

Bivirkningsrapport

2016

Område for legemiddelbruk

Innholdsfortegnelse

INNLEDNING	5
DET NASJONALE SPONTANRAPPORTERINGSSYSTEMET	5
ANTALL MELDINGER OG ALVORLIGHET	6
ALDERS- OG KJØNNSFORDELING	8
UTFALL AV BIVIRKNING	9
MELDINGER MED DØDELIG UTFALL	10
Dødsfall ved bruk av legemidler i gruppe N (nervesystemet)	10
FORDELING AV MELDINGER ETTER MISTENKT LEGEMIDDEL (ATC-GRUPPE)	11
BIVIRKNINGER FORDELT ETTER ORGANSYSTEM (DIAGNOSEGRUPPE)	13
FORDELING PÅ MELDERKATEGORI OG HELSEREGION	15
Meldinger fra leger	15
Meldinger fra «annet helsepersonell»	16
Meldinger fra farmasøyter	16
Meldinger fra pasienter	16
Meldinger fra advokat/rettsinstans	17
Elektronisk melding av bivirkninger	18
VAKSINEBIVIRKNINGER	18
Bivirkningsovervåking av vaksinasjonsprogram HPV-vaksine til unge kvinner	18
Krampeanfallet etter vaksinasjon med Infanrix-Polio+Hib	19
Aluminiumsgranulom etter vaksinasjon	19
BIOLOGISKE LEGEMIDLER	20
TNF-alfa-hemmere	20

Interleukinhemmere	21
Alemtuzumab (Lemtrada) og sykdommer i skjoldbruskkjertelen	21
MS-MIDLER OG KREFT	22
Fingolimod (Gilenya)	22
Natalizumab (Tysabri)	22
Alemtuzumab (Lemtrada)	22
Dimetylfumarat (Tecfidera) og teriflunomid (Aubagio)	23
BLODFORTYNNENDE MIDLER	23
BIVIRKNINGER HOS BARN OG UNGE	24
Melderkategorier	24
Fordeling på kjønn og alder	25
ADHD-midler	25
Epilepsimidler	25
INTERESSANTE MELDINGER – DIVERSE LEGEMIDLER	26
Alirokumab (Praluent) og søvnighet etter bruk	26
Benresorbsjonshemmere og osteonekrose i kjeven	26
Ciprofloksacin og skade på hjerteklaff	26
Fingolimod (Gilenya) og aggresjon	27
Karbamazepin og interaksjon med antihypertensiva	27
Prukaloprid (Resolor) og psykiske bivirkninger	27
Tamsulosin/dutasterid (Duodart) og leddsmerter	28
Tramadol og hyponatremi	28
MYKOFENOLAT OG RÅD OM BRUK HOS MENN	28
BENZYDAMIN OG ALLERGISKE REAKSJONER	29
PLANTEBASERTE LEGEMIDLER OG NATURMIDLER/KOSTTILSKUDD	30
Plantebaserte legemidler	30

Kosttilskudd	30
OPPSUMMERING	32
KONTAKT:	33
REFERANSER	34

Innledning

I løpet av 2016 mottok Legemiddelverket 3366 bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelprodusenter. Sett i forhold til folketallet vitner dette om et velfungerende spontanrapporteringsystem. Sammenlignet med 2015 gikk imidlertid antallet meldinger ned i 2016. Dette kan forklares med at det i 2015 ble mottatt et høyt antall meldinger i forbindelse med utvidet overvåking av en ny vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet. Sammenlignet med årene før 2015 er antall meldinger som forventet i 2016.

Antall meldinger fra helsepersonell (leger, farmasøyter og annet helsepersonell) har gått ned sammenlignet med 2015, mens antall meldinger fra pasienter øker.

Helsepersonell, som sitter på den beste medisinske forståelsen av pasientens legemiddelbruk og helsetilstand, er nærmest til å melde bivirkninger. En høy meldefrekvens og oppmerksomhet rundt bivirkninger hos alle grupper helsepersonell er nødvendig for å sikre at viktig sikkerhetsinformasjon om legemidler fanges opp. Dette er avgjørende for det bivirkningsarbeidet som Legemiddelverket og bivirkningssentrene driver, og vil på sikt bidra til sikrere og riktigere legemiddelbruk. Bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell kan følges opp av bivirkningssentrene og gir dermed mer fullstendige meldinger.

Bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende supplerer bildet, og kan gi informasjon om andre typer legemiddelrelaterte problemer enn det som kommer frem i meldinger fra helsepersonell. Også internasjonalt er det økt interesse for bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende.

Bivirkningsrapporten for 2016 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem bivirkningssentrene. De fire regionale legemiddelinformasjonssentrene, RELIS, er bivirkningssentre i sine helseregioner, og Folkehelseinstituttets (FHI) avdeling for vaksine fungerer som nasjonalt senter for vaksinebivirkninger.

Det nasjonale spontanrapporteringsystemet

I den nasjonale bivirkningsdatabasen samles bivirkningsmeldinger fra helsepersonell og pasienter (såkalte spontanrapporter). Meldingene fra helsepersonell registreres ved RELIS, som også vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melderne. Vaksinebivirkninger meldt av helsepersonell håndteres ved FHI som registrerer og vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melder. FHI gir også individuelle råd for videre vaksinasjon.

Legemiddelverket mottar elektroniske bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter og pårørende. Disse meldingene saksbehandles av Legemiddelverket, men det gis ikke individuell tilbakemelding til pasienter som melder bivirkninger, fordi pasienten er anonym. Den nasjonale bivirkningsdatabasen inneholder også meldinger om alvorlige bivirkninger som helsepersonell eller pasienter i Norge har meldt direkte til legemiddelprodusentene, og

bivirkninger fra vitenskapelig litteratur meldt inn av produsent eller det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Legemiddelverket mottar også meldinger om naturmidler og kosttilskudd i den nasjonale bivirkningsdatabasen. Disse meldingene videresendes til Mattilsynet som har hovedansvaret for regelverket knyttet til omsetning av kosttilskudd i Norge.

Bivirkningsdatabasen drives av Legemiddelverket som har det overordnede ansvaret for legemiddelovervåkingen i Norge. Herfra videreformidles norske bivirkningsdata til internasjonale bivirkningsdatabaser hos Verdens helseorganisasjon (WHO) og det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Både på nasjonalt og på internasjonalt nivå vurderes bivirkningsmeldingene for å avdekke mulige bivirkningssignaler. Legemiddelverket legger vekt på arbeidet med å identifisere norske bivirkningssignaler, samt overvåking av legemidler merket med svart trekant¹. Hensikten er å fange opp alvorlige og uventede bivirkninger så tidlig som mulig.

Når man tolker tallene i denne årsrapporten er det viktig å være klar over at spontanrapporteringsystemet ikke er etablert for å registrere *alle* bivirkninger som oppstår [1]. Det er spesielt nye, uventede og alvorlige bivirkninger som kan tilføre ny kunnskap - og som derfor er meldepliktige. Bivirkninger skal meldes ved mistanke om sammenheng mellom legemiddelbruk og hendelse, og melding av en bivirkning innebærer derfor ikke at det er påvist noen årsakssammenheng mellom legemiddel og bivirkning. Siden man ikke mottar meldinger om alle bivirkninger som faktisk forekommer, vil tallene heller ikke reflektere faktisk forekomst av en bivirkning. Tallene kan heller ikke benyttes til å sammenligne legemidlers bivirkningsprofil, fordi rapporteringsfrekvensen kan variere mye mellom ulike legemidler og påvirkes av en rekke ytre forhold.

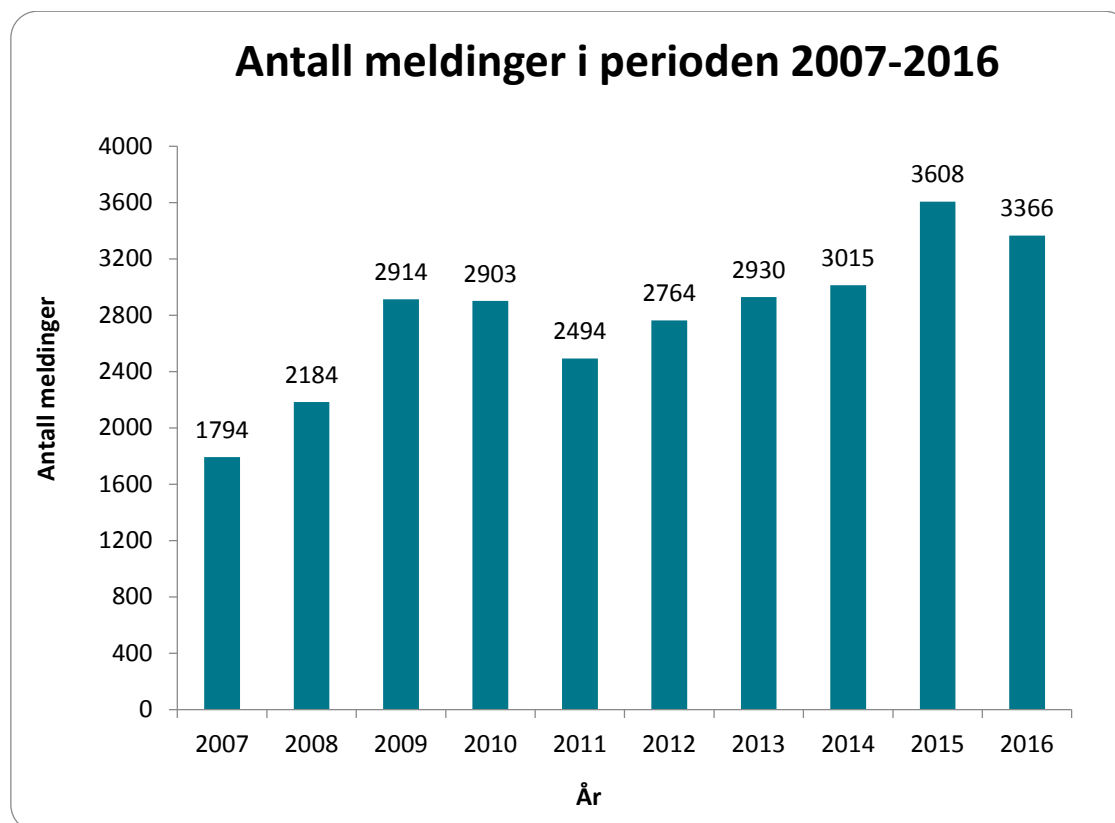
Antall meldinger og alvorlighet

Det ble registrert totalt 3366 bivirkningsmeldinger i 2016, en nedgang på i overkant av 6 % fra 2015 (Figur 1). Nedgangen skyldes at man i 2015 hadde en solid økning i antall meldte bivirkninger, blant annet grunnet utvidet overvåking av ny vaksine (mot rotavirus) i barnevaksinasjonsprogrammet. I 2016 har også antall meldinger på blodfortynnende legemidler gått ned (se avsnitt om Blodfortynnende legemidler s. 23).

Trenden er at antall meldinger har steget jevnt de siste årene - med «toppår» i 2009 og 2010 (mange meldinger knyttet til pandemivaksinering) og 2015 (mange meldinger knyttet til overvåking av rotavirusvaksine). Sammenlignet med 2014, er antall meldinger i 2016 som forventet.

¹ ▼ Legemidler som er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Enhver mistenkt bivirkning skal meldes.

Fortsatt bidrar bivirkninger av pandemivaksineringen (3,4 %) mens vaksinemeldinger totalt utgjør 20,1 % av alle bivirkningsmeldinger i 2016. Helsesøstre melder en stor andel av bivirkningene av vaksiner.



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2007-2016

Fordelingen mellom alvorlige (Se ramme 1), (inkludert dødelige) og lite alvorlige meldinger de siste ti årene er vist i Tabell 1. Leger og tannleger har meldeplikt for uventede og alvorlige bivirkninger og over halvparten av meldingene er alvorlige (52 %). Økningen i andelen alvorlige meldinger fra året før skyldes at det var et stort antall meldinger på vaksiner i 2015, som generelt har en mindre andel alvorlige meldinger (24 %). I likhet med 2015 hadde i underkant av 5 % av meldingene fra 2016 dødelig utgang.

Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

En bivirkning som er dødelig, livstruende, som krever eller forlenger en sykehusinnleggelse, som medfører vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet, eller er en medfødt anomali/fødselsdefekt.

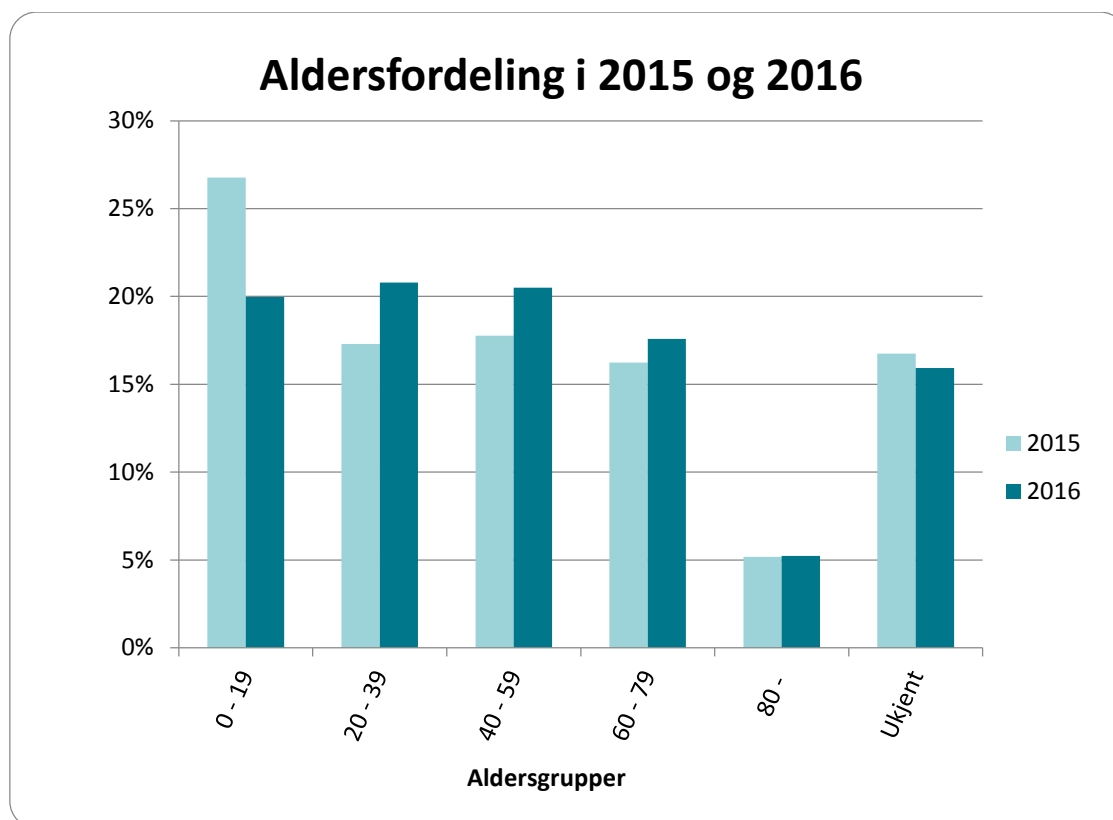
Tabell 1: Fordeling mellom dødelige, alvorlige og lite alvorlige meldinger 2007-2016

År	Totalt antall meldinger	Antall meldinger med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige (andel i %)	Lite alvorlige (andel i %)
2016	3363	166	52	48
2015	3608	179	49	51
2014	3015	154	55	45
2013	2930	145	64	36
2012	2764	145	61	39
2011	2494	144	57	43
2010	2903	127	51	49
2009	2914	127	46	54
2008	2184	123	46	54
2007	1794	113	61	39

Alders- og kjønnsfordeling

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen i 2016 hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler ikke legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. I 16 % av meldingene er pasientens alder ikke angitt i bivirkningsmeldingen. I den yngste aldersgruppen er legemiddelforbruket hovedsakelig knyttet til vaksiner, og antall meldinger har i stor grad sammenheng med velfungerende rutiner for innmelding av bivirkninger i barnevaksinasjonsprogrammet. Økningen i antall meldinger fra pasienter i aldersgruppen 20 – 39 år og 40 - 59 år kan ha sammenheng med at voksne melder inn flere bivirkninger via den elektroniske pasientrapporteringsordningen.

Kjønnsfordelingen er nokså lik fra år til år. I 2016 var 63,5 % kvinner og 35,7 % menn (0,8 % ukjent). Det er ønskelig at alle bivirkningsmeldinger inneholder informasjon om alder og kjønn fordi dette øker nytteverdien av meldingene.



Figur 2: Oversikt over aldersfordelingen i 2015 og 2016.

Utfall av bivirkning

Bivirkningenes utfall er vist i Tabell 2. Bivirkninger meldes ofte før det endelige utfallet er kjent. I de fleste tilfellene får man heller ikke tilleggsopplysninger om det endelige utfallet. Likevel var 54 % av pasientene fullstendig restituert, restituert med ettervirkning eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

Tabell 2: Utfall/sluttresultat av hver bivirkning

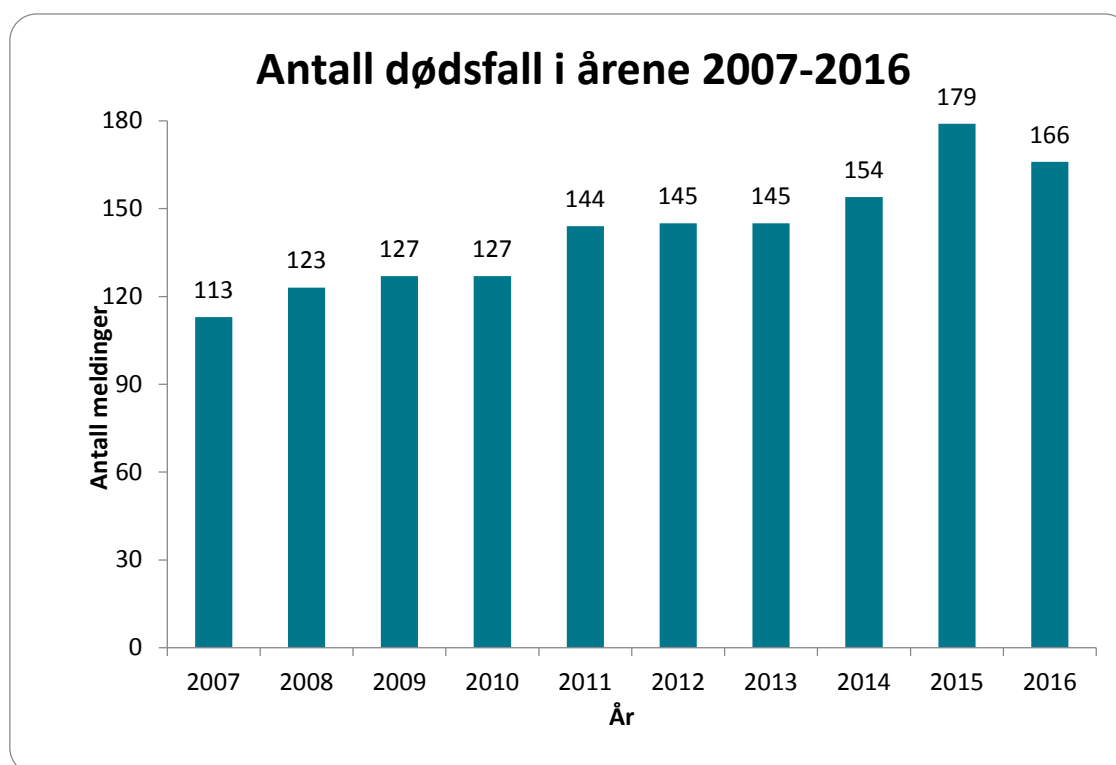
	2016		2015	
	Antall bivirkninger	%	Antall bivirkninger	%
Restituert	3817	36	4252	39
I bedring	1668	16	1742	16
Restituert med ettervirkning	243	2	219	2
Dødelig utgang	228	2	232	2

Ikke restituert ved meldetidspunkt	2181	20	2088	19
Ukjent	2613	24	2339	21
Sum	10750*	100	10872*	100

*Summen av antall bivirkninger er høyere enn antall meldinger ettersom hver melding kan inneholde flere diagnoser/symptomer.

Meldinger med dødelig utfall

Legemiddelverket mottok 166 meldinger med dødelig utfall i 2016 (Figur 3). Andelen dødelige tilfeller er rett under 5 % (som i 2015). Som tidligere er det legemidler som virker på blod og bloddannende organer (ATC-gruppe B) som mistenkes å ha bidratt til flest dødsfall (36 % av meldte dødsfall). De fleste av disse dødsfallene er knyttet til behandling med blodfortynnende legemidler, som warfarin, rivaroksaban, apiksaban og dabigatran. Legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) mistenkes å være forbundet med 27 % av dødsfallene. Kreftlegemidler og legemidler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L) mistenkes som årsak til 27 % av dødsfallene.



Figur 3: Antall dødsfall i perioden 2007-2016

Dødsfall ved bruk av legemidler i gruppe N (nervesystemet)

Legemidler i ATC-gruppe N virker på nervesystemet og er legemiddelgruppen med flest dødsfall etter legemidler som virker på blod og bloddannende organer. I 2016 ble det

mottatt 45 bivirkningsmeldinger hvor pasienten døde, og hvor mistenkt legemiddel tilhørte denne gruppen. Legemidler i ATC-gruppe N brukes ved behandling av en rekke ulike tilstander som psykiske lidelser og smertelidelser. Bildet er derfor sammensatt.

Halvparten av meldingene om dødsfall i ATC-gruppe N (som ble registrert i 2016), stammet fra en studie som undersøkte blodnivåer av kodein ved obduksjon [2]. Hoveddelen av disse pasientene døde som følge av overdosering eller forgiftning med legemidler. Innhentingen av data foregikk før 2016; disse pasientene døde tidligere, men ble først registrert i 2016.

Videre var det fire bivirkningsmeldinger som beskrev hjertestans/hjerteinfarkt; to av pasientene hadde brukt antidepressiva (venlafaksin) og den tredje et legemiddel mot schizofreni og psykose (klozapin). Ett av disse tilfellene var et kardiogent sjokk etter bruk av Targiniq (oksykodon og nalokson) og oksykodon, som kan dreie seg om en anafylaktisk reaksjon. Pasienten var eldre, og fikk hjertestans kort tid etter inntak.

Det er mottatt to meldinger om plutselig død ved bruk av legemidler mot psykose. I det ene tilfellet ble pasienten behandlet med Zyprexa (olanzapin) og Cisordinol (zuklopenthiksol). Pasienten ble obdusert, men dødsårsaken kunne ikke fastslås med sikkerhet. I det andre tilfellet kan Leponex (klozapin) ha gitt hjertestans. Pasienten hadde alvorlig sykdom fra før, og det er usikkert hvilken rolle legemidlet har spilt. Det er imidlertid kjent at legemidler mot psykose kan påvirke hjertet, og det skal utvises forsiktighet ved bruk hos pasienter med kjent hjertesykdom eller hjerterytmeforstyrrelser i familien.

Det er meldt om tre tilfeller av selvmord innenfor denne gruppen legemidler. To av tilfellene gjaldt personer behandlet med henholdsvis citalopram og escitalopram mot depresjon. Det er kjent at antidepressiva gir en økt risiko for selvmord, særlig ved oppstart av behandlingen. I den tredje meldingen er Selincro (nalmefen) mistenkt legemiddel. Selincro brukes mot alkoholmisbruk. Pasienten var deprimert før han startet behandling. Det er anbefalt å være tilbakeholden med å gi nalmefen til psykisk syke pasienter (for eksempel ved alvorlig depresjon).

Enkelte av bivirkningsmeldingene gjaldt overdoseringer. Ved ett av tilfellene fikk en eldre mann ved en feiltakelse for høye doser av det smertelindrende opioidet oksykodon på sykehus.

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Legemidler mot infeksjon (ATC-gruppe J) utgjorde i 2016 den klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (Tabell 3). Dette skyldes at gruppen inkluderer vaksiner der det mottas et høyt antall meldinger knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet. Samtidig har ATC-gruppe J også i år den laveste andelen alvorlige bivirkninger (29 %). Dette skyldes at alvorlige bivirkninger er sjeldnere for vaksiner. De fleste hendelsene etter vaksinasjon er milde og forbigående. Legemidler til behandling av sykdommer og tilstander i nervesystemet (ATC-

gruppe N) samt kreftmidler og legemidler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L), følger deretter som de hyppigst mistenkte legemiddelgruppene. Den høyeste andelen alvorlige bivirkninger (83 %) finner vi i gruppen med blodfortynnende legemidler (ATC-gruppe B).

Tabell 3: Mistenkte legemidler i bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper

ATC-gruppe	2016		2015	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	879	26	1212	34
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	557	17	490	14
N – Nervesystemet	507	15	548	15
G – Urogenitalsystem og kjønnshormoner	363	11	348	10
B – Blod og bloddannende organer	284	8	359	10
M – Muskler og skjelett	207	6	161	4
R – Respirasjonsorganer	169	5	124	3
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	164	5	156	4
C – Hjerte og kretsløp	146	4	152	4
D – Dermatologiske midler	111	3	109	3
V – Varia	110	3	99	3

Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe)

Fordelingen av bivirkninger etter organsystem (Tabell 4) viser at de hyppigst meldte bivirkningene var av generell art, som uvelhet, smerter, feber og tretthet, samt lokalreaksjoner på injeksjonsstedet. Mange av disse meldingene gjelder reaksjoner etter vaksiner. I likhet med tidligere år er også reaksjoner som hodepine, svimmelhet og kvalme, hjerneblødning og magesår ofte meldt. Til tross for variasjoner i meldingsgrunnlaget, er de åtte organklassene der det rapporteres flest bivirkninger stabile.

Tabell 4: Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer

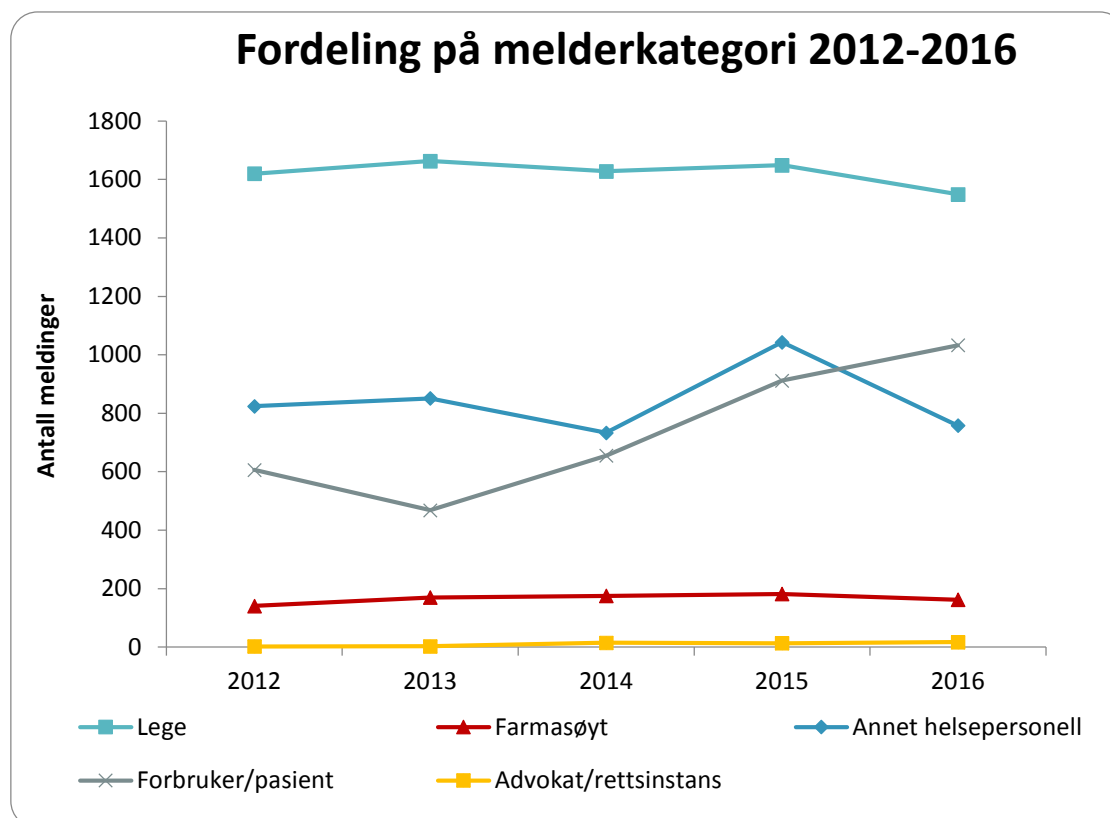
Organsystem	2016		2015	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	1910	18	2414	22
Nevrologiske sykdommer	1410	13	1393	13
Mage-tarmsykdommer	1369	13	1551	14
Hud- og underhudssykdommer	1082	10	929	9
Psykiatriske lidelser	800	7	762	7
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	708	7	539	5
Skader og forgiftninger	509	5	480	4
Sykdommer i luftveiene	477	4	501	5
Undersøkelser	352	3	330	3
Infeksjoner og parasittære sykdommer	268	2	328	3
Øyesykdommer	233	2	200	2
Hjertesykdommer	200	2	178	2

Karsykdommer	193	2	196	2
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	185	2	203	2
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	183	2	218	2
Produktrelaterte hendelser	151	1		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	118	1	122	1
Sykdommer i nyre og urinveier	111	1	84	1
Godartede og ondartede svulster	105	1	85	1
Forstyrrelser i immunsystemet	104	1	118	1
Sykdommer i øre og labyrint	69	1	75	1
Sykdommer i lever og galleveier	55	1	58	1
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	44	0	38	0
Endokrine sykdommer	32	0	17	0
Sosiale forhold	26	0	18	0
Kirurgiske og medisinske metoder	19	0	19	0
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	17	0	14	0
Sum	10730*	100	10870*	100

*Antallet bivirkninger er høyere enn antallet bivirkningsmeldinger fordi en rekke meldinger omfatter bivirkninger fra flere organsystemklasser.

Fordeling på melderkategori og helseregion

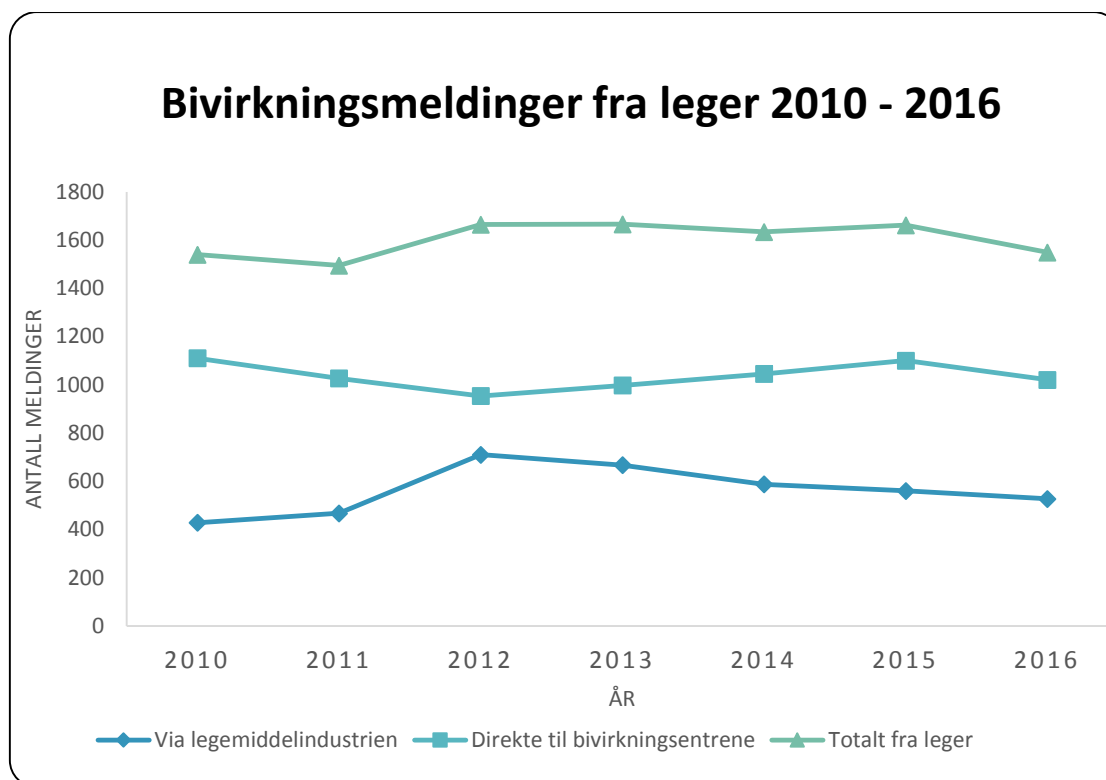
Antallet meldinger fra leger og gruppen «annet helsepersonell» gikk ned sammenlignet med tidligere år (Figur 4). Antall meldinger fra farmasøyter og advokat/rettsinstans er relativt stabile, mens antall meldinger fra pasienter øker.



Figur 4: Fordeling på melderkategori i årene 2012 til 2016

Meldinger fra leger

Antallet bivirkningsmeldinger fra leger har gått ned sammenlignet med 2015 (fra 1649 til 1549 meldinger). Andelen meldinger fra leger utgjør som året før mindre enn halvparten av meldingene (44 %, Tabell 5). Av de 1549 bivirkningsmeldingene fra leger mottatt i 2016, ble 1021 meldt via bivirkningssentrene og 528 meldt via legemiddelindustrien (Figur 5).



Figur 5: Bivirkningsmeldinger fra leger fordelt på totalt antall meldinger, meldinger meldt via legemiddelindustrien og meldinger meldt direkte til bivirkningssentrene (RELIS/FHI).

Meldinger fra «annet helsepersonell»

Antall meldinger fra gruppen «annet helsepersonell», som blant annet inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre, har gått ned sammenlignet med året før. Det ble mottatt 758 meldinger i 2016 mot 1043 året før. Andelen meldinger fra denne gruppen har gått ned fra 27,5 % i 2015 til 21,5 % i 2016. (Tabell 5). Nedgangen henger sammen med at det i 2015 var mange meldinger om vaksiner som ofte rapporteres inn av helsesøstre. Introduksjon av en ny vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, forklarte økningen i 2015. Disse bivirkningene ble omtalt i årsrapporten for 2015 [3].

Meldinger fra farmasøyter

Antall meldinger fra farmasøyter er stabilt. Det ble mottatt 162 meldinger fra farmasøyter mot 182 året før og andelen meldinger fra farmasøyter har ligget stabilt på rundt 4-5 % de siste årene.

Meldinger fra pasienter

Pasienter og pårørende har hatt muligheten til å melde bivirkninger til Legemiddelverket via et elektronisk system siden 2010 og antall meldinger fra pasienter fortsetter å øke. I 2016 ble det mottatt 796 meldinger direkte fra pasienter mot 611 meldinger året før. Dette kan delvis skyldes at stadig flere pakningsvedlegg oppfordrer pasienter til å melde bivirkninger.

Meldinger fra advokat/rettsinstans

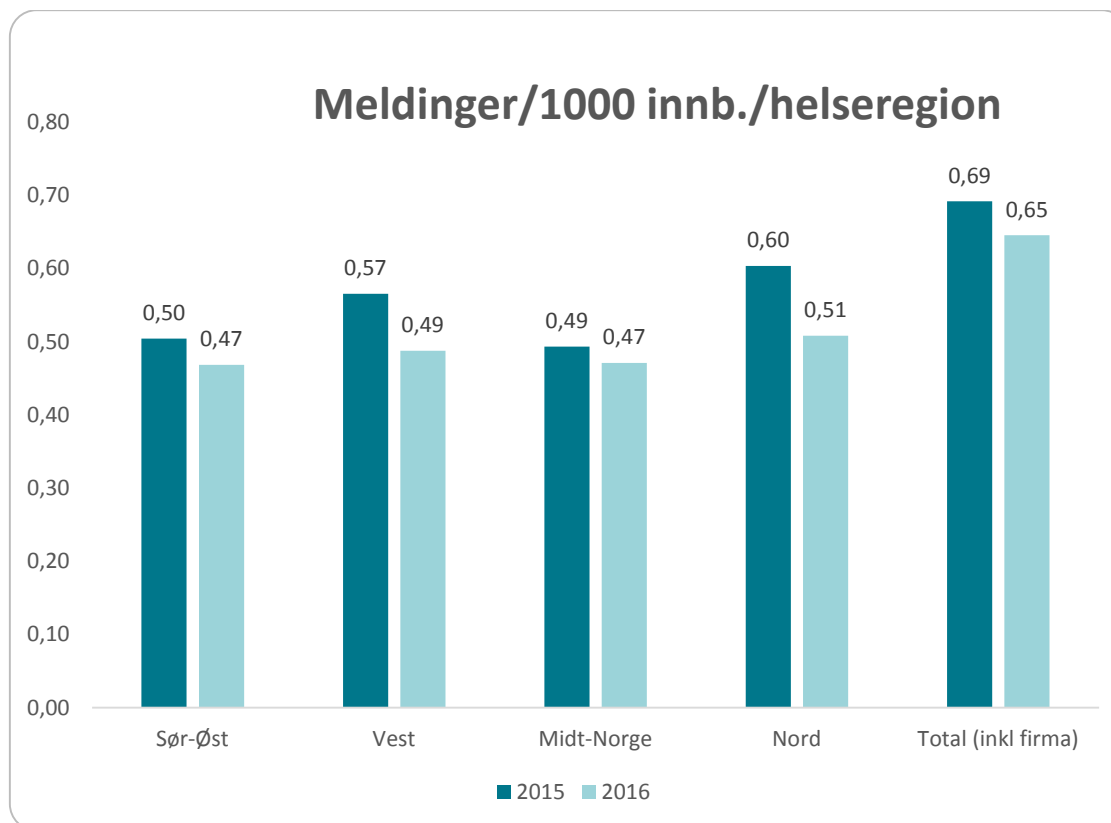
Legemiddelprodusentene mottar hvert år et lite antall meldinger fra advokater/forsikringsordninger. I 2016 ble det mottatt 17 slike meldinger.

Tabell 5: Fordeling på melderkategori (andel i %)

	Lege	Annet helsepersonell	Farmasøyt	Pasient	Advokat
2016	44,0	21,5	4,6	29,4*	0,5
2015	43,4	27,5	4,8	24,0	0,3

*22,6 % er mottatt direkte fra pasient, mens de resterende 6,7 % er meldt via legemiddelprodusent

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i Figur 6. Et velfungerende spontanrapporteringsystem bør ha en meldefrekvens på minst 0,3 – 0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år, og alle helseregionene ligger over dette nivået i 2016.



Figur 6: Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene for 2015 og 2016.

Det er imidlertid en nedgang i antall meldinger for alle helseregioner sammenlignet med året før. Landsgjennomsnittet (som også inkluderer meldinger mottatt via legemiddelprodusentene) var 0,65 per 1000 innbyggere i 2016 mot 0,69 året før. Dette vitner om et spontanrapporteringssystem som fungerer, men som krever innsats for å holde meldefrekvensen høy i alle meldergrupper. Videre er det viktig å stimulere til bivirkningsrapportering særlig i de helseregionene der meldefrekvensen er lavest, og fortsatt informere om hvilke bivirkningsmeldinger som er de viktigste og hvilken nytteverdi meldingene har. Erfaring tilsier at kontinuerlig fokus på bivirkninger og bivirkningsrapportering blant helsepersonell, både lokalt og nasjonalt, er nødvendig for å opprettholde en høy meldefrekvens.

Elektronisk melding av bivirkninger

Legemiddelverket og bivirkningssentrene ønsker flere meldinger direkte fra helsepersonell. Disse meldingene inneholder ofte mest relevant informasjon som gjør dem spesielt nyttige i arbeidet for tryggere legemiddelbruk. Bivirkningssentrene kan også følge opp disse meldingene ved å kontakte melder for å innhente ytterligere informasjon. Legemiddelverket ønsker å få på plass et elektronisk meldesystem for helsepersonell for å kunne gjøre det enklere å sende inn bivirkningsmeldinger av god kvalitet. I 2016 ble forprosjektet *En vei inn* startet. Prosjektet skal utrede mulighetene for en felles meldeportal for uønskede hendelser i helsetjenesten. Her vil elektronisk melding av bivirkninger inngå. I dag meldes hendelser i helsetjenesten på ulike måter og det er ofte vanskelig å vite hvilken type hendelse som skal meldes hvor. En felles meldeløsning vil gjøre det enklere og mer effektivt for helsepersonell å melde, noe som igjen vil øke pasientsikkerheten. Forprosjektet vil presentere et forslag til et meldesystem i løpet av våren/sommeren 2017.

Vaksinebivirkninger

Bivirkningsovervåking av vaksinasjonsprogram HPV-vaksine til unge kvinner

Fra 1. november 2016 og i to år fremover tilbys vaksine mot humant papillomavirus (HPV) til unge kvinner født 1991-1996 [4]. Kvinnene får tilbud om vaksinen Cervarix, som har vært godkjent og i bruk i Europa siden 2007.

Ved innføring av nye vaksiner i vaksinasjonsprogram, vil det ofte være utvidet overvåking av mistenkte bivirkninger det første året. Utvidet overvåking innebærer at alle bivirkninger, også kjente og lite alvorlige, skal meldes til Legemiddelverket via Folkehelseinstituttet. Det er vurdert som unødvendig med utvidet bivirkningsovervåking ved innføring av Cervarix, siden vaksinen allerede har vært i langvarig bruk i Europa. Denne vurderingen bygger også på erfaringer fra andre land som har hatt Cervarix i vaksinasjonsprogram for kvinner opp til 26 år [5]. Folkehelseinstituttet planlegger å følge opp meldinger om symptomer som er

langvarige og/eller uavklarte for Cervarix, slik det allerede gjøres for HPV-vaksinen Gardasil, som brukes i barnevaksinasjonsprogrammet.

Siden Gardasil ble tatt inn i barnevaksinasjonsprogrammet i 2009 har Legemiddelverket jevnlig publisert oppsummeringer av mistenkte bivirkninger og uønskede hendelser etter vaksinasjon mot HPV [6]. Disse oppsummeringene vil fra nå av publiseres kvartalsvis. Første oppsummering ble publisert i februar 2017 [7].

Krampeanfallet etter vaksinasjon med Infanrix-Polio+Hib

Det er i 2016 meldt åtte tilfeller med krampeanfallet, både feberkramper og epileptiske anfallet, etter vaksinasjon med DTaP-IPV-Hib²-vaksinen Infanrix-Polio+Hib gitt alene eller samtidig med pneumokokk-vaksinen Prevenar13. De to vaksinene gis vanligvis samtidig ved alder 3, 5 og 12 måneder.

Ukompliserte feberkramper opptrer hos 2-4 % av barn mellom 6 måneder til 6 år, med høyeste forekomst ved alder 12-18 måneder. Feber er ikke uvanlig etter vaksinasjon hos små barn, og feber kan utløse krampeanfallet. Det er ikke høyere risiko for feberkramper etter vaksineutløst feber enn etter feber i forbindelse med infeksjonssykdom. Behandling og oppfølging av feberkramper er den samme, uavhengig av årsak.

I en stor dansk studie fra 2012 ble det funnet økt risiko for feberkramper samme dagen som første eller andre dose DTaP-IPV-Hib-vaksine var gitt. Etter tredje dose ble det ikke funnet økt risiko. Den samlede risikoen for feberkramper var liten, og vaksinasjon med DTaP-IPV-Hib-vaksine var ikke forbundet med økt risiko for epilepsi [8].

Vaksineutløst feber kan noen ganger utløse første krampeanfallet hos barn med genetisk disposisjon for kramper [9, 10].

Aluminiumsgranulom etter vaksinasjon

I 2016 ble det meldt fire tilfeller av kløende granulomer etter injeksjon med aluminiumsholdige vaksiner. Dette fenomenet er kjent og beskrevet i litteraturen [11-20].

De vanligste symptomene er en eller flere knuter rundt innstikkstedet og perioder med plagsom kløe. Kløen kan debutere flere måneder etter vaksinasjonen. Noen har også økt hårvekst og misfarging av huden eller eksem/dermatitt i det aktuelle området. Tilstanden kan vare i flere år, men hos de fleste går symptomene gradvis tilbake av seg selv.

Det er sannsynlig at de kløende granulomene skyldes aluminium som er tilsatt vaksinen, siden aluminium gjenfinnes i biopsier fra affiserte områder. I flere av rapportene fikk personer med kløende vaksinasjonsgranulomer påvist kontaktallergi mot aluminium. Personer med påvist kontaktallergi kunne også senere få problemer med aluminiumsholdige solkremmer og deodoranter. Kontaktallergi mot aluminium hos barn er trolig forbigående, og

² Vaksine mot difteri, stivkrampe, kikhoste, polio og bakterien *Haemophilus influenzae* type B

dette er en sjelden reaksjon hos voksne. Det er nylig publisert to svenske studier som viste at etter 5-9 år hadde barna med tilstanden blitt kvitt granulomene og aluminiumsallergien [21, 22].

Biologiske legemidler

Biologiske legemidler er produkter som inneholder et virkestoff som fremstilles av eller renses fra levende organismer (f.eks. bakterier, sopp eller vev fra planter og dyr). Denne legemiddelgruppen omfatter blant annet produkter fra blod og plasma, hepariner, monoklonale antistoff, andre rekombinante proteiner og vaksiner. De fleste biologiske legemidler er såkalte rekombinante proteiner, som er kunstig fremstilt ved hjelp av DNA-teknologi. Biologiske legemidler brukes i behandling av sykdommer som kreft og autoimmune sykdommer som multippel sklerose (MS) eller revmatoid artritt (RA). Biologiske legemidler har en kompleks struktur og fremstillingsprosessen er følsom for endringer. I løpet av et biologisk legemiddels livssyklus kan variasjoner i prosessen muligens påvirke bivirkningsprofilen til legemidlet [23-25].

Bivirkninger av biologiske legemidler er nært knyttet til deres egenskaper og virkning. Allergiske reaksjoner, infeksjoner og autoimmune betennelsesreaksjoner er typiske [26]. I noen tilfeller kan biologiske legemidler gi uventede reaksjoner. Det er derfor viktig å melde bivirkninger som oppstår ved bruk av disse legemidlene.

Ved melding av bivirkninger av biologiske legemidler er det viktig med sporbarhet og meldingen skal inneholde informasjon om produktnavn, virkestoffnavn og batchnummer på legemiddelforpakningen. Ved bruk av batchnummer kan man knytte bivirkninger helt tilbake til eventuelle endringer i produksjonsprosessen. Derfor er det viktig at helsepersonell som forskriver eller behandler pasienter med biologiske legemidler, registrerer produktnavn, virkestoffnavn og batchnummer i pasientens journal [23].

Biologiske legemidler som blir tilgjengelige på markedet i Europa merkes med svart trekant og føres opp på listen over legemidler som er underlagt særlig overvåking i Europa, i minst fem år [25].

TNF-alfa-hemmere

De fleste bivirkningsmeldingene etter bruk av biologiske legemidler gjaldt TNF-alfa-hemmere. I 2016 ble det mottatt totalt 167 bivirkningsmeldinger for TNF-alfa-hemmere, hvorav 80 ble klassifisert som alvorlige. Dette er tilsvarende det antall meldinger som ble rapportert for denne gruppen i 2015 (161 meldinger, hvorav 88 alvorlige).

De fleste meldte bivirkningene knyttet til bruk av TNF-alfa-hemmere gjaldt infliksimab. I løpet av 2016 ble det mottatt 73 bivirkningsmeldinger for dette legemidlet, hvorav 30 var klassifisert som alvorlig. Det var en økning i antall meldinger totalt for TNF-alfa-hemmeren etanercept i 2016, men det var nesten ingen endring i antallet alvorlige meldinger

sammenlignet med fjoråret. For de øvrige legemidlene innenfor denne gruppen, certolizumab, golimumab og adalimumab, har det vært liten endring eller en nedgang i antall bivirkningsmeldinger sammenlignet med 2015.

Certolizumab er blant de nyeste legemidlene i denne gruppen, og bivirkningsprofilen er derfor mindre avklart enn for de eldre medikamentene. I 2016 ble det mottatt totalt 27 bivirkningsmeldinger for dette legemidlet, hvorav 16 var klassifisert som alvorlige. Blant annet ble certolizumab i ett tilfelle mistenkt å ha gitt sykdom i lungevevet (interstitiell lungesykdom). Dette er en kjent og potensielt dødelig bivirkning av TNF-alfa-hemmere som gruppe, og er ifølge preparatomtalen for certolizumab en sjelden bivirkning som er rapportert hos mindre enn 0,1 %. I litteraturen diskuteres det imidlertid om symptomene debuterer raskere ved bruk av certolizumab (2-4 måneder) sammenlignet med de øvrige TNF-alfa-hemmerne (6 måneder) [27]. I et annet tilfelle ble hørselstap på det ene øret, og ekkolyd i begge ørene meldt som mistenkt bivirkning. En rekke tilfeller av mistenkte hørselsrelaterte bivirkninger er registrert i WHO's bivirkningsdatabase både for certolizumab og for TNF-alfa-hemmere generelt, men ekkolyd i ørene er ikke meldt tidligere.

Interleukinhemmere

For interleukinhemmere, en annen gruppe biologiske legemidler, ble totalt 30 bivirkningsmeldinger mottatt i 2016, hvorav 21 er registrert som alvorlige. Dette utgjør en økning fra 2015 (12 meldinger). De fleste bivirkningsmeldingene (11 meldinger) er knyttet til tocilizumab som blir brukt i behandling mot leddgikt. Sekukinumab er blant de nyeste legemidlene i denne legemiddelgruppen og er under særlig overvåking. Totalt sju meldinger ble mottatt for sekukinumab, hvorav fire var klassifisert som alvorlige. Bivirkningene som ble beskrevet i de alvorlige meldingene inkluderte et bredt spekter av reaksjoner, blant annet infeksjoner, hevelser i kroppen, type 2 diabetes og alvorlig utslett. I tillegg ble det mottatt ni meldinger for ustekinumab, to for mepolizumab og en for canakinumab.

Alemtuzumab (Lemtrada) og sykdommer i skjoldbruskkjertelen

Det ble i 2016 mottatt totalt 27 bivirkningsmeldinger på alemtuzumab (Lemtrada), som brukes til behandling av multipel sklerose. Av disse omhandlet seks meldinger påvirkning av skjoldbruskkjertelen. De fleste pasientene var kvinner i 20-40 års alderen som utviklet sykdom i skjoldbruskkjertelen under behandling med alemtuzumab. En av pasientene fikk påvist høyt stoffskifte (hypertyreose) etter 10 måneders behandling med alemtuzumab. Hos en annen ble betennelse i skjoldbruskkjertelen (autoimmun tyreoiditt) først påvist to år etter påbegynt behandling.

Autoimmune sykdommer i skjoldbruskkjertelen er ifølge preparatomtalen sett hos 36 % av pasientene som får behandling med alemtuzumab innen fire år etter første behandling. Dette inkluderte både hyper- og hypotyreoidisme. Dette er således en kjent og svært vanlig

forekommende bivirkning av alemtuzumab. For alle pasienter som skal behandles med alemtuzumab anbefales testing av skjoldbruskkjertelfunksjonen før start av behandling, og deretter hver tredje måned inntil fire år etter siste infusjon. Behandling med alemtuzumab kan fortsette til tross for utvikling av sykdom i skjoldbruskkjertelen dersom potensielle fordeler av behandlingen oppveier ulempene.

MS-midler og kreft

Det ble i 2016 mottatt 16 bivirkningsmeldinger om kreft som mistenkt bivirkning av immunmodulerende legemidler som brukes i behandling av multippel sklerose (MS). Utvikling av kreft kan være en mulig bivirkning av legemidler som påvirker immunsystemet. Med unntak av dimetylfumarat er MS-midler underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres derfor til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Fingolimod (Gilenya)

I samarbeid med Legemiddelverket sendte legemiddelprodusenten i januar 2016 ut et brev til helsepersonell, hvor det ble understreket at pasienter med kreft (inkludert hudkrefttypen basalcellekarsinom) ikke skal behandles med fingolimod. Dette var basert på nye anbefalinger fra det europeiske legemiddelkontoret (EMA), datert desember 2015 [28]. Legemiddelverket har kommet med anbefalinger for å redusere risikoen for hudkreft. Det anbefales hudundersøkelse før behandlingsstart og under behandlingen. Ved mistenkelige hudskader bør pasienten henvises til hudlege. I 2016 mottok Legemiddelverket seks bivirkningsmeldinger om hudkreft ved bruk av fingolimod. Fem gjaldt hudkrefttypen basalcellekarsinom, mens én melding gjaldt ondartet føflekkreft (malignt melanom). Det ble også mottatt én melding om brystkreft ved bruk av fingolimod i 2016.

Natalizumab (Tysabri)

I 2016 ble det mottatt én bivirkningsmelding på hver av de følgende kreftformene under behandling med natalizumab: Brystkreft, brystkreft med spredning, tykktarmskreft, kreft i hjernen og hudkreft (basalcellekarsinom).

Alemtuzumab (Lemtrada)

Det ble i 2016 mottatt én bivirkningsmelding om kreft relatert til bruk av alemtuzumab. Meldingen gjaldt en kvinne med forstadium til livmorhalskreft. Hun brukte alemtuzumab i korte perioder for MS-angrep. Hun utviklet deretter mer alvorlige celleforandringer noen uker etter den første behandlingsperioden. Som for andre legemidler som påvirker immunsystemet, anbefales det å være forsiktig ved bruk av alemtuzumab hos pasienter som allerede har en kreftsykdom. Utvikling av kreft er imidlertid ikke en kjent bivirkning av alemtuzumab.

Dimetylfumarat (Tecfidera) og teriflunomid (Aubagio)

Det ble i 2016 mottatt én bivirkningsmelding som gjaldt en pasient som brukte teriflunomid og fikk påvist en svulst med uviss grad av ondartethet (usikker histologi). Utover dette ble det mottatt én bivirkningsmelding om hudkreft (basalcellekarsinom) hos en pasient som brukte både teriflunomid og dimetylfumarat. Det er ikke tidligere kjent at utvikling av basalcellekarsinom kan forekomme ved bruk av noen av disse to legemidlene.

Blodfortynnende midler

Det ble i 2016 mottatt 201 meldinger om bivirkninger (Tabell 6) etter bruk av de blodfortynnende midlene rivaroksaban (Xarelto), dabigatran (Pradaxa), apiksaban (Eliquis) (samlet kalt NOAK³) og warfarin (Marevan og Warfarin Orion).

Tabell 6: Antall bivirkningsmeldinger og antall pasienter som brukte orale blodfortynnende legemidler i 2016

	Totalt antall meldinger		Dødelige		Brukere	
	2015	2016	2015	2016	2015	2016
Rivaroksaban	90	70	11	10	25 490	28 935
Dabigatran	47	16	8	2	13 846	13 331
Apiksaban	59	71	11	16	21 511	37 297
Warfarin	78	44	34	19	69 305	60 561
Sum	274	201	64	47	130 152*	140 124*

*6969 (2015) og 7599 (2016) pasienter har byttet behandling. Dette tallet viser derfor ikke antall unike individer.

Det ble ikke mottatt noen bivirkningsmeldinger på preparatet Lixiana (edoksaban), som ble tilgjengelig på det norske markedet høsten 2016.

Det var en nedgang i antall meldinger knyttet til orale blodfortynnende legemidler fra 2015 (274 meldinger) til 2016 (201 meldinger). Det var en reduksjon i antall meldinger for alle de blodfortynnende legemidlene, bortsett fra for apiksaban hvor det var en økning. Endringene kan skyldes flere forhold. I løpet av 2016 endret bruksmønsteret seg slik at det nå er flere pasienter som behandles med NOAK enn med warfarin. Økningen i bruk er særlig stor for apiksaban. Videre har alle NOAKene nå vært i bruk i flere år. Dette medfører sannsynligvis

³ Non-vitamin K-avhengige orale antikoagulantia (NOAK) = apiksaban, rivaroksaban, dabigatran og edoksaban. Forkortelsen DOAK (direktevirkende orale antikoagulantia) benyttes også om disse midlene.

bedre kjennskap til legemidlene, riktigere behandling og færre bivirkninger. Nedgangen i antall meldinger kan også skyldes at bivirkningsprofilene til legemidlene blir mer kjent, og at det derfor ikke er et like stort fokus hos helsepersonell på å melde bivirkninger.

Omtrent 85 % av meldingene ble klassifisert som alvorlige – i de fleste tilfellene dreide det seg om blødninger, men det var også noen meldinger om blodpropp/terapisvikt. Erfaring med de nyere midlene har vist at også disse krever tilpassing av dosen og god oppfølging av pasientene. For eksempel må legen ta hensyn til pasientens sykdomstilstand, alder, kroppsvekt, nyrefunksjon og mulige interaksjoner med andre legemidler.

Behandling med blodfortynnende midler må balanseres mellom for sterk effekt, som gir blødningsrisiko, og for liten effekt, som gir risiko for blodpropp. Det er vist i studier [29, 30] at pasienter, også i Norge, får både for høy og for lav dose i forhold til anbefalingene og dette medfører økt risiko for bivirkninger.

Legemiddelverket og RELIS har vurdert alle bivirkningsmeldinger på blodfortynnende midler for perioden juni 2013 til og med mai 2015 (til sammen over 400 meldinger) på nytt. Hensikten med dette prosjektet har vært å lete etter fellestrekk som kan ha betydning for forskrivning og oppfølging av behandlingen. Resultatene av gjennomgangen vil bli klare i løpet av 2017.

Bivirkninger hos barn og unge

Melding av bivirkninger av vaksiner utgjør en stor andel av alle meldinger som gjelder barn. Bivirkninger knyttet til vaksiner omtales i et eget avsnitt i årsrapporten (s.18). Når vaksinebivirkninger ikke telles med, har antall bivirkningsmeldinger for aldersgruppen 0-17 år gått ned fra 144 meldinger i 2015 til 134 i 2016. Noen funn fra disse 134 meldingene presenteres i dette avsnittet.

Melderkategorier

Hver femte melding om bivirkning hos barn kommer fra pasienter eller pårørende - og andelen har vært økende siden etableringen av pasientrapportering i 2010. Nesten like mange meldinger kom fra legemiddelprodusentene som melder inn bivirkninger de er blitt kjent med fra pasienter eller helsepersonell, samt bivirkninger som har vært omtalt i media og i medisinske artikler.

De resterende 60 % av meldingene kommer fra leger og i noen grad fra farmasøyter. De ulike melderkategoriene kompletterer hverandre, men meldinger fra leger er særlig viktig, siden de ofte har det mest komplette bildet av sykehistorien og objektive observasjoner av den aktuelle hendelsen.

Fordeling på kjønn og alder

I 2016 gjaldt et flertall av meldingene gutter (57 %) hvilket er en endring fra tidligere år der de fleste bivirkningsmeldingene gjaldt jenter. Det er ikke funnet noen tydelig årsak til dette og endringen er trolig tilfeldig.

24 meldinger gjaldt barn i første leveår. Halvparten av disse gjaldt bivirkninger assosiert med mors bruk av legemidler under svangerskapet, der plagene viste seg i løpet av de første levedagene.

Over halvparten (73 meldinger) gjaldt barn fra 10 år og oppover og med en stor variasjon i mistenkte legemidler.

ADHD-midler

I 2016 ble det mottatt 15 meldinger hvor et legemiddel mot ADHD var mistenkt årsak til bivirkninger hos barn. I ni av meldingene var metylfenidat mistenkt årsak til bivirkningene, atomoksetin i én og lisdeksamfetamin i fem meldinger. Flertallet av meldingene gjaldt psykiske reaksjoner som aggresjon, hallusinasjoner, depresjon, selvmordstanker og maniske episoder. Dette er kjente, men sjeldne bivirkninger. Det ble også meldt om lite kjente bivirkninger som tvangshandlinger uten andre psykiske reaksjoner, feber uten tegn på infeksjon og stigning i et muskelenzym uten annen forklaring. Metylfenidat kan i sjeldne tilfeller påvirke blodet og hos en gutt ble det meldt om lave nivåer av hvite blodlegemer og blodplater. To meldinger gjaldt kjente bivirkninger som kvalme, hodepine og aggresjon etter bytte mellom ulike produkter som begge inneholdt metylfenidat.

Epilepsimidler

Det ble i 2016 mottatt 15 meldinger om bivirkninger etter bruk av legemidler mot epilepsi. Det ble blant annet meldt om synsforstyrrelse hos to barn ved bruk av normale doser av valproinsyre. Hos ett barn var det meldt om perioder med smerter i øynene og prikker foran øynene kort tid etter doseøkning. I et annet tilfelle fikk et barn sterkt nedsatt syn som følge av akkommodasjonsforstyrrelse (vansker med å fokusere synet) seks måneder etter oppstart med valproinsyre. Synet normaliserte seg to måneder etter seponering, og endringene ble bekreftet ved synsundersøkelser under og etter behandling. Bivirkningene forsvant etter avsluttet behandling, hvilket styrker mistanken om at valproinsyre var den utløsende faktoren i begge tilfeller. Slike bivirkninger er observert i kliniske studier [31, 32], men siden andre midler mot epilepsi ofte ble gitt samtidig har det foreløpig vært vanskelig å dokumentere at synsforstyrrelsene skyldes valproinsyre. Synsforstyrrelser regnes som en vanlig bivirkning for legemidler mot epilepsi som gruppe, men er da ofte sett i forbindelse med nerveskade og overdosering [33]. I de to nevnte meldingene var øyesmerter og synsforstyrrelser de eneste symptomene og doseringene var normale for barnas alder.

Interessante meldinger – diverse legemidler

Alirokumab (Praluent) og søvnighet etter bruk

Alirokumab (Praluent) brukes i behandling mot for høyt kolesterol. I to bivirkningsmeldinger har pasienter knyttet søvnighet til behandling med alirokumab. Søvnighet er ikke nevnt blant kjente bivirkninger i preparatomtalen. Dette er imidlertid et nytt legemiddel som er underlagt særlig overvåking med svart trekant, der det oppfordres å melde enhver mistenkt bivirkning etter bruk. Et fåtall lignende meldinger på søvnighet er registrert på verdensbasis.

Benresorbsjonshemmere og osteonekrose i kjeven

Det ble i 2016 rapportert inn flere tilfeller av medikamentrelatert kjevebensnekrose enn tidligere år. Dette har sammenheng med en pågående studie der det er ønskelig å samle informasjon om alle tilfeller av kjevebensnekrose relatert til medikamenter med bisfosfonater og/eller denosumab.

I tillegg til å rapportere hendelser inn til selve studien, er det ønskelig at de samme tilfellene meldes til RELIS/Legemiddelverket på ordinær måte for mistenkte legemiddelbivirkninger, og i 2016 mottok man 40 bivirkningsrapporter som omhandlet pasienter som var inkludert i dette prosjektet.

Medikamentrelatert kjevebensnekrose er en kjent bivirkning av disse legemidlene, men tilstanden er fortsatt utilstrekkelig kartlagt. Formålet med studien er å beskrive forekomsten av kjevebensnekrose relatert til antiresorptiv behandling av kreft- og osteoporosepasienter i perioden 2011 - 2019, å identifisere og karakterisere risikofaktorer for kjevebensnekrose og beskrive sykdommens forløp. Resultatene kan danne grunnlag for nasjonale retningslinjer. Det er opprettet en egen nettside - <http://www.odont.uio.no/onj/> - med informasjon om studien og hvordan tilfeller kan rapporteres inn til prosjektet.

Ciprofloksacin og skade på hjerteklaff

I en bivirkningsmelding er ciprofloksacin mistenkt å ha gitt akutt skade av hjerteklaffer. Ciprofloksacin er et antibiotikum som hører til gruppen fluorokinoloner. Det er kjent at legemidler i denne gruppen kan gi akutte skader på bindevev i sener, hovedpulsåren og øyet, men skade på hjerteklaffer er ikke tidligere beskrevet. Meldingen gjelder en tidligere hjertefrisk pasient som fikk infeksjon i operasjonsområdet etter en kneoperasjon. Vedkommende ble behandlet med to antibiotika; ciprofloksacin og rifampicin. To dager etter oppstart med ciprofloksacin utviklet pasienten tung pust. Det ble oppdaget sviktende funksjon i de hjerteklaffene som regulerer blod ut i hovedpulsåren. Ved oppfølging fikk man utelukket infeksjon i hjertet, som er en vanlig årsak til redusert funksjon av hjerteklaffer. Det ble samtidig konstatert at klaffene hadde en medfødt misdannelse. I den aktuelle meldingen foreligger det derfor mistanke om at ciprofloksacin har gitt akutt skade av en hjerteklaff,

som var spesielt utsatt for skade fordi den var misdannet. Det er utarbeidet en kasusrapport om hendelsesforløpet med tanke på internasjonal publisering.

Det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC) startet i februar 2017 en voldgiftsprosedyre som skal vurdere fluorokinoloner og kinoloner og alvorlige bivirkninger som hovedsakelig affiserer muskler, ledd og nervesystemet.

Bivirkningene er kjente, men man skal vurdere hvorvidt bivirkningene er så alvorlige at de påvirker nytte/risiko-forholdet til legemidlene. Dette er særlig viktig i situasjoner hvor denne typen antibiotika brukes mot mindre alvorlige infeksjoner [34].

Fingolimod (Gilenya) og aggresjon

I en bivirkningsmelding ble det meldt om tiltagende aggresjon som oppsto kort tid etter oppstart av fingolimod i vanlig brukte doser mot multipel sklerose. Symptomene forsvant da pasienten sluttet å bruke fingolimod, men kom tilbake igjen ved et nytt behandlingsforsøk etter ca. fire uker. Det er kjent at fingolimod kan gi depresjon, nedstemthet og angst, men aggresjon er ikke beskrevet som en kjent bivirkning i preparatomtalen eller i annen faglitteratur. I WHO's bivirkningsdatabase er det rundt 30 meldinger der fingolimod mistenkes for å ha utløst aggresjon.

Karbamazepin og interaksjon med antihypertensiva

En pasient med flere ulike sykdommer ble behandlet med blant annet karbamazepin (Tegretol). Det var god effekt på primærsykdommen (indikasjonen), men blodtrykket var behandlingsresistent over en toårsperiode, til tross for ulike medikamentregimer. Pasienten hadde også lavt natrium i blodet (hyponatremi) i denne perioden. Etter at behandling med karbamazepin ble avsluttet, normaliserte både blodtrykk og natrium seg.

Hyponatremi er en vanlig bivirkning av karbamazepin og høyt blodtrykk forekommer i sjeldne tilfeller. Det er nylig publisert en kasuistikk om karbamazepin-indusert høyt blodtrykk [35]. Karbamazepin kan påvirke effekten av blant annet blodtrykkssenkende legemidler som brukes samtidig, som ACE-hemmere, kalsiumantagonister og betablokkere [36].

Prukaloprid (Resolor) og psykiske bivirkninger

Prukaloprid er et avføringsmiddel til behandling av kronisk forstoppelse hos voksne, som brukes når andre avføringsmidler ikke gir tilstrekkelig lindring. En bivirkningsmelding mottatt i 2016 beskriver søvnvansker og stor uro ved bruk av prukaloprid. Søvnvanskene og uroen forsvant et par dager etter at pasienten sluttet å bruke medisinen. De samme symptomene kom tilbake da pasienten startet opp med prukaloprid igjen, for så å forsvinne når pasienten på nytt sluttet å bruke medisinen. Uro og søvnvansker er ikke beskrevet som kjente bivirkninger i preparatomtalen, og heller ikke i annen faglitteratur. I WHO's bivirkningsdatabase er det ingen bivirkningsmeldinger om uro, og bare én melding om søvnvansker som mistenkt bivirkning av prukaloprid.

De andre meldingene om mistenkte psykiske bivirkningene av prukaloprid (i 2016), ble meldt av pasienter selv. En av disse meldingene gjaldt depresjon. En annen gjaldt depresjon samt mangel på initiativ, mens en tredje gjaldt langsom tankegang (kombinert med migrene og svimmelhet). Preparatomtalen inneholder ingen opplysninger om psykiske bivirkninger og det er generelt lite kunnskap om psykiske bivirkninger ved bruk av prukaloprid [37].

Tamsulosin/dutasterid (Duodart) og leddsmerter

Kombinasjonspreparatet Duodart (tamsulosin/dutasterid) til behandling av symptomer ved forstørret prostata ble i ett tilfelle mistenkt å ha gitt leddsmerter etter bruk i vanlige doser. Pasienten opplevde leddsmerter og stikkende smerter i fingre og håndledd. Disse symptomene oppsto en måned etter oppstart med legemiddelet. Syv måneder senere sluttet pasienten med Duodart, og pasientens smerter avtok.

Leddsmert er ikke beskrevet som en kjent bivirkning av tamsulosin eller dutasterid hverken i preparatomtalen eller i faglitteratur. Det er imidlertid registrert godt over 100 tilfeller i WHOs bivirkningsdatabase der leddsmerter mistenkes å ha sammenheng med bruk av enten tamsulosin eller dutasterid.

Tramadol og hyponatremi

En eldre pasient fikk påvist uttalt hyponatremi (for lav konsentrasjon av natrium i blodet) fire dager etter oppstart med tramadol ved normal dose. Pasientens blodnivå av natrium var da 120 mmol/L, mens normalt nivå er 137-145 mmol/L. Natriumnivået var normalt før oppstart med tramadol, og normaliserte seg kort tid etter at behandlingen med tramadol ble avsluttet. Hyponatremi er ikke angitt som en kjent bivirkning av tramadol i preparatomtalene, men det foreligger noe dokumentasjon som tilsier at tramadol potensielt kan gi denne bivirkningen. Det er beskrevet tilfeller i litteraturen hvor man har mistenkt at tramadol har gitt hyponatremi, inkludert en pasient som utviklet hyponatremi kort tid etter oppstart med tramadol ved to anledninger. Flere forfattere har også foreslått mulige forklaringer på hvordan tramadol kan utløse hyponatremi. Spesielt mistenker man at tramadols påvirkning på signalstoffet serotonin er involvert. [38].

PRAC vurderte sammenhengen mellom tramadol og hyponatremi og SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) i 2015. PRAC konkluderte med at tilgjengelige data ikke tydet på en sannsynlig årsakssammenheng. Til det var det for få tilfeller sett i sammenheng med den store bruken av legemidlet. I tillegg var pasientene eldre, de led av flere andre sykdommer og dette vanskeliggjorde vurderingen av enkelttilfeller.

Mykofenolat og råd om bruk hos menn

Mykofenolat brukes for å hindre avstøtning etter nyre-, hjerte- eller levertransplantasjoner. Høsten 2015 kom det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC) med nye graviditetsforebyggende råd for kvinner og menn [39]. På grunn av risiko

for spontanabort og medfødte misdannelser hos foster, er det svært viktig at kvinner som bruker mykofenolat unngår graviditet under behandling. Det ble i tillegg anbefalt at seksuelt aktive menn som bruker mykofenolat benytter kondom under behandlingen, og at mannens kvinnelige partner bruker effektiv prevensjon. Disse rådene til menn ble gitt etter et «føre-var»-prinsipp. Det er ikke sikkert vist at det er risiko for fosterskade når barnets far har brukt mykofenolat. Mykofenolat er imidlertid skadelig for arvestoffet og man kan ikke se bort ifra at en mann kan overføre små mengder mykofenolat til en kvinne gjennom sædvæsken.

Disse rådene førte til at pasienter ble bekymret og det norske transplantasjonsmiljøet stilte spørsmål ved dokumentasjonen bak rådene som ble gitt [40]. Legemiddelverket presiserte høsten 2016 at mykofenolat er livsnødvendig behandling som man ikke kan slutte med uten stor risiko for avstøtning av det transplanterte organet og at alle pasienter må søke råd hos sin behandlende lege om hvordan man skal forholde seg til rådene [41].

PRAC revurderer nå rådene om bruk av mykofenolat til menn og eventuelt nye, oppdaterte råd vil bli klart i løpet av 2017.

Benzydamin og allergiske reaksjoner

Benzydamin er et legemiddel som brukes for å lindre irritasjon og smerter i halsen og svelget. I tillegg har preparatet en lett lokalbedøvende effekt. Benzydamin selges i Norge under navnet Zyx. Benzydamin er beslektet med ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) som for eksempel ibuprofen i Ibux og diklofenak i Voltaren. Zyx ble tilgjengelig på det norske markedet 2014 og selges reseptfritt på apotek. Det er de senere årene kommet flere reseptfrie halstabletter med ulike virkestoffer til behandling av smerter og irritasjon i hals og svelg.

Siden 2014 har Legemiddelverket mottatt totalt 13 meldinger som gjelder Zyx. I 2016 ble det mottatt åtte bivirkningsmeldinger. Tre av disse gjaldt bivirkninger med lokale reaksjoner i munn og svelg som nummenhet, kløe og lett hevelse. Lokale reaksjoner i munnen er kjent. Preparatomtalen beskriver at munntørrhet og brennende følelse i munnen forekommer i sjeldne tilfeller. Nedsatt følelse/nummenhet i munnen forekommer ifølge preparatomtalen også, med ukjent hyppighet. To bivirkningsmeldinger gjelder brystsmerter. Ett barn med astma fikk pustevansker kort tid etter inntak. I tillegg er det mottatt to bivirkningsmeldinger der det er meldt allergiske og anafylaktiske reaksjoner. Overømfintlighetsreaksjoner og anafylaktiske reaksjoner er omtalt i preparatomtalen. Det er kjent at NSAIDs kan gi allergiske og pseudoallergiske reaksjoner. Pasienter med astma har høyere risiko for å utvikle pseudoallergiske reaksjoner med symptomer fra luftveiene [42].

Legemiddelverket har gått ut med informasjon om at reseptfrie halstabletter som inneholder betennelsesdempende legemidler bør brukes med forsiktighet av personer som har astma og personer som har reagert allergisk på acetylsalisylsyre (for eksempel Albyl-E) eller NSAIDs (for eksempel ibuprofen og diklofenak) [43]. Mange europeiske land har lang

erfaring med å selge halstabletter med betennelsesdempende legemidler og bruken vurderes trygg for de fleste. Men det er viktig å lese pakningsvedlegget og følge forsiktighetsreglene. Legemiddelverket overvåker bivirkninger av Zyx og andre halstabletter med betennelsesdempende legemidler. I tillegg ser Legemiddelverket nærmere på bivirkninger av tilsvarende produkter i Europa for å se om hendelser med allergiske og anafylaktiske reaksjoner har vært et problem i andre land.

Plantebaserte legemidler og naturmidler/kosttilskudd

Det var en økning i antall meldinger i denne produktgruppen i 2016 (41 meldinger) i forhold til 2015 (24 meldinger), men bivirkningsrapporteringen for denne typen produkter anses som sporadisk og tilfeldig. Det er grunn til å anta stor grad av underrapportering for slike produkter siden de gjerne brukes uten at dette er avklart med helsepersonell. Bivirkningene som meldes er ofte milde og går tilbake ved avsluttet bruk. Det er imidlertid grunn til å være spesielt oppmerksom ved samtidig bruk av legemidler og naturmidler/kosttilskudd.

Plantebaserte legemidler

Det ble i 2016 mottatt 17 bivirkningsmeldinger på preparater som er godkjent som plantebaserte legemidler, mot åtte meldinger i 2015. Ingen av meldingene ble klassifisert som alvorlige.

Det var 12 meldinger om bivirkninger etter bruk av Sedix (pasjonsblomst). Sedix inneholder ekstrakt av pasjonsblomst og kan brukes som beroligende middel og for å lette innsøvning. Fem meldinger var sendt inn av pasient/pårørende via den elektroniske pasientmeldingsordningen. Pasientene fikk hjerterytmeforstyrrelser/palpitasjoner, mareritt, migrene, synshallusinasjoner, nervøsitet og ulike hudreaksjoner. Det selges reseptfritt og er blitt omfattende markedsført den senere tiden. Preparatomtalen gir svært begrenset informasjon om mulige bivirkninger og angir at ingen bivirkninger er meldt. En annen, anerkjent kilde [44] angir derimot at ulike bivirkninger kan forekomme ved bruk av pasjonsblomst.

De øvrige fem meldingene gjaldt to meldinger om Remifemin (klaseormdruerot), to meldinger om Bronwel Comp (timian /al tearot) og en melding om Valerina Natt (valerinarot, humleblomst, sitronmelisse). Alle hendelsene gjaldt hudreaksjoner og mage-tarmbivirkninger, som er kjente bivirkninger for disse preparatene.

Kosttilskudd

Kosttilskudd er ikke klassifisert som legemidler, men som næringsmidler. De selges via mange kanaler, blant annet internett. Det er ikke samme kontroll og krav til dokumentasjon av effekt og sikkerhet for kosttilskudd som for legemidler. Bivirkninger på kosttilskudd registreres imidlertid i samme database som bivirkninger på legemidler. Kun helsepersonell kan melde bivirkninger på kosttilskudd til RELIS/Legemiddelverket, og det finnes ingen

pasientmeldeordning. Mattilsynet er ansvarlig for oppfølging av bivirkningsmeldinger vedrørende kosttilskudd.

I 2016 ble det mottatt 24 meldinger om bivirkninger av ulike kosttilskudd og liknende produkter. Over halvparten av disse hendelsene (13 meldinger) ble klassifisert som alvorlige.

Det var 10 meldinger om pasienter med leverreaksjoner som endrede leverenzymverdier, hepatitt og leversvikt. Disse meldingene gjaldt flere ulike produkter, inklusive produkter som inneholder ekstrakter av grønn te eller grønn kaffe. Det er tidligere advart mot leverbivirkninger av denne typen produkter [45-47].

Av de øvrige meldingene var det to tilfeller av INR-stigning etter samtidig bruk av kosttilskudd og antikoagulasjonsbehandling med warfarin

Oppsummering

Legemiddelverket mottar hvert år bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelindustri, som samlet brukes som grunnlag for arbeidet med å sikre at legemidler er trygge å bruke for pasienter i Norge.

Antall bivirkninger som meldes inn av leger og farmasøyter er nokså stabilt, mens antallet meldinger fra pasienter via det elektroniske pasientmeldeskjemaet på Legemiddelverkets nettsider øker for hvert år. Alle meldegrupper gir et viktig bidrag til bivirkningsarbeidet. Bivirkningssentrene og Legemiddelverket er opptatt av at både pasienter og helsepersonell melder bivirkninger, slik at man får et bredt og detaljert bilde av bivirkninger som oppstår. Det er ønskelig at helsepersonell melder bivirkninger til Legemiddelverket via bivirkningssentrene, fremfor å melde til legemiddelprodusentene. Grunnen er at disse meldingene ofte inneholder mer utfyllende informasjon og det er enklere å fremskaffe informasjon som mangler for disse meldingene.

Aktiv overvåking av legemidler har stått sentralt også i 2016. Dette innebærer blant annet merking med svart trekant på nye virkestoff og andre legemidler der bivirkningsrapportering er særlig viktig. Hensikten er å fange opp alvorlige og uventede bivirkninger så tidlig som mulig. Legemiddelverket har ansvar for å identifisere bivirkningssignaler i den norske bivirkningsdatabasen. Dette bidrar til å sikre best mulig kunnskap om bivirkninger av legemidlene og pasientgrupper med økt bivirkningsrisiko, noe som igjen bidrar til bivirkningsforebygging.

For at Legemiddelverket skal kunne fortsette å sikre at legemidler er trygge å bruke, er det avgjørende at Legemiddelverket (via bivirkningssentrene) mottar gode og utfyllende bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell. Det bør være så enkelt og effektivt som mulig å melde. Det er derfor gledelig at elektronisk melding av bivirkninger vil inngå i utredningen av en felles elektronisk meldeportal for uønskede hendelser i helsetjenesten.

«Tenk bivirkning – meld bivirkning» er en oppfordring fra bivirkningssentrene og Legemiddelverket, for å stimulere til et fortsatt godt bivirkningsarbeid i Norge.

Kontakt

Ane Simensen
Susanne Dertz

Område for legemiddelbruk
bivirkninger@legemiddelverket.no

Referanser

1. Statens legemiddelverk, *Generelt om bivirkningsmelding*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/generelt-om-bivirkningsmelding>.
2. Frost. J., et al., *Post mortem levels and tissue distribution of codeine, codeine-6-glucuronide, norcodeine, morphine and morphine glucuronides in a series of codeine-related deaths*. *Forensic Science International*, 2016. 262: s. 128-37.
3. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsrapport for 2015 – hva kan vi lære?*, 06.03.2017, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/bivirkningsrapport-for-2015-hva-kan-vi-lerer>.
4. Folkehelseinstituttet, *HPV-vaksine til unge kvinner*, 22.02.17, Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/vaksine/hpv/>.
5. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), *Cervarix HPV vaccine: update on UK safety experience at end of 4 years use in the HPV routine immunisation programme*, 22.02.17, Tilgjengelig fra: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/547307f540f0b6131200003d/con213228.pdf>.
6. Statens legemiddelverk, *HPV-vaksine og bivirkninger*, 22.02.17, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/bivirkningsrapporter-og-oversikter/hpv-vaksine-og-bivirkninger>.
7. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsmeldinger av HPV-vaksine – oppdaterte tall per 31. januar 2017*, 06.03.2017, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/bivirkningsmeldinger-av-hpv-vaksine-oppdaterte-tall-per-31-januar-2017>.
8. Sun, Y., et al., *Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B*. *JAMA*, 2012. 307(8): s. 823-31.
9. Feenstra, B., et al., *Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures*. *Nat Genet*, 2014. 46(12): s. 1274-82.
10. Tro-Baumann, B., et al., *A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome*. *Epilepsia*, 2011. 52(1): s. 175-8.
11. Bergfors, E., Bjorkelund, C., Trollfors, B., *Nineteen cases of persistent pruritic nodules and contact allergy to aluminium after injection of commonly used aluminium-adsorbed vaccines*. *Eur J Pediatr*, 2005. 164(11): s. 691-7.
12. Netterlid, E., et al., *Persistent itching nodules after the fourth dose of diphtheria-tetanus toxoid vaccines without evidence of delayed hypersensitivity to aluminium*. *Vaccine*, 2004. 22(27-28): s. 3698-706.
13. Akyol, A., Boyvat, A., Kundakci, N., *Contact sensitivity to aluminum*. *Int J Dermatol*, 2004. 43(12): s. 942-3.
14. Bergfors, E., Trollfors, B., Inerot, A., *Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer*. *Vaccine*, 2003. 22(1): s. 64-9.

15. Skowron, F., et al., *Persistent nodules at sites of hepatitis B vaccination due to aluminium sensitization*. Contact Dermatitis, 1998. 39(3): s. 135-6.
16. Kaaber, K., Nielsen, A.O., Veien, N.K., *Vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors*. Contact Dermatitis, 1992. 26(5): s. 304-6.
17. Cosnes, A., Flechet, M.L., Revuz, J., *Inflammatory nodular reactions after hepatitis B vaccination due to aluminium sensitization*. Contact Dermatitis, 1990. 23(2): s. 65-7.
18. Cox, N.H., Moss, C., Forsyth, A., *Allergy to non-toxoid constituents of vaccines and implications for patch testing*. Contact Dermatitis, 1988. 18(3): s. 143-6.
19. Veien, N.K., et al., *Aluminium allergy*. Contact Dermatitis, 1986. 15(5): s. 295-7.
20. Heidary, N., Cohen, D.E., *Hypersensitivity reactions to vaccine components*. Dermatitis, 2005. 16(3): s. 115-20.
21. Gente Lidholm, A., et al., *Unexpected loss of contact allergy to aluminium induced by vaccine*. Contact Dermatitis, 2013. 68(5): s. 286-92.
22. Bergfors, E., Trollfors, B., *Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines- prognosis and outcome after booster vaccination*. Eur J Pediatr, 2013. 172(2): s. 171-7.
23. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsmeldinger om biologiske legemidler*, 02.03.2017, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger/helsepersonellmelding/bivirkningsmeldinger-om-biologiske-legemidler>
24. Klaveness, J., *Biologiske legemidler og biosimilars*. Nor Farmaceut Tidsskr, 2013. 121(1): s. 22-5.
25. European Medicines Agency, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products*, 02.03.2017, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf.
26. Aubin, F., Carbonnel, F., Wendling, D., *The complexity of adverse side-effects to biological agents*. J Crohns Colitis, 2013. 7(4): s. 257-62.
27. Glaspole, I., Hoy, R., Ryan, P., *Comment on: A case of certolizumab-induced interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis: reply*. Rheumatology (Oxford), 2014. 53(6): s. 1155.
28. European Medicines Agency, *New recommendations to minimise risks of the rare brain infection PML and a type of skin cancer with Gilenya*, 23.02.17, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/12/news_detail_002447.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
29. Steinberg, B.A., et al., *Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry*. J Am Coll Cardiol, 2016. 68(24): s. 2597-2604.
30. Halvorsen, S., et al., *A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants*. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2017. 3(1): s. 28-36.
31. Clinical Pharmacology database, *Valproic Acid*, 22.02.17, Tilgjengelig fra: <http://www.clinicalpharmacology.com/>.
32. Micromedex 2.0, *Valproic Acid (Drugdex System)*, 22.02.17, Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/>

33. Verrotti, A., et al., *Antiepileptic drugs and visual function*. *Pediatr Neurol*, 2007. 36(6): s. 353-60.
34. European Medicines Agency, *Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products*, 10.03.2017, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
35. Hundozi, Z., Ibishi, N., et al., *Carbamazepine induced hypertension: a case report*. *Int J Drug Dev & Res* 2016. 8: s. 4-5.
36. Spina, E., Pisani, F., Perucca, E., *Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update*. *Clin Pharmacokinet*, 1996. 31(3): s. 198-214.
37. Økland, H., *Irritabel-tarm-syndrom (IBS) med særlig fokus på prukaloprid (Resolor) og eventuelle psykiske bivirkninger*. *Utposten*, 2016. 45(4): s. 46-7.
38. Nordmo, E., *Tramadol og hyponatremi: gammelt legemiddel – ny bivirkning?*. *Nor Farmaceut Tidsskr*, 2016. 124(12): s. 33.
39. Statens legemiddelverk, *Viktig å unngå graviditet både under og etter behandling med mykofenolat* 23.02.17, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/viktig-a-unnga-graviditet-bade-under-og-etter-behandling-med-mykofenolat>.
40. Midtvedt, K., et al., *Exposure to Mycophenolate and Fatherhood*, *Transplantation* 2017 Mar 22 21.04.2017, Tilgjengelig fra: https://www.researchgate.net/profile/Anders_Asberg/publication/315649724_Exposure_to_Mycophenolate_and_Fatherhood/links/58db97c4aca2729b7f23a92a/Exposure-to-Mycophenolate-and-Fatherhood.pdf.
41. Statens legemiddelverk, *Bruk av mykofenolat og risiko for fosterskade* 23.02.17, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/bruk-av-mykofenolat-og-risiko-for-fosterskade>.
42. Simon, R.A., *NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions, Version 15.0.*, 02.03.2017, Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic-and-pseudoallergic-reactions?source=search_result&search=nsaid%20allergy&selectedTitle=1~11.
43. Statens legemiddelverk, *Viktig informasjon om reseptfrie halstabletter som inneholder betennelsesdempende legemidler*, 02.03.2017, Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/viktig-informasjon-om-reseptfrie-halstabletter-som-inneholder-betennelsesdempende-legemidler>
44. Natural Medicines, *Passionflower*, 23.02.17, Tilgjengelig fra: <http://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>.
45. Myhr, K., *Kosttilskudd og leverpåvirkning*, 23.02.17, Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2014/Kosttilskudd_og_lever_pavirkning.
46. Myhr, K., *Chili Burn – et plantebasert produkt - og alvorlige leverreaksjoner*, 23.02.17, Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2014/Chili_Burn_et_plante_basert_produkt_og_alvorlige_leverreaksjoner.

47. Mattilsynet, *Matportalen: Grønn te ekstrakt kan gi leverbivirkninger*, 23.02.17,
Tilgjengelig fra:
http://www.matportalen.no/verktoy/advarsler/gronn_te_ekstrakt_kan_gi_leverbivirkninger.