

Årsrapport för biverkningar 2017

Enheten för läkemedelssäkerhet

Sammanfattning

Under år 2017 tog Läkemedelsverket emot totalt 7 695 biverkningsrapporter. Av dessa rapporter kom 71 % från den svenska hälso- och sjukvården och 29 % var konsumentrapporter som oftast skickas av patienter eller anhöriga. Läkemedelsverket sammanfattar biverkningar om veterinärmedicinska läkemedel i en separat rapport.

De tre vanligast förekommande läkemedelssubstanserna i biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården var apixaban, warfarin och intrauterina preventivmedel med gestagen. Den mest rapporterade allvarliga biverkningen för apixaban och warfarin var hjärnblödning, vilket bekräftar tidigare kända biverkningsprofiler för dem. Under året sågs en ökning av rapporteringen för intrauterina preventivmedel med gestagen där oönskade graviditeter och extrauterina graviditeter var de vanligaste rapporteringsorsakerna. Den fjärde läkemedels-substansen som under 2017 var vanligt förekommande i biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården var rivaroxaban, där den mest rapporterade allvarliga biverkningen var hjärnblödning. De två vanligast förekommande läkemedlen i allvarliga biverkningsrapporter från konsumenter var levotyroxin och liotyronin.

Antalet rapporter måste alltid sättas i relation till hur stor användningen av det aktuella läkemedlet är i befolkningen vid bedömningen av minskad eller ökad rapporteringsfrekvens. Läkemedelsverkets biverkningsdatabas som består av spontanrapporter kan inte användas som en källa för incidenssiffror.

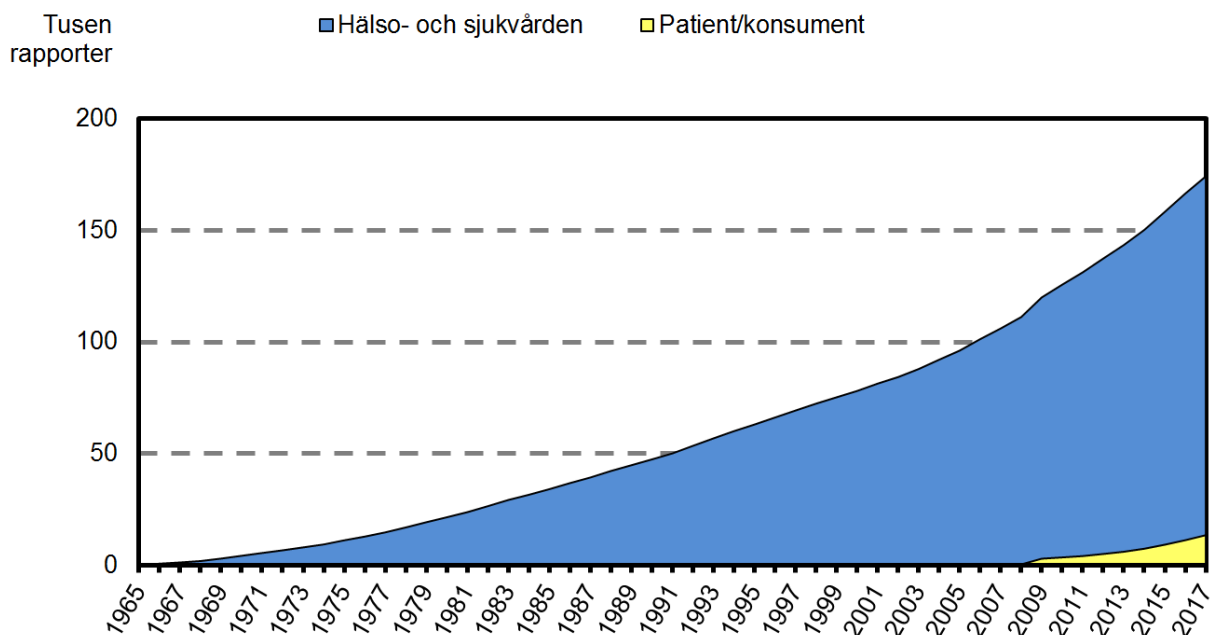
Innehållsförteckning

Sammanfattning	2
Inledning	4
Biverkningsstatistik för år 2017	5
Vem rapporterar?	6
Ålders- och könsfördelning	7
De vanligast förekommande läkemedelssubstanserna i allvarliga biverkningsrapporter under år 2017	8
De vanligaste allvarliga biverkningsrapporterna från hälso- och sjukvården för barn	11
De vanligaste allvarliga biverkningsrapporterna från konsumenter för barn	11
Hälso- och sjukvårdens biverkningsrapportering per län år 2017	12
Resultat av signalarbete under år 2017	14
Slutsatser	16

Inledning

Biverkningsrapporter inkommer till Läkemedelsverket från hälso- och sjukvården samt från konsumenter och registreras i den svenska databasen. Information om biverkningar överförs till den europeiska läkemedelsmyndigheten EMAs¹ biverkningsdatabas. Dessa rapporter ingår i den europeiska säkerhetsövervakningen av läkemedel och även i det globala biverkningsarbetet inom WHO.

Idag innehåller den svenska biverkningsdatabasen över 174 000 rapporter (se Figur 1). EMAs databas innehåller över 12 miljoner biverkningsrapporter.



Figur 1. Det kumulativa antalet av samtliga² biverkningsrapporter årsvis från hälso- och sjukvården samt konsumenter under åren 1965–2017.

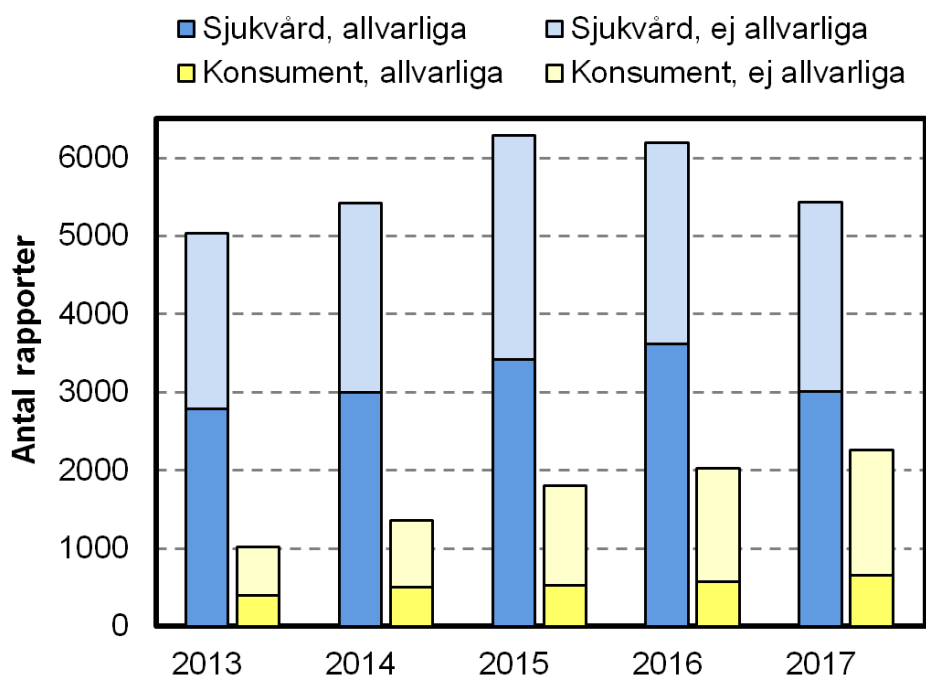
Biverkningsrapportering sker både elektroniskt via Läkemedelsverkets webbplats och via vanlig post. I första hand ska rapporteringen ske elektroniskt via Läkemedelsverkets e-tjänst och i andra hand via pappersblanketter. Dessa e-tjänster och blanketter finns på Läkemedelsverkets hemsida³.

¹ European Medicines Agency

² Både allvarliga och icke allvarliga rapporter

³ www.lakemedelsverket.se

Figur 2 visar det totala antalet biverkningsrapporter per år från hälso- och sjukvården samt från konsumenter, uppdelat mellan allvarliga och icke allvarliga rapporter. Det ses en ökning i rapporteringen från konsumenter av både allvarliga och icke allvarliga rapporter. Då det under åren 2015 och 2016 inkom sjukvårdsrapporter som resultat av retrospektiva journalgenomgångar, var dessa års siffror något högre än under år 2017. Det förekommer att biverkningshändelsen ligger flera år bakåt i tiden från rapporteringstillfället.



Figur 2. Biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården och konsumenter under åren 2013–2017

Antalet allvarliga biverkningsrapporter inklusive dödsfall visas i Tabell 1 för de senaste fem åren. Under år 2017 inkom det 151 rapporter⁴ som hade biverkningen som misstänkt dödsorsak. Detta utgör cirka fyra procent av de allvarliga rapporterna vilket motsvarar de tidigare årens statistik. De flesta dödsfallen gäller personer över 55 år och avser antikoagulantia och allvarliga blödningar.

Tabell 1. Antalet allvarliga biverkningsrapporter inklusive dödsfall för år 2013–2017

	2013	2014	2015	2016	2017
Allvarliga rapporter inklusive dödsfall	3180	3494	3945	4197	3667
Dödsfall	111	137	156	170	151

Biverkningsstatistik för år 2017

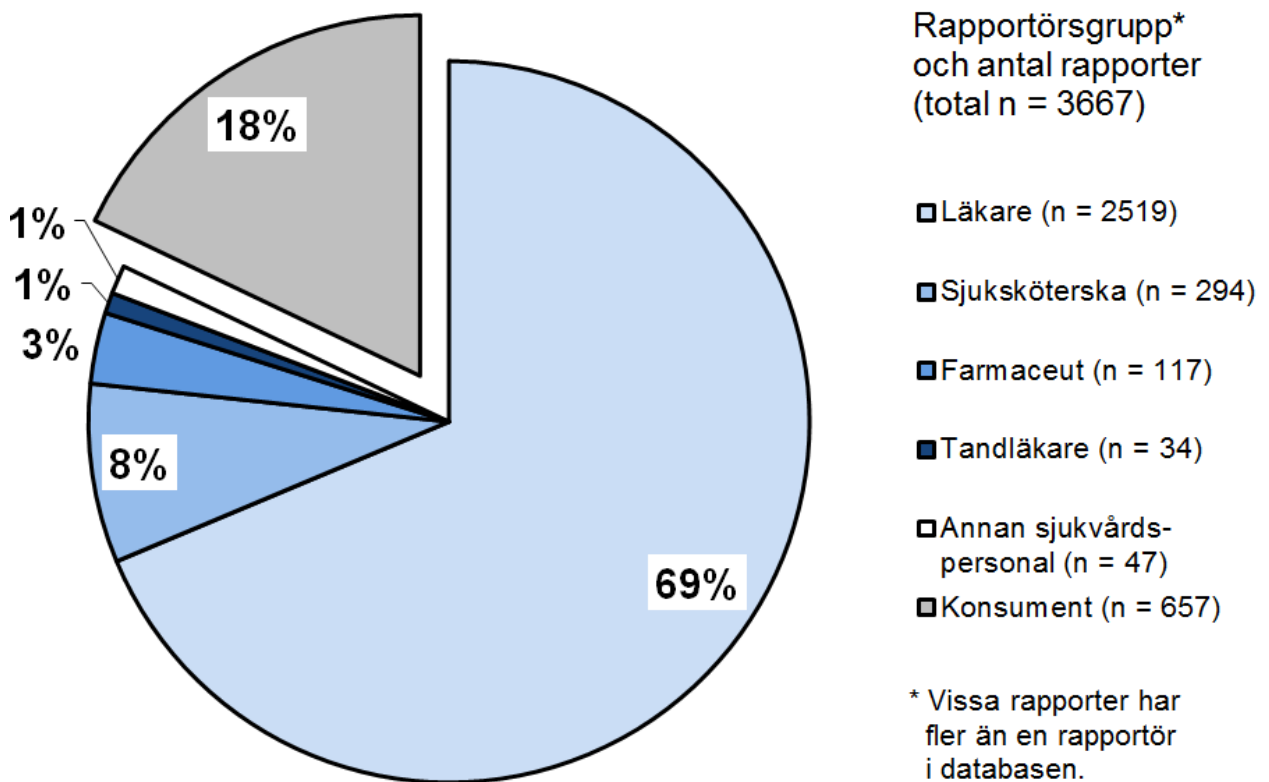
Biverkningsrapporter indelas efter allvarlighetsgrad. En allvarlig biverkning är en sådan som är livshotande, leder till döden, orsakar eller förlänger sjukhusvård, leder till invalidisering, medför medfödd missbildning eller bedöms som en annan medicinskt viktig händelse. Under

⁴ Fem av dessa var konsumentrapporter.

år 2017 var det totala antalet inkomna rapporter 7 695 varav 48 % bedömdes som allvarliga. Antalet rapporter måste alltid sättas i relation till hur stor användningen av det aktuella läkemedlet är i befolkningen vid bedömningen av minskad eller ökad rapporteringsfrekvens. Läkemedelsverkets biverkningsdatabas som består av spontanrapporter kan inte användas som en källa för incidenssiffror.

Vem rapporterar?

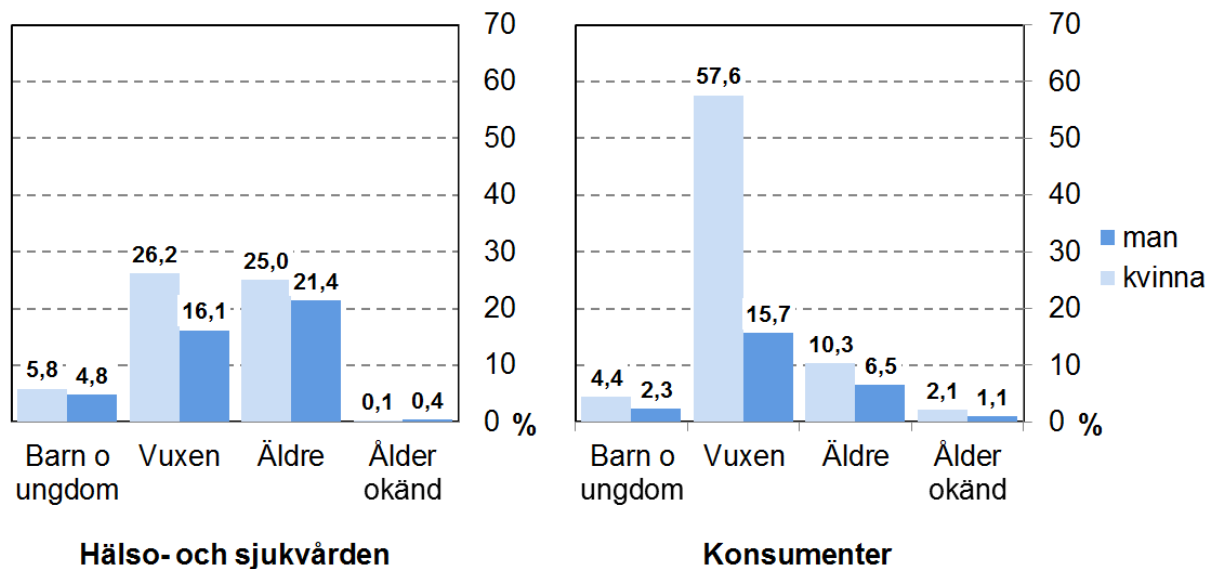
Figur 3 visar antalet allvarliga biverkningsrapporter under år 2017 uppdelade per rapportörsgrupp. Sjukvårdens rapporter som utgör 82 % av det totala antalet allvarliga rapporter kom till största delen från läkare. Från farmaceuter på apotek kom det 88 rapporter och 29 skickades av kliniska farmaceuter. Rapporter från konsumenter motsvarar 18 % av det totala antalet allvarliga rapporter.



Figur 3. Antal allvarliga biverkningsrapporter år 2017 indelat per rapportörsgrupp.

Ålders- och könsfördelning

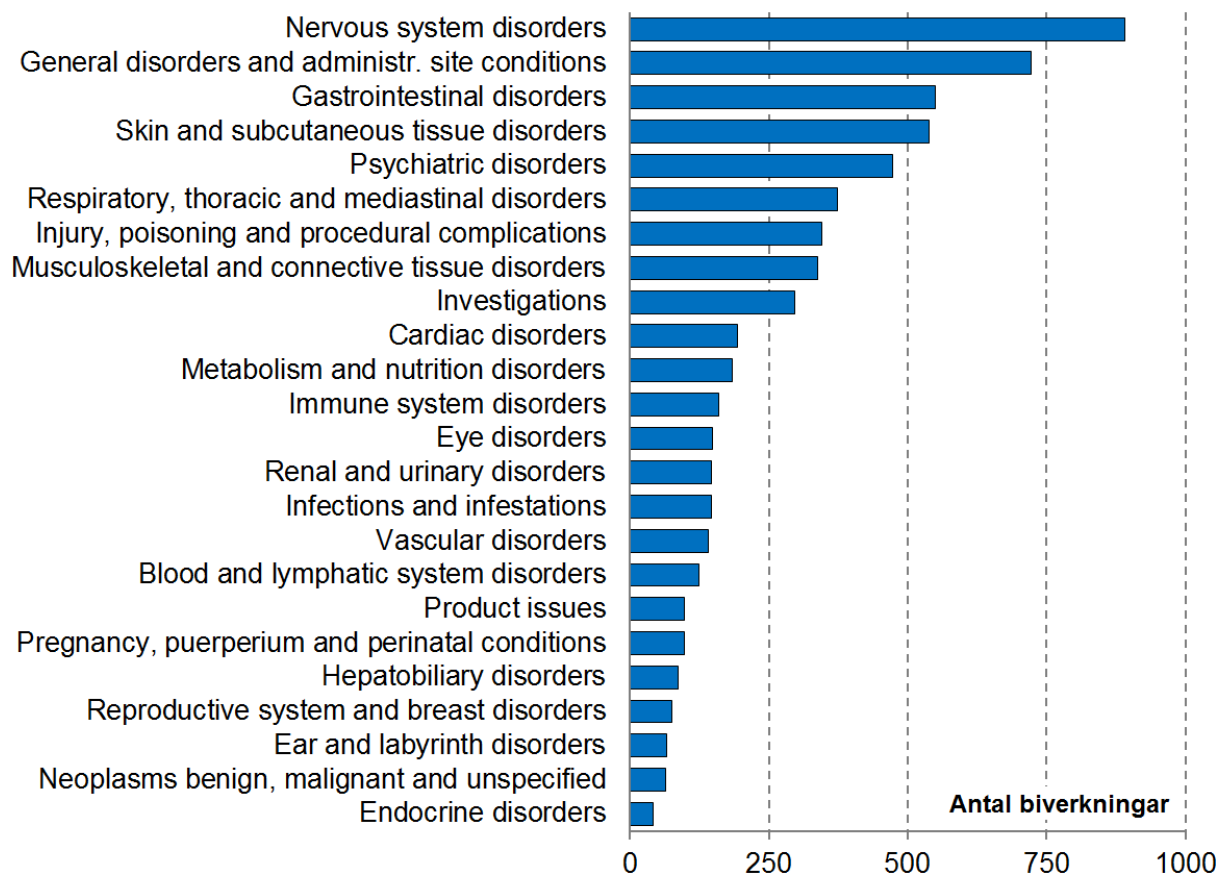
Figur 4 visar ålders- och könsfördelningen för patienter och konsumenter i allvarliga rapporter. En liten del av rapporter saknar uppgift om åldern. För två rapporter saknas uppgift om kön och de visas därför inte i figuren.



Figur 4. Ålders- och könsfördelning för patienter i allvarliga rapporter år 2017 från hälso- och sjukvården respektive konsumenter. Barn och ungdom: 0–17 år, vuxen: 18–64 år, äldre: ≥65 år.

I allvarliga biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården är patienternas könsfördelning 57 % för kvinnor och 43 % för män. Fördelningen i allvarliga konsumentrapporter visar en större skillnad: 74 % gäller kvinnor och 26 % män.

Figur 5 visar allvarliga biverkningar år 2017 grupperade enligt systemorganklass, SOC⁵. Tre SOC med färre än tio fall uteslöts (Social circumstances, Congenital, familial and genetic disorder samt Surgical and medical procedures). De tre mest rapporterade biverkningarna relaterade till Nervous system disorders är yrsel, huvudvärk och hjärnblödning.



Figur 5. Rapporterade allvarliga biverkningar år 2017 grupperade enligt systemorganklass.

De vanligast förekommande läkemedelssubstanserna i allvarliga biverkningsrapporter under år 2017

De vanligast förekommande läkemedelssubstanserna i allvarliga biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården visas i Tabell 2. Den visar också de vanligast rapporterade biverkningarna för respektive substans.

Tre av fyra av de mest rapporterade substanserna var apixaban, warfarin och rivaroxaban vilka alla är antikoagulantia (s.k. blodförtunnande läkemedel). Det är välkänt att den här typen av läkemedel kan orsaka blödningar i olika organ. Med utebliven effekt avses här i huvudsak trombosfall hos antikoagulantibehandlade patienter. Den tredje mest rapporterade läkemedelssubstansen under år 2017 var hormonspiraler. Oönskade graviditeter och extrauterina graviditeter var de vanligaste rapporteringsorsakerna för dem och i dessa fall anges också utebliven effekt som en biverkning. Som femte mest rapporterade substans ses paracetamol där Giftinformationscentralen stod för 44 rapporter som gällde avsiktlig överdosering av paracetamoltablett med modifierad frisättning (665 mg).

⁵ SOC-klassificering enligt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Det fanns 49 rapporter för enalapril varav 24 stycken gällde angioödem, en välkänd biverkning för ACE-hämmare.

De vanligast rapporterade biverkningarna för svininfluensavaccinet Pandemrix var narkolepsi och kataplexi. Dessa 26 rapporter gäller vaccinationer utförda år 2009 och utgör ett exempel på att vissa biverkningsrapporter kan avse patienthändelser från tidigare år.

Tabell 2. De vanligast förekommande substanserna i allvarliga biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården år 2017 och de vanligaste biverkningarna i dessa rapporter.

Läkemedelssubstans (ATC-kod) Biverkning (antal)*	Antal rapporter
apixaban (B01AF02) cerebral blödning (49), utebliven effekt (20), näsblödning (11)	128
warfarin (B01AA03) cerebral blödning (57), näsblödning (11)	109
intrauterint preventivmedel med gestagen (G02BA03) graviditet (50), ektopisk graviditet (29)	81
rivaroxaban (B01AF01) cerebral blödning (23), utebliven effekt (11)	78
paracetamol (N02BE01) förgiftning (50), förhöjd koncentration (43), överdos (40)	66
infliximab (L04AB02) dyspné (5), anafylaktisk chock eller reaktion (5)	51
enalapril (C09AA02) angioödem (24), akut njurskada (3), hypotension (3)	49
adalimumab (L04AB04) multipel skleros (3), dyspné (2), malignt melanom (2), tubulointerstitiell nefrit (2)	42
sertralin (N6AB06) förgiftning (8), självmordsförsök (6)	42

* Varje rapport kan innehålla flera biverkningsdiagnoser/symtom.

De vanligast förekommande läkemedelssubstanserna i allvarliga biverkningsrapporter från konsumenter år 2017 visas i Tabell 3. Den visar också de vanligast rapporterade biverkningarna för respektive substans. Läkemedelsverket tog emot 53 rapporter med levotyroxin, 42 med liotyronin och 39 med hormonspiraler. I konsumentrapporter gällande levothyroxin och liotyronin ser man ofta utebliven effekt som inrapporterad biverkning. Under år 2017 förekom det också rapporter med misstänkta batchrelaterade problem med liotyronin och några batcher togs bort från marknaden (se nyhet på Läkemedelsverket 2017-01-20).

Tabell 3. De vanligast förekommande substanserna i allvarliga biverkningsrapporter från konsumenter år 2017 och de vanligaste biverkningarna i dessa rapporter.

Läkemedelssubstans (ATC-kod) Biverkning (antal)*	Antal rapporter
levotyroxin (H03AA01) viktökning (21), utebliven effekt (20), trötthet (20)	53
liotyronin (H03AA02) produktkvalitetsproblem (29), utebliven effekt (22), trötthet (15)	42
intrauterint preventivmedel med gestagen (G02BA03) buksmärta (8), nedstämdhet (8)	39
atorvastatin (C10AA05) muskelvärk (4), dyspné (3), huvudvärk (3), muskelsvaghet (3), tinnitus (3)	14
sertralin (N06AB06) oro (4), depression (3), yrsel (3), huvudvärk (3)	14
metylfenidat (N06BA04) oro (7), yrsel (3), humörsvängningar (3)	9
lisdexamfetamin (N06BA12) humörsvängningar (2), aggression (2), oro (2)	9

* Varje rapport kan innehålla flera biverkningsdiagnoser/symtom.

De vanligaste allvarliga biverkningsrapporterna från hälso- och sjukvården för barn

Under året tog Läkemedelsverket emot 320 allvarliga biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården som gällde barn yngre än 18 år. Tabell 4 visar de mest rapporterade läkemedelssubstanserna för barn samt de vanligast rapporterade biverkningarna för dessa substanser.

Tabell 4. De vanligast förekommande substanserna i allvarliga biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården för barn yngre än 18 år och de vanligaste biverkningarna.

Läkemedelssubstans (ATC-kod) Biverkning (antal)*	Antal rapporter
vaccin mot rotavirus (J07BH01) kräkning (10), gråt (8)	34
vaccin mot difteri, H. influenzae B, kikhosta, polio och stelkramp, hepatit (J07CA09) erytem (7), hypotonisk-hyporesponsiv episod (4)	33
vaccin mot mässling, påssjuka och röda hund (J07BD52) feberkramp (4), feber (3)	22
vaccin mot difteri, kikhosta, polio och stelkramp (J07CA02) erytem (12), svullnad vid vaccinationsstället (5)	21
vaccin mot humant papillomavirus (J07BM01) illamående (4), yrsel (3), trötthet (3), domningar (3), svimning (3)	17
vaccin mot pneumokocker och H. influenzae B (J07AL52) erytem (3), apné (2), gråt (2), hypotonisk-hyporesponsiv episod (2), muskelkramp (2), perifer svullnad (2)	16
vaccin mot svininfluensavirus; Pandemrix (J07BB02) narkolepsi (11), kataplexi (6)	16
metylfenidat (N03BA04) produktutbytesproblem (4), självmordstankar (3)	15
vaccin mot pneumokocker (J07AL02) hypotonisk-hyporesponsiv episod (2), erytem (2)	14

* Varje rapport kan innehålla flera biverkningsdiagnoser/symtom.

De vanligaste allvarliga biverkningsrapporterna från konsumenter för barn

Under år 2017 tog Läkemedelsverket emot 44 allvarliga rapporter från konsumenter angående barn. Vaccin mot humant papillomavirus var den mest rapporterade med fyra rapporter. Två av rapporterna med vaccin mot influensavirus avsåg Pandemrix från år 2009.

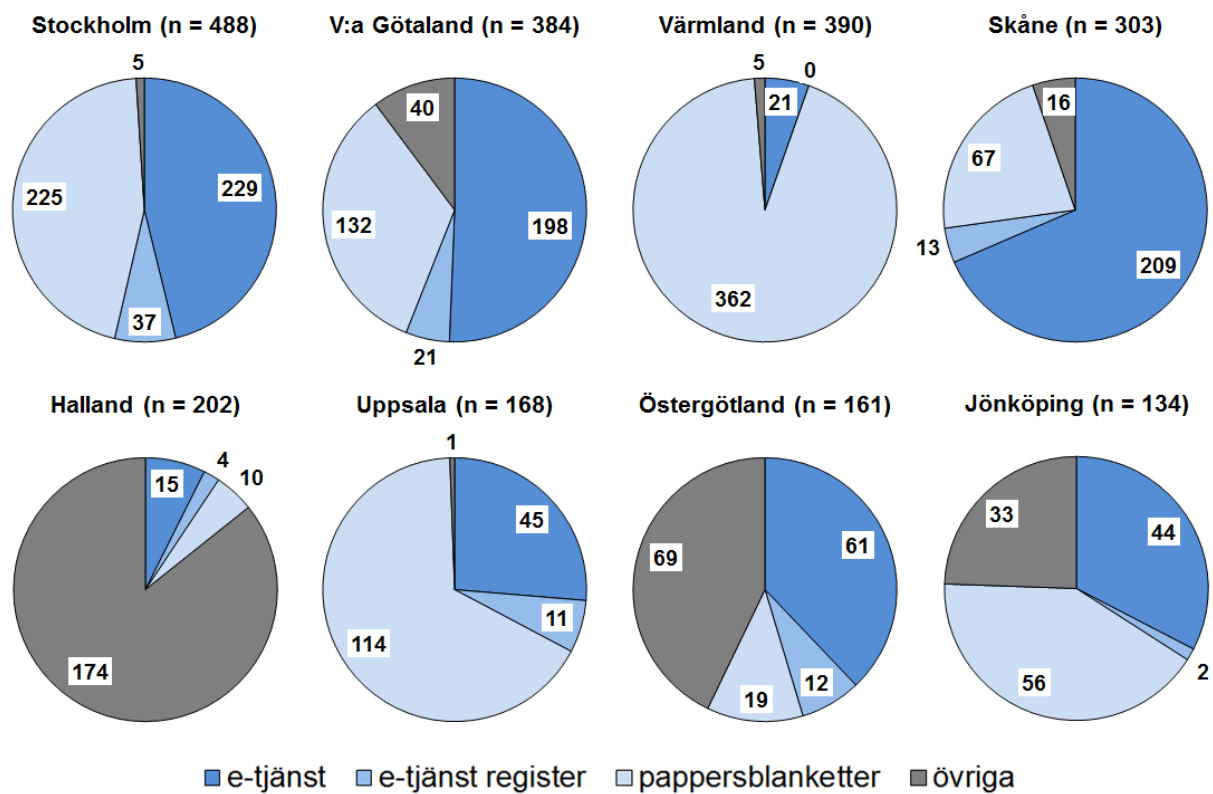
Hälso- och sjukvårdens biverkningsrapportering per län år 2017

Tabell 5 visar länsfördelningen av allvarliga biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården under 2017 samt rapporteringssätt. Man kan se att den anmodade elektroniska rapporteringen används i olika grad i olika län. Detta illustreras i de cirkeldiagram som finns i Figur 6. En rapport kan ha fler än ett rapporteringssätt, om den t.ex. innehåller uppföljande information som inkommit senare. Därför är vissa totala antal mindre än summan av kolumnerna i Tabell 5. Med pappersblankett menas biverkningsrapportering med hjälp av Läkemedelsverkets pappersblankett. Under kategorin Övriga finns framför allt inskickade journalkopior utan någon medföljande blankett samt enstaka rapporter som inkommit som e-post eller brev.

Tabell 5. Allvarliga biverkningsrapporter från hälso- och sjukvården länsvis under år 2017, uppdelat på rapporteringssätt.

län	e-tjänst	%	e-tjänst register	%	pappersblanketter	%	övriga	%	totalt
Stockholm	229	47	37	8	225	46	5	1	488
Västra Götaland	198	51	21	5	132	34	40	10	390
Värmland	21	5	0	0	362	94	5	1	384
Skåne	209	69	13	4	67	22	16	5	303
Halland	15	7	4	2	10	5	174	86	202
Uppsala	45	27	11	7	114	68	1	1	168
Östergötland	61	38	12	7	19	12	69	43	161
Jönköping	44	33	2	1	56	42	33	25	134
Kalmar	20	16	2	2	61	49	43	34	125
Kronoberg	8	10	0	0	75	90	2	2	83
Dalarna	36	51	2	3	28	40	5	7	70
Örebro	19	29	0	0	43	66	4	6	65
Norrbotten	46	74	0	0	15	24	1	2	62
Västerbotten	41	68	3	5	11	18	5	8	60
Gävleborg	23	39	6	10	22	37	8	14	59
Länsuppgift saknas	44	92	0	0	2	4	2	4	48
Blekinge	13	28	0	0	26	57	7	15	46
Södermanland	29	69	1	2	12	29	1	2	42
Västmanland	27	64	0	0	15	36	0	0	42
Västernorrland	27	64	4	10	11	26	0	0	42
Jämtland	14	54	3	12	9	35	0	0	26
Gotland	6	35	2	12	9	53	0	0	17

Figur 6. Cirkeldiagram med antal rapporter och rapporteringssätt för de åtta län med flest biverkningsrapporter.



Resultat av signalarbete under år 2017

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA ansvarar för koordinering av EU:s säkerhetsövervakning av läkemedel. De olika medlemsländernas nationella myndigheter ingår i detta samarbete, däribland Läkemedelsverket. EMA har genom EU:s nätverk en kontinuerlig övervakning och kan, i samverkan med de nationella myndigheterna, agera om man upptäcker att nytta-riskbalansen har ändrats sedan läkemedlet godkändes.

De olika nationella myndigheterna i Europa detekterar och utreder potentiella signaler om säkerhetsproblem med läkemedel. Dessa potentiella signaler om exempelvis nya läkemedelsbiverkningar skickas från de nationella myndigheterna till EMA:s säkerhetskommitté PRAC som rekommenderar regulatoriska åtgärder för bekräftade signaler. I de allvarligaste fallen kan ett läkemedel dras in från marknaden. Det är vanligare att ny information förs in i produktinformationen (SPC) i form av kontraindikationer, varningar och/eller uppdatering av biverkningsprofilen.

I Tabell 6 visas 28 signaler⁶ där PRAC rekommenderade ändringar i produktinformationen under 2017. Dessa signaler har huvudsakligen sitt ursprung i internationell biverkningsrapportering, inklusive rapporter från Sverige, samt medicinsk litteratur. Tabellen visar att det europeiska signalarbetet har fångat upp och bekräftat signaler för både nya läkemedel och läkemedel som funnits länge på marknaden. De flesta signalerna gäller receptbelagda läkemedel, men några gäller receptfria substanser som desloratadin, loratadin och loperamid. Sverige initierade en av signalutredningarna, nämligen acetazolamid och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).

Tabell 6. Signaler där PRAC rekommenderade ändringar i produktinformationen under år 2017.

Substans	Signal
acetazolamid	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
albiglutid	Akut njurskada
amoxicillin; amoxicillin/klavulansyra	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
azacitidin	Perikardit och perikardiell utgjutning
azitromycin; klaritromycin; erytromycin; roxitromycin	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
brentuximab vedotin	Reaktivering av cytomegalovirus (CMV)
ciprofloxacin; meropenem	Inkompatibilitet som leder till möjlig utfällning vid samadministrering intravenöst
darbepoetin alfa	Felanvändning av medicinteknisk produkt relaterad till fel-dosering och reaktioner vid injektionsställe
darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; metoxipolyetylenglykol epoetin beta	Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)
desloratadin; loratadin	Viktökning hos barn
doxycyklin	Doxycyklin-inducerad Jarisch-Herxheimer-reaktion

⁶ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/10/WC500150868.xls

Substans	Signal
flukonazol	Spontana aborter och missfall
flukloxacillin	High anion gap metabolic acidosis (HAGMA)
fulvestrant	Anafylaktisk reaktion
gabapentin	Andningsdepression utan samtidig opioidanvändning
insulin	Potentiellt ökad risk för medicineringsfel vid uppdragning av insulin från förfyllda injektionspennor och cylinderampuller
intravenösa vätskor som innehåller elektrolyter och/eller kolhydrater	Hyponatremi
kladribin	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
leflunomid; teriflunomid	Falskt sänkta nivåer av joniserat kalcium
loperamid	Allvarliga hjärtbiverkningar vid höga doser av loperamid till följd av missbruk och felaktig användning
mesalazin	Risk för fotosensitivitetsreaktioner
nivolumab	Pemfigoid
nivolumab; pembrolizumab	Transplantatavstötning
pramipexol	Dystoni
prednisolon; prednison	Inducerad akut njurkris hos patienter med systemisk skleros
propofol; valproat	Farmakokinetisk läkemedelsinteraktion som leder till ökad propofol-exponering
temozolomid	Meningoencefalit orsakad av herpesvirus
tofacitinib	Angioödem

Slutsatser

- Biverkningsrapporteringen från den svenska hälso- och sjukvården samt från patienter/konsumenter är en viktig del i det EU-gemensamma underlaget för uppföljningen av godkända läkemedels säkerhet.
- Biverkningsrapporterna är ett viktigt verktyg för att identifiera tidigare okända potentiella risker med läkemedel.
- Under 2017 sågs en ökning i rapporteringen av biverkningar från patienter/konsumenter.
- De svenska biverkningsrapporterna i den europeiska databasen EudraVigilance har under 2017, tillsammans med övriga rapporter, bidragit till upptäckten av signaler med åtföljande regulatoriska säkerhetsåtgärder.
- Fördelningen av rapportörstyp samt ålder och kön i biverkningsrapporterna följer samma mönster som under de senaste årens rapportering.
- Den enligt aktuell föreskrift anmodade elektroniska rapporteringen av biverkningar till Läkemedelsverket används i olika grad i olika län.



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

approvals • authorisation • clinical trials • communication • competence • cosmetics •
dialogue • directives • efficacy • environment • evaluation • guidelines • harmonisation
• health economics • herbals • homeopathics • information • inspection laboratory ana-
lysis • market surveillance • medicinal products • medical devices • narcotics • public
health • quality • registration • regulations • reliability • risk/benefit • safety • scientific
standardisation • transparency • vigilance • approvals • authorisation • clinical trials •

Adress: LäkeMedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 85 66
E-post: registrator@mpa.se
Internet: www.lakemedelsverket.se