

Bivirkninger ved generisk bytte i Norge i 2005

Sammendrag

Bakgrunn. Siden 2003 har Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) oppfordret til rapportering av bivirkninger oppstått ved likeverdig (generisk) bytte av legemidler gjennom spontanrapporteringssystemet. Målet med denne studien var å evaluere kvaliteten på bivirkningsmeldinger ved likeverdig bytte. Vi ønsket også å undersøke om det fantes signaler om endret effekt eller bivirkninger ved likeverdig bytte.

Materiale og metode. Kvaliteten av alle spontanrapporterte bivirkningsmeldinger ved likeverdig bytte fra 2005 ble vurdert ved hjelp av Verdens helseorganisasjons (WHO) verktøy for dokumentasjonsgradering. Bivirkningssignaler ble identifisert basert på WHO's signaldefinisjon.

Resultater. Totalt ble 423 bivirkningsmeldinger ved likeverdig bytte identifisert, hvorav 232 (55 %) nådde dokumentasjonsgrad 1–3 og kunne brukes til identifisering av signaler. De meldte bivirkningene var oftest generelle symptomer som også opptrer i en ubehandlet befolkning. To av bivirkningsmeldingene ble klassifisert som alvorlige. Vi identifiserte signaler for bivirkningene svimmelhet og muskelsmerter ved bytte fra Norvasc til Amlodipin Ratiopharm. Amlodipin var det virkestoffet det hyppigst ble meldt om bivirkninger av, 79 meldinger (19 %).

Fortolkning. Om lag halvparten av bivirkningsmeldingene ved likeverdig bytte var av en slik kvalitet at de kunne brukes til signalgenerering. Likeverdig bytte ser ikke ut til å representere et sikkerhetsproblem.

Linda Amundstuen Reppe

linda.reppe@legemidler.no
RELIS Midt-Norge
Avd. for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Hanne Stenberg-Nilsen

RELIS Sør
Rikshospitalet

Pernille Harg

Statens legemiddelverk
Oslo

Anne Bee Hegge

Farmasøytisk institutt
Universitetet i Oslo
og
Statens legemiddelverk

Anna Karine Lillefloth

Apotek 1 Tordenskjold
Bodø
og
RELIS Nord-Norge
Universitetssykehuset Nord-Norge
Tromsø

Ingebjørg Buajordet

Statens legemiddelverk

I kliniske studier før markedsføring av legemidler er antall pasienter få, og studiepopulasjonene er nøye selektert og homogene. Vanligvis er det ikke mulig å oppdage alle sjeldne bivirkninger i slike studier. Innsamling og analyse av spontanrapporterte bivirkninger etter markedsføring er derfor viktig for å identifisere nye bivirkninger (1). Legemiddelverket har ansvaret for bivirkningsovervåkingen i Norge og håndterer sammen med de regionale legemiddelinformasjonssentrene (RELIS) spontanrapporterte bivirkninger. Dette er meldinger om bivirkninger som helsepersonell oppdager i sin ordinære praksis. Leger og tannleger har plikt til å melde fra om alvorlige (ramme 1) og uventede/nye bivirkninger (2), men i praksis kan alle grupper helsepersonell melde fra om bivirkninger. Meldingene brukes både nasjonalt og internasjonalt til generering av bivirkningssignaler og er et supplement til den bivirkningsregistreringen som skjer i kliniske studier. Et signal om en ny bivirkning defineres av WHO som «rapportert informasjon om en mulig kausal sammenheng mellom en uønsket hendelse (adverse event) og et legemiddel, der sammenhengen er ukjent eller utilstrekkelig dokumentert fra før» (3). Vanligvis trengs mer enn én enkelt bivirkningsmelding for å generere et signal, avhengig av alvorlighets-

graden på hendelsen og kvaliteten på informasjonen (3).

Lov om apotek fra 2001 åpnet for innføring av likeverdig (generisk) bytte i Norge (4). Dette innebærer at likeverdige legemidler kan byttes på apoteket. Et likeverdig legemiddel har et annet merkenavn og utseende, men inneholder det samme virkestoffet som det originale legemidlet (5). Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) setter krav til dokumentasjonen for likeverdige legemidler. Disse består blant annet av bioekvivalensstudier der biotilgjengeligheten til det likeverdige legemidlet sammenliknes med originalpreparatet i friske, frivillige forsøkspersoner. Kravet er at arealet under kurven (AUC-ratio) og maksimal serumkonsentrasjon (C_{max} -ratio) skal ligge innenfor et intervall på 0,80–1,25, med 90 % konfidensintervall. For legemidler med smal terapeutisk virkningsbredde kan det settes strengere krav (6). Til tross for at likeverdige preparater er bioekvivalente, kan det ikke utelukkes at noen bivirkninger kan være mer fremtredende med ett preparat enn med et annet, for eksempel bivirkninger knyttet til hjelpestoffer.

Legemiddelverket forvalter ordningen med likeverdig bytte og har ansvar for driften av listen over byttbare legemidler i Norge (5). De har også ansvaret for overvåkingslisten. Denne omfatter medikamenter som Legemiddelverket har under spesiell overvåking på grunn av bivirkningssignaler eller fordi man ønsker bedre data om bivirkninger, uønskede hendelser og behandlingseffekter (7). Det har, blant annet i Tidsskriftet, vært uttrykt bekymring for at likeverdig bytte kan føre til utrygghet og feil bruk av legemidler, særlig hos eldre mennesker (8–10).

I 2003 ble hendelser/bivirkninger etter likeverdig bytte satt på overvåkingslisten. Man ønsket å undersøke om likeverdig bytte med-

Hovedbudskap

- Bivirkninger ved likeverdig bytte er i all hovedsak symptomer som kan forklares av placebo- eller noceboeffekter
- Likeverdig bytte av legemidler ser ikke ut til å utgjøre et sikkerhetsproblem og er nå tatt av overvåkingslisten
- Det er fortsatt aktuelt å melde alvorlige og/eller (nye) ukjente bivirkninger ved likeverdig bytte

førte at pasienter utviklet nye, uventede bivirkninger, opplevde endret effekt eller endret etterlevelse. Fra 1. januar 2005 ble farmasøyter i apotek oppfordret til å melde bivirkninger som oppsto ved likeverdig bytte (11). Siden byttene foretas på apotek, gir det farmasøyter god anledning til å fange opp om pasienter opplever bivirkninger relatert til dette. Farmasøytordningen førte til en betydelig økning i antallet meldinger knyttet til likeverdig bytte.

Vi ønsket å vurdere om kvaliteten på informasjonen i meldinger om bivirkninger ved likeverdig bytte var god nok til at meldingene var nyttige i signalgenerering. Vi ønsket også å undersøke om det fantes signaler om endret effekt eller bivirkninger ved likeverdig bytte.

Materiale og metode

Alle bivirkningsmeldinger fra 2005 vedrørende bytte mellom legemidler på Legemiddelverkets liste over byttbare (likeverdige) midler i 2005, inkludert meldinger om endret effekt, ble søkt ut i den norske bivirkningsdatabasen. Meldingene er basert på informasjon pasientene har gitt farmasøyt eller lege. Disse har i tillegg kunnet knytte opplysninger fra henholdsvis apotekets datasystem over utleverte legemidler eller eget journalsystem til meldingen.

Kvalitetsvurdering

For å vurdere kvaliteten på bivirkningsmeldingene brukte vi WHO's verktøy for dokumentasjonsgradering av spontanrapporterte bivirkninger (fig 1) (12–15). Verktøyet er utviklet for å vurdere kvaliteten på meldinger om nye bivirkninger på virkestoffnivå og brukes som et filter for å identifisere meldinger av god kvalitet som kan benyttes i signalgenerering. Dette er det eneste systematiske verktøyet vi kjenner til for slik gradering. Vi satte som tilleggskrav at meldingene skulle inneholde informasjon om produsent av både det preparatet pasienten byttet fra (oftest originalpreparatet) og til (legemidlet mistenkt for å forårsake bivirkning eller endret effekt). Med dette tok vi høyde for behovet for å skille mellom enkeltpreparater, ikke bare virkestoff, i den etterfølgende signalgenereringen. Vi klassifiserte meldinger som ikke inneholdt produsentnavn på tidligere og/eller mistenkt preparat som ikke-graderbare.

Registrerte data er vist i tabell 1. Vurdering av meldingene ble gjort av to grupper. Hver gruppe besto av to av forfatterne, begge farmasøyter. Hver melding ble gjennomgått av én gruppe. Hvis en gruppe var i tvil ved gjennomgang av en melding, ble denne diskutert med den andre gruppen. Hver tiende melding ble uavhengig gjennomgått av begge gruppene. Grad av enighet i kategorisering av de registrerte dataene ble beregnet ved hjelp av κ (16).

Generering av bivirkningssignal

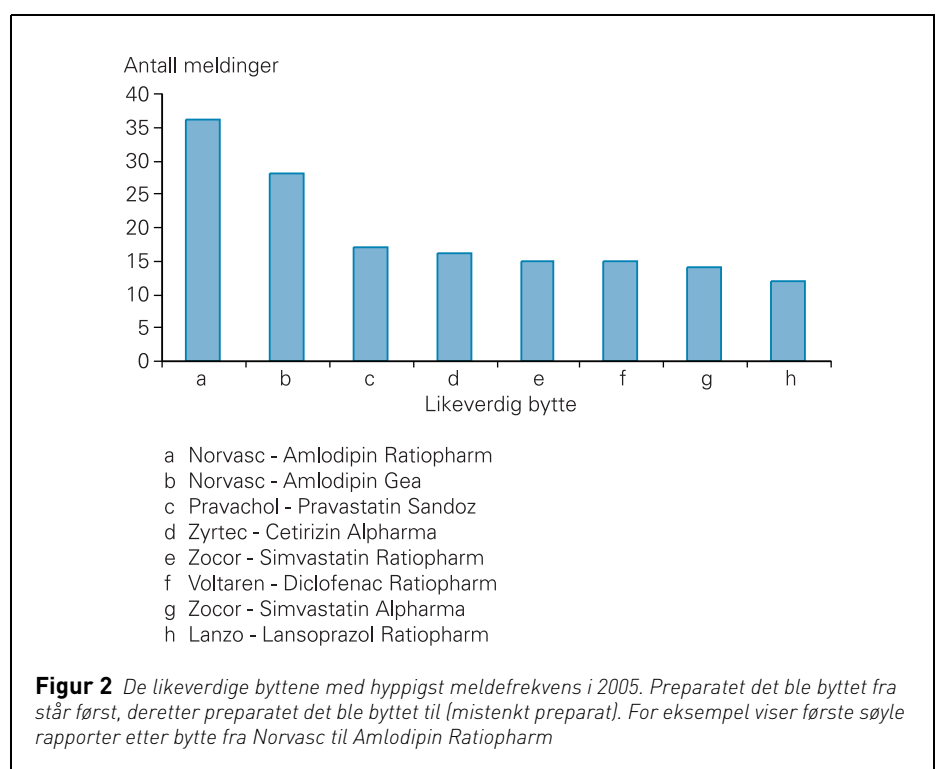
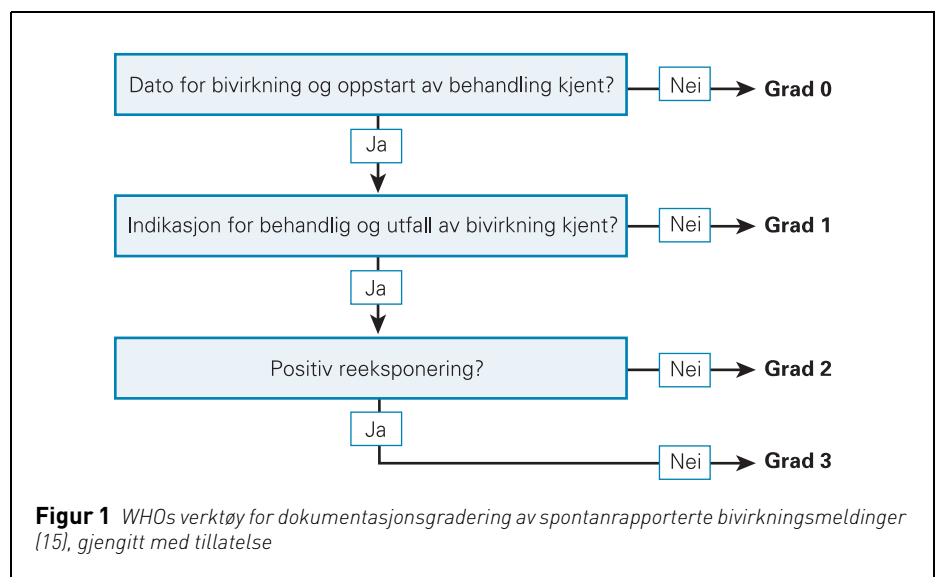
Etter dokumentasjonsgraderingen analyserer vi materialet for signaler om bivirkninger.

Vi valgte å bruke WHO's verktøy for å identifisere bivirkningssignaler (12–15). Ifølge dette graderingsverktøyet er en melding av grad 0 dokumentasjonsmessig av så lav kvalitet at årsakssammenheng ikke er mulig å vurdere. En melding av grad 3 inneholder informasjon om positiv reeksponering eller har så fullstendige opplysninger at man kan utelukke alle mulige konfundere (12). I praksis vil en vurdering av det sistnevnte være vanskelig, og vi har derfor valgt å stille som krav at meldingene skulle inneholde informasjon om positiv reeksponering for å oppfylle grad 3. Tre slike meldinger utgjør et signal i denne studien. To meldinger av grad 2 kan erstatte én melding av grad 3, mens fire meldinger av grad 1 vil kunne erstatte én melding av grad 3. Et signal må likevel alltid

Ramme 1

- En alvorlig bivirkning defineres i Forskrift om legemidler som en bivirkning som er livstruende, ender med død, krever eller forlenger en sykehusinnleggelse, medfører vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet, eller er en medfødt anomali/fødselsdefekt (2)

inneholde minst én melding av grad 3. Det er en forutsetning at meldingene dreier seg om samme bivirkningsdiagnose og substans, i dette tilfellet samme preparat.



Resultater

Av 2 138 bivirkningsmeldinger i 2005 var 433 knyttet til likeverdig bytte. Ti meldinger ble ekskludert fordi de var relatert til bytte mellom preparater som ikke sto på Legemiddelverkets liste over byttbare legemidler, eller var bytte mellom parallellimporterte legemidler eller bivirkningen hadde oppstått før det likeverdige byttet. Av de 423 meldingene som ble inkludert, var 389 (92%) fra farmasøyter, mens de resterende 34 (8%) var sendt inn av leger. Meldingene representerte 878 bivirkningsdiagnoser. Av disse dreide 53 seg om manglende effekt eller forverring av sykdom. De vanligste rapporterte bivirkningene var utslett og/eller kløe (n = 80), svimmelhet (n = 61), hodepine (n = 59) og kvalme med/uten oppkast (n = 54). Av de 423 meldingene ble to klassifisert som alvorlige (ramme 1) fordi bivirkningene førte til sykehusinnleggelse. Symptomene kunne imidlertid også skyldes andre årsaksforhold, og årsakssammenheng i forhold til bytte til likeverdig preparat ble derfor i begge tilfellene vurdert som mulig.

Figur 2 viser hvilke likeverdige bytter det

ble sendt inn flest bivirkningsmeldinger på i 2005. Totalt 79 (19%) av meldingene dreide seg om bytter mellom preparater med virkestoffet amlodipin.

Kvalitet på meldingene

Tabell 1 viser hvor mange av bivirkningsmeldingene som inneholdt ulike data. Dokumentasjonsgraderingen av alle rapportene som gjaldt likeverdig bytte i 2005 er vist i tabell 2. Totalt 232 (55%) meldinger oppfylte vårt krav om opplysning om produsent og hadde dokumentasjonsgradering 1–3 i henhold til WHO's verktøy. Disse kunne brukes til identifisering av signaler. Av de 52 meldingene som ble klassifisert som ikke-graderbare, ville 25 blitt klassifisert som grad 0, fire som grad 1, 19 som grad 2 og fire som grad 3 dersom vi ikke hadde tatt hensyn til manglende opplysninger om produsent.

For dataene som inngikk i WHO's dokumentasjonsgradering varierte κ for enighet mellom gruppene fra 0,88 til 1,00, gjennomsnittlig $\kappa = 0,95$. κ over 0,75 indikerer utmerket (excellent) enighet mellom gruppene (16).

Identifisering av signaler

Vi identifiserte to signaler, muskelsmerter og svimmelhet, etter likeverdig bytte fra Norvasc til Amlodipin Ratiopharm. I fire meldinger ble det rapportert om muskelsmerter og i sju meldinger om svimmelhet. To av meldingene om muskelsmerter og én om svimmelhet nådde dokumentasjonsgrad 3, mens de øvrige åtte meldingene nådde grad 2.

Diskusjon

Totalt 20% av alle bivirkningsmeldinger i 2005 var meldinger om bivirkninger ved likeverdig bytte. Som forventet ble disse meldingene hovedsakelig sendt inn av farmasøyter i apotek.

Kvalitetsvurdering av meldinger

55% av meldingene vedrørende likeverdig bytte var av slik kvalitet at de kunne brukes til signalgenerering. De resterende nådde ikke grad 1 fordi de manglet dato for oppstart av behandling med det mistenkte preparatet og/eller startdato for bivirkning, eller fordi de ikke tilfredsstilte kravet om opplysninger om produsentnavn. Meldinger som mangler informasjon om spesifikke startdatoer, kan ha kvalitativ nytteverdi dersom tidssammenheng mellom bytte og bivirkning er kjent, men dette er ikke fanget opp i denne studien. Det ser ut som forhåndsdefinerte felter i meldeskjemaet for eksempel for indikasjon og utfall for pasienten (17), bidrar til at melderne husker å gi disse opplysningene.

Av de graderbare meldingene var det 4% som nådde grad 3, noe som er en høyere andel enn blant andre spontanrapporterte bivirkningsmeldinger (15). Totalt ville vi kunne inkludert ytterligere 27 meldinger i sig-

nalgenereringen dersom vi hadde frafalt vårt krav om opplysninger om produsent. For å oppdage eventuelle forskjeller i bivirkningsprofil mellom ulike likeverdige preparater er det helt nødvendig å ha opplysninger om produsent for å identifisere det mistenkte preparatet. Det ser ut til å være et behov for bevisstgjøring hos melderne om hva som er nødvendige opplysninger for at denne typen meldinger skal kunne brukes til signalgenerering (ramme 2).

Symptomer som ofte opptrer i en ubehandlet befolkning, som kløe, magesmerter, muskelsmerter, hodepine og svimmelhet var hyppig rapportert. Bivirkningsmeldingene bar generelt preg av pasientenes egen beskrivelse av symptomer. Meldinger med objektive funn, som laboratorieverdier, eller andre opplysninger som kan bekrefte eller avkrefte pasientens egen oppfatning av bivirkninger, er spesielt verdifulle. I materialet fra 2005 var det bare 4% av meldingene (tab 1) som inneholdt objektive opplysninger. De bivirkningene som ble meldt, kan være knyttet til usikkerhet hos pasienten på grunn av byttesituasjonen, placebo- og noceboeffekter og/eller et naturlig forløp av sykdommen i stedet for reelle forskjeller mellom preparatene. Bivirkningene kan skyldes motvilje mot å bytte og/eller at pasientene ikke forstår at preparatene som byttes er likeverdige. Dersom pasienten opplever usikkerhet og får utilstrekkelig informasjon om byttet, vil det kunne føre til en oppfatning av økte bivirkninger.

I Sverige i 2004 kom man til den samme konklusjonen da man vurderte bivirkningsmeldinger vedrørende likeverdig bytte (18). Resultatene av vår undersøkelse tyder på at pasientene har stort behov for informasjon, også om bivirkninger, ved likeverdig bytte. Det som helsepersonell oppfatter som ufarlige bivirkninger, kan ha stor innvirkning på pasientens hverdag og resultere i at pasienten på eget initiativ seponerer behandlingen. God dialog både før byttet og etter at pasienten har brukt legemidlet en stund kan være en viktig suksessfaktor.

Signalgenerering

Amlodipin var det virkestoffet det ble meldt flest bivirkninger for (19%) (fig 2). Det er naturlig, ettersom amlodipin sammen med simvastatin sannsynligvis har vært blant de virkestoffene som hyppigst er blitt byttet på apotek i denne perioden. Det finnes ingen statistikk for hyppigheten av likeverdig bytte, men bruken av originalpreparatene Norvasc og Zocor gikk kraftig ned fra 2003 til 2005, mens bruken av likeverdige preparater som Amlodipin Ratiopharm og Simvastatin Ratiopharm økte i samme periode (19, 20). Muskelsmerter og svimmelhet ble identifisert som signaler om bivirkninger ved bytte fra originalpreparatet (Norvasc) til Amlodipin Ratiopharm. Dersom dette kom av reelle bivirkninger, er det nærliggende å anta at disse er farmakologiske, doserelaterte og

Tabell 1 Opplysninger angitt i meldingene

Opplysning i melding	Antall meldinger med disse opplysningene (%) (n = 423)
Utfall for pasient	339 (80,1)
Indikasjon, mistenkt legemiddel	353 (83,5)
Startdato, mistenkt legemiddel	331 (78,3)
Sluttdato, mistenkt legemiddel	296 (70,0)
Varighet av bruk av mistenkt legemiddel	342 (80,9)
Opplysninger om seponering	373 (88,2)
Opplysninger om annen legemiddelbruk	328 (77,5)
Startdato for bivirkning	267 (63,1)
Opplysninger om reeksponering	151 (35,7)
Objektive funn (laboratorieprøver m.m.)	16 (3,8)
Sykehistorie	65 (15,4)

Tabell 2 Dokumentasjonsgradering for meldingene om bivirkninger ved likeverdig bytte i 2005

Gradering	Antall meldinger (%)
Ikke graderbare	52 (12,3)
Grad 0	139 (32,9)
Grad 1	56 (13,2)
Grad 2	160 (37,8)
Grad 3	16 (3,8)
Totalt	423 (100,0)

Ramme 2**Informasjon som bør med i bivirkningsmeldinger**

- Opplysninger om pasient og melder
- Mistenkt legemiddel og bivirkningsdiagnose
 - For likeverdig bytte: produsent av det tidligere brukte og det mistenkte preparatet
- Startdato for legemiddelbehandling og bivirkningssymptomer
- Indikasjon for bruk av mistenkt legemiddel
- Opplysninger om samtidig bruk av andre legemidler og naturmidler/naturlegemidler
- Hendelsesforløp og utfall for pasienten
- Opplysninger om eventuell reeksponering og utfall av denne

skyldes at pasientene fikk høyere serumkonsentrasjon av amlodipin i etterkant av byttet. Dette kan skje ved inntak av høyere doser etter byttet, for eksempel ved misforståelser fra pasientens side. Vi har imidlertid ingen informasjon i meldingene som gir mistanke om at dette er tilfelle.

De to preparatene inneholder ulike salter av amlodipin (tab 3) (21, 22), og det har vært hevdet at de ulike saltene har forskjellige egenskaper (23, 24). Godkjennende myndighet har imidlertid konkludert med at Amlodipin Ratiopharm er bioekvivalent med originalpreparatet. Det er også lite sannsynlig at denne typen bivirkninger er relatert til ulike hjelpestoffer i preparatene (tab 3), da ingen av de *ekstra* hjelpestoffene i Amlodipin Ratiopharm er kjent for å gi spesielle bivirkninger (25, 26). Muskelsmerter og svimmelhet er hyppig forekommende subjektive plager og kan ha andre årsaker som tilfeldigvis sammenfaller i tid med likeverdig bytte.

Med bakgrunn i meldingene som utgjør de to signalene, kan man ikke utelukke at Amlodipin Ratiopharm gir slike bivirkninger hos noen pasienter som ikke hadde det ved bruk av originalpreparatet, men vi ser ingen sannsynlig forklaring på dette. I perioden 2006–07 er det meldt tre andre tilfeller

av svimmelhet etter likeverdig bytte fra Norvasc til Amlodipin Ratiopharm. Dette er med på å forsterke signalet. Disse bivirkningene er plagsomme for pasienten, men var i disse tilfellene ikke alvorlige eller kompliserte å håndtere: Symptomene var enten forbigående, eller pasienten ble bra ved ny oppstart av originalpreparatet. I denne studien mener vi det således ikke er identifisert alvorlige sikkerhetsmessige problemer knyttet til likeverdig bytte.

Styrker og svakheter ved studien

Ingen av bivirkningsmeldingene vedrørende likeverdig bytte inneholdt opplysninger som tilsa at de rapporterte bivirkningene var knyttet til dobbeltmedisinering eller andre typer feilbruk. Vi kan likevel ikke utelukke at enkelte av pasientene har fått bivirkninger på grunn av feilbruk. Det er uttrykt spesiell bekymring for at likeverdig bytte skal føre til feilbruk som skyldes at preparatene som byttes har ulike farger og fasonger (8–10). Slike problemer er ikke identifisert i denne studien. Dersom man ønsker å studere feilbruk ved likeverdig bytte, må andre metoder benyttes.

En annen svakhet med denne studien er at de fleste rapportene er fra apotekfarmasøyter og kun er basert på informasjon fra pasientene selv. Apotekfarmasøyten har begrenset oversikt over sykdommer pasienten har som kan gi tilsvarende symptomer som bivirkningene. Farmasøyten har også sjelden tilgang til objektive data som kan bekrefte en mistenkt bivirkning. Slik sett har de dårligere forutsetninger for å bidra med bivirkningsmeldinger med høy dokumentasjonsgrad enn legene. Datagrunnlaget for legene var for sparsomt til å konkludere om det var kvalitative forskjeller mellom meldingene fra leger og farmasøyter i denne studien. Kvaliteten på norske spontanrapporterte bivirkningsmeldinger har imidlertid også tidligere vært undersøkt. Man konkluderte da med at det ikke forelå betydningsfulle forskjeller i kvaliteten på meldinger fra leger og farmasøyter (15).

WHOs verktøy for dokumentasjonsgradering (fig 1) gjør det mulig å håndtere spontanrapporterte bivirkningsmeldinger, men må anses som en forenkling av virkeligheten. Normalt leter man i signalgenerering også etter meldinger av grad 2 som er av en slik kvalitet at man kan utelukke alle konfundrende faktorer. Deretter gjør man en manuell

vurdering av signalene (12) (M. Lindquist, personlig meddelelse). I vår studie risikerer vi derfor å ha mistet noen signaler. Det er likevel vår vurdering at svært få – om noen – av meldingene var av en slik art at alle konfunderende faktorer kunne utelukkes. Det vil også kunne oppfattes som en seleksjonsskjevhet i studien at to av forfatterne er ansatt ved Legemiddelverket, som står ansvarlig for ordningen med likeverdig bytte. Vi mener selv det er liten sannsynlighet for slik skjevhet, fordi vi har brukt et objektivt verktøy til å identifisere signaler. De som har deltatt i denne studien jobber heller ikke med bytteordningen.

Styrken med studien er at de som har evaluert meldingene har erfaring med å vurdere årsakssammenheng mellom mistenkt legemiddel og meldt bivirkning. De kjenner godt til WHOs verktøy, og flere av forfatterne har tidligere brukt den i en annen studie til å vurdere kvalitet på bivirkningsmeldinger (15). Denne studien ble også gjort i en tidsperiode da mange pasienter byttet fra originalpreparat til likeverdig preparat og oppmerksomheten var rettet mot å rapportere bivirkninger ved bytte.

Konklusjon

I denne studien er det ikke funnet signaler som tyder på at bivirkninger som følge av likeverdig bytte utgjør sikkerhetsproblemer. Meldingene indikerer likevel at pasienter kan oppleve ubehag relatert til byttesituasjonen som kan berettige å bytte tilbake til opprinnelig preparat. Som en konsekvens av resultatene fra studien har Legemiddelverket tatt gruppen «likeverdig bytte» ut av overvåkingslisten (7). Dette betyr at man ikke lenger anser det som nødvendig å melde alle slike hendelser. Legemiddelverket ønsker imidlertid fortsatt melding om alvorlige og nye (ukjente) bivirkninger som oppstår ved likeverdig bytte.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. van Manen RP, Fram D, DuMochel W. Signal detection methodologies to support effective safety management. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 451–64.
2. Forskrift om legemidler. Kap. 11. www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-19991222-1559.html [24.8.2007].
3. World Health Organization. The Uppsala Monitoring centre. Glossary of terms used in pharmacovigilance. www.who-umc.org/graphics/8321.pdf [16.8.2007].
4. Lov om apotek. Kap. 6. www.lovdata.no/all/hl-20000602-039.html [12.11.2008].
5. Statens legemiddelverk. Informasjon til pasienter. Hva er byttbare legemidler? www.legemiddelverket.no/upload/Dokumenter/Legemiddeløkonomi/forbruker_byttbare_legemidler.pdf [29.3.2008].
6. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). The European agency for the evaluation of medicinal products (EMA). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf [17.8.2007].
7. Statens legemiddelverk. Overvåkingsliste. www.legemiddelverket.no/upload/2008-09-15%20Legemidler%20under%20særlig%20overvåking.pdf [12.11.2008].

>>>

Tabell 3 Sammensetning av amlodipinpreparatene der likeverdig bytte medførte signaler om mulige bivirkninger (21, 22)

	Norvasc	Amlodipin Ratiopharm
Virkestoff	Amlodipinbesylat	Amlodipinmaleat
Hjelpestoffer	Mikrokrystallinsk cellulose Natriumglykolatstivelse Magnesiumstearat Kalsiumhydrogenfosfat	Mikrokrystallinsk cellulose Natriumglykolatstivelse type A Magnesiumstearat Pregelatinisert maisstivelse Vannfri kolloidal silika

8. Halvorsen P. Generisk substitusjon – bitter pille for legene. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1082–3.
9. Johannessen LB. Pass opp for generisk substitusjon! Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1756.
10. Høie I. Skuffelse i legenes leir. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 737.
11. Statens legemiddelverk. Bivirkningsrapportering fra farmasøyter. www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____16181.aspx?filterBy=CopyToConsumer (12.11.2008).
12. Edwards R, Lindquist M, Wiholm B-E et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. Lancet 1990; 336: 156–8.
13. Uppsala Monitoring Centre. The WHO adverse drug reactions database on-line searches user's manual. 1997. www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/ [28.8.2008].
14. Lindquist M. Seeing and observing in international pharmacovigilance – achievements and prospects in worldwide drug safety. Doktoravhandling. Nijmegen: University of Nijmegen, 2003.
15. Gedde-Dahl A, Harg P, Stenberg-Nilsen H et al. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway. Pharmaco-epidemiol Drug Saf 2007; 16: 999–1005.
16. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Duxbury: Thomson Brooks/Cole, 2006: 441–5.
17. Statens legemiddelverk. Skjema for melding av bivirkninger ved bruk av legemidler (inkl. naturmidler). www.legemiddelverket.no/upload/2BOFA205bokmal.pdf [12.11.2008].
18. Läkemedelsverket. Bivirkningsrapporter i samband med utbyte av läkemedel. www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_____1065.aspx [12.11.2008].
19. Legemiddelindustriforeningen. Tall og fakta 2006. www.lmi.no/tf/2006/files/norsk/tall_og_fakta_2006.pdf [26.8.2007].
20. Legemiddelindustriforeningen. Tall og fakta 2005. www.lmi.no/Tall_og_fakta_2005_v5_05GSFb2279v5.pdf [26.8.2007].
21. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Norvasc. www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/Norvasc-SPC.doc [29.3.2008].
22. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Amlodipin Ratiopharm. www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/Amlodipin%20ratiopharm%205%2010%20mg%20SPC%20valid%20171103.doc [29.3.2008].
23. Verbeck RK, Kanfer I, Walker RB. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. Eur J Pharm Sci 2006; 28: 1–6.
24. Food and drug administration, FDA. Amlodipine citizen petition. www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Sept03/090303/03p-0408-cp00001-08-Tab-G-vol3.pdf [10.2.2007].
25. Weiner M, Bernstein IL. Adverse reactions to drug formulation agents. A handbook of excipients. New York, NY: Marcel Dekker, 1989.
26. European medicines agency (EMA). Notice to applicants. Nr. 3B. Guidelines for medicinal products for human use. Safety, environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a_200307en.pdf [6.4.2008].

Manuskriptet ble mottatt 18.12. 2007 og godkjent 28.8. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.