



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 01 64 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Hvordan du kan oppdage nye bivirkninger

Oppsummering

Du kan oppdage nye bivirkninger i dine pasienters hverdagsbruk av legemidler. Tenk på at uventede reaksjoner kan skyldes bivirkninger av legemiddelbehandlingen. Følg spesielt med på reaksjoner i forbindelse med bruk av legemidler som er nye på markedet og ved oppstart og seponering av legemidler. Spesielt sårbare grupper er barn, eldre, gravide, ammende og pasienter med komplekse sykehistorier og legemiddelregimer. Tenk også på at bivirkninger kan skyldes interaksjoner enten med andre legemidler eller med helsekostprodukter. Spør gjerne oss på RELIS om det å oppdage og melde bivirkninger.

Hvorfor er nye legemidler viktige å overvåke?

Ukjent risiko for nye legemidler

For nye legemidler er den fullstendige risikoprofilen ikke kjent. I gjennomsnitt har 3–5000 pasienter prøvd et nytt legemiddel før det blir godkjent, og studier er gjennomført i relativt homogene pasientgrupper over en avgrenset tid. Dette begrenser sterkt muligheten for å oppdage sjeldne bivirkninger, og også for å oppnå fullstendig kunnskap om vanlige bivirkninger (1, 2).

Nye legemidler er ikke brukt

- til pasienter med sammensatte diagnoser
- i komplekse legemiddelkombinasjoner
- av pasienter i alle aldre
- i kombinasjoner med naturmidler eller kosttilskudd
- over lang tid

Feilbruk og misbruk i normalbefolkningen

Kontrollerte studier fanger sjelden opp kunnskap om feilbruk eller misbruk av nye lege-

midler. Misbrukspotensial med reaksjoner som abstinens og avhengighetsadferd ønskes meldt for legemidler der dette er ukjent eller lite beskrevet. I tillegg kan meldinger av bivirkninger ved feilbruk gi nyttig informasjon blant annet om reaksjoner ved overdoseringer. Melding av bivirkninger ved feilbruk og misbruk er et prioritert område i de europeiske retningslinjer for legemiddelovervåking som blir gjeldende fra juli 2012 (3).

Hypotesedannende for målrettede studier

Bivirkningsrapporteringen ekskluderer ingen og gjelder normalbefolkning med alle dennes variasjoner. Bivirkningsmeldinger kan dermed fange opp alle slags problemstillinger hva gjelder legemiddelbruk og på denne måten være hypotesedannende for målrettede sikkerhetsstudier. Hypoteser hjelper oss å prioritere forskningen og å utforme studier som kan bekrefte eller avkrefte mistenkte sammenhenger.

En lege melder at en pasient fikk utslett på armene etter bruk av vildagliptin (Galvus®) samt etter påfølgende bruk av saksagliptin (Onglyza®). Etter en pause fra saksagliptin med bedring av symptomene ble legemidlet startet igjen og medførte denne gangen utvikling av et generelt utslett. Etter avsluttet behandling ble pasienten helt bra fra utslettet.

Hudreaksjoner forbundet med antidiabetika av typen gliptiner er spesielt nevnt på overvåkningslisten fordi flere meldinger og mer informasjon om hudreaksjoner ønskes.

Hvem er mest utsatt for bivirkninger?

Barn, eldre, gravide og ammende

Dette er pasientgrupper som er lite studert ved godkjenning av nye legemidler. De har også større variasjoner i farmakokinetikk og

til dels farmakodynamikk, som i seg selv gjør dem mer utsatte for endringer i legemiddeleffekt og for bivirkninger.

Pasienter med multimorbiditet og polyfarmasi

En utsatt gruppe som kan ha både økt følsomhet for bivirkninger og økt risiko for interaksjoner samtidig som bivirkninger kan få store konsekvenser for sykdom og behandling.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon

Mer utsatt for bivirkninger av legemidler da mange legemidler vil kunne få endret om-danning og utskillelse.

Hvilke bivirkninger må du melde?

Melding på mistanke er grunnpilaren både meldesystem, meldeplikt og oppfølging av meldingene bygger på. Meldeplikten for leger og tannleger gjelder ved mistanke om (4):

- dødelige og livstruende bivirkninger
- bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger, inkludert fødselsdefekter
- nye eller uventede bivirkninger

Varige følger trenger kun å være varig utover det forventede for den mistenkte reaksjonen og det er ikke krav til oppfølging over en bestemt tid for å anse en reaksjon som varig. Uventede bivirkninger kan omfatte uventet alvorlighetsgrad, uventet pasientgruppe eller ved en annen dosering enn ventet. Nye bivirkninger er bivirkninger som ikke er beskrevet i Felleskatalogteksten eller preparatomtalen. Preparatomtalen er det dokument som legemiddelverket godkjenner for hvert legemiddel, mens Felleskatalogteksten er basert på produsentens utvalg av informasjon fra den mer omfattende preparatomtalen.

Hva om du mistenker en interaksjon?

Interaksjoner er også bivirkninger og skal meldes på lik linje med andre bivirkninger. Effekten kan være både redusert og økt effekt av ett eller begge legemidler. Mye interaksjonsinformasjon er basert på kasuistikker og både legers og pasienters årvåkenhet og meldinger er viktige. RELIS mottar gjentatte meldinger om rhabdomyolyse etter samtidig behandling med simvastatin og erytromycin, som viser at dette er en interaksjon det fortsatt trengs å minnes på. Interaksjoner med naturmidler byr også på utfordringer da disse sjelden er studert systematisk og dokumentasjonen sparsommelig.

Skal endringer i laborieverdier meldes?

Hvis endringer i laborieverdier har fått alvorlige følger eller er ukjente reaksjoner, skal dette meldes som beskrevet i meldeplikten. Testresultater kan også være et godt komplement til andre bivirkningsmeldinger for å bekrefte en reaksjon eller for å avkrefte differensialdiagnoser. RELIS oppfordrer i tillegg til å melde endringer i laborieverdier før det fått alvorlige konsekvenser. For eksempel mottar RELIS en del meldinger på endring i INR ved ulike kombinasjoner av legemidler og naturmidler gitt sammen med warfarin. Dette gir en mulighet for å oppdage interaksjoner før de har gitt større konsekvenser med alvorlig blødning eller trombose. Det samme gjelder andre viktige endringer i laborieverdier (f.eks. litiumkonsentrasjon, leverfunksjon, thyroidea, EKG osv).

En mann får misfarget urin samme dag som oppstart med dabigatran (Pradaxa). Påfølgende dag påvist blod i urinen med urinstix 3+ på legekontoret. Dosereduksjon med dabigatran prøves, men med samme resultat på urinstix etter en uke. Mannen har tidligere brukt warfarin, men INR er nå 1. Man velger å seponere dabigatran og få dager etter er urinen normalisert.

Dabigatran er på overvåkingslisten med fokus på blant annet melding av blødningsbivirkninger.

Hva skjer med din melding?

- RELIS registrerer bivirkningsmeldingene i aidentifisert form i den norske bivirkningsdatabasen.
- Du mottar en tilbakemelding med årsaksvurdering og kommentarer til den meldte hendelsen.
- Legemiddelverket viderefremmer meldingene til WHO's internasjonale bivirkningsdatabase og til de europeiske legemiddelmyndighetenes (EMA) bivirkningsdatabase EudraVigilance. Det sendes også aidentifisert informasjon om bivirkningene til produsenten av mistenkt legemiddel.
- I både nasjonale og internasjonale bivirkningsdatabaser utføres det analyser for å avdekke såkalte signaler om nye bivirkninger. Disse signalene utredes nærmere. Noen ganger er få meldinger tilstrekkelig før det utgår advarsler om at en viss bivirkning kan være et problem, som for eksempel narkolepsi assosiert med pandemivaksineringen. For andre bivirkninger kreves mange meldinger og bekreftende studier før man konkluderer med en årsakssammenheng mellom legemiddelbruk og bivirkning.
- Felleskatalogtekstene og preparatomtalene oppdateres kontinuerlig med validert bivirkningsinformasjon.

Skal du melde en bivirkning som allerede er kjent?

En bivirkning regnes som kjent hvis den er omtalt i preparatomtalen eller Felleskatalogteksten. En kjent bivirkning skal fortsatt meldes hvis den samtidig er fatal eller livstruende eller har gitt varige alvorlige følger/fødselsdefekter. Den skal også meldes hvis du mistenker at bivirkningen skyldes en ukjent interaksjon eller andre tidligere ukjente forhold. Du kan i tillegg melde alt du mener er viktige hendelser.

Hva skjer ikke med din melding?

- Din melding blir ikke automatisk en del av bivirkningsteksten i preparatomtalen eller Felleskatalogteksten. Årsakssammenhen-

gen i meldingene blir først vurdert i flere ledd før de eventuelt publiseres som mistenkte eller kjente bivirkninger av et legemiddel.

- Din bivirkningsmelding formidles ikke til andre instanser som Helsetilsynet eller pasientskadenemnden. Melding av en bivirkning har ingen juridiske konsekvenser for deg som melder eller for pasienten.

Har du flere spørsmål?

Spør RELIS eller besøk RELIS sine bivirkningssider www.relis.no/bivirkninger. RELIS kan også besøke din arbeidsplass eller holde innlegg på kurs med mer informasjon om bivirkninger og legemiddelovervåking.

Statens legemiddelverk har på sine nettsider www.legemiddelverket.no mer informasjon om blant annet

- Overvåkingslisten, legemidler og bivirkninger man ønsker mer informasjon om og meldinger på
- Kjære helsepersonell-brev, arkiv av tidligere utsendelser
- Bivirkningsnyheter i form av «Preparater i fokus» og «Legemiddelverket advarer»

REFERANSER

1. Granås AG, Bakken K, red. Samfunnsfarmasi – legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Fagbokforlaget 2010; Kapittel 6.1 Legemiddelovervåking og bivirkningsrapportering.
2. Eldholm RS, Bergheim TS, Slørdal L, Spigset O. Hvilken informasjon gis om bivirkninger av nye legemidler? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 2414–7.
3. European Medicines Agency (EMA) www.ema.europa.eu. Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. Høringsfrist 18. april 2012.
4. Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) § 10-6 Meldeplikt om bivirkninger. Sist endret 20. februar 2012. www.lovdata.no

Jenny Bergman
Relis Vest

RETTELSE

I spalten RELIS i Utposten nr 1/2012 sto følgende setning på side 38: «Hydromorfon og fentanyl er imidlertid ikke tilgjengelig som injeksjon i Norge.» Fentanyl finnes imidlertid som injeksjon og den korrekte setningen blir da: Hydromorfon finnes ikke tilgjengelig som injeksjon i Norge.