

Anmälningar om misstänkta läkemedelsbiverkningar 2012

Till skillnad från tidigare behandlas nu även anmälningar om misstänkt läkemedelsbiverkning som gjorts av konsumenter på samma sätt som anmälningar inlämnade av yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården. Som helhet betraktad motsvarade dock mångfalden av anmälda biverkningar 2012 tidigare år.

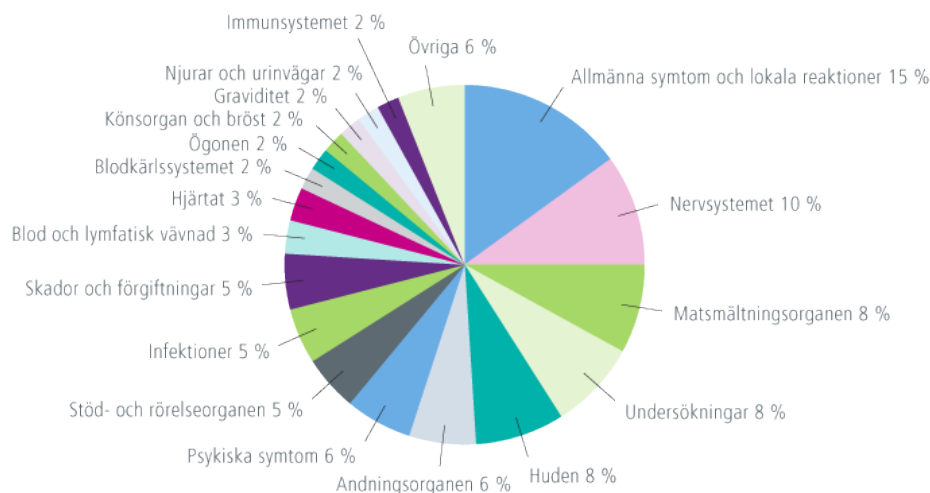
År 2012 mottog Fimea 1 629 anmälningar om misstänkta läkemedelsbiverkningar. I siffran ingår inte biverkningar av vacciner. Antalet misstänkta biverkningar var sammanlagt 4 170, dvs. i genomsnitt tre biverkningar per anmälan. Av biverkningarna som beskrevs i anmälningarna klassificerades 75 % som allvarliga. I likhet med tidigare år gällde de flesta anmälningarna allmänna symtom och symtom i anslutning till läkemedlets administreringsställe samt symtom som hänför sig till nervsystemet (figur 1).

Antalet misstänkta läkemedelsämnen var totalt 444, för merparten (71 %) mottogs högst tre anmälningar. Antalet läkemedelsämnen för vilka mottogs minst 15 anmälningar var 25 (tabell 1). De flesta anmälningarna gällde en levonorgestrelspirall (Mirena) och ett teriparatid-osteoporosläkemedel (Forsteo), i båda fallen handlade det om en teknisk orsak (mer information senare).

I allmänhet är det inte möjligt att utifrån anmälningar om misstänkta biverkningar dra slutsatser om balansen mellan ett läkemedels fördelar och nackdelar utan att sätta den i proportion till övrig information om läkemedlets effekt och säkerhet. Det är inte heller möjligt att jämföra läkemedel sinsemellan utifrån anmälningar. Antalet anmälningar ger inte heller en riktig bild över i vilken omfattning biverkningar förekommer i verkligheten. Det viktigaste syftet med anmälningsystemet är att upptäcka sällsynta biverkningar som inte tidigare har identifierats.

Det så kallade direktivet om läkemedelssäkerhet trädde i kraft i juli 2012. I det preciseras flera förpliktelser för myndigheterna och innehavarna av försäljningstillstånd som hänför sig till uppföljning av säkerheten efter försäljningstillståndet, exempelvis signalering av nya biverkningar utifrån anmälningar om misstänkta biverkningar. Nu behandlas anmälningar om misstänkta biverkningar som inlämnats av konsumenter på samma sätt som anmälningar inlämnade av yrkesutbildade personer inom hälso- och sjukvården. Dessa förändringar inkluderades i den nationella lagstiftningen i lagen om ändring av läkemedelslagen som trädde i kraft den 1 juni 2013. År 2012 mottog Fimea sammanlagt 108 anmälningar av konsumenter. I anmälningarna beskrevs ofta biverkningar av ett läkemedel som är kända från tidigare och inga kombinationer av läkemedel och biverkningar förekom många gånger.

Figur 1. Inverkan av läkemedelsbiverkningar som anmäldes 2012 på de olika organsystemen enligt MedDRA-klassificeringen.



Tabell 1. Läkemedelsämnen som förekom oftast i anmälningar om misstänkta läkemedelsbiverkningar 2012. Läkemedel som är nya bland de mest anmälda jämfört med 2011 har utmärkts med en asterisk (*).

Läkemedelsämne (handelsnamn)	Antal anmälningar
Levonorgestrel (Mirena)	53
Teriparatid (Forsteo)*	52
Klozapin (Froidir, Leponex)	49
Pregabalin (Lyrica)	47
Rituximab (Mabthera)	41
Risperidon (Risperdal, Risperdal Consta)	33
Adalimumab (Humira)	30
Teriparatid (Forsteo)	29

Levodopa, karbidopa (DuoDopa)	30
Infliximab (Remicade)	29
Denosumab (Prolia, Xgeva)*	28
Drospirenon, etinylestradiol (Yasmin, Yasminelle, Yaz)	23
Bevasitsumab (Avastin)*	22
Capecitabin (Xeloda)	22
Olanzapin (Zypadhera, Zyprexa)	22
Sunitinib (Sutent)*	21
Tocilizumab (RoActemra)*	21
Docetaxel (Docetaxel Actavis, Taxotere)	19
Atorvastatin (Lipitor, Orbeos)	18
Dabigatran (Pradaxa)	17
Etanercept (Enbrel)	17
Quetiapin (Ketipinor, Seroquel)	16
Strontiumrelat (Protelos)*	16
Dienogest, estradiolvalerat (Qlaira)*	15
Etoricoxib (Arcoxia)	15
Venlafaxin (Efexor depot)	15

Preventivpreparat

Innehavaren av försäljningstillståndet för Mirena har från och med 2011 klassificerat alla blödningar, även stänklödning, som allvarliga biverkningar som ska anmälas till Fimea (Kalliokoski 2012). Nästan hälften (25) av 53 anmälningar om Mirena gällde olika blödningar antingen ensamma eller tillsammans med andra biverkningar. Den andra huvudgruppen av anmälningar gällde graviditeter (14 anmälningar av vilka fyra gällde ektopisk graviditet).

För fasta kombinationspreventivpreparat inlämnades de flesta anmälningarna om drospirenon-etinylestradiolpreparat (Yaz, Yasmin, Yasminelle; 23 anmälningar). 13 av anmälningarna gällde graviditet. Nio av anmälningarna beskrev djup ventrombos och/eller lungemboli, en beskrev hjärninfarkt. Drospirenon-etinylestradiolpreparat är den mest använda preventivpreparatgruppen i Finland och antalet anmälningar återspeglar i första hand detta faktum och hur allvarliga de anmälda biverkningarna är. Ökad risk för ventromboser är en biverkning i samband med kombinationspreventivpreparat som varit känd redan länge och som på nytt ska bedömas av den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC).

Över sekventiella preventivpreparat lämnades 15 anmälningar om dienogest-estradiolpreparatet Qlaira. I nio av anmälningarna beskrevs graviditet och i två djup ventrombos och/eller lungemboli.

Osteoporosläkemedel

Om teriparatid (Forsteo) inlämnades 52 anmälningar av vilka 49 kom från det så kallade patientstödprogrammet. I en del fall förblev det oklart om de oönskade reaktionerna misstänktes ha ett orsakssamband med teriparatidmedicinering. I anmälningarna beskrevs varierande oönskade reaktioner i olika objektorgan – allmäntast förekom olika slag av rytmstörningar av vilka bland annat hjärtklappning och takykardi är förväntade, i produktresumén nämnda oönskade reaktioner av teriparatid. Anvisningarna om anmälning till myndigheterna av information om oönskade reaktioner som samlas in från olika patientstödprogram ska i framtiden preciseras under koordinering av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Denosumab (Prolia, Xgeva) används förutom mot osteoporos även bland annat till att förebygga patologiska benbrott hos patienter som lider av metastaser i benstommen. Preparatet förekom i 28 anmälningar som misstänkt läkemedel. I sju av anmälningarna beskrevs hypokalsemi och i sex av dem nekros i käkbenet vilka båda är kända oönskade reaktioner av denosumab.

Sammanlagt 16 anmälningar inlämnades över strontiumrelat (Protelos) och i sex av dem beskrevs hudreaktioner, i de flesta fall eksem. I ett fall misstänktes patienten lida av toxisk epidermal nekrolys och läkemedelseksem i kombination med eosinifili och systemsymtom (drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). I fem fall konstaterades patienten lida av djup ventrombos och/eller lungemboli. Samtliga av dessa är förväntade biverkningar av strontiumrelat.

Psykos- och depressionsläkemedel

Av psykosläkemedlen var klozapin (bl.a. Froidir, Leponex) misstänkt läkemedel i 49 anmälningar. I 21 anmälningar hade patienten utvecklat agranulocytos eller leukopeni/netropeni och till följd av detta hos några patienter även en infektion, till och med sepsis. Det är beaktansvärt att i en del anmälningar konstaterades denna biverkning ha uppstått först efter flera år av användning. Den andra huvudgruppen av biverkningar av klozapin utgjordes av olika typer av EKG-förändringar, i de flesta fall längre QT-tid vilka även nämns i produktresumén.

Risperidon (bl.a. Risperdal) var misstänkt läkemedel i 33 anmälningar av vilka 24 gällde den långverkande injektionsvarianten (Risperdal Consta). Det förekom ett brokigt spektrum av biverkningar. I sju anmälningar hade patienten utvecklat olika typer av extrapyramidala symtom, dvs. rörelsestörningar såsom akatis och tardiv dyskinesi. I tre anmälningar beskrevs höjd halt av prolaktin i serum och störningar i menstruationscykeln.

Över olanzapin (bl.a. Zyprexa) mottogs 22 anmälningar av vilka sju gällde enbart den långverkande injektionsformen (Zypadhera). I anmälningarna beskrevs i första hand olika slags psykiska eller till nervsystemet relaterade biverkningar, exempelvis sömnlighet, förvirring eller rastlöshet, av vilka de flesta är förväntade biverkningar av olanzapin.

Över ketiapin (bl.a. Seroquel, Seroquel Prolong) mottogs 16 anmälningar av vilka sex nämnde flera misstänkta läkemedel, i de flesta fall någon annan psykiatri. I tre av anmälningarna förekom leukopeni/neutropeni hos patienten, i två anmälningar takykardi och i två tardiv dyskinesi.

Över depressionsläkemedlet venlafaxin (bl.a. Efexor) mottogs 15 anmälningar. Bland olika biverkningar anmäldes oftast olika avvänjningssymtom som i fyra anmälningar beskrevs ha uppstått när dosen gradvis minskades i samband med att medicineringen avslutades.

Pregabalin

Till indikationerna för pregabalin (Lyrica) hör behandling av neuropatisk smärta, generell ångeststörning och epilepsi och det förekom som misstänkt läkemedel i 47 anmälningar. Av anmälningarna gällde 26 läkemedelsförgiftning till följd av vilken patienten hade avidit. Dessa var dock inte separata, ursprungligen enskilt anmälda fall utan de baserade sig på två litteratur- och föreläsningskällor. I dessa och i en senare översikt behandlas ökat missbruk av pregabalin (Joukanen 2011) och förgiftningsdödsfall generellt (Vuori 2012). Pregabalin sätts i samband med 12 förgiftningsdödsfall 2009 och 15 förgiftningsdödsfall 2010 (Vuori 2012).

TNF-alfa- och interleukin-blockerare

Rituximab (Mabthera) förekom som misstänkt läkemedel i 41 anmälningar. I 24 av dem var indikationen reumatism och i åtta cancer. I de flesta fall gällde anmälan oönskade reaktioner som beskrivs i produktresumén: i 13 fall hade patienten utvecklat en infektion, till exempel lunginflammation, ofta vid sidan av andra samtidiga biverkningar. Två av anmälningarna gällde progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), i det ena fallet hade patienten avidit. Åtta av anmälningarna beskrev olika symtom i samband med infusion, allergiska symtom eller överkänslighetssymtom. I fem av anmälningarna var biverkningen leukopeni/neutropeni och/eller trombocytopeni.

Även andra biologiska läkemedel har under tidigare år förekommit bland de oftast förekommande läkemedlen i anmälningarna om misstänkta läkemedelsbiverkningar. Minst 15 anmälningar mottogs om adalimumab (Humira), infliximab (Remicade), tocilizumab (Roactemra) och etanercept (Enbrel). Den vanligaste orsaken till anmälningar om adalimumab, tosilizumab och etanercept var infektioner. De vanligaste oönskade reaktionerna vid infliximab var överkänslighets- och infusionsreaktioner.

Cancerläkemedel

Fimea mottog 22 anmälningar om bevacizumab (Avastin), en antikropp mot vaskulär endotelial tillväxtfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF). Preparatet används även okulärt för behandling av våt makuladegeneration. I fem anmälningar beskrevs i detta sammanhang endoftalmit, dvs. en infektion eller inflammation i ögats inre delar. I samband med cancerbehandlingar anmäldes perforation av magtarmkanalen i tre fall och fyra anmälningar gällde framskridande av den grundläggande sjukdomen.

Capecitabin (bl.a. Xeloda) används bland annat för behandling av tjocktarms- och rektalcancer och bröstcancer. Capecitabin förekom som misstänkt läkemedel i 22 anmälningar och den oftast anmälda oönskade reaktionen var diarré som i de flesta fall hade förekommit tillsammans med andra biverkningar. I två anmälningar beskrevs hjärtinfarkt eller koronar spasm.

Sunitinib (Sutent) används bland annat för behandling av metastaserad njurcancer. Sunitinib var misstänkt läkemedel i 21 anmälningar i vilka beskrevs många olika biverkningar. I fyra fall hade patienten vid sidan av andra biverkningar även utvecklat underfunktion i sköldkörteln.

År 2011 framkom fördröjda reaktioner på infusionsstället i samband med preparatet Docetaxel Actavis. Fallen behandlades av Europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté. Orsaken till de lokala reaktionerna förblev oklar. År 2012 mottogs 19 anmälningar om docetaxel, i sju av dem beskrevs olika symtom på överkänslighetsreaktioner, exempelvis andnöd och rodnad. Tio av anmälningarna gällde reaktioner på infusionsstället som misstänktes ha samband med preparatet Docetaxel Actavis. I syfte att kartlägga fenomenet skickades i slutet av 2012 en enkät till de vårdenheter som använder docetaxel och behandlingen av ärendet fortsätter ännu.

Andra läkemedel

Duodopa är ett levodopa-karbidopapreparat som används vid behandling av Parkinsons sjukdom och som doseras via en kateter som placeras genom huden direkt in i tunntarmen. Fimea mottog 30 anmälningar som i de flesta fall reflekterade problem i anknytning till administrerings sättet eller framskridande av sjukdomen och komplikationer i anslutning till den, exempelvis lunginflammation. I 11 anmälningar beskrevs problem i samband med katetern, bland annat tilltäppning eller infektion.

Fimea mottog 18 anmälningar om lipidläkemedlet atorvastatin (bl.a. Lipitor, Orbeos), nio av dessa beskrev muskel- eller extremitetssmärter i de flesta fall i kombination med ett brett spektrum andra biverkningar. Tre anmälningar mottogs av läkemedelsanvändare och i två av dem nämndes muskelbesvär.

Över antiikoagulanten dabigatran (Pradaxa) mottogs 17 anmälningar om misstänkta läkemedelsbiverkningar, i tio av dem beskrevs blödning i allmänhet i magtarmkanalområdet.

Över det antiinflammatoriska läkemedlet etoricoxib (Arcoxia) mottogs 15 anmälningar av vilka de flesta handlade om olika typer av överkänslighets- eller hudreaktioner. Dessa omfattade bland annat anafylaktisk chock och Stevens-Johnsons syndrom.

Fortgående bedömning av läkemedels fördelar och nackdelar

Alla anmälningar bedöms och sparas i Fimeas biverkningsdatabas. Fall som klassificeras som allvarliga skickas till Europeiska läkemedelsmyndighetens biverkningsdatabas som även följs upp fortgående i syfte att signalera eventuella nya biverkningar. Detta är det viktigaste syftet med systemet för anmälning av misstänkta läkemedelsbiverkningar. En enskild anmälan leder alltså inte nödvändigtvis till åtgärder, istället bedöms balansen mellan läkemedlets fördelar och nackdelar fortgående som en helhet i ljuset av information som samlas in från olika källor.

Syftet med den svarta triangeln som produktresuméerna och bipacksedlarna kommer att förses med under hösten 2013 är att ytterligare uppmuntra anmälningar om misstänkta läkemedelsbiverkningar och att inrikta dem särskilt till nya preparat och tidigare oidentifierade biverkningar (Villikka, i det här numret).

Tiina Karonen
Med. dr
Överläkare, Fimea

Denna artikel har publicerats i Sic!-tidskriftens och -webbtidskriftens nummer 3/2013.

[Takaisin](#)

LITTERATUR

Kalliokoski A. Hättavuosi 2011. Sic! 2012; 2(2): 50–4.

Joukanen S. Pregabalinin väärinkäyttö on lisääntynyt. Suom Lääkäril 2011; 9: 756–9.

Vuori E, et al. Myrkytyskuolemien määrä on kääntynyt laskuun. Suom Lääkäril 2012; 22: 1735–41.