønnsfordeling. Fire av pasientene var over 90 år, hvorav tre døde. Totalt ble det meldt 34 dødsfall.

Pasienter kan stå på mange legemidler, både reseptfrie og reseptbelagte, når de legges inn på sykehus, uten at det fanges opp ved innkomsten. Flere av disse legemidlene kan potensielt være uheldige i kombinasjon med warfarin ved at de forsterker effekten av warfarin og dermed forårsaker farlige blødninger. Disse uheldige kombinasjonene kan selvfølgelig også skje utenfor sykehus når pasienter som allerede står på warfarin, tar andre legemidler som kan gi økt blødningstid eller blødende mage- eller tarmsår uten å samrå med lege. Situasjonen blir ikke

mindre komplisert når flere naturlegemidler og kosttilskudd også kan øke den blodfortynnende effekten av warfarin. Uheldige legemiddelinteraksjoner med warfarin kan være både av farmakokinetisk og farmakodynamiske art.

I 17 (20 %) av meldingene mistenkes ett eller flere andre legemidler eller naturmidler å ha bidratt til blødningen. De fleste meldingene om interaksjon omhandler pasienter i aldersgruppen 80-89 år og understreker at spesiell varsomhet må utvises hos eldre pasienter. I syv av de fatale tilfellene brukte pasienten en kombinasjon av legemidler som har resultert i INR-verdier over det terapeutiske området.

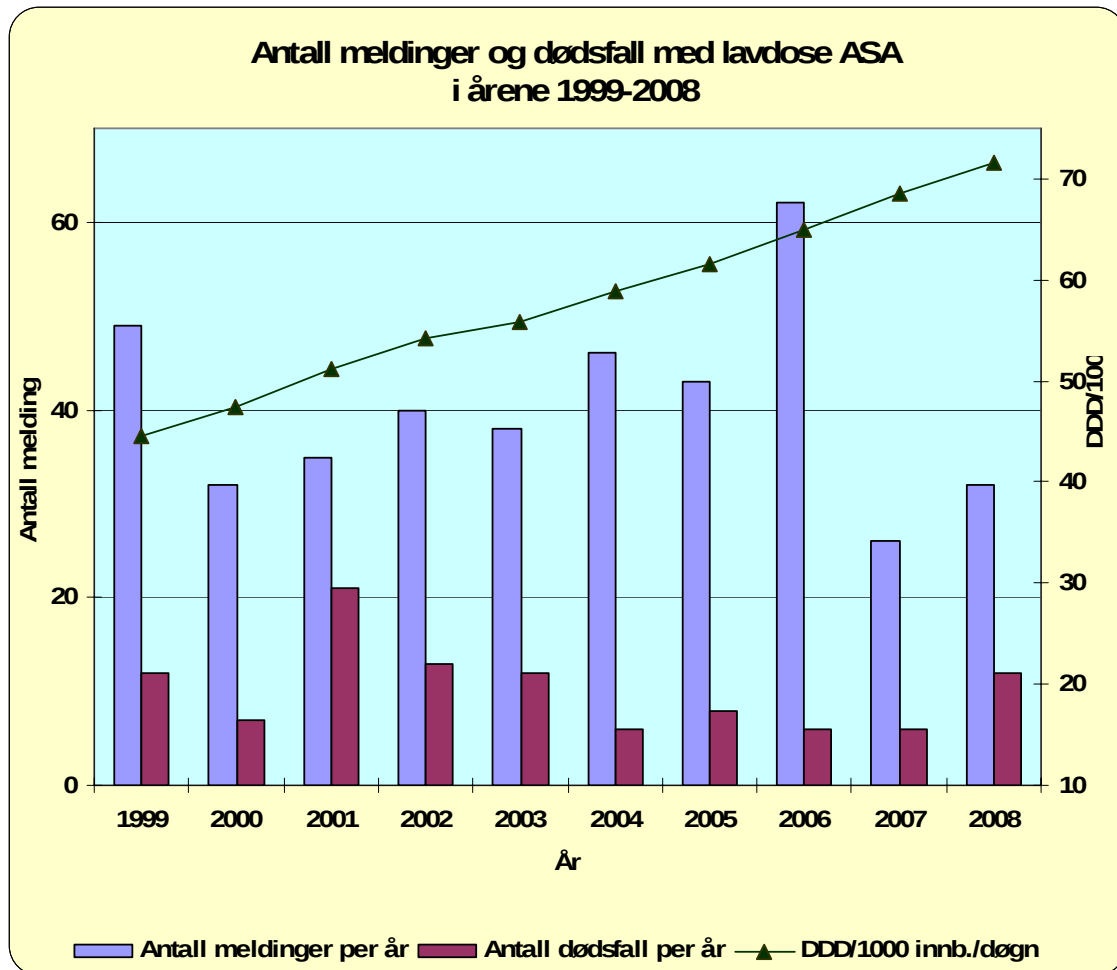


Figur 5: Antall meldinger og dødsfall med Marevan de siste 10 årene, relatert til forbruket.

Lave doser acetylsalisylsyre (ASA, 75-300 mg) som platehemmende middel er en av Norges mest utbredte forebyggende legemiddelbehandlinger. I 2008 var det i underkant av 345 000 pasienter som fikk minst én resept på slik behandling. Antallet meldte bivirkninger er lavt i forhold til det store antallet pasienter (figur 6). Lavdose ASA alene er et relativt sikkert legemiddel, men når det brukes samtidig med andre antitrombotiske midler som warfarin, øker blødningsrisikoen i takt med en økt antitrombotisk effekt. I likhet med ASA, gir mange

smertestillende legemidler av typen ikke-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAIDs), økt blødningsrisiko og kombinasjon med warfarin kan være svært uheldig.

Det ble rapportert ett tilfelle der kombinasjonen warfarin, paracetamol og tramadol er mistenkt å gi blødning. I et annet tilfelle er alendronat (Fosamax) sammen med diklofenak/misoprostol (Arthrotec), vurdert å kunne ha bidratt til fatal mageblødning hos en 85 år gammel kvinne. Et tredje tilfelle beskriver økning i INR etter oppstart med malariamidlet atovakvon/proguanil (Malarone), muligens kan også glukosamin ha bidratt, men sistnevnte var ikke mistenkt og kunnskapen om den kombinasjonen er foreløpig sparsom. I tre tilfeller er warfarin i kombinasjon med antibiotikum mistenkt å ha gitt økt blødningstendens. Antibiotika kan gjennom å hemme produksjonen av vitamin K i tarmen medvirke til økt effekt av warfarin. Dette er ikke så godt kjent, og interaksjonen er heller ikke godt dokumentert (20). To fatale blødninger beskriver warfarin kombinert med antiepileptika, henholdsvis karbamazepin og lamotrigin.



Figur 6: Antall meldinger og dødsfall med lavdose ASA ($\leq 300\text{mg/døgn}$) de siste 10 årene, relatert til forbruk.

Noskapin og warfarin – interaksjon som gir økt blødningsrisiko

Noskapin er et reseptfritt, hostestillende middel som stort sett bare brukes i Skandinavia. Informasjon om stoffets egenskaper er derfor begrenset. I 2008 ble det mottatt én bivirkningsmelding der en pasient som bruker warfarin (Marevan) fikk økt INR (> 8) etter å ha begynt med noskapin. Dette ble oppdaget fordi det sammenfalt med en rutinekontroll hos lege og fikk ingen medisinsk konsekvens. På grunnlag av bivirkningsrapporten har interaksjonen blitt omtalt i flere nasjonale tidsskrifter (21, 22). Interaksjon mellom noskapin og warfarin ble først nylig beskrevet (23, 24).

Interaksjonen illustrerer potensialet for alvorlige problemer med preparater som selges uten resept. Dette skyldes delvis at interaksjonen ikke enkelt kan fanges opp i apotek når en pasient kjøper reseptfrie legemidler. Samtidig fanger man ikke nødvendigvis opp reseptfrie legemidler som pasienten kun bruker periodevis ved en sykehusinnleggelse eller et legebesøk. I dette tilfelle er sannsynligheten for at interaksjonen kunne oppdages også begrenset av at preparatomtalen ennå ikke omtaler denne interaksjonen. Legemiddelverket vil nå følge opp dette overfor produsenten av noskapin.

Kolesterolsenkende legemidler

Det ble sendt inn 26 meldinger om alvorlige bivirkninger mistenkt forårsaket av et statin alene eller i kombinasjon med et annet legemiddel eller naturmiddel. Flere av rapportene beskriver sjeldne, men kjente bivirkninger som kunne vært unngått.

Interaksjonsproblematikk med flere av statinene er velkjent, og i 2008 er det meldt om to tilfeller hvor kombinasjon av erytromycin og simvastatin 40 mg har utløst rhabdomyolyse hos eldre pasienter. En annen melding beskriver et fatalt tilfelle hvor en nyretransplantert pasient som brukte ciklosporin byttet fra fluvastatin 80 mg til simvastatin 80 mg, der ekvipotent dose ville vært 20 mg simvastatin. I alle disse tilfellene førte interaksjonen til økning i konsentrasjonen av simvastatin. I en fjerde rapport om rhabdomyolyse, mistenkes det at opptrapping av simvastatindosen alene er årsaken.

Leverreaksjoner ble i 2008 kun meldt hos atorvastatinbrukere. I ett tilfelle av leversvikt og hepatorenalt syndrom med fatal utgang sto pasienten opprinnelig på atorvastatin 40 mg, senere ble ezetimib lagt til. Ezetimib er et nytt kolesterolsenkende legemiddel som selektivt hemmer absorpsjon av kolesterol og lignende plantesteroler fra tarmen. Både atorvastatin og ezetimib er assosiert med leversvikt, og denne kombinasjonen alene kan gi alvorlig leverskade (25). Pasienten hadde i tillegg brukt kosttilskuddet Fortodol, som har vist seg å være hepatotoksisk på grunn av forurensning med relativt store mengder nimesulid (se avsnitt om naturlegemidler og kosttilskudd). Det er grunn til å være forsiktig ved kombinasjon av ezetimib og statindoser ≥ 40 mg da risikoprofilen er dårlig kjent. Det er også mottatt fire meldinger om pasienter som har fått økning i leverenzymmer eller akutt hepatitt av atorvastatin.

Det er meldt ytterligere tre tilfeller av alvorlige bivirkninger knyttet til ezetimib (Ezetrol) alene eller i kombinasjon med andre legemidler. I ett tilfelle ble det meldt om økning i INR på en kombinasjon av ezetimib og warfarin. Dette er ikke en kjent interaksjon, og det er foreløpig ikke funnet noen forklaring på denne interaksjonen. Det er viktig at tilsvarende tilfeller rapporteres til

RELIS for å danne et bedre grunnlag for å vurdere om dette er et nytt signal.

Det er i 2008 meldt to tilfeller av interstitiell lungesykdom etter bruk av statiner. Interstitiell pneumoni er en mindre kjent, sjelden bivirkning av statiner (26, 27). I det ene tilfellet var simvastatin mistenkt, mens i det andre tilfellet, som hadde fatal utgang, var både simvastatin og amiodaron mistenkt. Amiodaron var imidlertid bare gitt mot slutten av sykdomsforløpet.

Øyesymptomer og triggering av autoimmune sykdommer som myasthenia gravis, er andre sjeldne bivirkninger som leger må være oppmerksomme på. En mann fikk atorvastatinassosierte muskelsymptomer samt dobbeltsyn, nedfallent øyelokk og skjeling. Denne rapporten ligner et publisert norsk kasus om mulig statinutløst myasthenia gravis (28).

Høyeste dose statin, det vil si 80 mg atorvastatin og simvastatin, er assosiert med flere og alvorligere bivirkninger enn lavere doser (29). Doserelaterte bivirkninger som nevro- og myotoksisitet kan unngås om det startes opp med lav dose for så å trappe gradvis opp. Andre risikofaktorer er høy alder, lav kroppsvekt, hardt fysisk arbeid/trening, lever- og nyresvikt, diabetes, hypotyreose og genetisk disposisjon for muskelsymptomer eller kramper. Blant bivirkningsmeldingene finnes det flere tilfeller der man startet rett på en høy dose, dette var ofte hos eldre som i utgangspunktet har en høyere risiko for bivirkninger.

Digitoksin og forhøyet glykosylert hemoglobin

En melding beskriver forhøyet glykosylert hemoglobin (HbA1c) ved bruk av digitoksin hos en diabetiker. Pasienten var en 77 år gammel mann med kjent kostregulert diabetes mellitus type II som begynte behandling med digitoksin for atrieflimmer med høy ventrikkelfrekvens og begynnende hjertesvikt. Han brukte i tillegg verapamil og acetylsalisylsyre. Etter at HbA1c i flere år hadde ligget stabilt på 6,2, ble verdien på kontroll tre måneder etter oppstart med digitoksin målt til 10. Etter seponering av digitoksin falt HbA1c i løpet av seks måneder til utgangsnivået. Tre lignende kasuistikker er beskrevet for digoksin (30), men det finnes ingen lignende meldinger i den norske bivirkningsdatabasen. I Verdens Helseorganisasjons (WHOs) bivirkningsdatabase finnes det tre meldinger om forhøyet HbA1c ved bruk av digoksin, men ingen for digitoksin. Dette skyldes sannsynligvis at man i Norge bruker digitoksin, mens andre steder i verden bruker digoksin. Meldingene har noe begrenset verdi på grunn av mangelfulle opplysninger. Årsakssammenhengen ble vurdert til mulig.

Vaksiner

Året 2008 er det første hele året samarbeidet mellom Folkehelseinstituttet og Legemiddelverket om mottak og registrering av bivirkningsmeldinger etter vaksinasjon har vært i funksjon. Tidligere ble meldingene i hovedsak sendt til Folkehelseinstituttet, og bare meldinger som ble klassifisert som alvorlige ble oversendt Legemiddelverket. Størsteparten av meldingene om mulige vaksinebivirkninger som Folkehelseinstituttet mottar, klassifiseres imidlertid som lite alvorlige. Med det nye samarbeidet registreres alle mottatte meldinger i Legemiddelverkets database, uavhengig av alvorlighetsgrad. Endringen avspeiles i rekordstort antall meldinger til Legemiddelverket i 2008 (tabell 5). Antallet meldinger til Folkehelseinstituttet de siste årene har likevel vært relativt konstant. Dette er også en sannsynlig årsak til at andelen alvorlige vaksinebivirkninger som er rapportert til Legemiddelverket har gått betydelig ned i 2008 i forhold til tidligere år. Den nye ordningen sørger for at bivirkninger av vaksiner både blir registrert hos

Folkehelseinstituttet og i Legemiddelverkets nasjonale bivirkningsdatabase. Fra Legemiddelverkets database blir alvorlige meldinger videresendt til produsentenes egne bivirkningsdatabaser og til den europeiske bivirkningsdatabasen (EudraVigilance). Alle meldinger videresendes til sendes WHO's internasjonale bivirkningsdatabase.

Tabell 5: Meldte vaksinebivirkninger til Legemiddelverket/Folkehelseinstituttet

	2004	2005	2006	2007	2008
Antall meldinger	35	30	53	149	633
Alvorlige bivirkninger	27 (73 %)	22 (73 %)	36 (68 %)	77 (52 %)	70 (11 %)
Meldinger barn 0-9 år	15 (41 %)	9 (30 %)	29 (55 %)	97 (65 %)	412 (65 %)

I 2008 ble det totalt meldt 633 tilfeller av mistenkte vaksinebivirkninger, hvorav 548 etter vaksinering av barn. Hvert år gis om lag 700 000 vaksinedoser gjennom det norske barnevaksinasjonsprogrammet, altså rapporteres mindre enn én bivirkningsmelding per 1000 vaksinedoser til barn. Kun 11 % av meldingene ble vurdert som alvorlige, primært fordi pasientene ble innlagt på sykehus. Generelle bivirkninger som feber, samt lokalreaksjoner på injeksjonsstedet ble sett i 68 % av meldingene. Hudsymptomer som for eksempel utslett, urtikaria og erytem, er rapportert i 31 % av meldingene. Symptomer fra nervesystemet, for eksempel hodepine, trøtthet, synkope eller nærsynkope og svimmelhet er rapportert i 20 % av meldingene. Av disse ble 29 % klassifisert som alvorlige, dette var hovedsakelig feberkramper. Psykiske symptomer var rapportert i 18 % av meldingene hvorav de fleste var rastløshet, sløvhets og gråting. I løpet av 2008 ble det meldt tre dødsfall i tidsmessig relasjon til vaksinasjon. Ingen av disse hadde sannsynlig årsakssammenheng med vaksinasjonen.

Midler som påvirker nervesystemet

Antiepileptika og selvmordsrelatert adferd

Preparatomtale og pakningsvedlegg til alle antiepileptika er blitt oppdatert med informasjon om at midlene er forbundet med en liten økning i risiko for selvmordsrelatert atferd (31). Det er rapportert to tilfeller av selvmordsforsøk hos personer som brukte pregabalin, men begge brukte i tillegg andre legemidler og alkohol.

Fenytoin og panhypogammaglobulinemi

Ett tilfelle av panhypogammaglobulinemi er meldt hos en pasient som ble behandlet med fenytoin. Behandlingen hadde pågått i mange år da bivirkningen ble oppdaget. Pasienten startet i 1986 behandling med fenytoin etter nyoppstått epilepsi. De påfølgende årene var hun hyppig plaget med øvre og nedre luftveisinfeksjoner, og i 1990 fikk hun påvist panhypogammaglobulinemi. Seponering av fenytoin høsten 2007 medførte fullstendig normalisering av gammaglobulinnivåene, og ingen nye epilepsianfall. I februar 2008 seponerte man også substitusjonsbehandlingen med gammaglobuliner. I Norge er det tidligere meldt to tilfeller av hypogammaglobulinemi i forbindelse med lamotrigin, som er et annet antiepileptikum.

Alvorlig apné hos et spedbarn etter eksponering for lamotrigin via morsmelk

En alvorlig apnéepisode er meldt hos et om lag to uker gammelt diebarn hvor moren ble behandlet med lamotrigin. Barnet pustet anstrengt og overflatisk, virket trett, og fikk flere korte apnéanfall som gikk over ved berøring. Barnet fikk så et alvorlig apnéanfall hvor han ble cyanotisk. Etter innleggelse på sykehus hadde han takypné og takykardi i perioder. Barnet ble fullammet og hadde serumkonsentrasjon av lamotrigin i terapeutisk område for voksne. Det ble derfor besluttet å stoppe ammingen.

På grunn av økt lamotriginclearance i siste del av svangerskapet var morens lamotrigindose økt til 875 mg per døgn ved fødselen. Dosen ble bare redusert med 25 mg fordi moren hadde et krampeanfall like etter fødselen. Morens serumkonsentrasjon steg betydelig de første ukene etter fødselen, og den siste uken før barnets apnéepisode hadde moren doserelaterte bivirkninger. Ingen andre årsaker til apnéepisoden kunne påvises, og ved oppfølging ved 6 måneders alder var barnet i god form og hadde ikke hatt flere apnéanfall.

Pregabalin - misbruk og avhengighet

Det har i den siste tiden vært spekulasjoner om hvorvidt pregabalin (Lyrica) har potensial for misbruk og avhengighet. Eksisterende dokumentasjon tyder på at pregabalin kan gi positive psykologiske effekter inkludert eufori, men ved kontinuerlig bruk vedvarer effektene sannsynligvis ikke over tid. Legemidlet har dermed lavere avhengighets- og misbrukspotensial enn tradisjonelle rusmidler, inkludert benzodiazepiner. Det har også lavere potensial for å gi abstinenssymptomer. Pregabalin har imidlertid egenskaper som gjør at det kan være attraktivt for å dempe symptomer ved benzodiazepinabstinens, og dette kan bidra til at midlet er attraktivt blant rusavhengige (32).

I 2008 ble det sendt inn 12 bivirkningsmeldinger hvor pregabalin var angitt som mistenkt preparat alene eller i kombinasjon med andre legemidler. Tre av disse meldingene omtaler abstinenssymptomer og to tilfeller omtaler eufori, hvorav ett tilfelle med ”drug craving” i tillegg. I forhold til det økende forbruket av pregabalin siden markedsføringen i 2004 (32), er antallet innsendte bivirkningsmeldinger lavt. Det er av interesse at bivirkninger som kan gjenspeile misbruks- og avhengighetspotensial for legemidler meldes inn.

Etter råd fra Bivirkningsnemnda har Legemiddelverket anmodet europeiske legemiddelmyndigheter om å utrede potensialet for misbruk og avhengighet av pregabalin.

Antipsykotika og økt dødelighet hos eldre med demens

En utredning fra europeiske legemiddelmyndigheter konkluderer med at eldre, konvensjonelle antipsykotika gir økt dødelighet hos eldre med demens. Preparatomtalen til disse legemidlene vil derfor bli oppdatert for å reflektere dette. Tidligere er det kjent at nyere, atypiske antipsykotika kan forårsake økt dødelighet i denne pasientgruppen. Ved atferdsforstyrrelser og psykiske symptomer hos eldre pasienter med demens anbefales det derfor at ikke-farmakologiske tiltak bør prøves først. Antipsykotika, både atypiske og konvensjonelle, bør forbeholdes kortvarig behandling av pasienter med alvorlige symptomer (33).

Preparatomtalen til alle antipsykotika vil i tillegg bli oppdatert med informasjon om at midlene kan forårsake venøs tromboembolisme. Det er meldt tre tilfeller av venøse tromboembolier for olanzapin og to tilfeller for risperidon.

Antiparkinsonmidler og hjerteklaff-fibrose

Det er meldt ett tilfelle av hjerteklaff-fibrose (valvulopati) i forbindelse med bruk av kabergolin mot Parkinsons sykdom. Denne bivirkningen er vanligere enn man tidligere har trodd. Etter anbefaling fra europeiske legemiddelmyndigheter er preparatomtalen til kabergolin blitt oppdatert med nye kontraindikasjoner og forsiktighetsregler for å unngå fibrose bivirkninger (34).

Cetirizin og hoste

Det ble i 2008 mottatt én melding om hoste i forbindelse med bruk av cetirizin (Zyrtec). Sammenhengen ble vurdert som sannsynlig da pasienten, en kvinne i 50-årene, fikk hoste også ved gjentatt eksponering. Det er ikke tidligere rapportert om hoste i tilknytning til cetirizin i Norge. Verken i preparatomtalen eller ved søk i oppslagsverk (35) og WHO's bivirkningsdatabase ble det funnet at cetirizin er forbundet med hoste. I kliniske studier på barn i alderen 6-11 år er det heller ikke sett vesentlig flere som hostet hos de som fikk cetirizin enn blant de som fikk placebo (36).

I WHO's internasjonale bivirkningsdatabase er det ved utgangen av 2008 rundt 70 meldinger om hoste forbundet med cetirizin.

Slimhinneavsvellende nesespray og nesedråper – bruk hos barn

Det har vært spesiell oppmerksomhet rundt bruk av forkjølelsesmidler til barn både i USA og Europa i 2008. Bakgrunnen for dette er at legemiddelmyndigheter i USA (FDA) og enkelte EU-land har mottatt meldinger om alvorlige bivirkninger hos små barn ved bruk av legemidler mot forkjølelse (mot hoste, slim eller tett nese). Flertallet av disse bivirkningsrapportene er knyttet til legemidler som enten er reseptpliktige eller ikke selges i Norge.

Etter råd fra Bivirkningsnemnda ble det i Norge satt fokus på bruk av slimhinneavsvellende nesespray og nesedråper til barn. I november publiserte Legemiddelverket en anbefaling om at denne typen legemidler bare bør brukes til barn under 2 år etter råd fra helsepersonell (37). Samtidig publiserte medlemmer av Bivirkningsnemnda en artikkel i Tidsskrift for Den norske Legeforening (38).

I Norge inneholder slimhinneavsvellende nesespray og nesedråper godkjent for bruk hos barn enten oksymetazolin eller xylometazolin. Ved uriktig bruk og høy dosering kan absorpsjon gi systemisk effekt og føre til symptomer som hurtig eller ujevn puls, forhøyet blodtrykk og noen ganger bevissthetstap. Det er imidlertid ikke meldt om alvorlige bivirkninger ved bruk hos barn under 12 år i Norge. Preparatomtale, pakningsvedlegg og merking av pakninger vil bli oppdatert med ny informasjon om bruk og sikkerhet i løpet av første halvdel av 2009.

Gadoliniumholdige MR-kontrastmidler og nefrogen systemisk fibrose

Legemiddelverket har informert om en nylig oppdaget og alvorlig bivirkning som omtales som nefrogen systemisk fibrose (NSF), som er observert hos pasienter med nyresvikt etter bruk av gadolinium(Gd)-holdige magnetresonans (MR)-kontrastmidler i perioden 2007-2008 (39, 40). Bivirkningen er så langt observert etter bruk av gadodiamid (Omniscan) og gadopentetsyre (Magnevist). I kontrastmidlene er Gd bundet til et bærestoff som gjør at det fraktes med blodstrømmen og senere kan skilles ut gjennom nyrene.

NSF er en tilstand der det dannes bindevev (fibrose) i huden og eventuelt i indre organer. Huden blir stiv og hard og dette kan føre til nedsatt bevegelighet i ledd. Indre organer slik som nyrene kan også bli skadet.. NSF er bare sett hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen effektiv behandling for NSF. Mange pasienter med denne tilstanden blir alvorlig syke og tilstanden kan være dødelig.

Det er til nå meldt om over 300 tilfeller av NSF i verden. I Norge er det meldt om fire tilfeller, hvorav to dødelige. Den første vitenskapelige artikkelen som beskrev en mulig sammenheng mellom kontrastmidlet gadodiamid og NSF ble publisert i begynnelsen av 2006 (41).

Gadodiamid og gadopentetsyre er kontraindisert ved alvorlig nyresvikt ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og skal brukes med forsiktighet ved moderat nyresvikt. I preparatometalene for andre gadoliniumholdige kontrastmidler (MultiHance, Primovist, Vasovist, Prohance, Gadovist, Dotarem) finnes det advarsler og forsiktighetsregler når det gjelder bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Oppsummering

Antall bivirkningsmeldinger var høyere i 2008 enn noen gang tidligere. Dette skyldes først og fremst at vaksinemeldinger fra en ny meldekategori (helsesøstre) er kommet til. Dette er positivt for meldesystemet. Meldinger fra leger vurderes som spesielt verdifulle. Det blir viktig i tiden framover, både for Legemiddelverket og RELIS, å jobbe for å stimulere leger til fortsatt å melde bivirkninger slik at den synkende trenden ikke fortsetter. Bivirkningsmeldinger er med på å skape ny kunnskap om risiko ved legemiddelbruk, identifisere risikopasienter og gir grunnlag for tiltak som kan virke bivirkningsforebyggende. Mange slike tiltak er gjort i løpet av 2008, noen er beskrevet i denne rapporten og andre er beskrevet gjennom året i spalten Preparater i fokus på Legemiddelverkets nettside.

For å oppdage nye bivirkninger er det viktig at alt helsepersonell er årvåkne og tenker mulighet for bivirkning når uventede reaksjoner 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

Hilde Samdal, forsker
hilde.samdal@legemiddelverket.no

Seksjon for legemiddelovervåking
Statens legemiddelverk

Referanser

1. Forskrift om legemidler §11-7.; Available from: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-19991222-1559.html#11-7>.
2. Overvåkingsliste - Statens legemiddelverk. ; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_59090.aspx.
3. Statens legemiddelverk, Champix og risiko for bivirkninger. 2008 [updated 2008 14.06.2008]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_73706.asp.
4. Statens legemiddelverk, Acomplia (rimonabant) suspenderes i Europa. 2008 [updated 2008 24.10.2008]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80247.aspx.
5. RELIS, Klopido­grel og interstitiell pneumoni. 2006 [updated 2006]; Available from: http://www.arnett.no/relisweb/Utreddning_Ekstern.ASP?Relis=1&S=1744.
6. Nakamura R, Imamura T, Onitsuka H, Mishima K, Ishikawa T, Nagoshi T, et al. Interstitial pneumonia induced by ticlopidine. Circ J. 2002 Aug;66(8):773-6.
7. Statens legemiddelverk. Bedre oppfølging av ADHD-pasienter. 2009 [updated 2009]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80579.aspx.
8. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. JAMA. 2007 Dec 12;298(22):2634-43.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
10. Statens legemiddelverk. Rosiglitazon skal ikke brukes ved akutt koronarsyndrom. ; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_68328.aspx.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009 Jan;32(1):193-203.
12. Reppe LA, Stenberg-Nilsen H, Harg P, Hegge AB, Lillefloth AK, Buajordet I. [Adverse events related to substitution of generic products in Norway 2005]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2008 Dec 4;128(23):2696-700.
13. Statens legemiddelverk. Metoprolol depottabletter må ikke byttes til vanlige metoprololtabletter. 2008 [updated 2008]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_77278.aspx.
14. Natural Medicines Comprehensive Database ; Available from:

<http://www.naturaldatabase.com/>.

15. RELIS. Alvorlige leverbivirkninger kobles til kosttilskuddet Fortodol.; 2009 [updated 2009]; Available from:

<http://relis.no/default.aspx/tabid/102/newsType/ArticleView/articleId/716>.

16. Statens legemiddelverk. Advarer mot kosttilskuddet Fortodol. 2009 [updated 2009]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80637.aspx.

17. Kandadiske helsemyndighets monografi for grønn te ekstrakter: Green Tea Extracts. 2009 [updated 2009]; Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/mono_greentea-thevert-eng.php.

18. Bergman J SJ. Hepatitis Caused by Lotus-f3? . Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009 Mar 6 [Epub ahead of print].

19. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et al. Safety of green tea extracts : a systematic review by the US Pharmacopeia. Drug Saf. 2008;31(6):469-84.

20. RELIS. Antibiotika, warfarin og effekten på vitamin K-produksjonen.; 2009 [updated 2009]; Available from:

<http://relis.no/default.aspx/tabid/102/newsType/ArticleView/articleId/715>.

21. Myhr K. [Noscapine and warfarin--a potentially dangerous interaction]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009 Mar 12;129(6):540.

22. Myhr K. Noskapin til pasient som bruker warfarin - potensielt farlig interaksjon. NFT. 2009;1.

23. Ohlsson S, Holm L, Myrberg O, Sundstrom A, Yue QY. Noscapine may increase the effect of warfarin. Br J Clin Pharmacol. 2008 Feb;65(2):277-8.

24. Scordo MG, Melhus H, Stjernberg E, Edvardsson AM, Wadelius M. Warfarin-noscapine interaction: a series of four case reports. Ann Pharmacother. 2008 Mar;42(3):448-50.

25. Tuteja S, Prysopoulos NT, Wolowich WR, Khanmoradi K, Levi DM, Selvaggi G, et al. Simvastatin-ezetimibe-induced hepatic failure necessitating liver transplantation. Pharmacotherapy. 2008 Sep;28(9):1188-93.

26. Fernandez AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Thompson PD. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. Chest. 2008 Oct;134(4):824-30.

27. Walker T, McCaffery J, Steinfort C. Potential link between HMG-CoA reductase inhibitor (statin) use and interstitial lung disease. Med J Aust. 2007 Jan 15;186(2):91-4.

28. Elsaïs A, Lund C, Kerty E. Ptosis, diplopia and statins: an association? Eur J Neurol. 2008 Oct;15(10):e90-1.

29. RELIS. Statininduserte muskelsmerter - forskjeller mellom ulike statiner? ; 2009 [updated 2009]; Available from:

http://www.arnett.no/relisweb/Utdredning_Ekstern.ASP?Relis=1&S=3347.

30. Spigset O, Mjorndal T. Increased glucose intolerance related to digoxin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. J Intern Med. 1999 Oct;246(4):419-22.

31. Statens legemiddelverk. Selvmordsrelaterte bivirkninger av epilepsimedisiner. 2008 [updated 2008]; Available from:

http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80082.aspx.

32. Chalabianloo F, Schjott J. [Pregabalin and its potential for abuse]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009 Jan 29;129(3):186-7.

33. Statens legemiddelverk. Konvensjonelle antipsykotika gir også økt dødelighet hos eldre pasienter med demens. 2008 [updated 2008]; Available from:

http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80328.aspx?filterBy=CopyToMedecs.

34. Statens legemiddelverk. Kabergolin og bromokriptin kan forårsake fibrose. 2008 [updated 2008]; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80257.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
35. Meyler's Side Effects of Drugs 2006; 15th ed. 2006.
36. American Hospital Formulary Service (AHFS) Drug Information (elektronisk versjon). 2008.
37. Statens legemiddelverk. Nesespray og dråper mot nesetetthet anbefales ikke til barn under 2 år. 2008 [updated 2008]; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80295.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
38. Berg A, Furu K, Spigset O. [Nasal decongestants and nasal sprays in children]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2008 Nov 20;128(22):2582-3.
39. MR-kontrastmidler kan gi alvorlig bivirkning 2007 [updated 2007]; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_34436.aspx.
40. Alvorlige bivirkninger av Omniscan og Magnevist hos pasienter med nyresvikt. . 2008 [updated 2008]; Available from:
http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_72717.aspx.
41. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. Lancet. 2000 Sep 16;356(9234):1000-1.

www.legemiddelverket.no