



Bivirkningsrapport 2013

Seksjon for legemiddelovervåking

Innhold

Innledning.....	4
Det nasjonale spontanrapporteringssystemet i 2013.....	4
Tolkning av bivirkningsdata.....	5
Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling.....	5
Bivirkningsforløp.....	8
Meldinger med dødelig utgang i 2013.....	8
Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe).....	9
Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe).....	10
Fordeling på melderkategori og helseregion.....	11
Vaksinebivirkninger.....	13
Meldte bivirkninger av vaksine mot humant papillomavirus.....	13
Meldte tilfeller av lymfadenitt etter vaksinasjon mot tuberkulose (BCG-vaksine).....	13
Meldte tilfeller av narkolepsi etter vaksine mot pandemisk influensa (Pandemrix).....	14
Legemidler mot diabetes.....	14
Nyere legemidler mot diabetes og risiko for bukspyttkjertelbetennelse.....	15
Insulinpenner med produksjonsfeil.....	15
Blodfortynnende legemidler – nye og gamle.....	15
Diklofenak.....	17
Feilmedisinering som årsak til bivirkninger.....	17
Digitalispreparater – manglende kunnskaper om riktig bruk?.....	18
Forveksling mellom legemiddelformer.....	18
Metotreksat – feil doseringsintervall ved oral behandling.....	19
Legemiddelmisbruk og avhengighet.....	19
Bivirkningsnemnda anbefaler at buprenorfin monopreparater fjernes fra markedet.....	19
Bivirkningsnemnda anbefaler at pregabalin plasseres i reseptgruppe B.....	20
Feilbruk av legemidler med povidon.....	20
Interaksjoner.....	20
Kosttilskudd og plantebaserte legemidler.....	21
Legemidler uten markedsføringstillatelse som omsettes ulovlig.....	21
Melanotan.....	22
Catabolic.....	22
Bivirkninger hos barn og unge.....	22

Bivirkninger av ADHD-midler.....	22
Bivirkninger med begrenset dokumentasjon	23
Mistenkte fosterskader	23
Prevensjonsmidler	24
Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler	24
Varierende effekt av nødprevensjon.....	25
Hormonspiral.....	25
Blodpropprisiko av cyproteronacetat og etinyløstradiol	26
Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2013	26
Selvmord etter bruk av vareniklin	26
Psykkiske bivirkninger av meflokin	27
Nalmefen og kvalme, svimmelhet og hallusinasjoner	27
Midazolam og hukommelsestap	27
Alvorlige allergiske reaksjoner ved bruk av intravenøse jernpreparater	28
Allergisk reaksjon mot hjelpestoff?	28
Ticagrelor og tungpustethet.....	28
Innskrenkninger i bruk av metoklopramid	29
Tilbaketrekking av ketokonazoltabletter.....	29
Svart trekant – ny merking av legemidler	30
Europeisk overvåkingsliste	30
Fingolimod og hjertebivirkninger	30
Oppsummering.....	31
Kontaktpersoner.....	31
Referanser	32

Innledning

I 2013 ble det mottatt om lag 6 % flere bivirkningsmeldinger enn året før, og 17 % mer enn året før der igjen. Totalt 2930 bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelprodusenter vitner om et velfungerende spontanrapporteringsystem i Norge. I 2009 og 2010 var bivirkningsrapporteringen særlig høy, hovedsakelig på grunn av meldinger knyttet til pandemivaksinen. Det var forventet at bivirkningsantallet ville synke etter disse to spesielle årene, som det også gjorde. Nå er man igjen på et nivå som tilsvarer disse toppårene, noe som er gledelig. I 2013 er det særlig bivirkningsmeldinger fra industrien som bidrar til økningen i antall meldinger. Andelen meldinger fra legemiddelprodusenter økte med 4 %. Antallet meldinger mottatt *direkte* fra pasienter økte også og ligger nå på 6,6 %. Andelen meldinger fra farmasøyter øker med 1 %, som utgjør en relativ økning på over 20 % i antall farmasøytrapporter. Andelen meldinger fra leger og annet helsepersonell (primært helsesøstre) er relativt stabilt med en økning på henholdsvis 2 % og i underkant av 2 %. 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 Statens legemiddelverk og bivirkningssentrene driver, og vil på sikt bidra til sikrere og riktigere legemiddelbruk. I de siste årene har andelen meldinger som er meldt fra helsepersonell via legemiddelindustrien økt. Dette er imidlertid en trend man ønsker å snu. Bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell kan følges opp av bivirkningssentrene og gir dermed mer fullstendige meldinger. En stadig økende grad av bivirkningsmeldinger fra pasienter bidrar til å supplere bildet, og kan gi informasjon om andre typer legemiddelrelaterte problemer enn det som fremkommer i meldinger fra helsepersonell. Det er økende oppmerksomhet internasjonalt på bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende.

Bivirkningsrapporten for 2013 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem bivirkningssentrene. De fire regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS, er bivirkningssentre i sine helseregioner, og Nasjonalt folkehelseinstituttets avdeling for vaksiner fungerer som nasjonalt senter for vaksinebivirkninger.

Det nasjonale spontanrapporteringsystemet i 2013

I den nasjonale bivirkningsdatabasen samles bivirkningsmeldinger fra helsepersonell (såkalte spontanrapporter). Meldingene fra helsepersonell registreres ved RELIS, som samtidig vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melder. I tillegg har Folkehelseinstituttet siden 2008 hatt en landsdekkende funksjon med å registrere bivirkninger av vaksiner i den nasjonale bivirkningsdatabasen. Bortsett fra ved pandemivaksinene, gir også Folkehelseinstituttet individuell veiledning og tilbakemelding på meldinger vedrørende vaksiner. Siden våren 2010 har man også mottatt elektroniske bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter og pårørende. Disse meldingene saksbehandles av Legemiddelverket, men det gis ikke individuell tilbakemelding til pasienter som melder bivirkninger. Den nasjonale bivirkningsdatabasen inneholder også meldinger om alvorlige bivirkninger som helsepersonell eller pasienter i Norge har meldt direkte til legemiddelprodusentene.

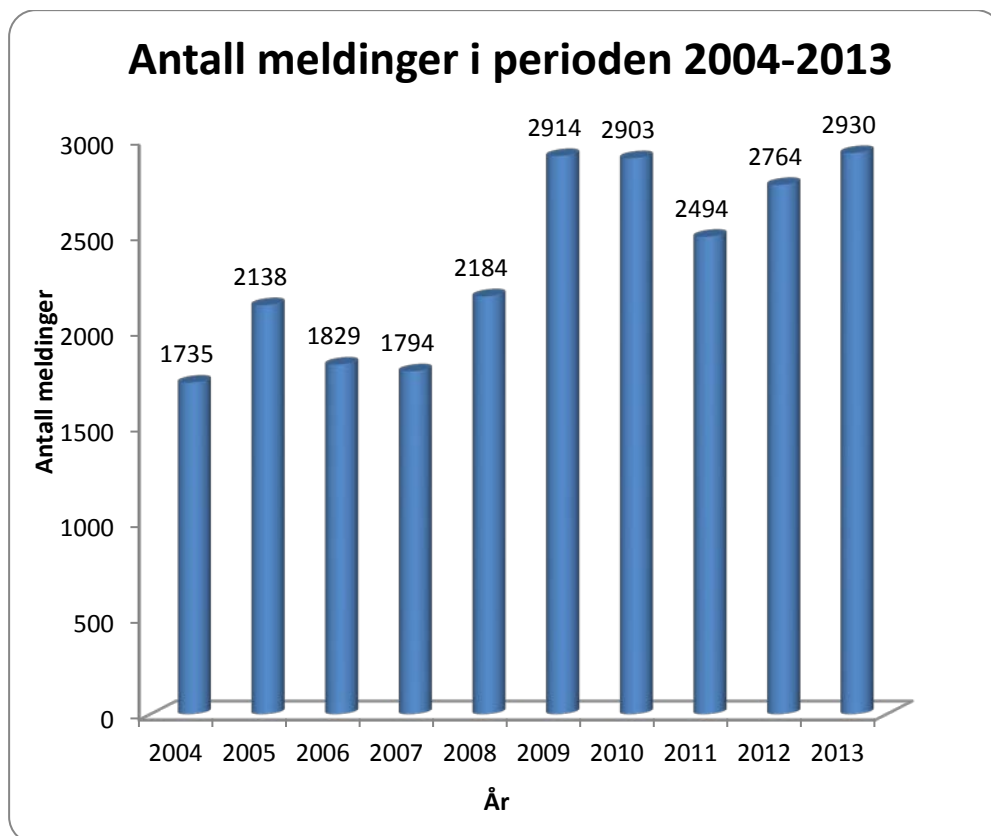
Bivirkningsdatabasen er lokalisert ved Legemiddelverket, som har det overordnede ansvaret for legemiddelovervåkingen i Norge. Herfra viderefremmes norske bivirkningsdata til internasjonale bivirkningsdatabaser hos Verdens helseorganisasjon (WHO) og Det europeiske legemiddelkontoret (EMA).

Tolkning av bivirkningsdata

I tolkningen av tallene i denne årsrapporten er det viktig å være klar over at spontanrapporteringssystemet ikke har til hensikt å registrere *alle* bivirkninger som oppstår [1]. Det er spesielt de nye og uventede samt de alvorlige bivirkningene som kan tilføre ny kunnskap - og dermed er meldepliktige. Bivirkninger skal meldes ved mistanke om sammenheng mellom legemiddelbruk og hendelse, og melding av en bivirkning innebærer dermed ikke bevis for årsakssammenheng. Siden man ikke mottar meldinger om alle bivirkninger som faktisk forekommer, vil tallene heller ikke reflektere den faktiske forekomsten av en bivirkning. Tallene kan heller ikke benyttes til å sammenligne legemidlers bivirkningsprofil, fordi rapporteringsfrekvensen påvirkes av en rekke ytre forhold.

Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling

Det ble registrert totalt 2930 bivirkningsmeldinger i 2013, en økning på 6 % fra 2012 (Figur 1). Dermed fortsetter stigningen man har sett over flere år, med to tidligere «rekordår» i 2009 og 2010. Høy rapportering disse to årene hadde hovedsakelig sin bakgrunn i et stort antall meldinger knyttet til pandemivaksinering. Fortsatt bidrar bivirkninger av pandemivaksinene (4,6 %), mens øvrige vaksinemeldinger stadig utgjør en vesentlig andel (21,7 %) av bivirkningsmeldingene. Endringer i europeisk lovverk for legemiddelovervåking er trolig en viktig årsak til økningen i antallet meldinger i 2013. Lovverket setter nye krav til legemiddelindustriens rapportering av bivirkningsmeldinger til myndighetene, og den største økningen er i nettopp meldinger fra legemiddelindustrien [2].



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2003-2013

Fordelingen mellom alvorlige (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 visse alvorlige bivirkninger. Dette gjenspeiles i at godt over halvparten (64 %) av meldingene er alvorlige. Når det gjelder bivirkninger av ulike vaksiner (totalt 637 meldinger), er andelen alvorlige meldinger lavere (29 %). Av alle meldte bivirkningstilfeller i 2013 hadde i underkant av 5 % dødelig utgang.

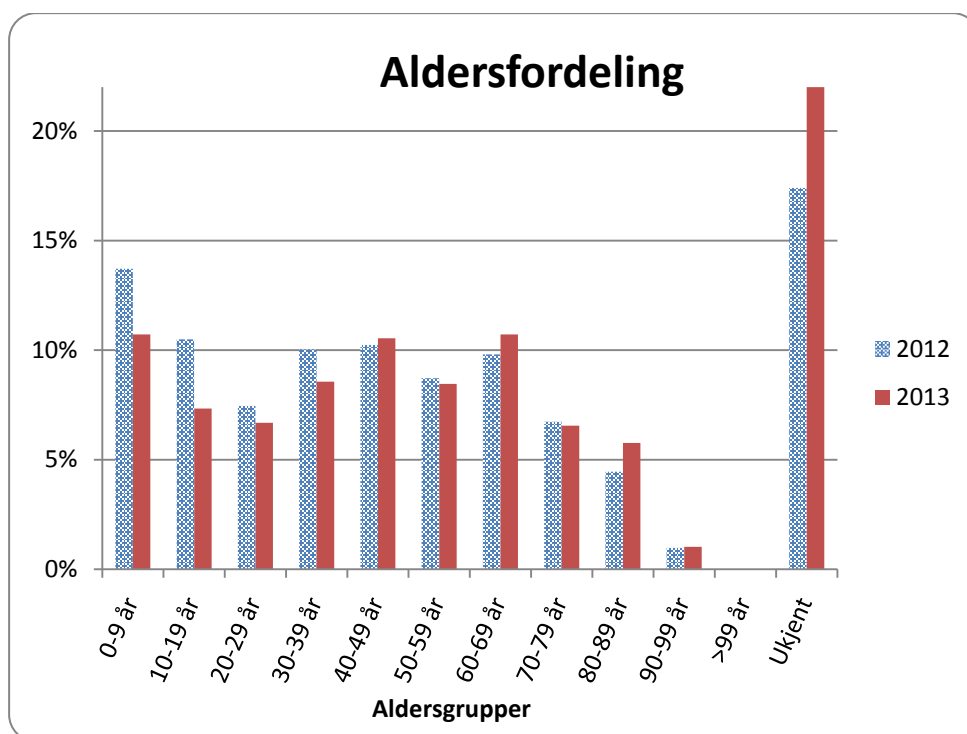
Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

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 lite alvorlige og alvorlige meldinger 2004-2013

	Antall meldinger		%	
	Totalt	Med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige	Lite alvorlige
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
2006	1829	136	56	44
2005	2138	134	53	47
2004	1735	134	56	44

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler til en viss grad legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. Det meldes flest bivirkninger i aldersgruppene 0-9 år og 60-69 år. I de yngre aldersgruppene er legemiddelforbruket i stor grad knyttet til vaksiner, og rapporteringen i den yngste aldersgruppen har i stor grad sammenheng med velfungerende melding av bivirkninger i barnevaksinasjonsprogrammet. Også i 2013 er det en høy rapportering blant yngre voksne, som synes å ha sammenheng med en aktiv rapportering fra pasientene selv i denne aldersgruppen. Det er en høy, og økende, andel meldinger med ukjent alder. Kjønnfordelingen er omtrent lik fra år til år. I 2013 var 56 % kvinner og 37 % menn (7,8 % ukjent). Det er en stor økning, nær 6 %, i meldinger hvor kjønn på pasienten er ukjent forhold til året før. Et økende antall meldinger som mangler informasjon om kjønn og/eller alder er ikke ønskelig, da dette reduserer nytteverdien av meldingene.



Figur 2: Aldersfordeling blant pasientene

Bivirkningsforløp

Bivirkningenes forløp er vist i Tabell 2. Bivirkninger meldes ofte på et tidlig tidspunkt, før det endelige utfallet er kjent. Halvparten av pasientene (47 %) var fullstendig restituert eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

Tabell 2: Forløp/sluttresultat av hver bivirkning

	2013		2012	
	Antall	%	Antall	%
Restituert	3147	33	3049	36
I bedring	1211	13	1248	15
Restituert med ettervirkning	111	1	73	1
Dødelig utgang	255	3	243	3
Ikke restituert ved meldetidspunkt	1412	15	1357	16
Ukjent	3279	35	2533	30
Sum	9415*	100	8503*	100

* Antall bivirkningsdiagnoser. En bivirkningsmelding kan inneholde flere diagnoser.

Meldinger med dødelig utgang i 2013

Det ble mottatt 145 meldinger med dødelig utgang i 2013 (Tabell 1). Andelen dødelige tilfeller er under 5 %, hvilket er noe lavere enn året før. I motsetning til de foregående årene er det nå

legemidler som virker på blod og bloddannende organer (antitrombotiske og antikoagulerende legemidler, ATC-gruppe B) som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (43 %). Her er det dødsfall knyttet til behandling med blodfortynnende legemidler som warfarin, rivaroksaban og dabigatran som står for hoveddelen. Kreftlegemidler og midler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L) følger deretter, og mistenkes å være forbundet med 24 % av dødsfallene. Gruppen som hadde flest dødsfall i 2012, legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N), er nå tredje størst (13 %).

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Legemidler mot infeksjon, inkludert vaksiner (ATC-gruppe J) utgjorde også i 2013 den klart hyppigst innrapporterte legemiddelgruppen (Tabell 3). Bakgrunnen for at denne gruppen er så stor, er det høye antallet meldinger knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet og i minkende grad pandemivaksineringen. Samtidig har ATC-gruppe J den laveste andelen alvorlige bivirkninger (33 %). 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. Det er også i kreftbehandling (ATC-gruppene H og L) at vi finner den høyeste andelen alvorlige bivirkninger (90 og 69 %). I gruppen antiparasittære legemidler og insekticider er det få meldinger, hvorav halvparten er alvorlige.

Tabell 3: Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper

ATC-gruppe	2013		2012	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	743	25	848	31
N – Nervesystemet	685	23	539	20
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	371	13	372	14
B – Blod og bloddannende organer	318	11	166	6
G – Urogenitalsystem og kjønnshormoner	303	10	358	13
C – Hjerte og kretsløp	177	6	189	7
M – Muskler og skjelett	146	5	136	5
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	123	4	143	5
V – Varia	80	3	77	3
R – Respirasjonsorganer	71	2	106	4
S – Sanseorganer	58	2	59	2
D – Dermatologiske midler	47	2	69	3
Naturmidler og diverse annet	43	2	21	1
H – Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønnshormoner og insulin	35	1	40	1
P – Antiparasittære midler, insekticider og insektmidler	17	1	4	0
Sum	3217*		3127*	

**Hver melding kan ha flere mistenkte legemidler. Summen er derfor høyere enn antall meldinger.*

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. Dette har i relativt stor grad sammenheng med et stort antall meldte generelle reaksjoner etter vaksinerings (39 % av tilfellene). For øvrig er reaksjoner som er lett gjenkjennelige hyppig rapportert. Dette omfatter alt fra lettere reaksjoner slik som hodepine, svimmelhet og kvalme, til alvorlige hendelser som hjerneblødning og magesår. Til tross for variasjoner i meldingsgrunnlaget, er de åtte organklassene der det rapporteres flest bivirkninger stabile.

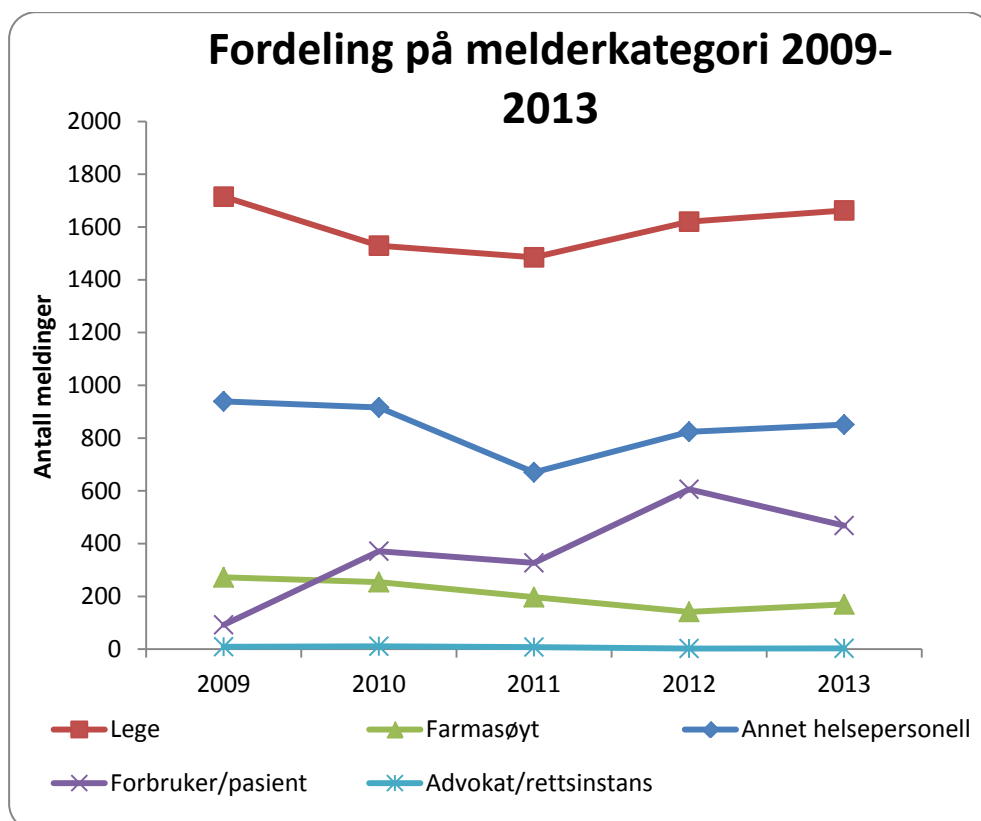
Tabell 4: Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer

Organsystem	2013		2012	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	1985	21	1934	23
Nevrologiske sykdommer	1308	14	1275	15
Mage-tarmsykdommer	799	8	740	9
Hud- og underhudssykdommer	773	8	681	8
Skader og forgiftninger	625	7	377	4
Psykiatriske lidelser	620	7	599	7
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	527	6	428	5
Sykdommer i luftveiene	400	4	343	4
Undersøkelser	319	3	309	4
Infeksjoner og parasittære sykdommer	284	3	277	3
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	252	3	46	1
Hjertesykdommer	199	2	186	2
Øyesykdommer	195	2	175	2
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	182	2	263	3
Karsykdommer	160	2	158	2
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	152	2	117	1
Forstyrrelser i immunsystemet	114	1	124	1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	113	1	131	2
Sykdommer i nyre og urinveier	100	1	80	1
Sykdommer i øre og labyrint	72	1	72	1
Godartede og ondartede svulster	68	1	65	1
Sykdommer i lever og galleveier	63	1	33	0
Kirurgiske og medisinske metoder	51	1	18	0
Sosiale forhold	35	0	21	0
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	19	0	39	0
Endokrine sykdommer	11	0	12	0
Sum	9415*		8503*	

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

Fordeling på melderkategori og helseregion

Antallet meldinger øker både fra leger og annet helsepersonell (hovedsakelig helsesøstre) slik som i fjor (Figur 3). Antallet meldinger fra farmasøyter har også hatt en økning etter en nedgang over flere år. Etter en markant økning i antallet pasientmeldinger (meldt via industri) i 2012, har antallet nå gått noe tilbake. Meldinger mottatt direkte fra pasienter øker derimot.



Figur 3: Fordeling på melderkategori

Andelen meldinger fra leger øker med 2 % fra 2012, og for farmasøyter øker andelen med 1 % (Tabell 5). Stabilitet i gruppen "annet helsepersonell", som blant annet inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre, er positiv fordi den tidligere toppen av rapportering i denne gruppen var knyttet til pandemivaksinen i 2009 og 2010. Vaksinemeldinger mottas i høy grad fra helsesøstre. Legemiddelprodusentene mottar et lavt, men rimelig stabilt antall meldinger fra advokater/forsikringsordninger. Når disse meldingene er bekreftet av helsepersonell, registreres de i den nasjonale bivirkningsdatabasen.

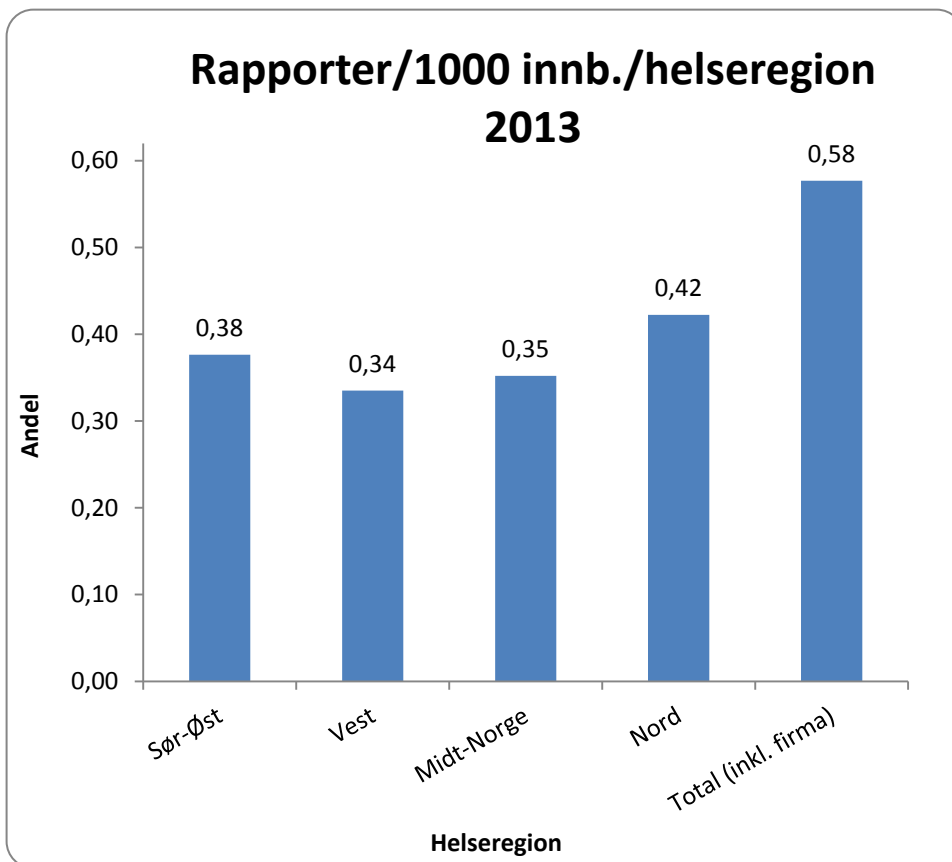
Legemiddelverket og bivirkningssentrene ønsker å fremme en økning i andelen meldinger fra helsepersonell, fordi disse meldingene ofte er de medisinsk mest komplette, og dermed viktige i arbeidet for tryggere legemiddelbruk. De siste årene har man sett en tendens til at andelen meldinger som er meldt fra helsepersonell via legemiddelindustrien øker betraktelig i forhold til noen år tilbake. Dette er en trend man ønsker å snu: Bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell er mulige for bivirkningssentrene å følge opp og gir dermed mer fullstendige meldinger.

Tabell 5: Fordeling på melderkategori (andel i %)

	Lege	Farmasøyt	Annet helsepersonell	Forbruker	Advokat
2013	52,7	5,4	27	14,8	0,1
2012	50,7	4,4	25,8	19,0	0,1

** 6,6 % av alle meldinger er mottatt direkte fra pasientene via elektronisk meldeordning, de resterende er mottatt via legemiddelprodusentene.*

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i Figur 4. Et velfungerende spontanrapporteringssystem bør ha en meldefrekvens på minst 0,3 – 0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år, og det er gledelig å se at alle helseregionene i 2013 ligger innenfor dette området. Med unntak av helseregion Sør-Øst, er det imidlertid en nedgang for alle helseregioner sammenlignet med året før, en utvikling det er ønskelig å snu. Landsgjennomsnittet (som inkluderer meldinger fra legemiddelprodusentene) var i 2013 0,58 per 1000 innbyggere mot 0,55 året før. Dette vitner om et spontanrapporteringssystem som fungerer godt, men som stadig krever innsats for å holde meldefrekvensen høy og stabil 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 [1]. Erfaring tilsier at kontinuerlig fokus på bivirkninger og bivirkningsrapportering blant helsepersonell, både lokalt og nasjonalt, er nødvendig for å opprettholde en høy meldefrekvens.



Figur 4: Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene.

Vaksinebivirkninger

Meldte bivirkninger av vaksine mot humant papillomavirus

Vaksine mot humant papillomavirus, HPV, ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter på 7. klassetrinn fra og med skoleåret 2009/2010. Vaksinen beskytter mot HPV-infeksjon som er en forutsetning for utvikling av livmorhalskreft. I Norge benyttes HPV-vaksinen Gardasil, som gis i tre doser.

I 2013 ble det mottatt 58 meldinger om mistenkte bivirkninger av Gardasil. De vanligste bivirkningene var kortvarig ubehag i forbindelse med vaksinasjonen. Det er meldt om hevelse og ømhet i armen der vaksinen er satt, feber, hodepine, kvalme, oppkast, diaré og magesmerter. Det var i 2013 bare én melding om mistenkt bivirkning etter HPV-vaksine som ble klassifisert som alvorlig. Denne meldingen gjaldt et tilfelle av postviralt utmattelsessyndrom.

Etter innføringen av vaksine mot HPV i barnevaksinasjonsprogrammet høsten 2009 er det i følge tall fra det nasjonale vaksinasjonsregisteret, SYSVAK, gitt i overkant av 322 000 doser vaksiner til mer enn 120 000 jenter. I samme periode er det meldt inn totalt 469 mistenkte bivirkninger i forbindelse med HPV-vaksinasjon. Flertallet (95 %) av de mistenkte bivirkningene betegnes som lite alvorlige.

De meldte bivirkningene er som forventet, og gir ingen grunn til å endre på gjeldende anbefalinger om bruk av vaksinen [3].

Meldte tilfeller av lymfadenitt etter vaksinasjon mot tuberkulose (BCG-vaksine)

I barnevaksinasjonsprogrammet tilbys BCG-vaksine til barn med mor eller far fra land med høy forekomst av tuberkulose. Vaksinen til disse barna er anbefalt gitt i nyfødtp perioden. I 2013 er om lag 11 000 barn under 10 år registrert i SYSVAK (det nasjonale vaksinasjonsregisteret) med en dose BCG-vaksine. Dette er en levende, svekket vaksine som skal settes i huden og som beskytter mot systemisk tuberkulose. BCG-vaksinen som brukes i Norge har vært brukt siden 1931.

Lymfeknutebetennelse (lymfadenitt) er en kjent komplikasjon etter BCG-vaksinasjon. I preparatomtalen angis det at hovne lymfeknuter opptrer hos mindre enn én av hundre vaksinerte, mens lymfeknutebetennelse med pussdannelse (suppurativ lymfadenitt) opptrer hos mindre enn én av tusen vaksinerte. De siste årene har enkelte land sett en økning i antall meldte tilfeller av lymfadenitt etter BCG-vaksinasjon. Derfor har internasjonale helse- og legemiddelmyndigheter hatt fokus på disse meldingene.

I Norge har det de siste ti år blitt meldt inn mellom 29 og 58 mistenkte bivirkninger etter BCG-vaksinasjon årlig. Når det gjelder lymfadenitt ble det meldt inn to tilfeller i 2010 og fire i 2011. I 2012 gikk Folkehelseinstituttet aktivt ut og ba sykehusene om mer fullstendig rapportering av BCG-komplikasjoner i Norge. Etter denne henvendelsen økte tallet til 13 meldte lymfadenitter det året [4]. I 2013 ble det imidlertid ikke meldt inn et eneste tilfelle av lymfadenitt. Den norske erfaringen tilsier at lymfadenitt etter BCG-vaksinasjon er sjelden og forekomsten overstiger ikke det som allerede er kjent. Internasjonale helsemyndigheter er i ferd med å fullføre en gjennomgang av sikkerhet av BCG-vaksine og norske myndigheter følger dette arbeidet tett.

Meldte tilfeller av narkolepsi etter vaksine mot pandemisk influensa (Pandemrix)

I løpet av influensapandemien 2009/2010 fikk omlag 30 millioner personer i Europa vaksinen Pandemrix. Denne vaksinen beskytter mot pandemisk influensa A (H1N1-virus). Mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon med Pandemrix ble nøye fulgt opp, både nasjonalt og internasjonalt. I etterkant av pandemien observerte klinikere i Finland og Sverige uvanlig mange tilfeller av den sjeldne søvnsykdommen narkolepsi hos vaksinerte barn i alderen 4-19 år. På grunn av dette sikkerhetssignalet ble mange studier igangsatt for å undersøke om det var en årsakssammenheng mellom Pandemrix og utvikling av narkolepsi. Etter omfattende undersøkelser bekreftet Det europeiske legemiddelkontoret denne sammenhengen hos barn og ungdom. Sommeren 2011 ble det konkludert med at Pandemrix ikke bør gis til barn og ungdom under 20 år, bortsett fra hvis trivalent sesonginfluensavaksine ikke er tilgjengelig og hvis immunisering mot A (H1N1) er vurdert å være nødvendig [5].

Sammenheng mellom Pandemrix og utvikling av narkolepsi hos barn og unge ble først sett i studier fra Finland og Sverige, senere også i England, Irland, Frankrike og Norge. I juni 2013 hadde mer enn 900 tilfeller av narkolepsi etter Pandemrix blitt rapportert inn til den europeiske bivirkningsdatabasen (EudraVigilance) [6]. Nyere norske tall viser laboratoriebekreftet narkolepsi hos 70 norske barn og ungdommer etter vaksinasjon med Pandemrix. I samme periode har man bekreftet diagnosen hos 10 uvaksinerte barn og ungdommer [7]. Vaksinasjonsdekningen i denne aldersgruppen var omlag 50 %. Enkelte land har også gjort studier hvor de har funnet en noe økt risiko for narkolepsi hos voksne etter Pandemrix-vaksinasjon. Epidemiologiske studier for å bedre forståelsen av denne uventede bivirkningen pågår i flere land, blant annet i Norge. Laboratoriestudier for å avdekke underliggende biologiske mekanismer pågår også [8].

Legemidler mot diabetes

Det ble i 2013 mottatt totalt 34 meldinger om mistenkte bivirkninger av antidiabetika, hvorav 31 var alvorlige. Hovedvekten av disse meldingene, totalt 17 meldinger, beskriver pasienter av begge kjønn, fra 48 til 91 år, som fikk alvorlig melkesyreforgiftning ved bruk av metformin. Fire av pasientene døde. Legemiddelverket har tidligere oppfordret leger til å være oppmerksomme på faren for melkesyreforgiftning, som er en svært alvorlig bivirkning ved bruk av metformin.

Melkesyreforgiftning kan forebygges ved å ta hensyn til risikofaktorene. Leger bør jevnlig vurdere om det er tilkommet nye risikofaktorer hos pasienten, og gjøre pasienten oppmerksom på risikoen for og symptomene på melkesyreforgiftning [9].

De resterende meldingene dreier seg om mistenkte bivirkninger av nyere antidiabetika, eller glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-basert diabetesterapi, som omfatter (GLP-1) analoger (exenatid og liraglutid) og dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin og linagliptin). De nyere legemidlene mot diabetes var under særlig overvåking i 2013 hovedsakelig for å få bedre informasjon om uventede kliniske effekter, særlig hos pasienter over 75 år, og om hjerte- og karbivirkninger.

Nyere legemidler mot diabetes og risiko for bukspyttkjertelbetennelse

Det har lenge vært fokus på bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt) som en mulig bivirkning av glukagonlignende GLP-1-analoger som exenatid (Byetta) og liraglutid (Victoza). To meldinger beskriver bukspyttkjertelbetennelse forbundet med bruk av liraglutid, mens én melding beskriver det samme ved bruk av dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmeren sitagliptin (Januvia). I to av meldingene er behandlingstiden oppgitt: En mann fikk bukspyttkjertelbetennelse etter én måneds bruk av liraglutid, mens en annen mann utviklet slik betennelse først etter om lag fire års bruk av sitagliptin. Noen av pasientene brukte også andre legemidler som har vært forbundet med bukspyttkjertelbetennelse.

I juli 2013 sluttførte Det europeiske legemiddelkontorets vitenskapelige komité (CHMP) en gjennomgang av tilgjengelige data om GLP-1-basert diabetesterapi. Det ble konkludert med at risikoen for bivirkninger fra bukspyttkjertelen er uendret i forhold til det som tidligere er kjent. Granskningen ble igangsatt i etterkant av en studie hvor resultatene tydet på at GLP-1-basert diabetesterapi kunne gi økt risiko for bukspyttkjertelbetennelse og alvorlige celleforandringer, men CHMP peker på at denne studien har en rekke metodologiske svakheter. Preparatomtalene til alle GLP-1-analogene inneholder allerede informasjon om risikoen for bukspyttkjertelbetennelse.

Legemiddelmyndighetene fortsetter å overvåke disse legemidlene. Samtidig er det igangsatt flere store studier som skal undersøke risikoprofilen generelt for GLP-1-basert diabetesterapi, og mer spesifikt deres risikoprofil i forhold til bukspyttkjertelen [10, 11].

Insulinpenn med produksjonsfeil

Insulinpennen Novomix 30 FlexPen ble tilbakekalt høsten 2013 på grunn av produksjonsfeil. Man oppdaget at insulinmengden i noen pennene kunne være høyere eller lavere enn det den skulle være. Dette kunne medføre for høyt eller for lavt blodsukker hos pasienter som brukte disse pennene. Produksjonsfeilen dreide seg kun om to bestemte produksjonsbatcher, og pasienter som hadde pennene merket med nummeret til en av disse batchene ble bedt om å gå på apoteket og få en ny pakning.

I etterkant av tilbakekallingen ble det mottatt en bivirkningsmelding om en pasient med diabetes som hadde store blodsukkersvingninger. Det ble avdekket at batchnummeret på pasientens insulinpenn tilhørte en av batchene med produksjonsfeil. Pasientens blodsukkerverdier ble normale etter bytte til en ny insulinpenn [12].

Blodfortynnende legemidler – nye og gamle

I 2013 ble det sendt inn til sammen 174 bivirkningsmeldinger hvor de nye orale blodfortynnende legemidlene (NOAK) var mistenkt årsak (Tabell 6). Av de 116 meldingene (67 %) som ble klassifisert som alvorlige var 19 dødelige. Dette er en stor økning i antall meldinger fra 2012 da det ble mottatt 32 meldinger totalt, og gjenspeiler at de nye midlene i løpet av året er blitt forskrevet i økende grad.

Tabell 6: Bivirkningsmeldinger og forbrukstall for orale blodfortynnende legemidler i 2013

	Totalt antall meldinger	Dødelige	Brukere
Rivaroxaban	107	9	13 424
Dabigatran	63	9	13 878
Apiksaban	4	1	2 260
Warfarin	47	21	87 979
Sum	221	40	117 541*

**Enkelte pasienter har byttet blodfortynnende behandling i løpet av 2013 (9242 pasienter), så det totale antallet viser ikke antall unike individer.*

Det har vært et stort fokus på NOAK i 2013 og helsepersonell har vært spesielt oppfordret til å melde bivirkninger. Legemiddelverket og RELIS har i den forbindelse utviklet et eget skjema for å innhente tilleggsinformasjon om bivirkninger av blodfortynnende legemidler [13]. Hensikten er å få bedre kunnskap om årsaker til at bivirkninger oppstår ved bruk av disse legemidlene. Helsedirektoratet og Legemiddelverket publiserte i slutten av 2013 en veileder til helsepersonell som gir informasjon og praktiske råd ved forskrivning av blodfortynnende midler [14].

De innsendte meldingene viser stor spredning i både alvorlighetsgrad og typer av reaksjoner. Et stort antall meldinger om ulike bivirkninger viser én av gevinstene ved spontanrapportering den første tiden etter at markedsføringstillatelse er gitt. Det observeres bivirkninger i klinisk praksis som ikke ble sett i studiene som ble gjennomført før markedsføring. Disse meldingene tilfører derfor viktig informasjon som kan bli inkludert i preparatomtalen.

Mange av meldingene omhandler blødningsbivirkninger i ulike organer, inklusive hjerneblødninger og blødninger i mage-tarmsystemet. I tillegg er det meldt om blødninger i muskler og ledd uten forutgående skade. Dette er en type blødninger som tidligere sjelden har vært meldt ved bruk av blodfortynnende. Blødningsbivirkninger kan skyldes for høy dose og i flere tilfeller kan de nye midlene ha vært dosert for høyt i forhold til pasientens nyrefunksjon. Samtidig bruk av andre legemidler som kan gi blødningsbivirkninger eller andre former for interaksjoner er andre risikofaktorer.

En melding beskriver en kvinne i begynnelsen av 80-årene behandlet med rivaroksaban for atrieflimmer (20 mg daglig). Kvinnen fikk hjerneblødning og døde én og en halv måned etter at behandlingen startet. Kvinnen hadde redusert nyrefunksjon og lav kroppsvekt, som sammen med pasientens høye alder, kan bidra til økt konsentrasjon av rivaroksaban i blodet. Denne pasienten tilhører en gruppe som kan ha økt risiko for bivirkninger. Hos slike pasienter kan warfarinbehandling være lettere å styre på bakgrunn av jevnlig INR-målinger. En annen melding beskriver en pasient i midten av 60-årene som fikk påvist atrieflimmer i forbindelse med et sykehusopphold. Pasienten ble behandlet med dabigatran (150 mg to ganger daglig) og hadde nylig hatt akutt nyresvikt. Det oppsto en mage-tarmblødning og pasienten døde. Dabigatran ble brukt sammen med en rekke legemidler, og man mistenker at dabigatran kan ha bidratt til blødningen. Det er en overvekt av dødelige mage-tarmblødninger i meldingene for dabigatran. Også i de kliniske studiene som ligger til grunn for godkjenningen var det flere slike blødninger med dabigatran enn warfarin.

Det er også meldt om flere tilfeller av blodpropper og infarkter som kan skyldes terapivikt, for eksempel på grunn av dårlig etterlevelse av forskrevet behandling.

Siden de nye midlene ikke skal følges opp rutinemessig med blodprøver slik som warfarin, kan det være vanskelig å avdekke om pasientene får for sterk eller for svak blodfortynnende effekt. Meldingene har vist at det også for NOAK er viktig at valg av preparat og dosering gjøres på individuelt grunnlag ut fra de kriterier som er gitt i veilederen og produktinformasjonen, samt at pasienter som får slik behandling behøver oppfølging.

Til sammenlikning ble det innsendt 47 meldinger på warfarin (Marevan, Warfarin Orion), noe som er mindre enn halvparten av antallet meldinger i 2012. Det kan ha sammenheng med stor oppmerksomhet rundt de nye midlene og at det nå er noe færre pasienter som behandles med warfarin. I 2013 brukte nær 88 000 pasienter warfarin, til sammenligning med rett over 94 500 pasienter i 2012.

Diklofenak

Sommeren 2013 konkluderte en europeisk gjennomgang med at det betennelsesdempende midlet (NSAIDet) diklofenak, gitt som tabletter, kapsler eller injeksjonspreparater, øker risikoen for hjerte- og karsykdom – på lignende nivå som koksiber [15-17]. Nyttens av diklofenak er fortsatt vurdert å være større enn risikoen, men for å redusere risikoen ble produktinformasjonen oppdatert med anbefalinger om at pasienter med kjent hjerte- og karsykdom ikke skal bruke diklofenak. Pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdom skal kun bruke diklofenak etter en grundig vurdering. Oppfordringen om at pasienten skal benytte laveste effektive dose i kortest mulig tid, ble gjentatt. Da diklofenak også selges uten resept, ble pakningsstørrelsen og bruksområdet til reseptfri diklofenak også innskrenket som en følge av dette. For reseptfri diklofenak er nå bruksområdet korttidsbehandling av milde til moderate smerter som hodepine, tannpine, menstruasjonssmerter; muskel- og leddsmerter [18].

Det ble meldt fire tilfeller av hjerte- og karrelaterte bivirkninger av oral diklofenak i Norge i 2013, inkludert ett hjerteinfarkt og et infarkt i lillehjernen. I tillegg var det ett, lite alvorlig tilfelle av hjertebank etter bruk av diklofenak gel på huden. Legemidlet er i omfattende bruk, over 8 % av befolkningen fikk minst en resept på diklofenak 2013.

Feilmedisinering som årsak til bivirkninger

Sommeren 2012 ble den europeiske bivirkningsdefinisjonen utvidet til også å omfatte bivirkninger etter feilmedisinering og andre situasjoner som kan oppstå ved behandling med legemidler (misbruk, overdose, feilbruk, bruk utenfor godkjent bruksområde og yrkeseksponering). Denne endringen ble innarbeidet i norske forskrifter på slutten av 2013, men har vært praktisert i håndteringen av bivirkningsmeldinger i Norge over lengre tid.

I 2013 var det flere meldinger som kan klassifiseres som feilmedisinering, og følgende situasjoner vurderes som sikkerhetsmessig særlig problematiske fordi det dreier seg om legemidler som har svært utstrakt bruk og/eller høy risiko for alvorlige bivirkninger ved feilaktig bruk.

Digitalispreparater – manglende kunnskaper om riktig bruk?

Det har i løpet av de siste par årene vært en terapiendring for digitalisbehandling i Norge fordi digitoksin ikke lenger finnes tilgjengelig. Pasienter som trenger slik behandling nå må behandles med digoksin. Denne endringen gjenspeiles også i bivirkningsmeldingene. Tradisjonelt har det vært meldt svært få bivirkninger av digitalispreparater, men i 2012 så man en kraftig økning i antall meldinger for både digitoksin og digoksin. Bivirkningene oppsto gjerne i tidsmessig relasjon til bytte fra digitoksin til digoksin, og det var særlig mange forgiftninger eller overdoseringer.

Også i 2013 er det et høyere antall meldinger enn årene frem til 2012, men sammensetningen av meldingene er noe endret i forhold til året før. Det mottas stadig noen få meldinger vedrørende digitoksin. Det ble mottatt én dødelig melding for digitoksin og én dødelig hendelse der det ble målt forhøyet serumkonsentrasjon av både digitoksin og digoksin. For digoksin var det nesten like mange meldinger som året før: 14 (hvorav tre dødelige) i 2013 mot 17 (hvorav to dødelige) i 2012. I mange av disse hendelsene har pasientene fått forgiftningssymptomer og doseringen var i flere tilfeller høyere enn anbefalt.

I tillegg har det vært flere tilfeller av ulike former for feilmedisinering. Det er både meldt om regnefeil med hensyn til dose og antall tabletter (styrkeangivelse) og forvekslinger på grunn av navnelikhet. Digitoksin er forvekslet med digoksin, og Lanoxin (digoksin) er forvekslet med Levaxin (levotyrosin). Det er grunn til å tro at flere slike hendelser kan være meldt til Kunnskapscenterets meldeordning for uønskede pasienthendelser i spesialisthelsetjenesten (www.melde.no) uten at disse også er meldt inn som mistenkte legemiddelbivirkninger.

Meldingene kan tyde på at det fremdeles mangler kunnskap i det norske helsevesenet om riktig bruk av digoksin, både med hensyn til dosering ved oppstart, behov for å monitorere behandlingen og eventuelt senere justering av dosen i forhold til pasientens nyrefunksjon.

Det er satt i gang et samarbeidsprosjekt mellom Giftinformasjonen, RELIS Sør-Øst, Avdeling for farmakologi ved Oslo universitetssykehus og Legemiddelverket der man skal se nærmere på alle innrapporterte hendelser og tilgjengelige laboratorieanalyser av digitalispreparater i forbindelse med terapiendringen. Hensikten med prosjektet er å beskrive trender i forgiftninger og overdoseringer samt andre bivirkninger for å trekke lærdom og bedre kunne gjennomføre liknende terapiendringer i fremtiden.

Forveksling mellom legemiddelformer

I 2013 ble det meldt om én hendelse der det fremgår tydelig at pasienten fikk forskrevet feil legemiddelform av metoprolol. Pasienten fikk vanlige tabletter i stedet for depottabletter, noe som medførte feildosering og overdoseringssymptomer. Pasienten ble innlagt på sykehus etter flere tilfeller av svimmelhet, falltendens og besvimelse. Han sa selv at han i en tid hadde følt seg uvel, svimmel og ustø etter inntak av morgenmedisinene. Behandlingen med metoprolol ble avsluttet og pasienten ble utskrevet i fin form etter noen dager.

Helt siden Metoprolol Sandoz depottabletter ble generisk byttbare med Selo-Zok depottabletter (metoprolol) i 2008 har det vært problemer med feilforskrivninger og feilutlevering av vanlige tabletter med metoprolol i stedet for depottabletter. Dette har forekommet både ved forskrivning på resept og når pasienter har vært innlagt på sykehus. Produsenten har flere ganger blitt oppfordret til å endre navnet for å hindre forveksling med metoprolol vanlige tabletter (Metoprolol Mylan). Nytt

fokus på problemet i 2013 har ført til at det er gjort tiltak som tydeligere beskrivelse av produktene i Felleskatalogen og varsling i e-resept for å forhindre feilforskrivning [19-21].

Den samme problemstillingen er sett med oksykodon, der det er fare for forveksling mellom Oxycodon Orifarm langtidsvirkende depottabletter og Oxycodone Actavis hurtigvirkende kapsler. Hurtigvirkende oksykodon brukes ofte ved smerter hos pasienter som allerede får langtidsvirkende oksykodon morgen og kveld. Forveksling mellom disse kan føre til ubalanse i smertelindringen til pasienten og i verste fall overdosering og pusteproblemer. Legemiddelverket har også her oppfordret produsenten til å endre navnet på preparatet for å hindre forveksling. Det er sendt ut informasjon om dette til apotek og leger, hvor man blant annet anbefaler tilleggsmerking av pakningene [22].

Metotreksat – feil doseringsintervall ved oral behandling

I 2013 mottok RELIS to meldinger der pasientene fikk symptomer på overdosering av metotreksat etter at de i en periode hadde fått den ukentlige metotreksatdosen hver dag. Begge hendelsene fant sted i forbindelse med at pasientene var innlagt på sykehus.

Også dette er en kjent sikkerhetsproblematikk og dødelig forgiftning i forbindelse med utilsiktet daglig dosering i stedet for ukentlig dosering er tidligere meldt, spesielt hos eldre pasienter.

Det er i Norge advart mot denne feildoseringen flere ganger via ulike medier, senest av RELIS i september 2013 [23].

Det kan ikke utelukkes at hendelser der pasientene har fått symptomer på enten over- eller underdosering av metoprolol eller metotreksat skyldes feil valg av dosering eller legemiddelform selv om dette ikke er spesifisert i meldingene. Melder (eller forskrivende lege) er ikke nødvendigvis klar over at det er forskrevet feil preparat eller doseringsintervall og denne problematikken er antagelig underrapportert. Slike hendelser kan også være rapportert i helseforetakenes avvikssystemer uten at de samtidig er meldt som bivirkninger.

Legemiddelmisbruk og avhengighet

Problemer med misbruk, avhengighet og reaksjoner når behandling avsluttes er viktig informasjon som legemiddelmyndighetene ønsker tilbakemeldinger om fra helsepersonell. Dersom helsepersonell observerer slike problemer med legemidler i sin praksis, oppfordres de derfor til å melde dette som bivirkninger.

Bivirkningsnemnda anbefaler at buprenorfin monopreparater fjernes fra markedet

I årsrapporten for 2012 ble 18 meldinger knyttet til buprenorfin, hvorav 16 omhandlet misbruk enten ved injisering eller sniffing av buprenorfinmidlet Subutex. I løpet av 2013 er det mottatt åtte meldinger om misbruk og/eller avhengighet der buprenorfin er mistenkt årsak alene eller sammen med andre legemidler. Bivirkningsnemnda har diskutert problematikken rundt misbruk av buprenorfin i to møter i 2013 [24, 25]. I sin vurdering av saken var Bivirkningsnemnda opptatt av at buprenorfin gitt i kombinasjon med nalokson gir mindre risiko for misbruk og bør derfor foretrekkes fremfor buprenorfin alene i legemiddellassisert rehabilitering (LAR). Samtidig mente Nemnda at enkelte pasientgrupper, som for eksempel gravide, fortsatt bør ha tilgang til behandling med

buprenorfin. Etter Bivirkningsnemndas syn vil ordningen for spesielt godkjenningsfritak gjøre slik behandling tilgjengelig og Nemnda anbefalte derfor at Legemiddelverket skulle fjerne godkjenningen av buprenorfin monopreparater i Norge. Det er foreløpig ikke avgjort om Legemiddelverket vil følge Bivirkningsnemndas råd. I første omgang har Legemiddelverket bedt Helsedirektoratet om å se nærmere på om det kan gjøres andre tiltak for å redusere risikoen for misbruk og lekkasje av buprenorfin til det illegale markedet.

Bivirkningsnemnda anbefaler at pregabalin plasseres i reseptgruppe B

Pregabalin (Lyrica) brukes i behandling av nevropatisk smerte, epilepsi og generalisert angst. Legemidlet har vært fulgt tett de siste årene fordi både bivirkningsmeldinger og forskning tyder på at det har potensiale for avhengighet og misbruk. Risikoen er omtalt i preparatomtale og pakningsvedlegg. Bivirkningsnemnda anbefalte i desember 2013 å flytte preparater som inneholder pregabalin fra reseptgruppe C til reseptgruppe B [26]. Legemiddelverket vil vurdere endring av reseptgruppe basert på Bivirkningsnemndas råd.

Feilbruk av legemidler med povidon

Povidon (polyvinylpyrrolidon) er et hjelpestoff som er vanlig i orale legemidler. I 2013 beskriver flere bivirkningsmeldinger pasienter som alle har påvist avleiringer av det som trolig er povidon i indre organer. Det mistenkes at årsaken er injeksjon av preparater som er beregnet for oralt inntak i forbindelse med misbruk av opiater og benzodiazepiner. Hvis orale legemidler som inneholder povidon injiseres rett i blodåren, kan povidon hope seg opp i kroppen og gi alvorlige, livstruende skader i skjelettet, beinmargen, nyrene, tarmen, leveren og hjertet. Det er ingen risiko for dette når legemidler med povidon brukes korrekt og inntas oralt.

Metadon Martindale mikstur inneholder store mengder povidon. I april 2014 fikk dette legemidlet omsetningsforbud for å hindre ytterligere skader på grunn av feilbruk. Dette skjedde med bakgrunn i bivirkningsmeldingene som er rapportert til Legemiddelverket, og kunnskapen om at det også finnes flere tilfeller som foreløpig ikke er meldt. Tre pasienter er døde og 13 alvorlige syke på grunn av opphopning av povidon. Bivirkningsmeldingene bidro til at helsemyndighetene ble oppmerksomme på denne feilbruken og at tiltak ble iverksatt for å ivareta pasientsikkerheten [27].

Interaksjoner

Et legemiddel kan forandre effekten til et annet legemiddel ved å påvirke dets farmakokinetikk eller ved å påvirke dets farmakodynamikk. Farmakokinetiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel forandrer opptaket, proteinbindingen, fordelingen, omsetningen eller utskillelsen til et annet legemiddel slik at konsentrasjonen i kroppen endres. Farmakodynamiske interaksjoner oppstår ved at et legemiddel direkte eller indirekte påvirker effekten av et annet legemiddel på virkestedet, uten at legemidlets konsentrasjon forandres [28]. I 2013 ble det meldt til sammen 37 tilfeller hvor pasientens symptomer var mistenkt å kunne skyldes en interaksjon mellom flere legemidler. Hoveddelen av disse var mistenkte farmakodynamiske interaksjoner, for eksempel at pasienter som fikk blødninger var behandlet med flere blodfortynnende legemidler. Blant de øvrige interaksjonene var det enkelte kjente og dermed forventede farmakokinetiske interaksjoner som var oversett og dermed ikke tatt hensyn til ved beregning av dose. Det var også tidligere ukjente interaksjoner hvor

det ikke foreligger noen kjent mekanisme. Blant de kjente interaksjonene som har gitt alvorlige bivirkninger kan nevnes redusert antall blodceller (pancytopeni) ved samtidig bruk av allopurinol og azatioprin, muskelsmerter ved samtidig bruk av simvastatin og erytromycin og nyretoksisitet ved samtidig bruk av ciklosporin og klaritromycin. Av mistenkte interaksjoner uten kjent mekanisme kan nevnes økt serumkonsentrasjon av takrolimus etter oppstart med kabergolin, og forlenget og forsterket effekt av kodein og paracetamol etter oppstart av rivaroksaban. Det er også meldt mistanke om INR-stigning etter oppstart av et kosttilskudd hos en pasient behandlet med warfarin. Selv om naturpreparatet inneholdt substanser som også tidligere er mistenkt å kunne påvirke INR, er mekanismen ukjent.

Kosttilskudd og plantebaserte legemidler

Det ble i 2013 mottatt én bivirkningsmelding der et godkjent plantebasert legemiddel er mistenkt årsak. Meldingen ble sendt inn av en farmasøyt og gjaldt en pasient som fikk hodepine, muskelsmerter og frysninger etter kort tids bruk av Valerina Forte (valerianarot). Plagene forsvant igjen etter at behandlingen ble avsluttet og meldingen er ikke klassifisert som alvorlig.

I tillegg ble det mottatt 16 meldinger om bivirkninger av ulike kosttilskudd og andre produkter som ikke er klassifisert som legemidler, men som næringsmidler. Dette er produkter som kan selges gjennom mange kanaler, også på internett. Antallet meldinger er omtrent på samme nivå som i 2012, men det er en nedgang i forhold til tidligere år.

Halvparten av meldingene ble klassifisert som alvorlige. Blant de mer alvorlige reaksjonene var hjerneinfarkt, akutt nyresvikt, akutt bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt), betennelsesreaksjoner, leverbivirkninger og psykiske reaksjoner. Andre, potensielt alvorlige reaksjoner var for høyt kaliumnivå i blodet (hyperkalemi) og hevelse (ødem) i munn og svelg. Utover denne siste reaksjonen, ble det ikke meldt noen hendelser der pasienten fikk overfølsomhetsreaksjoner/allergi i 2013, mens slike reaksjoner var blant de mer vanlige som ble meldt inn i 2012.

Mattilsynet forvalter området for kosttilskudd, men har ingen egen meldeordning for bivirkninger. De får derfor informasjon om bivirkningsmeldinger fra Legemiddelverket. Bivirkningsmeldinger fra helsepersonell knyttet til kosttilskudd og plantebaserte legemidler håndteres som øvrige bivirkningsmeldinger. Den nettbaserte meldeordningen for pasienter kan ikke brukes til å melde bivirkninger av kosttilskudd.

Legemidler uten markedsføringstillatelse som omsettes ulovlig

Det ble i 2013 rapportert inn to bivirkningshendelser etter bruk av produkter som er klassifisert som legemidler, men som ikke har markedsføringstillatelse i Norge og derfor er ulovlige å selge. Slike produkter omsettes gjerne via internett og de har ikke gjennomgått den utprøving som kreves for å dokumentere effekt og sikkerhet av godkjente legemidler. Det er heller ingen kontroll av produktene med hensyn til innholdsstoffenes kvalitet og mengde, eventuelle forurensninger, tilsetning av ikke-

deklarererte stoffer eller forfalskninger. Legemiddelverket advarer mot å kjøpe legemidler på internett [29].

Melanotan

Den ene meldingen gjaldt et produkt som inneholdt stoffet melanotan (også omtalt som "barbie-dop"). Pasienten fikk hodepine og kvalme, og dette er reaksjoner som også er beskrevet fra andre brukere. Det er også tidligere år kommet bivirkningsmeldinger etter injeksjon av melanotan, blant annet meldinger om alvorlige infeksjoner i muskulatur [30]. Stoffet injiseres fordi det ødelegges i magesekken når det inntas gjennom munnen. Legemiddelverket advarer mot bruk av melanotan [31].

Catabolic

Den andre meldingen gjaldt en pasient som ble innlagt på sykehus med kraftig stigning av kreatinkinase og muskelnedbrytning (rabdomyolyse) etter bruk av et produkt ved navn Catabolic, samtidig som han startet med intensiv fysisk trening. Det har ikke vært mulig å finne opplysninger om innholdsstoffene i dette produktet, men et produkt fra samme firma med liknende navn inneholder i følge deklarasjonen 24 ulike substanser (vitaminer, mineraler, aminosyrer samt andre, mindre kjente substanser). Større mengder av disse stoffene enn det som tillates i kosttilskudd er antagelig årsaken til at produktet er klassifisert som legemiddel. Effekt og sikkerhet av denne stoffkombinasjonen er imidlertid ikke dokumentert.

Bivirkninger hos barn og unge

For aldersgruppen 0-19 år ble det mottatt 530 bivirkningsmeldinger i 2013. Av disse gjaldt 408 vaksinebivirkninger og de øvrige 122 var knyttet til andre legemidler og produkter. Dette er en nedgang i antall meldinger både for vaksiner og andre legemidler sammenlignet med de seneste årene. Vaksiner er omtalt i eget avsnitt ovenfor.

Bivirkninger av ADHD-midler

Metylfenidat (Ritalin, Concerta, Medikinet, Equasym depot og Methylphenidate Sandoz) og atomoksetin (Strattera) var mistenkt legemiddel i ti meldinger hos barn og unge i 2013. Dette er et lite antall meldinger med tanke på at rundt 18 500 barn og unge i alderen 0-19 år fikk forskrevet ADHD-midler i 2013.

Fullstendig bivirkningsmønster for denne legemiddelgruppen er fortsatt ukjent og tre av meldingene gjaldt mulige nye bivirkninger. Mareritt er ikke omtalt i preparatomtalen og ble hos en gutt knyttet til bruk av metylfenidat. Én pasient fikk påvist alvorlig utvidet hjertemuskel. Andre årsaker ble ikke funnet og hendelsen ble meldt etter mistanke om en mulig sammenheng med 2-3 års bruk av atomoksetin. I tillegg ble det meldt ett tilfelle av blodsukkersvingninger som begynte kort tid etter oppstart med metylfenidat hos en insulinbehandlet diabetiker. Pasienten fikk høyt blodsukker etter ni dager, etterfulgt av lavt blodsukker og nedsatt respons på føling. ADHD-midler med effekt på noradrenalin kan i teorien ha innvirkning på regulering av blodsukkernivået, men de meldte reaksjonene er ikke kjente bivirkninger av metylfenidat [32, 33].

Blant de øvrige meldingene knyttet til ADHD-midler var de fleste kjente hjertebivirkninger og sentralnervøse effekter. Det ble blant annet meldt brystmerter, økt hjerterefrekvens, aggresjon, forverring av ufrivillige bevegelser, hallusinasjoner, selvmordstanker og ett tilfelle av misbruk. Disse bivirkningene er kjente, men alvorlige, og forsiktighetsregler og tiltak for overvåking av pasientene er beskrevet i preparatomtalene for både metylfenidat og atomoksetin. Utover disse bivirkningene ble allergiske reaksjoner meldt i ett tilfelle hver for metylfenidat og atomoksetin.

Bivirkninger med begrenset dokumentasjon

Bivirkningsmeldinger kan bidra til økt kunnskap om bivirkninger som er ukjente eller der dokumentasjonen er ufullstendig. Blant meldingene om bivirkninger med begrenset dokumentasjon er én som omhandler et barn på 13 år. Barnet utviklet akutt betennelse i lever og bukspyttkjertel få dager etter oppstart med erytromycin mot en halsinfeksjon. Forhøyede leverenzymverdier og symptomer som ligner leverbetennelse er beskrevet i den norske preparatomtalen for erytromycin, men ikke akutt betennelse i lever eller bukspyttkjertel. Disse er imidlertid omtalt som kjente bivirkninger av erytromycin i en amerikansk kilde [34]. For det aktuelle barnet gikk begge reaksjonene tilbake etter at behandlingen med erytromycin ble avsluttet og årsakssammenhengen ble vurdert som sannsynlig.

Humant immunoglobulin (Kiovig) ble gitt til et barn på to år som behandling av Guillain-Barré syndrom. Omtrent 15 minutter etter start av infusjonen ble barnet akutt sløvt med nedsatt bevissthet, målt til seks på Glasgow coma scale. På denne skalaen er tre dyp bevisstløshet og 15 full våkenhet. Behandlingen ble stoppet og symptomene vedvarte i 7-15 minutter. Barnet kom seg helt igjen. Sløvhets, tap av bevissthet og koma er ikke omtalt i den norske preparatomtalen for Kiovig, men finnes beskrevet i annen medisinsk litteratur etter markedsføring. Sløvhets ble i en studie rapportert å forekomme under eller inntil 72 timer etter endt infusjon hos 4 av 63 pasienter behandlet med immunoglobulin [35]. På bakgrunn av god tidsmessig sammenheng mellom intravenøs infusjon av immunoglobulin og utvikling av pasientens sløvhets og reduserte bevissthet, vurderes årsakssammenhengen som sannsynlig.

I et annet tilfelle ble et barn trett og fikk feber, hodepine og kastet opp cirka 12 timer etter behandling med Kiovig. Dette er kjente og svært vanlige bivirkninger av produktet, men de forventes i forbindelse med eller kort tid etter infusjonen. En tilsvarende reaksjon og tidsforløp etter infusjon av immunoglobulin til barn beskrives også i et spørsmål til RELIS [36]. Disse bivirkningene er omtalt som hyppigere hos barn enn hos voksne [35].

Mistenkte fosterskader

To meldinger fra 2013 beskriver fosterbivirkninger som melder mistenker kan skyldes mors bruk av legemidler mot epilepsi (antiepileptika). Den ene meldingen beskriver et barn med forsinket språkutvikling, dårlig blikkontakt og økt distraherbarhet. Genetisk undersøkelse viste mutasjon i arvematerialet hos barnet. Moren hadde brukt lamotrigin (Lamictal) grunnet epilepsi under svangerskapet. Det er økende mengde data som tyder på at barn som har vært eksponert for antiepileptika under svangerskapet kan få endret kognitiv og nevrologisk utvikling. Valproat er det antiepileptikumet som er hyppigst forbundet med dette, mens lamotrigin er lite omtalt i denne sammenheng. Epilepsianfall hos mor under graviditet kan medføre hypoksi (oksygenmangel) hos fosteret på grunn av redusert blodgjennomstrømning til morkaken eller pustevansker etter anfall.

Det er ikke kjent om moren i dette tilfellet hadde epileptiske anfall i svangerskapet, og årsakssammenhengen mellom lamotrigin og utviklingsforstyrrelser ble vurdert som mulig.

Den andre meldingen beskriver redusert fostervekst og lav fødselsvekt hos et nyfødt barn etter mors bruk av Keppra (levetiracetam). Keisersnitt ble utført i graviditetsuke 29+6 på grunn av påvist vekstavvik, og fødselsvekt var da 900 g. Det er så langt lite kunnskap om hvorvidt levetiracetam eller andre antiepileptika kan gi veksthemming, for tidlig fødsel og/eller lav fødselsvekt fordi tilgjengelige studier i stor grad fokuserer på risiko for medfødte misdannelser av antiepileptika.

Det er meldt et tilfelle med medfødte misdannelser i bløtdelsvev og unormal ryggvirvel hos et nyfødt barn. Moren hadde brukt tramadol frem til graviditetsuke 11, det vil si gjennom store deler av organogenesen. Det er kjent at tramadol går over i morkaken, men erfaring ved bruk i tidlig svangerskap er for begrenset til at risiko kan bestemmes.

Kvinner i fertil alder utelukkes som oftest fra kliniske utprøvinger av legemidler, og sikkerhetsinformasjon om legemiddelbruk under svangerskap mangler derfor i de aller fleste tilfeller. Det er derfor viktig at alle fosterskader som kan tenkes å ha sammenheng med bruk av et legemiddel meldes som bivirkning. Bivirkningsmeldinger fra vanlig klinisk praksis er viktige i arbeidet med å fange opp bivirkningssignaler, identifisere mulige risikofaktorer og oppdatere produktinformasjonen.

Prevensjonsmidler

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler

Det har lenge vært kjent at alle p-piller av kombinasjonstypen (østrogen og progestogen) gir en liten økning i risiko for blodpropp. Risikoen er lav, men nyere forskning viser at risikoen er noe høyere og mer nyansert enn tidligere antatt. Ifølge en europeisk gjennomgang som ble avsluttet høsten 2013 [37], er risikoen lavest for kombinasjons-p-piller som inneholder levonorgestrel eller noretisteron (Tabell 7). For andre kombinasjons-p-piller, p-plaster og p-ring er risikoen høyere. Preparatometalene for alle p-piller endres nå slik at risikoen for blodpropp kommer tydeligere frem. Det anbefales også at alle førstegangsbrukere begynner med p-piller som har lavest blodpropprisiko, noe som er i tråd med Legemiddelverkets tidligere anbefalinger. Det er også utarbeidet en sjekklister for forskrivere og et informasjonsark til brukere av kombinerte prevensjonsmidler [38].

Tabell 7: Risiko for venøs blodpropp ved bruk av p-piller av kombinasjonstypen

Type hormonell prevensjon	Salgsnavn i Norge	Forekomst av blodpropp (per 10 000 kvinneår)
Kvinne som ikke bruker prevensjon eller som kun bruker progestogen	-	2
Levonorgestrel + østrogen Noretisteron + østrogen	Loette, Microgynon, Oralcon Synfase	5-7
Desogestrel + østrogen Drospirenon + østrogen	Marvelon, Mercilon Yasmin, Yasminelle, Yaz, Rubira, Finminette	9-12
Etonogestrel + østrogen Norelgestromin + østrogen	NuvaRing Evra	6-12
Dienogest + østrogen Nomegestrol + østrogen	Qlaira Zoely	Ukjent, må bekreftes

I 2013 ble det meldt syv tilfeller av blodpropp ved bruk av kombinasjons-p-piller i Norge, utfallet av én av disse er ikke kjent, mens de øvrige var i bedring eller bra igjen på meldingstidspunktet.

Varierende effekt av nødprevensjon

Norlevo inneholder virkestoffet levonorgestrel, og er godkjent til bruk som nødprevensjon etter ubeskyttet samleie. I løpet av 2013 kom det frem opplysninger som tydet på at Norlevos effekt var redusert hos kvinner som veide over 75 kg, og at det hadde liten eller ingen effekt når kvinnen veide over 80 kg. De nye opplysningene ble tatt inn i preparatomtale og pakningsvedlegg for Norlevo, og det ble satt i gang andre strakstiltak som klistremerker på pakningene, utdeling av informasjonskort og merking av hyllene.

Det ble i 2013 mottatt én bivirkningsmelding om manglende effekt av Norlevo. En kvinne som veide 90 kg måtte foreta en kirurgisk abort 13 uker ut i svangerskapet.

Det europeiske legemiddelkontoret har nylig satt i gang en felles europeisk gjennomgang av all nødprevensjon som inneholder levonorgestrel eller ulipristal for å vurdere om høy vekt eller kroppsmasseindeks (BMI) reduserer effekten av legemidlene [39]. Denne forventes avsluttet i løpet av 2014, og kan medføre nye anbefalinger og oppdateringer av produktinformasjonen.

Hormonspiral

I 2013 ble det meldt inn 213 bivirkningsmeldinger på hormonspiralen Mirena, som inneholder levonorgestrel. Av disse var 204 alvorlige. De meldte bivirkningene gjaldt prosedyremessige komplikasjoner med spiralen, som problemer med å sette den inn og at den "vandrer" etter at den er

plassert, blødninger, smerte, ubehag og perforasjoner av livmoren. Legemiddelverket har mottatt et relativt høyt antall bivirkninger på denne hormonspiralen de siste årene, med en topp i 2012 på 272 meldinger. Den høye rapporteringen skyldes i stor grad kvinnene inngår i et spesielt oppfølgingsprogram. Totalt sett er det meldt inn 784 bivirkningsmeldinger på Mirena i Norge.

I 2013 ble det meldt inn et tilfelle der en kvinne hadde observert små røde flekker på huden i mageregion og på lårene, etter oppstart med Mirena. Flekkene bleknet og nye kom til i løpet av behandlingsperioden, men de forsvant helt etter at spiralen ble fjernet. Det er kjent at Mirena kan gi overfølsomhet, inkludert utslett av ukjent hyppighet. I litteraturen er det beskrevet en tilstand kalt progesterondermatitt/dermatose, som karakteriseres som utslett av ulik alvorlighetsgrad og utseende som kan oppstå ved eksponering for progesteron eller beslektede stoffer. Dette er en autoimmun reaksjon, med utslett som kommer og går i løpet av menstruasjonssyklus som reaksjon på progesteronsvingninger [40, 41].

Blodpropprisiko av cyproteronacetat og etinyløstradiol

Våren 2013 gjennomførte europeiske legemiddelmyndigheter en gjennomgang av nytten av behandling med legemidler som inneholder cyproteronacetat og etinyløstradiol (Diane, Zyrona og Feminil) og risikoen for blodpropp. Gjennomgangen viste at risikoen for blodpropp i venene og arteriene er økt hos brukere av disse legemidlene sammenlignet både med ikke-brukere og brukere av kombinasjons-p-piller som inneholder levonorgestrel.

Kombinasjonen cyproteronacetat og etinyløstradiol brukes i behandling av hudtilstander som moderat til alvorlig akne (med eller uten veldig fet hud (seboré)) og/eller økt behåring (hirsutisme) hos kvinner i fruktbar alder. Legemidlene skal kun brukes til behandling av akne når lokalbehandling eller antibiotikabehandling ikke har gitt tilfredsstillende resultater. Cyproteronacetat i kombinasjon med etinyløstradiol vil også virke som et prevensjonsmiddel.

Produktinformasjonen til Diane, Zyrona og Feminil ble oppdatert, og helsepersonell og kvinner som bruker disse preparatene ble oppfordret til å lese den nøye og sette seg inn i symptomer på blodpropp [42].

Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2013

Selvmord etter bruk av vareniklin

I 2013 ble det meldt om et gjennomført selvmord der røykeavvenningsmidlet vareniklin (Champix) er mistenkt årsak. Dette er det andre tilfellet meldt i Norge. Pasienten ble tiltagende deprimert etter å ha startet med Champix, og begikk selvmord etter fire måneder. Pasienten var tidligere frisk, med unntak av ryggsmarter.

Etter at legemidlet ble godkjent i Norge i 2006 har Legemiddelverket totalt mottatt 21 meldinger om pasienter med selvmordstanker, ett tilfelle med selvmordsforsøk og to gjennomførte selvmord.

Det er kjent at bruk av vareniklin ved røykeslutt kan forårsake nedstemthet og atferdsendring. Legemidlet er derfor ikke anbefalt til pasienter med depresjon eller annen psykiatrisk sykdom. Ifølge preparatomtalen bør behandlingen avbrytes omgående hvis man ser agitasjon, nedstemthet eller endringer i atferd eller tankemønstre som skaper bekymringer hos lege, pasient eller familie.

Røykeslutt i seg selv kan gi depresjon, og det kan derfor være vanskelig å avgjøre om psykiske symptomer skyldes røykeslutt, vareniklin eller kombinasjonen av røykeslutt og vareniklin [43, 44].

Psykiske bivirkninger av meflokin

Meflokin (Lariam) brukes for å forebygge og behandle malaria. To meldinger fra 2013 beskriver nevropsykiatriske bivirkninger som depresjon, hallusinasjoner, mareritt, angst, paranoia, nervøsitet, forvirring og glemskhet. Risikoen for nevropsykiatriske bivirkninger er kjent fra før, men ikke alle pasienter har fått tilstrekkelig informasjon om denne risikoen. Bivirkninger kan oppstå og vedvare i flere måneder etter at behandlingen med legemidlet er avsluttet på grunn av den lange nedbrytningstiden til meflokin. For å sikre at pasienter får tilstrekkelig informasjon om denne type bivirkninger er det nå utviklet et pasientkort som legen skal levere ut til pasienten ved forskrivning av Lariam [45].

Nalmefen og kvalme, svimmelhet og hallusinasjoner

Nalmefen (Selincro) er et nytt middel mot alkoholavhengighet som fikk markedsføringstillatelse i Norge i februar 2013. Studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen viste at bivirkninger som hodepine, svimmelhet, kvalme og søvnvansker er svært vanlig. Bivirkningene som er meldt etter markedsføring er i all hovedsak sammenfallende med hva som var kjent på tidspunktet for markedsføring. Disse omfatter i tillegg til de ovennevnte svært vanlige bivirkningene også blant annet muskel- og leddsmerter, hallusinasjoner og personlighetsendringer. I de meldte tilfellene fikk pasientene flere av de kjente bivirkningene og symptomene oppsto vanligvis en halv til én time etter inntak av nalmefen. En av pasientene ble innlagt i sykehus for utredning og behandling. Tilfellet ble følgelig vurdert som alvorlig.

Midazolam og hukommelsestap

En person fikk 5 mg midazolam injeksjon som beroligende i forbindelse med en gastroskopi og sovnet etter undersøkelsen. Etter oppvåkning hadde pasienten hukommelsestap flere år tilbake i tid. Noen uker senere hadde fragmenter av minnet returnert, men pasienten led fortsatt av uttalt hukommelsestap. Psykiatriske og nevrologiske årsaker til hukommelsestapet ble utelukket ved oppfølging av pasienten.

Midazolam er kjent for doseavhengig å kunne forårsake hemmet lagring av nye minner (anterograd amnesi). At tidligere lagrede minner ikke lenger kan hentes frem (retrograd amnesi) er imidlertid ikke en kjent bivirkning av midazolam. I en dobbel-blindet randomisert studie ble det hos 40 personer undersøkt om 2-10 mg midazolam kunne forårsake retrograd amnesi. Forfatterne konkluderte med at det ikke var holdepunkter for at midazolam kunne forårsake retrograd amnesi [46]. Fysiske traumer kan forårsake hukommelsestap, men ellers er mekanismene i stor grad ukjente og antas å bestå av et komplekst samspill av mange faktorer [47].

I det aktuelle tilfellet ble årsakssammenhengen mellom bruken av midazolam og hukommelsestapet vurdert som mulig. Det var en nær tidsrelasjon mellom legemiddelbruk og bivirkning, samtidig som en mer sammensatt årsak ikke kan utelukkes.

Alvorlige allergiske reaksjoner ved bruk av intravenøse jernpreparater

I 2013 foretok Det europeiske legemiddelkontoret en gjennomgang av sikkerheten ved intravenøse jernpreparater på grunn av bekymringer knyttet til fare for alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner. Det ble konkludert at risikoen er forhøyet hos personer med kjente allergier, hos pasienter med immun- eller betennelsessykdommer og hos pasienter med pågående eller tidligere alvorlig astma, eksem eller annen atopisk allergi [48]. Gjennomgangen resulterte i skjerpede retningslinjer som kom i november 2013.

De nye retningslinjene innebærer blant annet økt overvåking av pasienter under behandlingen samt at medisinsk personell og utstyr for gjenoppliving skal være tilgjengelig. Gravide skal ikke behandles uten å ha hatt en grundig vurdering av risikoen mot nytten av behandlingen.

I Norge ble det i løpet av 2013 meldt om åtte tilfeller hvor pasientene fikk alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner etter å ha fått jernpreparatet Monofer intravenøst. Fem av pasientene hadde predisponerende lidelser som astma og inflammatoriske tarmlidelser. De utviklet symptomer som utslett, rødhet i huden, tungpustethet og lavt blodtrykk, og et flertall av tilfellene ble ansett å være anafylaktiske sjokk. Alle pasientene kom seg etter hendelsen. Til sammenlikning var det året før meldt om tre tilfeller av anafylaktiske reaksjoner ved intravenøs jernbehandling.

Allergisk reaksjon mot hjelpestoff?

En pasient som tidligere hadde brukt flere ulike ibuprofenpreparater uten spesielle plager utviklet etter første inntak av Ibux myk kapsel en anafylaktisk reaksjon med utslett, blodtrykksfall og brystmerter. Anafylaktiske reaksjoner er velkjente, men sjeldne bivirkninger av både ibuprofen og andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), og er også beskrevet i den norske preparatomtalen for ibuprofen. Ibux myk kapsel inneholder andre hjelpestoffer enn tablettene. Selv om reaksjoner mot hjelpestoffer er sjeldent, åpner dette for at pasientens reaksjon kan skyldes et hjelpestoff. Det er mest nærliggende å mistenke fargestoffet E124 nykockin/nykocin som i preparatomtalen angis som kochenillerød A, men som i pakningsvedlegget også omtales som Ponceau 4R. Flere kilder beskriver at dette fargestoffet kan forårsake allergiske reaksjoner. I meldingen beskrives et typisk forløp med raskt innsettende reaksjon etter inntak av mistenkt legemiddel og raskt symptomlette etter behandling med antihistaminer og glukokortikoider. Selv om pasientens reaksjon kan skyldes både virkestoffet ibuprofen og hjelpestoffet nykockin/nykocin (kochenillerød A/Ponceau 4R), er det større grunn til å mistenke hjelpestoffet enn ibuprofen fordi pasienten tidligere har brukt ibuprofen uten overfølsomhetsreaksjoner.

Ticagrelor og tungpustethet

Ticagrelor (Brilique) er en blodplatehemmer som fikk markedsføringstillatelse i Norge i desember 2010 og som ble oppført på overvåkingslisten i mai 2011. Halvparten av tilfellene som ble meldt i 2013 omhandlet åndenød og pustevansker. I preparatomtalen beskrives dette som kjente, men vanligvis milde til moderate bivirkninger som ofte vil forsvinne uten behov for å avbryte behandlingen. I flere av de meldte tilfellene har imidlertid pustevanskene vært betydelige, vedvart over flere måneder og medført invasiv utredning for å utelukke at plagene har kardiovaskulær årsak. Hos alle pasientene forsvant plagene raskt ved bytte til annen blodplatehemmer.

Innskrenkninger i bruk av metoklopramid

Metoklopramid brukes til å behandle eller hindre kvalme og oppkast som kan oppstå ved cellegift-behandling, strålebehandling, operasjoner eller migreneanfoll. I Norge selges metoklopramid under handelsnavnet Afipran. I 2013 foretok Det europeiske legemiddelkontorets vitenskapelige komité en gjennomgang av legemidlets sikkerhet og effekt.

Gjennomgangen bekreftet den velkjente risikoen for nevrologiske bivirkninger slik som muskelpasmer i hode og nakke og ukontrollerte grimaser og rykninger (tardiv dyskinesi). Den viste at barn i større grad enn voksne var utsatt for å utvikle akutte kortvarige nevrologiske bivirkninger som rykninger og tics. Risikoen for disse bivirkningene var større ved høye doser eller lengre behandlingstid. Det ble også sett svært sjeldne tilfeller av alvorlige hjerte- og karreaksjoner, særlig etter injeksjon.

Det ble konkludert med at risikoen for nevrologiske bivirkninger kunne reduseres ved å begrense behandlingstiden og dosen [49]. Det ble derfor blant annet anbefalt at metoklopramid ikke skal brukes ved langtidsbehandling og ikke til barn under ett år. I tillegg ble indikasjonen innskrenket og intravenøs løsning over 5 mg/ml og 20 mg stikkpiller ble anbefalt trukket fra markedet. Produsenten påklaget avgjørelsen, noe som førte til at saken ble vurdert på nytt. Anbefalingene ble imidlertid opprettholdt, og produsenten bedt om å oppdatere informasjonen i preparatomtalen og pakningsvedlegget i desember 2013.

Metoklopramid skal nå kun brukes ved korttidsbehandling (opp mot fem dager) og skal ikke gis til barn under ett år. Hos barn over ett år skal det kun brukes etter at andre behandlinger er vurdert eller forsøkt ved enkelte, klart definerte bruksområder. På grunn av risikoen for bivirkninger ved høye doser ble Afipran stikkpiller 20 mg og infusjonskonsentrat 100 mg/ml trukket fra markedet i Norge i februar 2014.

I Norge er det de siste ti årene registrert syv tilfeller av til dels alvorlige nevrologiske bivirkninger hos barn, som skjelvinger, muskelstivhet og kramper. Enkelte av barna fikk doser som i ettertid ble vurdert som for høye.

Tilbaketrekking av ketokonazoltabletter

Ketokonazol (Fungoral) brukes mot soppinfeksjon. I november 2013 suspenderte Det europeiske legemiddelkontoret ketokonazoltabletter (Fungoral) fra markedet, og produsenten satte i gang en tilbaketrekking. Dette skyldtes en gjennomgang av litteratur og data etter markedsføring som viste at forekomst og alvorlighetsgrad av leverskade var høyere ved bruk av ketokonazol sammenliknet med andre soppmidler. Denne suspensjonen gjaldt ikke formuleringer til bruk på huden, som sjampo og krem, ettersom ketokonazol i liten grad tas opp i kroppen gjennom huden.

De siste ti årene er det mottatt én melding om bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt), knyttet til bruk av Fungoral tabletter. I dette tilfellet mistenkte ikke melder Fungoral som årsak til de forhøyede leververdiene hos pasienten fordi mannen hadde et samtidig høyt alkoholinntak [50].

Svart trekant – ny merking av legemidler

Det er innført en ny, europeisk merking av legemidler som skal overvåkes spesielt nøye. De første legemidlene med slik merking kom på markedet i 2013. Målet med merkingen er å oppmuntre helsepersonell og pasienter til å følge med og melde fra om bivirkninger.

Den svarte trekanten vises i preparatomtalen og pakningsvedlegget sammen med en kort forklaring: *“Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning.”*

Følgende legemidler får svart trekant:

- nye virkestoff, godkjent i EU/EØS etter 1. januar 2011
- biologiske legemidler godkjent etter 1. januar 2011
- der det er særlige krav eller betingelser knyttet til legemidlet

Alle legemidler overvåkes nøye fra det øyeblikket de kommer på markedet. Er et legemiddel merket med den svarte trekanten, betyr det at det overvåkes mer intensivt. Vanligvis er det fordi det finnes mindre informasjon om det enn andre legemidler. Det kan være fordi det er nytt på markedet eller fordi det er begrenset informasjon om langtidsbruk. Legemidlet er ikke utrygt av den grunn.

Europeisk overvåkingsliste

Den svarte trekanten vil bli brukt i alle EU/EØS-land og innføres gradvis. Legemidlene føres opp på en felles europeisk overvåkingsliste, hvor de normalt blir i minimum fem år. Det kan ta litt tid fra et legemiddel føres opp på listen til pakningsvedlegg med svart trekant ligger i pakningen. Dette skyldes at beholdningen av pakninger med gamle vedlegg gradvis erstattes med nye [51].

Gilenya (fingolimod) er et av flere legemidler som er merket med svart trekant og dermed er underlagt særlig overvåking.

Fingolimod og hjertebivirkninger

Fingolimod (Gilenya) er et immundempende middel brukt mot multippel sklerose (MS) som første gang fikk markedsføringstillatelse i 2011. I april 2012 ble det innført nye prosedyrer for overvåking av hjerterefrekvens etter første dose og ved gjenopptatt bruk etter behandlingsavbrudd.

Produktinformasjonen ble oppdatert i henhold til dette. I 2013 ble det i Norge meldt syv tilfeller av hjertebivirkninger ved bruk av fingolimod. Disse omfattet AV-blokk, hjertekrampe (angina pectoris), langsom hjerterefrekvens (bradykardi) og ledningsforstyrrelser. Alle tilfellene ble vurdert som alvorlige. I de to tilfellene som ble vurdert av bivirkningssentrene, ble årsakssammenheng vurdert som sannsynlig.

Oppsummering

I 2013 nådde man den høyeste meldefrekvensen av bivirkninger noen sinne. Kun årene med høy meldefrekvens som følge av massevaksinering mot pandemisk influensa, 2009 og 2010, har vært på tilsvarende nivå. Den største økningen er i bivirkningsmeldinger fra helsepersonell via legemiddelindustrien.. Helsepersonell i Norge gir fortsatt et relativt stabilt – og viktig – bidrag til bivirkningsarbeidet. Det er imidlertid ønskelig at helsepersonell i større grad melder direkte til bivirkningssentrene, og ikke via legemiddelindustrien. Det er også en jevn økning i meldinger direkte fra pasienter. Bivirkningssentrene og Legemiddelverket er opptatt av at både pasienter og helsepersonell melder bivirkninger, slik at man får et bredt og detaljert bilde av bivirkninger i den kliniske hverdagen.

Bivirkningsmeldingene som samles inn, både nasjonalt og internasjonalt, benyttes i det løpende arbeidet med å sikre best mulig kunnskap om bivirkninger av legemidlene, om alvorlighetsgrad, pasientgrupper med økt bivirkningsrisiko – og bivirkningsforebygging.

Aktiv overvåking av legemidler etter markedsføring står helt sentralt i det nye lovverket for legemiddelovervåking i Europa som trådte i kraft sommeren 2012 [2, 52]. Måltrettet overvåking, med høyere kvalitet, hastighet og økt involvering, særlig av pasienter, er nøkkelford som oppsummerer hensikten med dette lovverket. Dette skal sikre at sjeldne og uventede bivirkninger fanges opp så tidlig som mulig når nye legemidler kommer på markedet eller tas i bruk på nye områder. Merking med svart trekant på nye virkestoff og legemidler der bivirkningsrapportering er særlig viktig er et av virkemidlene. De første legemidlene med denne merkingen kom på markedet i 2013. Disse er oppført på den nye europeiske overvåkingslisten og overvåkes spesielt nøye. Pasientsikkerheten sikres gjennom rask og god informasjonsflyt, klart ansvar og en åpen og tydelig overvåking. Både i Europa for øvrig og i Norge vil man jobbe videre med å utvikle enda bedre systemer for overvåking i årene fremover.

Tenk bivirkning – meld bivirkning, er en oppfordring bivirkningssentrene og Legemiddelverket vil fortsette å gi, for å stimulere til et fortsatt godt bivirkningsarbeid i Norge.

Kontaktpersoner

Pernille Harg, seniorrådgiver
pernille.harg@legemiddelverket.no

Hilde Samdal, seniorrådgiver
hilde.samdal@legemiddelverket.no

Ane Simensen, forsker
ane.simensen@legemiddelverket.no

Seksjon for legemiddelovervåking
Statens legemiddelverk

Referanser

1. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsmelding*. 19.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/bivirkningsmelding_generelt/Sider/default.aspx.
2. European Medicines Agency, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Modul VI - Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*. 19.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf.
3. Statens legemiddelverk, *Bivirkninger av HPV-vaksine (Gardasil) - oppdaterte tall per 31. desember 2013*. 20.01.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Bivirkninger-av-HPV-vaksine---oppdaterte-tall-per-31.desember-2013.aspx>.
4. Arnesen T. M., et al., *Tuberkulose i Norge 2012 – med behandlingsresultater for 2011*. 2013, 20.01.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/dokumenter/0055398967.pdf>.
5. European Medicines Agency, *European Medicines Agency recommends restricting use of Pandemrix*. 21.07.2011; Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/07/news_detail_001312.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
6. Barker, C.I. og Snape, M.D., *Pandemic influenza A H1N1 vaccines and narcolepsy: vaccine safety surveillance in action*. Lancet Infect Dis, 2013.
7. Knudsen S., *Tourettes syndrom og narkolepsi*. Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Presentasjon fra 2nd Nordic Symposium on Narcolepsy, Oslo universitetssykehus Oslo 6-7. jan 2014.
8. De la Herran-Arita, A.K., et al., *CD4+ T cell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza A epitope in narcolepsy*. Sci Transl Med, 2013. 5(216): s. 216ra176.
9. Statens legemiddelverk, *Metformin og melkesyreforgiftning* 24.02.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Metformin-og-melkesyreforgiftning.aspx>.
10. Läke medelverket, *Månadsrapport från CHMP (juli 2013)*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.lakemedelverket.se/Alla-nyheter/Nyheter-2013/Manadsrapport-fran-CHMP-juli-2013/>.
11. European Medicines Agency, *Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
12. Statens legemiddelverk, *Tilbakekalling - produksjonsfeil i Novomix 30 FlexPen insulinpennner*. 28.01.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Legemiddelmangel/Sider/Tilbakekalling---produksjonsfeil-i-Novomix-30-FlexPen-insulinpennner.aspx>.
13. Statens legemiddelverk, *Meldeskjema for helsepersonell*. 24.03.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/helsepersonellmelding/Sider/Meldeskjema-for-helsepersonell.aspx.
14. Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk, *Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivoksaban og apixaban*. 24.03.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-de-nye-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban/Publikasjoner/IS-2050-antikoagulerende.pdf>.

15. Krum, H., et al., *Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs*. *Cardiovasc Ther*, 2012. 30(6): s. 342-50.
16. Bhala, N., et al., *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials*. *Lancet*, 2013. 382(9894): s. 769-79.
17. Statens legemiddelverk, *Nye anbefalinger for diklofenak*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Nye-anbefalinger-for-diklofenak.aspx>.
18. Statens legemiddelverk, *Nye vilkår for reseptfri diklofenak*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Nye-vilkår-for-reseptfri-diklofenak.aspx>.
19. Stenberg-Nilsen H. og Larsen B.M., *Metoprolol-preparater og mulighet for feilmedisinering ved innleggelse på sykehus*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.relis.no/Aktuelt/Arkiv/2008/Metoprololpreparater_og_mulighet_for_feilmedisinering_ved_innleggelse_pa_sykehus
20. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsrapport 2008*. s.14, 24.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/aarsrapport_bivirkninger/Documents/Årsrapport%20bivirkninger%202008.pdf
21. Statens legemiddelverk, *Feilforskrivning av metoprolol*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Feilforskrivning-av-metoprolol.aspx>.
22. Statens legemiddelverk, *Fare for forveksling mellom Oxycodone Actavis, hurtigvirkende kapsler og Oxycodone Orifarm langtidsvirkende depottabletter*. 24.03.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Stor-forvekslingsfare-mellom-Oxycodone-Actavis,-hurtigvirkende-kapsler-og-Oxycodone-Orifarm-langtidsvirkende-depottabletter.aspx>.
23. Stenberg-Nilsen H., *Metotreksat – pass på doseringen*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: http://relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2013/Metotreksat_pass_pa_doseringen
24. Statens legemiddelverk, *Referat fra møte i Bivirkningsnemnda 13022013*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/bivirkningsnemnda/referater/Documents/13-01612-7%20Referat%20fra%20m%c3%b8te%20i%20Bivirkningsnemnda%2013022013%2025031113_0.pdf.
25. Statens legemiddelverk, *Referat fra møte i Bivirkningsnemnda 03062013*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/bivirkningsnemnda/referater/Documents/13-07055-2%20Referat%20fra%20m%c3%b8te%20i%20Bivirkningsnemnda%2003062013%2025927085_0.pdf.
26. Statens legemiddelverk, *Referat fra møte i Bivirkningsnemnda 11122013*. 04.03.2012; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/bivirkningsnemnda/referater/Documents/13-16528-4%20Referat%20fra%20m%c3%b8te%20i%20Bivirkningsnemnda%2011122013.pdf>.
27. Statens legemiddelverk, *Feil bruk av Metadon Martindale mikstur er livsfarlig*. 21.03.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Feil-bruk-av-Metadon-Martindale-mikstur-er-livsfarlig.aspx>.
28. Norsk legemiddelhandbok, *Kapittel G6: Interaksjoner*. 19.03.2014; Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Generelle/93831>.
29. Statens legemiddelverk, *Bruk og råd: Kjøp av medisiner på internett*. 20.03.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Internett-og-medisiner/Sider/default.aspx

30. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsrapport 2009*. s. 26 20.03.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/aarsrapport_bivirkninger/Documents/Årsrapport%20bivirkninger%202009.pdf
31. Statens legemiddelverk, *Råd til forbrukere: Melanotan*. 20.03.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/raadtilforbruker/melanotan/Sider/default.aspx
32. RELIS database 2010, *Spørsmål nr. 4510, RELIS Øst*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: www.relis.no/database.
33. RELIS database 2013, *Spørsmål nr. 2909 RELIS Sør-Øst*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: www.relis.no/database.
34. Micromedex® 2.0 (electronic version), *Erythromycin (Drugdex System)*. 18.02.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.micromedexsolutions.com>.
35. Micromedex® 2.0 (electronic version), *Immune Globulin (Drugdex System)*. 18.02.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.micromedexsolutions.com>.
36. RELIS database 2012, *Spørsmål nr. 4392 RELIS Midt-Norge*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: www.relis.no/database.
37. European Medicines Agency, *Press Release 11.10.2013: PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001916.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
38. Statens legemiddelverk, *Trygg bruk av p-piller*. 24.02.2014; Tilgjengelig fra: www.legemiddelverket.no/p-piller.
39. Statens legemiddelverk, *Effekten av «angrepillen» Norlevo er avhengig av kvinnens vekt*. 28.01.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Nødprevensjonen-Norlevo-har-darlig-effekt-pa-kvinner-over-75-kilo-og-ingen-effekt-pa-de-over-80-kilo.aspx>.
40. Maguire, T., *Autoimmune progesterone dermatitis*. *Dermatol Nurs*, 2009. 21(4): s. 190-2.
41. Rasi, A. og Khatami, A., *Autoimmune progesterone dermatitis*. *Int J Dermatol*, 2004. 43(8): s. 588-90.
42. Statens legemiddelverk, *Innskrenket bruksområde og skjerpede råd om Diane, Zyrone og Feminil*. 28.01.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Innskrenket-bruksomrade-og-skjerpede-rad-om-bruk-av-Cyproteronacetat-og-etinyløstradiol.aspx>.
43. Statens legemiddelverk, *Champix og bivirkninger*. 28.01.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Champix-og-bivirkninger.aspx>.
44. Statens legemiddelverk, *Vareniklin (Champix) og bivirkninger*. 28.01.2014; Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Vareniklin-\(Champix\)-og-bivirkninger.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Vareniklin-(Champix)-og-bivirkninger.aspx).
45. Statens legemiddelverk, *Leger skal informere om risiko for psykiske bivirkninger av Lariam*. 03.03.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Leger-skal-informere-om-risiko-for-psykiske-bivirkninger-av-Lariam.aspx>.
46. Bulach, R., Myles, P.S., og Russnak, M., *Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia*. *Br J Anaesth*, 2005. 94(3): s. 300-5.
47. Markowitsch, H.J. og Staniloiu, A., *Amnesic disorders*. *Lancet*, 2012. 380(9851): s. 1429-40.
48. Statens legemiddelverk, *Intravenøse jernpreparater gir risiko for alvorlig overfølsomhetsreaksjon*. 03.03.2014; Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Intravenøse-jern-preparater-gir-risiko-for-alvorlige-overfølsomhetsreaksjoner.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Intravenose-jern-preparater-gir-risiko-for-alvorlige-overfølsomhetsreaksjoner.aspx).

49. European Medicines Agency, *Press release 26.07.2013: European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide*. 11.03.2014; Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
50. Statens legemiddelverk, *Anbefaler at Fungoral tablettar trekkes fra markedet*. 28.01.2014; Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Anbefaler-at-Fungoral-tabletter-trekkes-fra-markedet.aspx>.
51. Statens legemiddelverk, *Svart trekant - hva betyr det?* 24.02.2014; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/legemiddelovervaaking/svart_trekant/Sider/default.aspx.
52. European Commission, *Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council*. 19.02.2014; Tilgjengelig fra: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf.