

## Kan vi stole på bivirkningsdata?

Jenny Bergman  
 cand.pharm. og bivirkningsentusiast  
 RELIS Vest – Seminarturné 2018

**RELIS**

Produsentuevhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

Frisøk i Felleskatalogen:

**FELLESKATALOGEN**

Interaksjonsanalyse Identifikasjonssøk Avansert søk

Legemidler Spesialtema Forskrifter Adresser Pasienter

Legemidler **FK-tekst** Foto Pasientinformasjon **SPC** Vis | Utskrift

**Preparater A-Z**

Vaksiner  
 Preparater på godkjenningsfritak  
 Plantebaserte legemidler  
 ATC-register  
 «Apotek»-preparater i ATC  
 Substansregister  
 Formelregister  
 Endringer i preparatsortiment  
 Legemidler på utenlandsreise  
 Rapportering av bivirkninger  
 Individuell stønad

**Xarelto**  
 Bayer AG

**Antitrombotisk middel, faktor Xa-hemmer.**  
 ATC-nr.: B01A F01  
 ⚠ Står ikke på WADAs dopingliste

Indikasjoner | Dosering | Kontraindikasjoner | Forsiktighetsregler | Interaksjoner | Graviditet, amming og fertilitet | Bivirkninger | Overdosering / Forgiftning | Egenskaper | Pakninger, priser og refusjon

Miljørisiko i Norge +

**TABLETTER, filmdrasjerte 2,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg:** Hver tablett inneholder: Rivaroksaban 2,5 mg, resp. 10 mg, 15 mg og 20 mg, laktose (som monohydrat) 33,92 mg, resp. 26,51 mg, 24,13 mg og 21,76 mg, hjelpestoffer.

## Før godkjenning er legemidler testet

- på få pasienter
- på relativt like pasienter
- over kort tid



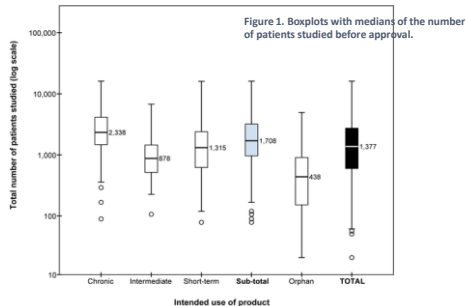
Illustrasjon: Thomas Pahr

## Men hva kreves egentlig?

Ingen absolutte krav, men internasjonale anbefalinger finnes for antall inkluderte pasienter og studielengde for legemidler tiltenkt kronisk bruk.

Antall inkluderte pasienter?	Anbefalt studielengde?
a) 1000	a) 1 år
b) 5 000	b) 2 år
c) 15 000	c) 5 år

## Antall studert pasienter før markedsføring for 200 nye virkestoff i EU 2000-2010



Duijnhoven RG, Straus SMJM, Raine JM, de Boer A, et al. (2013) Number of Patients Studied Prior to Approval of New Medicines: A Database Analysis. *PLoS Med* 10(3): e1001407. doi:10.1371/journal.pmed.1001407  
<http://www.plosmedicine.org/journal/info/doi/10.1371/journal.pmed.1001407>

**PLOS** MEDICINE

## Studiedesign og publisering:

- Hvilke bivirkninger inkluderes og hvem velger
- Hvordan «finner» man bivirkningene
- Hvordan klassifiseres/grupperes bivirkningene
- Hva publiseres og hvordan



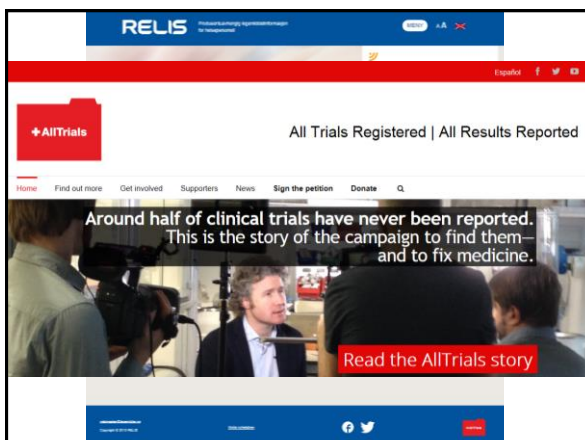
Westergren T. Kan vi stole på bivirkningsdata fra kliniske studier? Utposten nr 7/2017

Illustrasjon: Thomas Pahr

## Reanalyser på dabigatran/RE-LY

- Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139-51
- **Newly identified events** in the RE-LY trial. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. N Engl J Med 2010; 363(19): 1875-6.
- **Additional events** in the RE-LY trial. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. N Engl J Med 2014; 371(15): 1464-5.

## Folkeopplysningen, NRK episode 3, sesong 2. Produsert i 2013



## Etter godkjenning blir legemidler brukt

- i nye og heterogene grupper
- i nye kombinasjoner
- over lengre tid



Illustrasjon: Thomas Pahr

## Ikke overraskende at ...

- For 50 % av legemidlene oppdages alvorlige bivirkninger først etter registrering
- 3 % av alle legemidler trekkes tilbake på grunn av uakseptabel nytte/risiko
- 10 % får betydelige restriksjoner



## Kunnskap bygges over tid

- Imovane (zopiklon) lansert i 1995
- Tryggere enn benzodiazepiner mht avhengighet og seponeringsreaksjoner

### Felleskatalogen 1995 ... om avhengighet og seponering

- **Forsiktighetsregler:** Brå seponering ved bruk av sovemedisin kan lede til tiltagende urolig søvn noen netter.
- **Bivirkninger:** Risiko for tilvenning.

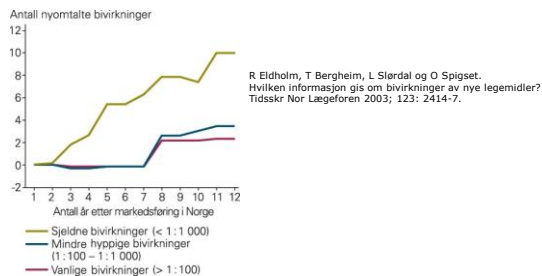
## Imovane

### SPC mars 2017:

- **Forsiktighetsregler:** Bruk av sedativa/hypnotika som zopiklon kan føre til utvikling av **fysisk og psykisk avhengighet eller misbruk**. Risiko for avhengighet og misbruk øker med økt dose og varighet av behandlingen, tidligere medisinsk historie med misbruk av alkohol og andre legemidler og bruk av alkohol og andre psykotrope legemidler.
- **Bivirkninger:** Behandlingen kan, **selv i terapeutiske doser**, føre til **fysisk avhengighet**. Opphør av behandlingen kan føre til seponeringssymptomer eller «rebound»-effekt. **Psykisk avhengighet** kan forekomme. **Misbruk** har vært rapportert. **Seponeringssymptomene** varierer og kan inkludere «rebound»-insomni, muskelsmerter, angst, tremor, svette, uro, forvirring, hodepine, palpitasjoner, takykardi, delirium, mareritt og irritabilitet. Ved alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: Derealisasjon, depersonalisering, hyperakusis, nummen og kriblende følelse i armer og ben, overfølsomhet for lys, lyd og fysisk kontakt, hallusinasjoner. I svært sjeldne tilfeller kan det forekomme kramper.

## En norsk studie av 7 nye legemidler

- I snitt tilkom 1,6 bivirkninger/år i Felleskatalogteksten etter markedsføring



...  
vise pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se Blødningsrisiko, pkt 4.4). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifestes som svakhet, blekket, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.  
Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon er rapportert for Xarelto. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

### Observasjoner etter markedsføring

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av Xarelto. Frekvensene til disse bivirkningene sett etter markedsføring kan ikke beregnes.

...  
SYKDOMMER I LEVER OG GALLVEIER: KOLELITIS, PERIIT (UBEREGNET PERIOPERATIVT STADT) (I samlete fase III-studier ble disse bivirkningene observert som sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ )).  
Sykdommer i blod og lymfatiske organer: Trombocytopeni (i samlete fase III-studier ble disse bivirkningene observert som mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )).  
Hud- og underhudssykdommer: Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (i samlete fase III-studier ble disse bivirkningene beregnet å være svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ )).

## Mine råd til deg ...

- Bruk SPC når ikke FK er nok
  - Se Forsiktighetsregler, Kontraindikasjoner og Bivirkninger i sammenheng
- Vær kritisk til hva som er dokumentert og udokumentert
- Forvent de uventede bivirkningene
- ... og meld bivirkninger!



[www.relis.no](http://www.relis.no)

