

Nyheter och rapporter

Söker du nyheter om bristsituationer, indragningar eller säkerhetsfrågor? På vår webbplats, www.lakemedelsverket.se, publicerar vi löpande information om detta, men även om större utredningar, lagändringar och mycket annat. Här följer artiklar om aktuella frågor vi vill informera om.

Årsrapport för biverkningar 2015

Under år 2015 tog Läkemedelsverket emot totalt 8 086 biverkningsrapporter*. Av dessa rapporter kom 6 286 från den svenska hälso- och sjukvården, vilket innebär en ökning med 16 % jämfört med år 2014. Resterande 1 800 biverkningsrapporter kom från konsumenter, en ökning med 32 % jämfört med år 2014. Veterinärmedicinska biverkningar sammanfattar Läkemedelsverket i en separat rapport som kommer att publiceras i nästa nummer av *Information från Läkemedelsverket*.

Läkemedelsverkets arbete med biverkningsrapporter

I Sverige infördes ett spontanrapporteringsystem för läkemedelsbiverkningar år 1965. Sedan dess har biverkningsrapporteringen visat en ökande trend och idag innehåller den svenska biverkningsdatabasen över 150 000 rapporter (se Figur 1). Rapporter om misstänkta biverkningar från hälso- och sjukvårdspersonal fyller en viktig funktion i det löpande säkerhetsarbetet med godkända läkemedel och sedan 2008 ingår även biverkningsrapporter från konsumenter. De biverkningsrapporter som inkommer från hälso- och sjukvården samt från konsumenter registreras i den nationella databasen *BiSi*. Information om allvarliga biverkningar överförs

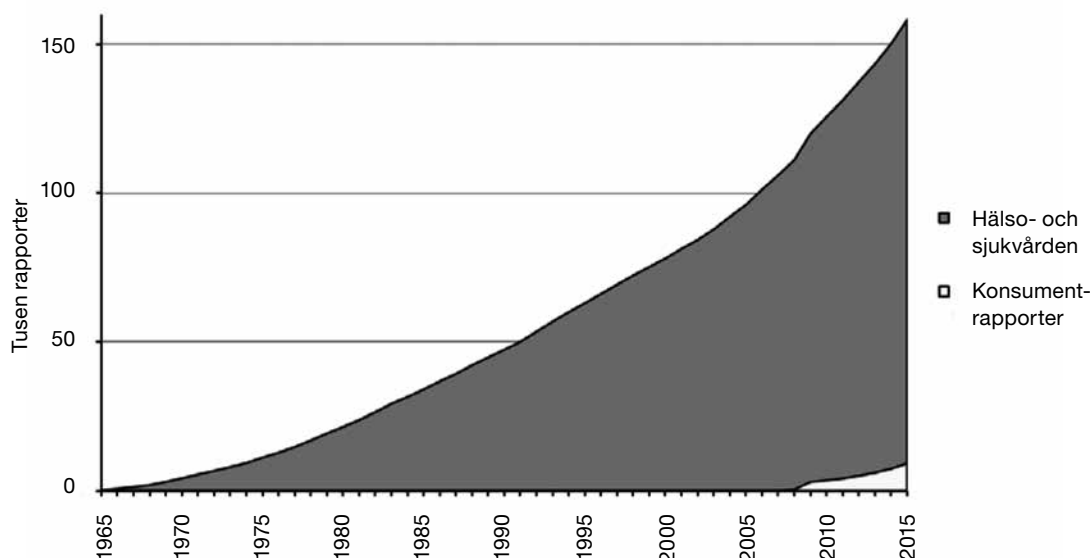
till den EU-gemensamma biverkningsdatabasen *EudraVigilance*. Där ingår dessa rapporter som en del av underlaget i den europeiska säkerhetsövervakningen av läkemedel. Sveriges rapporter ingår på samma sätt även i det globala biverkningsarbetet inom WHO.

Vid godkännandet av nya läkemedel är de vanligaste biverkningarna kända men kunskapen om mer ovanliga biverkningar kan vara begränsad. Det är viktigt med en effektiv biverkningsrapportering för att identifiera tidigare okända risker hos läkemedel. När läkemedlen är godkända tillkommer också nya patientgrupper och fler patienter jämfört med kliniska prövningar. Vidare kan läkemedelsinteraktioner också orsaka biverkningar som tidigare varit okända. Hälso- och sjukvården ska även rapportera misstänkta biverkningar i samband med felanvändning, yrkesexponering, förgiftningar, överdoseringar, missbruk eller användning utanför godkänd indikation. Vid långtidsanvändning kan det också tillkomma nya biverkningar som inte har registrerats i kliniska prövningar.

Det räcker med misstanken om en biverkning för att rapportera. Biverkningarna behöver alltså inte vara bekräftade. Det innebär att den som rapporterar biverkningen inte behöver ha fastställt ett orsakssamband mellan läkemedlet och den aktuella händelsen.

*Antalet avser de rapporter som innehåller tillräcklig information för att registreras som unika och valida fall i den nationella databasen. I Läkemedelsverkets årsredovisning för 2015 redovisas 8 364 rapporter, det vill säga samtliga inkomna rapporter under året.

Figur 1. Det kumulativa antalet biverkningsrapporter årsvis från hälso- och sjukvården samt konsumenter.



Enligt Läkemedelsverkets föreskrift LVFS 2012:14 ska den som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården rapportera alla misstänkta läkemedelsbiverkningar till Läkemedelsverket. Det är särskilt viktigt att rapportera allvarliga och/eller okända biverkningar samt biverkningar för läkemedel som är föremål för så kallad utökad övervakning. För mer information om utökad övervakning, se www.lv.se/utokadovervakning. Kända biverkningar ska också rapporteras eftersom Läkemedelsverket även bevakar frekvensökningar samt förändrad allvarlighetsgrad för de kända biverkningarna. Hälso- och sjukvårdsrapporter kommer från läkare, sjuksköterskor, tandläkare och farmaceuter (även farmaceuter inom detaljhandeln rekommenderas att rapportera biverkningar men de har inget formellt rapporteringskrav). Även konsumenter kan rapportera biverkningar.

Läkemedelsverket arbetar för att öka kunskapen om vikten av en väl fungerande biverkningsrapportering. Genom ett samarbetsavtal med sex regionala centra lokaliserade på Sveriges universitetssjukhus undervisas främst läkare och sjuksköterskor om biverkningsrapporteringens betydelse och hur den ska utföras i praktiken. I det syftet har ett utbildningsmaterial tagits fram i samarbete med regionala centra. Materialet är främst tänkt att användas vid grund- och vidareutbildningar av hälso- och sjukvårdspersonal och finns tillgängligt på Läkemedelsverkets webbplats.

Det finns idag två sätt att rapportera biverkningar för både hälso- och sjukvården och konsumenter. I första hand ska rapporteringen ske elektroniskt via Läkemedelsverkets e-tjänst och i andra hand via pappersblanketter. Dessa e-tjänster och blanketter finns på Läkemedelsverkets webbplats, www.lv.se. Rapportering via e-formulär uppfyller kraven för säker hantering av personuppgifter. För närvarande rapporterar även tre kvalitetsregister till Läkemedelsverket: Svensk Reumatologis kvalitetsregister – SRQ, MS-registret inom Svenska neuroregistret samt Svenska Barnreumaregistret. Mer information angående SRQ finns i årsrapporten på SRQ:s webbplats, www.srq.nu.

Läkemedelsverkets utredare granskar biverkningsrapporter systematiskt för att bedöma om det finns ett orsaksamband mellan läkemedlen och de aktuella biverkningarna. Detta kan ske både med den enskilda rapporten i fokus eller i en analys där flera likartade rapporter bedöms – för att av-

göra om det föreligger en signal om en hittills okänd biverkning. Vid sambandsbedömningen tar man exempelvis hänsyn till faktorer som tidssamband från intag av läkemedel till misstänkt biverkning, patientens sjukdomar, dosering av läkemedel och samtidigt intag av andra läkemedel.

”I Sverige infördes ett spontanrapporteringsystem för läkemedelsbiverkningar år 1965”

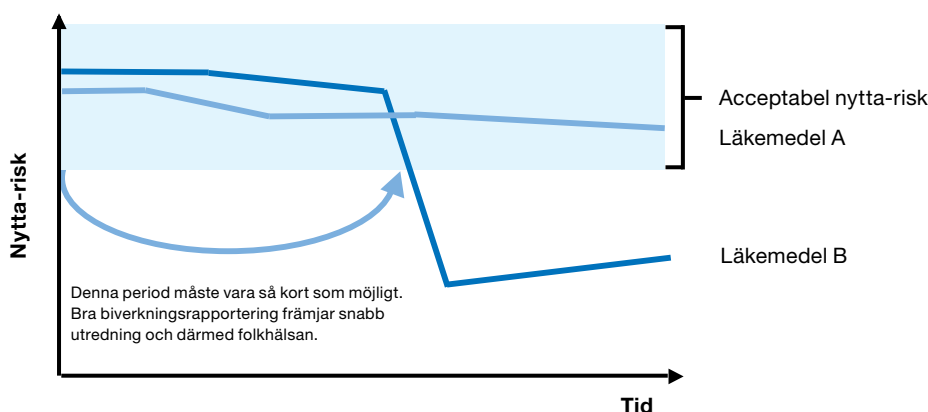
Utöver granskning av varje mottagen rapport genomförs även regelbunden signaldetektion i den nationella biverkningsdatabasen för att identifiera nya biverkningar. Potentiella signaler valideras för att avgöra om det behövs åtgärder från myndigheten för att öka patientsäkerheten. Som en del i det europeiska samarbetet gör Läkemedelsverket även signaldetektionsarbete i *EudraVigilance* samt bedömer signaler från andra länder. Validerade signaler kan sedan överlämnas till den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) för vidare bedömning och eventuella regulatoriska åtgärder.

En välfungerande biverkningsrapportering ökar möjligheterna för att upptäcka nya säkerhetssignaler om okända biverkningar så snabbt som möjligt (se Figur 2).

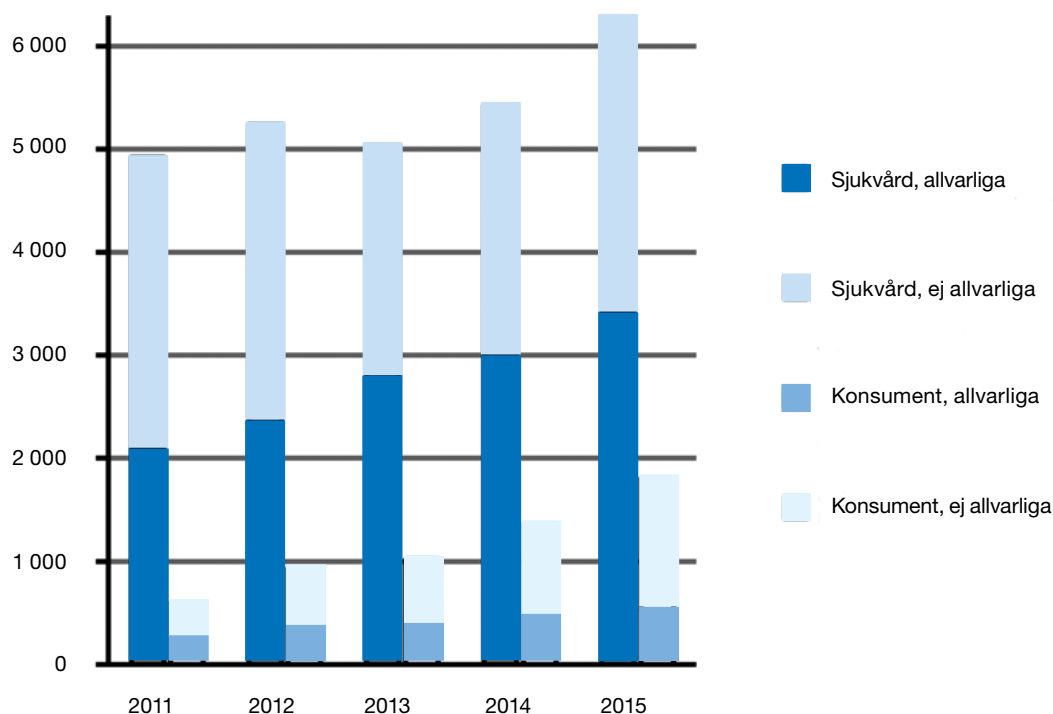
Biverkningsstatistik

Det totala antalet valida rapporter var under år 2011 cirka 5 500 och har under 2015 ökat till drygt 8 000 rapporter. Antalet rapporter om allvarliga biverkningar har också ökat under de senaste åren. År 2011–2015 har antalet rapporter om allvarliga biverkningar varierat mellan cirka 2 400 och 3 900. En allvarlig biverkning är en sådan som leder till döden, är livshotande, nödvändiggör eller förlänger sjukhusvård, leder till invalidisering, medför missbildning eller bedöms som övrig medicinskt viktig händelse.

Figur 2. Nyttan av en välfungerande biverkningsrapportering.



Figur 3. Antal biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården och konsumenter 2011–2015.



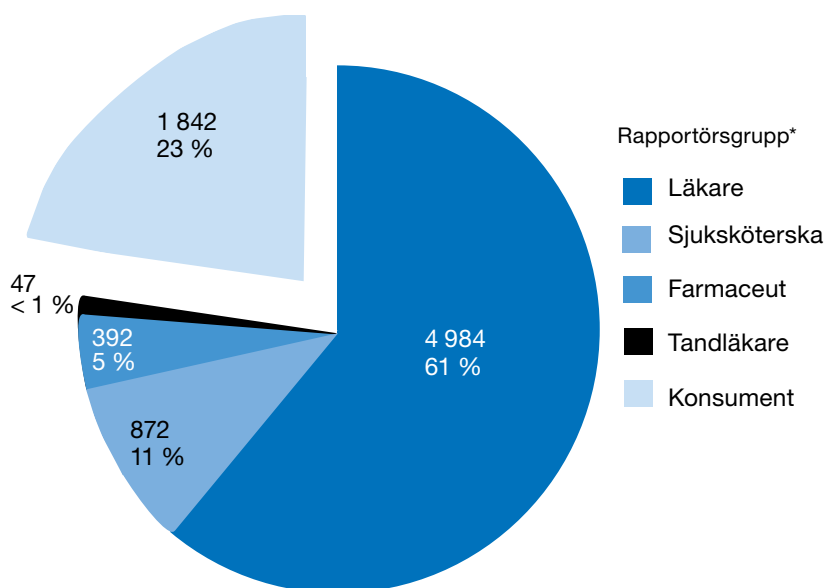
Figur 3 visar det totala antalet biverkningsrapporter per år mellan 2011 och 2015 från hälso- och sjukvården och från konsumenter, uppdelat mellan allvarliga och icke allvarliga rapporter. Det ses en ökning i rapporteringen under 2015 både från hälso- och sjukvården och från konsumenter. En journalgenomgång i Uppsala bidrog med 905 rapporter och en journalgenomgång i Karlstad bidrog med 113 rapporter.

Figur 4 visar antalet biverkningsrapporter per rapportörsgrupp till Läke medelsverket under år 2015. Konsument-rapporterna motsvarar 23 % av det totala antalet rapporter.

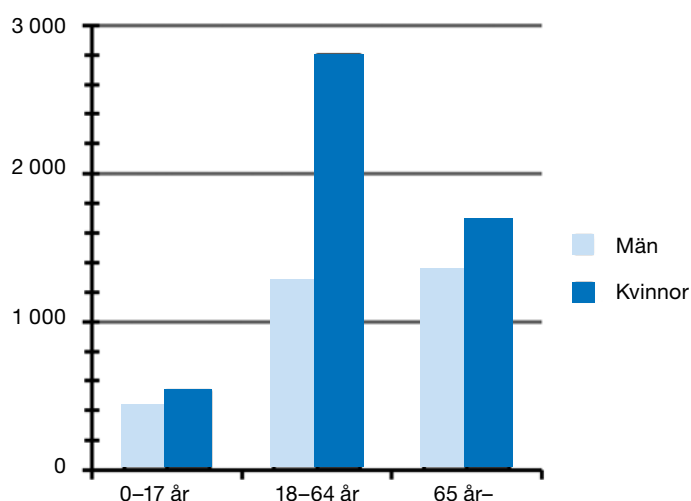
Sjukvårdens rapporter kom till största del från läkare och sjuksköterskor.

Figur 5 visar ålders- och könsfördelningen för rapporter från både hälso- och sjukvården och konsumenter. För 79 rapporter saknas uppgift om ålder eller kön och de ingår därför inte i figuren. Det totala antalet rapporter för kvinnor är större än det totala antalet för män. De vanligast förekommande läkemedelssubstanserna i biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården visas i Tabell I. Den visar också de vanligast rapporterade biverkningarna för dessa.

Figur 4. Antal biverkningsrapporter per rapportörsgrupp till Läke med elsverket under år 2015.



*Vissa rapporter har fler än en rapportör i databasen.

Figur 5. Ålders- och könsfördelning för rapporter från både hälso- och sjukvården och konsumenter.

Det kan förekomma flera biverkningsdiagnoser i en rapport och tabellen innehåller både allvarliga och icke allvarliga biverkningar.

De tre mest rapporterade substanserna när det gäller biverkningar var de blodförtunnande läkemedlen warfarin, rivaroxaban och apixaban. Ett fjärde blodförtunnande läkemedel, dabigatran, återfinns i tabellen på nionde plats. Det är välkänt att den här typen av läkemedel kan orsaka blödningar i olika organ. Det fanns 150 rapporter för ACE-hämmaren enalapril varav 70 stycken gällde angioödem, vilket också är en välkänd biverkning. För vaccin mot HPV och livmoderhalscancer fanns 128 rapporter.

De vanligast förekommande läkemedelssubstanserna i biverkningsrapporter från konsumenter visas i Tabell II. Den visar också de vanligast rapporterade biverkningarna för dessa läkemedel. Det kan förekomma flera biverkningsdiagnoser i en rapport och tabellen innehåller både allvarliga och icke allvarliga biverkningar. Läkemedelsverket har tagit emot 95 konsumentrapporter angående tabletter med levotyroxin och 91 stycken angående intrauterina inlägg med levonorgestrel.

Tabell I. De vanligast förekommande substanserna i biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården och de vanligaste biverkningarna i dessa rapporter.

Läkemedelssubstans (ATC-kod)*	Vanligast rapporterade biverkningar (antal)**	Antal rapporter
Warfarin (B01AA03)	Förhöjt INR (135), näsblödning (47), hjärnblödning (46)	322
Rivaroxaban (B01AF01)	Näsblödning (20), hjärnblödning (13), mag/tarmblödning (13)	214
Apixaban (B01AF02)	Hjärnblödning (17), näsblödning (12)	150
Enalapril (C09AA02)	Angioödem (70), hosta (11)	150
Vaccin mot difteri, kikhosta, polio och stelkramp (J07CA02)	Feber (37), erytem (33), erytem på injektionsstället (28)	131
Vaccin mot humant papillomvirus (J07BM01)	Illamående (20), yrsel (19), svimning (18)	128
Vaccin mot difteri, <i>H. influenzae</i> B, kikhosta, polio, stelkramp och hepatit B (J07CA09)	Feber (23), erytem (16), gråt (10)	110
Infliximab (L04AB02)	Överkänslighet (12), dyspné (10)	108
Dabigatran (B01AE07)	Diarré (14)	83
Metylfenidat (N06BA04)	Problem vid generikautbyte (33), läkemedel utan effekt (17)	78

*Tabellen visar de mest rapporterade substanserna enligt ATC-kod.

**Tabellen visar de tre vanligast förekommande biverkningarna. Biverkningar med färre än tio rapporterade fall visas inte i tabellen.

Tabell II. De vanligast förekommande substanserna i biverkningsrapporter från konsumenter och de vanligaste biverkningarna i dessa rapporter.

Läkemedelssubstans (ATC-kod)*	Vanligast rapporterade biverkningar (antal)**	Antal rapporter
Levotyroxin (H03AA01)	Trötthet (42), läkemedel utan effekt (29), viktuppgång (25)	95
Levonorgestrel (intrauterint inlägg) (G02BA03)	Akne (17), nedstämdhet (12), humörsvängningar (11), viktökning (11)	91
Sertralin (N06AB06)	Problem vid generikautbyte (6), illamående (5)	29
Omeprazol (A02BC01)	Diarré (6), buksmärta (5)	28
Flukloxacillin (J01CF05)	Diarré (7), buksmärta (6), yrsel (6)	26
Vortioxetin (N06AX26)	Illamående (15)	25
Atorvastatin (C10AA05)	Myalgi (10), illamående (6), klåda (5)	24
Fenoximetylpenicillin (J01CE02)	Diarré (5)	24
Venlafaxin (N06AX16)	Utsättningsymtom (5)	24

*Tabellen visar de mest rapporterade substanserna enligt ATC-kod.

**Tabellen visar de tre vanligast förekommande biverkningarna. Biverkningar med färre än fem rapporterade fall visas inte i tabellen.

Tabell III. De vanligast förekommande substanserna i biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården för barn yngre än 18 år och de vanligaste biverkningarna i dessa rapporter.

Läkemedelssubstans (ATC-kod)*	Vanligast rapporterade biverkningar (antal)**	Antal rapporter
Vaccin mot difteri, kikhosta, polio och stelkramp (J07CA02)	Feber (37), erytem (33), erytem på injektionsstället (28)	130
Vaccin mot humant papillomvirus (J07BM01)	Illamående (19), svimning (18), yrsel (17)	114
Vaccin mot difteri, <i>H. influenzae</i> B, kikhosta, polio, stelkramp och hepatit B (J07CA09)	Feber (23), erytem (16), gråt (10)	110
Vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (J07BD52)	Feber (18), hudutslag (12), urtikaria (8)	57
Vaccin mot pneumokockinfektioner (J07AL02)	Feber (13), erytem (8), urtikaria (6)	55
Vaccin mot difteri, <i>H. influenzae</i> B, kikhosta, polio och stelkramp (J07CA06)	Feber (17), erytem (8), erytem på injektionsstället (8), svullnad på injektionsstället (8)	41
Vaccin mot pneumokocker och <i>H. influenzae</i> (J07AL52)	Feber (10), erytem (5)	40
Botulinumtoxin (M03AX01)	Muskelsvaghet (13), trötthet (12), blåmärke på injektionsstället (11)	37
Vaccin mot rotavirus (J07BH02)	Diarré (8), hematochezi (8), kräkningar (8)	35
Metylfenidat (N06BA04)	Problem vid generikautbyte (14), läkemedel utan effekt (6)	28

*Tabellen visar de mest rapporterade substanserna enligt ATC-kod.

**Tabellen visar de tre vanligast förekommande biverkningarna. Biverkningar med färre än fem rapporterade fall visas inte i tabellen.

Biverkningsstatistik – barn

Under året har Läkemedelsverket tagit emot 6 286 biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården, varav 790 rapporter gällde barn yngre än 18 år.

Tabell III visar de mest rapporterade läkemedelssubstanserna för barn från hälso- och sjukvården samt de vanligast rapporterade biverkningarna för dessa substanser. Förutom vacciner som dominerar rapporteringen ses botulinumtoxin och metylfenidat. Dessutom tog Läkemedelsverket emot elva biverkningsrapporter efter vaccination mot fästingburen encefalit (TBE), varav fem rapporter gällde feber, samt sex rapporter från 2009 års Pandemrix-vaccination som gällde narkolepsi.

Under 2015 tog Läkemedelsverket emot 157 konsumentrapporter angående barn. De flesta rapporterna avsåg vitamin D-droppar i olja (20 stycken varav 17 rapporter med magsmärtor som den vanligaste biverkningen) och vaccin mot humant papillomvirus (15 stycken varav åtta rapporter med svimning som den vanligaste biverkningen).

Utvalda säkerhetsfrågor

Här följer ett urval av händelser under 2015 med olika typer av säkerhetsfrågor som lett till utredningar och regulatoriska åtgärder. För de beskrivna säkerhetsfrågorna har svenska biverkningsrapporter varit en del av ett större underlag vid utredningen. Alla årets nyheter och pressmeddelanden finns i nyhetsarkivet på Läkemedelsverkets webbplats www.lv.se/nyheter.

Receptfria tabletter med paracetamol får inte längre säljas på andra försäljningsställen än apotek. Beslutet gäller från den första november 2015 och berör enbart tabletter som är avsedda att sväljas hela. Paracetamol i till exempel flytande form och som brustabletter berörs inte. Bakgrunden till beslutet var en ökning av antalet samtal till Giftinformationscentralen om förgiftningar, där tillgänglighet till paracetamoltablett som kan sväljas hela bedömdes vara en riskfaktor. Antalet biverkningsrapporter med förgiftningar av paracetamol kommer att följas fortsättningsvis.

Under år 2015 har den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA slutfört sin granskning av ett eventuellt samband mellan HPV-vaccinerna och sjukdomstillståndet CRPS (komplext regionalt smärtsyndrom) och POTS (posturalt ortostatiskt takykardiskt syndrom). EMA:s vetenskapliga kommitté CHMP (*Committee for Medicinal Products for*

Human Use) har bekräftat PRAC:s (EMA:s kommitté för läkemedels säkerhet) slutsats att tillgängliga data inte stöder ett orsakssamband mellan vaccinerna och CRPS eller POTS som biverkning.

Osteonekros (svårsläkt sår med exponerat ben) i hörselgången har identifierats under året som en mycket sällsynt biverkning vid bisfosfonatbehandling (< 1/10 000). PRAC har gått igenom tillgängliga data, biverkningsrapporter och publicerad litteratur rörande risken för osteonekros i hörselgången. Det är viktigt med en noggrann inspektion av yttre hörselgången hos bisfosfonatbehandlade patienter med långdragna öronbesvär. Osteonekros i käken är en sedan tidigare välkänd och sällsynt biverkning vid behandling med bisfosfonater.

PRAC har under året även granskat SGLT2-hämmare*, en klass av läkemedel mot typ 2-diabetes, och gett rekommendationer för att minimera risken för diabetesketoacidosis vid behandling med dessa läkemedel. Diabetesketoacidosis är en allvarlig komplikation vid diabetes. Sällsynta fall av detta tillstånd, inkluderande livshotande fall, har uppkommit hos patienter som använder SGLT2-hämmare och ett antal av dessa fall har varit atypiska så till vida att patienterna haft lägre blodsockernivåer än förväntat. En atypisk symtombild vid diabetesketoacidosis kan försena diagnos och behandling. Sjukvårdspersonal bör därför överväga diagnosen diabetesketoacidosis hos patienter med symtom förenliga med detta tillstånd även om blodsockernivåerna inte är så höga som förväntat.

Under året har PRAC utfärdat rekommendationer avseende ett antal signaler som identifierats från biverkningsrapporter. Som exempel kan nämnas anakinra och trombocytopeni, vilket är en signal från biverkningsrapporteringen som har lett till uppdatering av produktinformationen. Mer information finns på EMA:s webbplats www.ema.europa.eu.

Tolkning av statistiken över biverkningsrapporteringen

När det gäller bedömning av sambandet mellan läkemedel och misstänkt biverkning kan en slutsats i de flesta fall dras först efter att man har analyserat andra liknande rapporter. Hänsyn behöver också tas till resultaten från andra källor såsom kliniska studier och andra vetenskapliga undersökningar. Dessutom är sambandsbedömningen dynamisk och kan förändras med tiden om det tillkommer ny information.

*Följande SGLT2-hämmare är för närvarande godkända i Sverige: Forxiga (dapagliflozin), Invokana (kanagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformin), Vokanamet (kanagliflozin/metformin) och Xigduo (dapagliflozin/metformin)

Antalet biverkningsrapporter kan påverkas av hur stor läkemedelsförbrukningen är i befolkningen, men också av rapportering via till exempel kvalitetsregister. Ett stort antal biverkningsrapporter behöver därför inte betyda att det aktuella läkemedlet är mindre säkert jämfört med ett läkemedel med färre biverkningsrapporter. Den enskilda biverkningsrapporten ska ses som en av flera pusselbitar av många olika faktorer vid övervakning av läkemedelssäkerheten.

Sammanfattning

- Biverkningsrapporteringen från den svenska hälso- och sjukvården samt från konsumenter/patienter är en viktig del i det EU-gemensamma underlaget för uppföljning av godkända läkemedels säkerhet.
- Biverkningsrapporterna är ett viktigt verktyg för att identifiera tidigare okända potentiella risker med läkemedel.

- De svenska biverkningsrapporterna i den europeiska databasen *EudraVigilance* har under 2015, tillsammans med övriga rapporter, bidragit till upptäckt av signaler med åtföljande regulatoriska säkerhetsåtgärder.
- Under 2015 sågs en ökning i rapporteringen av biverkningar från både hälso- och sjukvården och konsumenter/patienter.
- Fördelningen av rapportörstyp samt ålder och kön i biverkningsrapporterna följer samma mönster som under de senaste årens rapportering.
- De vanligast rapporterade biverkningarna under 2015 bekräftar sedan tidigare kända biverkningsprofiler för de berörda läkemedlen.