



Bivirkningsrapport

2015

Seksjon for legemiddelovervåking

Innhold

Innledning.....	4
Det nasjonale spontanrapporteringsystemet.....	4
Tolkning av bivirkningsdata.....	5
Antall meldinger og alvorlighet.....	5
Alders- og kjønnsfordeling.....	7
Bivirkningsforløp.....	8
Meldinger med dødelig utfall.....	8
Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe).....	9
Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe).....	10
Fordeling på melderkategori og helseregion.....	11
Vaksinebivirkninger.....	14
Rotarix – utvidet overvåking avsluttet.....	14
Vaksine mot humant papillomavirus (HPV) og risiko for autonome dysfunksjoner.....	15
Bivirkningsmeldinger hos barn og unge.....	15
Hvem melder bivirkninger hos barn.....	15
Midler mot astma og hoste.....	15
Montelukast (Singulair).....	15
Flutikason (Flutide inhalasjon).....	16
Guaifenesin (Solvipect).....	16
Kodein som hoste-/forkjølelsesmiddel hos barn.....	16
ADHD-midler.....	17
Blodfortynnende legemidler.....	17
Blødningsbivirkninger.....	17
Andre bivirkninger og interaksjoner.....	18
Bivirkninger ved behandling med legemidler mot HIV-infeksjon.....	18
Bivirkninger knyttet til generisk bytte.....	19
Alvorlig feilbruk relatert til generisk bytte.....	19
Generisk bytte fra Concerta til Methylphenidate Sandoz.....	19
Endring av reseptstatus for pregabalin.....	20
Nye og ukjente bivirkninger.....	20
Alvorlig ketoacidose ved bruk av SGLT2-hemmere.....	20
Bivirkninger av hormonspiralen Jaydess.....	20

Bivirkninger av mirabegron (Betmiga)	21
Dutasterid/tamsulosin (Duodart) og endret sinnstemning	22
Risiko for hjerterytmeforstyrrelser ved bruk av hydroksyzin (Atarax).....	22
Sildenafil (Viagra) og hukommelsestap.....	22
Vortiooksetin (Brintellix) og selvmordsrelatert adferd	23
Gamle preparater, kjente bivirkninger.....	23
Bivirkninger hos voksne brukere av ADHD-midler	23
Cyproteron/etinylostradiol og lungeemboli.....	24
Synsforstyrrelser som bivirkninger.....	24
Systemiske bivirkninger av øyedråper	24
Naturmidler, plantebaserte legemidler og kosttilskudd	25
Erfaringer fra de første årene med pasientrapportering	26
Pasientmeldinger om levotyrosin (Levaxin)	28
Bivirkningsnemnda nedlagt.....	28
Oppsummering.....	28
Kontakt	29
Referanser	29

Innledning

I 2015 ble det mottatt 3608 bivirkningsmeldinger fra helsepersonell, pasienter og legemiddelprodusenter, noe som vitner om et velfungerende spontanrapporteringsystem i Norge. I likhet med utviklingen de siste årene, øker også meldingsantallet i 2015. Økningen fra 2014 til 2015 har vært den største siden økningen man så i forbindelse med pandemivaksineringen i 2009. Økningen i 2015 skyldes hovedsakelig meldinger mottatt i forbindelse med utvidet overvåking av ny vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet og et økt antall meldinger fra pasienter. Antall meldinger mottatt fra leger og farmasøyter og er relativt stabilt sammenlignet med året før.

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. 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. Også internasjonalt er det en økende oppmerksomhet rundt bivirkningsmeldinger fra pasienter og pårørende.

Bivirkningsrapporten for 2015 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 samtidig vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melderne. Vaksinebivirkninger meldt av helsepersonell håndteres ved Folkehelseinstituttet. I tillegg til å registrere hendelser etter vaksinasjon i den nasjonale bivirkningsdatabasen, vurdere hendelsene og sende tilbakemelding til melder, gir FHI 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. Den nasjonale bivirkningsdatabasen inneholder også meldinger om alvorlige bivirkninger som helsepersonell eller pasienter i Norge har meldt direkte til legemiddelprodusentene. Legemiddelverket mottar også meldinger om naturmidler og kosttilskudd i den nasjonale bivirkningsdatabasen. Disse meldingene videresendes til Mattilsynet som har hovedansvaret for regelverket for omsetning av kosttilskudd i Norge.

Bivirkningsdatabasen drives av 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). Både på internasjonalt og på nasjonalt nivå gjennomgås bivirkningsmeldingene for å avdekke mulige bivirkningssignaler. Legemiddelverket har i 2015 forbedret og videreutviklet arbeidet med å

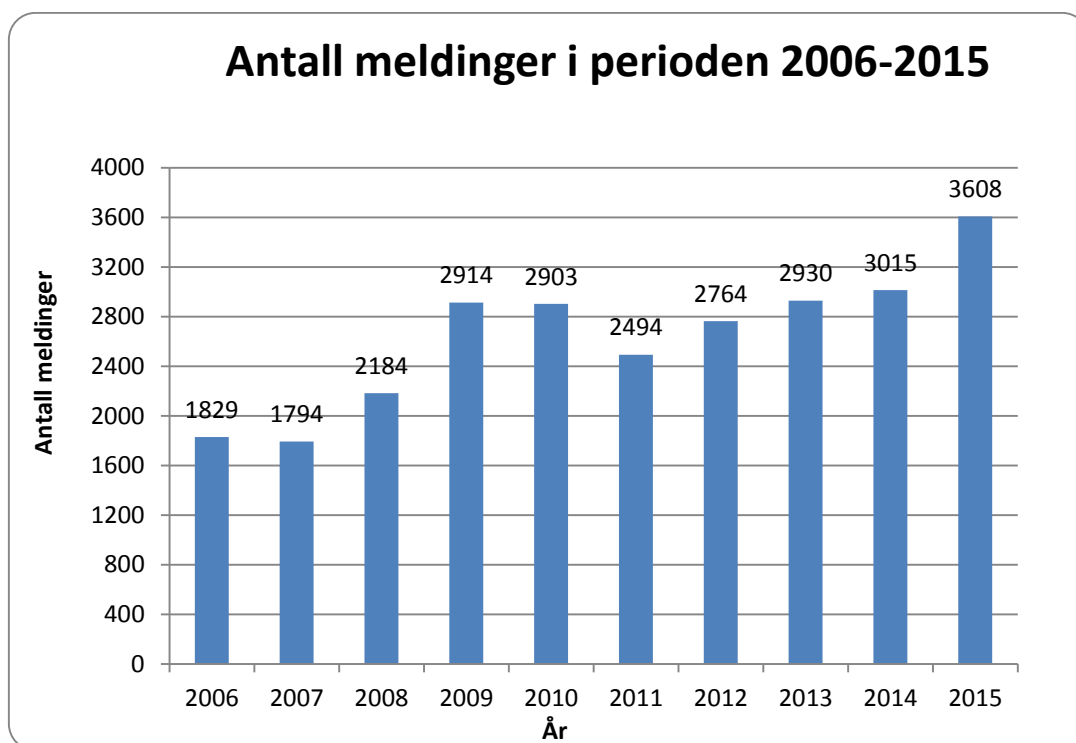
identifisere norske bivirkningssignaler. Det har også vært fokus på aktiv overvåking av legemidler merket med svart trekant. Hensikten er å fange opp alvorlige og uventede bivirkninger så tidlig som mulig.

Tolkning av bivirkningsdata

I tolkningen av tallene i denne årsrapporten er det viktig å være klar over at spontanrapporteringsystemet 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 ikke reflektere den faktiske forekomsten av en bivirkning. Tallene kan heller ikke benyttes til å sammenligne legemidlers bivirkningsprofil, fordi rapporteringsfrekvensen kan variere stort mellom ulike legemidler og påvirkes av en rekke ytre forhold.

Antall meldinger og alvorlighet

Det ble registrert totalt 3608 bivirkningsmeldinger i 2015, en økning på i underkant av 20 % fra 2014 (Figur 1). Dette er en solid økning i antall meldinger sammenlignet med årene før, og skyldes i hovedsak utvidet overvåking etter innføring av vaksine mot rotavirus i barnevaksinasjonsprogrammet. Dette omtales i eget avsnitt. Antall meldinger har steget jevnt de siste årene, men man har ikke hatt en såpass høy økning siden 2009. Høy rapportering i 2009 og 2010 hadde hovedsakelig sin bakgrunn i et stort antall meldinger knyttet til pandemivaksinering. Fortsatt bidrar bivirkninger av pandemivaksinene (4,1 %), mens øvrige vaksinemeldinger utgjør i år en betydelig andel (29,1 %) av det totale antallet bivirkningsmeldinger. Helsesøstre melder en stor andel av bivirkningene av vaksiner. Gruppen «annet helsepersonell», som helsesøstre ligger under, er den gruppen som øker mest fra 2014. I 2015 ble det registrert 1043 meldinger fra gruppen «annet helsepersonell», en økning i antall meldinger på 42,2 % fra året før. Meldinger fra pasienter bidrar også vesentlig til økningen i antall meldinger. I 2015 ble det registrert 912 meldinger fra pasienter, hvorav 69 % av meldingene er mottatt via den elektroniske pasientrapporteringsordningen, der pasienter kan melde selv. Resten av pasientmeldingene er mottatt via legemiddelprodusent.



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 2006-2015

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 visse alvorlige bivirkninger og rett under halvparten av meldingene alvorlige (49 %). Nedgang i andelen alvorlige meldinger fra året før skyldes økningen i antall vaksinemeldinger mottatt i 2015. For bivirkningsmeldinger om vaksiner er andelen alvorlige meldinger lavere (22 %). Av alle meldte bivirkningstilfeller i 2015 hadde i underkant av 5 % dødelig utgang.

Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

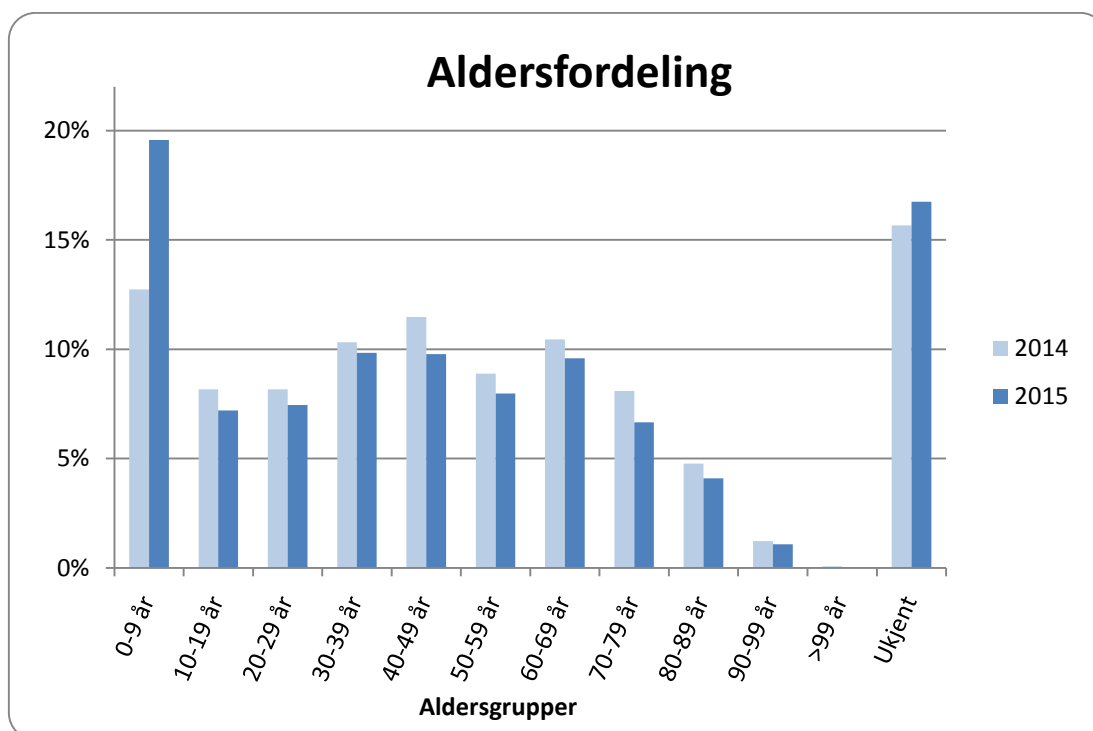
En bivirkning som er dødelig, livstruende, som krever eller forlenger en sykehusinnleggelse, som medfører vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet, eller er en medfødt anomali/fødselsdefekt.

Tabell 1: Fordeling mellom lite alvorlige og alvorlige meldinger 2006-2015

	Antall meldinger		%	
	Totalt	Med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige	Lite alvorlige
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
2006	1829	136	56	44

Alders- og kjønnsfordeling

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen i 2015 hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler ikke helt legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. Det meldes flest bivirkninger i aldersgruppene 0-19 år, 30-39 og 40-49 år. I den yngste aldersgruppen er legemiddelforbruket hovedsakelig knyttet til vaksiner. Antall bivirkningsmeldinger har i stor grad sammenheng med innføring av ny vaksine og velfungerende rapportering i barnevaksinasjonsprogrammet. Som året før er det i 2015 høy rapportering blant yngre voksne, som synes å ha sammenheng med en aktiv rapportering fra pasientene selv i denne aldersgruppen. Andelen meldinger med ukjent alder er nesten lik året før (17 %). Kjønnsfordelingen er omtrent lik fra år til år. I 2015 var 60 % kvinner og 38,5 % menn (1,5 % ukjent). Det er ønskelig at bivirkningsmeldinger inneholder informasjon om alder og kjønn fordi dette øker nytteverdien av meldingene.



Figur 2: Aldersfordeling blant pasientene i 2015.

Bivirkningsforløp

Bivirkningenes forløp er vist i Tabell 2. Bivirkninger meldes ofte på et tidlig tidspunkt, før det endelige utfallet er kjent, og i de fleste tilfeller får man ikke flere tilleggsopplysninger om endelig utfall. Likevel var over halvparten av pasientene (57 %) fullstendig restituert, restituert med ettervirkning eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

Tabell 2: Forløp/sluttresultat av hver bivirkning

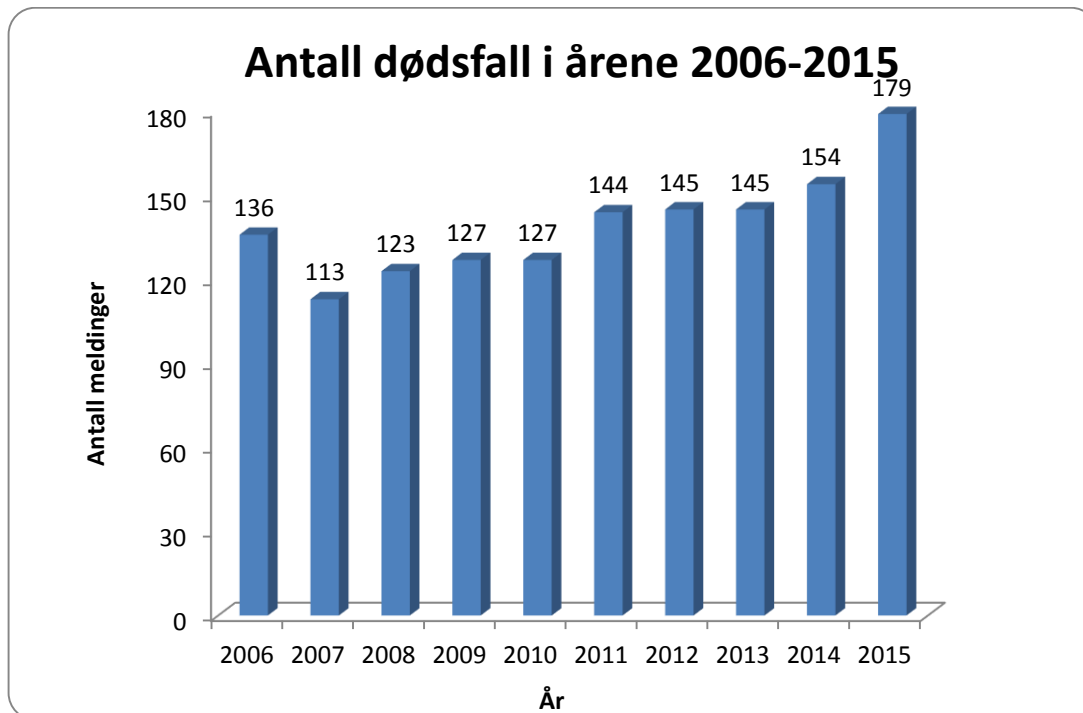
	2015		2014	
	Antall	%	Antall	%
Restituert	4252	39	3467	32
I bedring	1742	16	1725	16
Restituert med ettervirkning	219	2	182	2
Dødelig utgang	232	2	229	2
Ikke restituert ved meldetidspunkt	2088	19	2514	23
Ukjent	2339	21	2773	25
Sum	10872	100	10890*	100

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

Meldinger med dødelig utfall

Det ble mottatt 179 meldinger med dødelig utfall i 2015 (Figur 3). Andelen dødelige tilfeller er rett under 5 %, hvilket er tilnærmet likt året før. Som årene før er det legemidler som virker på blod og bloddannende organer (antitrombotiske og antikoagulerende legemidler, ATC-gruppe B) som mistenkes å ha forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (39 %). Slik som i 2014 er det dødsfall knyttet

til behandling med blodfortynnende legemidler, som warfarin, rivaroksaban, apiksaban og dabigatran, som står for hoveddelen. Kreftlegemidler og midler som påvirker immunsystemet (ATC-gruppe L) mistenkes å være forbundet med 30 % av dødsfallene. Videre følger legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) som mistenkes som årsak til 19 % av dødsfallene.



Figur 3: Antall dødsfall i perioden 2006-2015

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Legemidler mot infeksjon, inkludert vaksiner (ATC-gruppe J) utgjorde også i 2015 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, pandemivaksineren. Samtidig har ATC-gruppe J også i år den laveste andelen alvorlige bivirkninger (25 %) på grunn av den lave prosentandelen alvorlige bivirkninger for vaksiner. Meldte hendelser etter vaksinasjon er som oftest milde og forbigående, og klassifiseres vanligvis som lite alvorlige. 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 (82 %) finner vi i gruppen med blodfortynnende legemidler (ATC-gruppe B).

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

ATC-gruppe	2015		2014	
	Antall	%	Antall	%
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	1212	34	871	26
N – Nervesystemet	548	15	546	16
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	490	14	437	13
B – Blod og bloddannende organer	359	10	346	10
G – Urogenitalsystem og kjønnshormoner	348	10	279	8
M – Muskler og skjelett	161	4	140	4
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	156	4	154	5
C – Hjerte og kretsløp	152	4	140	4
R – Respirasjonsorganer	124	3	106	3
H – Hormoner til systemisk bruk ekskl. kjønnshormoner og insulin	91	3	102	3
V – Varia	99	3	85	3
D – Dermatologiske midler	109	3	70	2
S – Sansorganer	45	1	52	2
Naturmidler og diverse annet	27	1	36	1
P – Antiparasitære midler, insekticider og insektmidler	19	1	15	0
Sum	3940*		3379*	

*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 sammenheng med det store antallet meldte generelle reaksjoner etter vaksinerings. I likhet med tidligere år er for øvrig reaksjoner som er lett gjenkjennelige hyppigere meldt. 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.

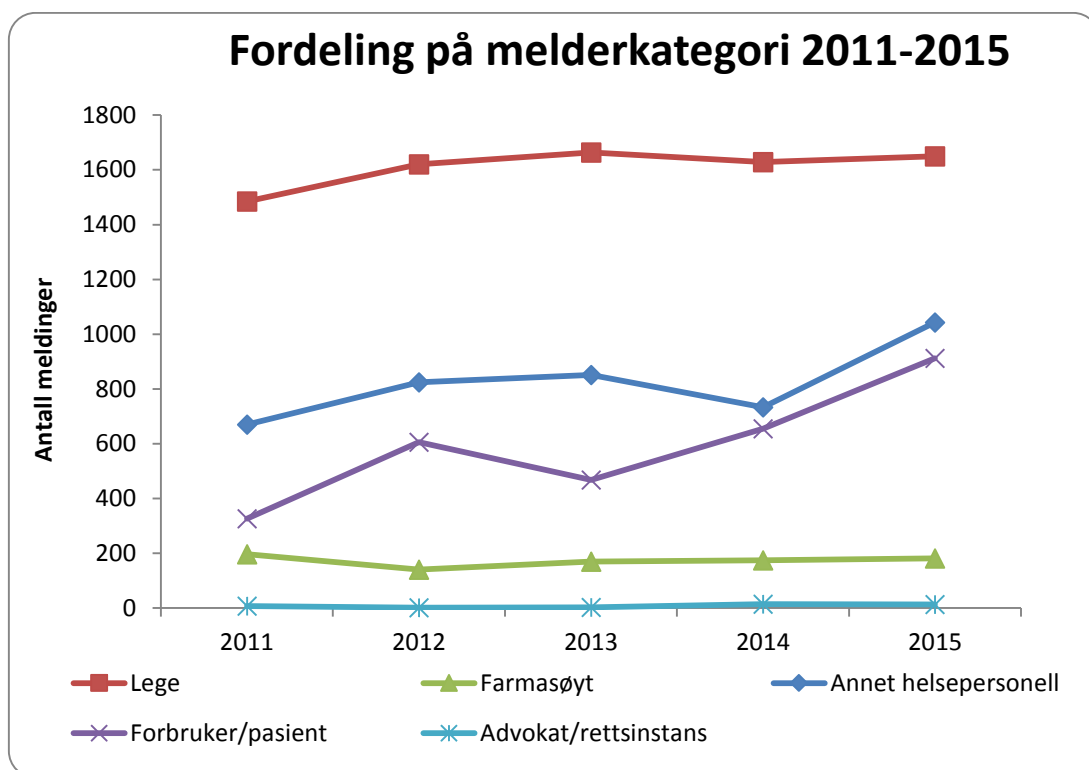
Tabell 4: Bivirkningsreaksjoner fordelt på organsystemer

Organsystem	2015		2014	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	2414	22	2262	21
Mage-tarmsykdommer	1551	14	1172	11
Nevrologiske sykdommer	1393	13	1641	15
Hud- og underhudssykdommer	929	9	815	7
Psykiatriske lidelser	762	7	835	8
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	539	5	673	6
Sykdommer i luftveiene	501	5	486	4
Skader og forgiftninger	480	4	383	4
Undersøkelser	330	3	376	3
Infeksjoner og parasittære sykdommer	328	3	437	4
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	218	2	162	1
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	203	2	186	2
Øyesykdommer	200	2	247	2
Karsykdommer	196	2	205	2
Hjertesykdommer	178	2	195	2
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	122	1	186	2
Forstyrrelser i immunsystemet	118	1	123	1
Godartede og ondartede svulster	85	1	71	1
Sykdommer i nyre og urinveier	84	1	106	1
Sykdommer i øre og labyrint	75	1	112	1
Sykdommer i lever og galleveier	58	1	67	1
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	38	0	25	0
Kirurgiske og medisinske metoder	19	0	57	1
Sosiale forhold	18	0	29	0
Endokrine sykdommer	17	0	19	0
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	14	0	20	0
Sum	10870*	100	10890*	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 farmasøyter (Figur 4) er relativt stabilt sammenlignet med tidligere år. Meldinger fra annet helsepersonell (primært helsesøstre) øker betraktelig fra året før. Det samme gjør meldinger mottatt fra pasienter.



Figur 4: Fordeling på melderkategori

For første gang på flere år ligger nå andelen bivirkningsmeldinger fra leger på under halvparten av meldingene (43,3%, Tabell 5). Dette kan forklares med at det har vært en stor økning hos andre meldegrupper i 2015. Antallet meldinger er derimot ganske stabilt. I 2015 mottok Legemiddelverket (via bivirkningssentrene) 1063 bivirkningsmeldinger direkte fra leger. I tillegg ble det mottatt 586 meldinger fra leger via legemiddelindustrien. For noen år tilbake så man en økning i meldinger mottatt direkte fra legemiddelindustrien. De siste to årene har man ikke sett en videre økning.

Antall meldinger fra gruppen «annet helsepersonell», som blant annet inkluderer tannleger, sykepleiere og helsesøstre, har økt en god del. Gruppen har en andelsøkning på 4,6 % sammenlignet med året før og er den gruppen som øker mest (Tabell 5). Det ble mottatt 1043 meldinger i 2015 sammenlignet med 733 året før. Økningen henger sammen med et høyt antall meldinger om vaksiner som ofte rapporteres inn av helsesøstre. I år er det blant annet meldinger om bivirkninger etter vaksinen mot rotavirus, som forklarer økningen. Disse bivirkningene omtales nærmere i et eget avsnitt.

Pasienter og pårørende har hatt muligheten til å melde bivirkninger til Legemiddelverket via et nettbasert system siden 2010. Erfaringene med denne ordningen oppsummeres i eget avsnitt. Antall pasientmeldinger fortsetter å øke betydelig. I 2015 ble det mottatt 626 bivirkningsmeldinger direkte fra pasienter sammenlignet med 434 meldinger året før. Økningen kan forklares med at stadig flere pakningsvedlegg nå gir informasjon om og oppfordrer pasienter til å melde bivirkninger. Et velfungerende system for legemiddelovervåking er avhengig av at bivirkninger blir meldt inn, og her er pasientmeldinger et verdifullt bidrag.

Antall meldinger fra farmasøyter er stabilt. Det ble mottatt 182 meldinger fra farmasøyter mot 175 året før og andelen meldinger fra farmasøyter har ligget stabilt på rundt 4-5 % de siste årene.

Legemiddelprodusentene mottar et lavt, men rimelig stabilt antall meldinger fra advokater/forsikringsordninger, som registreres i den nasjonale bivirkningsdatabasen.

Legemiddelverket og bivirkningssentrene ønsker å fremme en økning i meldinger direkte fra helsepersonell, fordi disse meldingene ofte er de som inneholder mest informasjon, og er dermed viktig i arbeidet for tryggere legemiddelbruk. Bivirkningsmeldinger direkte fra helsepersonell kan følges opp av bivirkningssentrene og gir dermed mer fullstendige meldinger. Legemiddelverket ønsker å få plass et elektronisk meldesystem for helsepersonell, for å kunne gjøre det enklere å melde direkte. Denne prosessen er høyt prioritert av Legemiddelverket, men tar tid på grunn av mange etterspurte utviklingsprosjekter innenfor IT i helsevesenet.

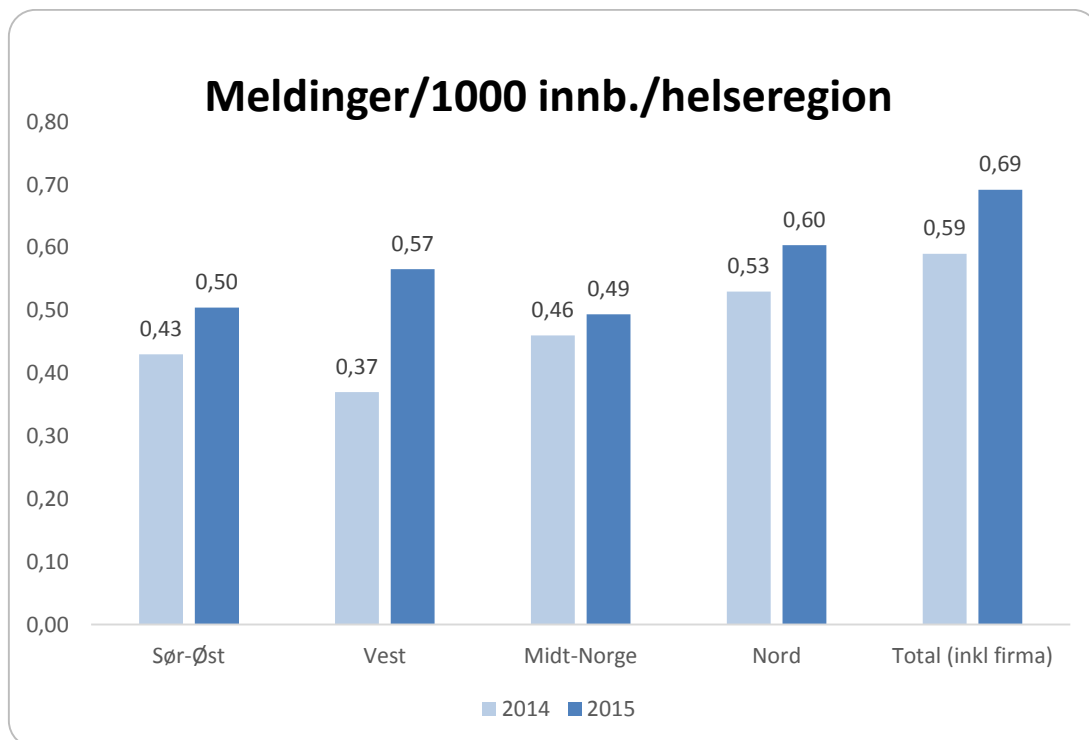
Tabell 5: Fordeling på melderkategori (andel i %)

	Lege	Farmasøyt	Annet helsepersonell	Forbruker	Advokat
2015	43,4	4,8	27,5	24,0*	0,3
2014	50,8	5,5	22,9	20,4	0,5

*16,5 % er mottatt direkte fra pasient, mens de resterende 7,5 % er meldt via legemiddelprodusent

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fire helseregionene er vist i Figur 5. 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 ligger over dette nivået i 2015. Det er en liten oppgang for alle helseregioner sammenlignet med året før.

Landsgjennomsnittet (som også inkluderer meldinger mottatt via legemiddelprodusentene) var i 2015 0,69 per 1000 innbyggere mot 0,59 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. Erfaring tilsier at kontinuerlig fokus på bivirkninger og bivirkningsrapportering blant helsepersonell, både lokalt og nasjonalt, er nødvendig for å opprettholde en høy meldefrekvens.



Figur 5: Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene for 2014 og 2015.

Vaksinebivirkninger

Rotarix – utvidet overvåking avsluttet

Vaksine mot rotavirus (Rotarix) ble innført i barnevaksinasjonsprogrammet i 2014. I forbindelse med innføringen i oktober 2014, ble helsepersonell oppfordret til å melde alle bivirkninger som ble mistenkt å ha sammenheng med rotavirusvaksine, ikke bare de alvorlige. Det kom inn totalt 378 meldinger i løpet av det første året med utvidet overvåking av vaksinen (perioden oktober 2014 til september 2015). En samlet vurdering av meldingene avdekket ingen nye eller ukjente bivirkninger og den utvidede bivirkningsovervåkingen ble avsluttet. Fra 1. november 2015 ble det kun oppfordret til å melde uventede eller alvorlige mistenkte bivirkninger [2]. Etter dette er rapporteringsfrekvensen gått ned, og totalt sett er det sendt inn 391 meldinger om hendelser etter rotavirusvaksine i løpet av hele 2015. Bivirkningsmeldingene mottatt i perioden med utvidet overvåking står for en stor del av økningen i det totale antall meldinger fra 2014 til 2015.

Rotavirusvaksinen gis peroralt som to doser ved 6 uker og 3 måneders alder. Det er i sett en liten risikoøkning for en sjelden tilstand som innebærer en blokkering i nedre del av barnets tarm (tarminvaginasjon) etter rotavirusvaksinasjon [3]. Denne risikoen er lavere dersom vaksinen gis innenfor aldersgrensene anbefalt i det nasjonale barnevaksinasjonsprogrammet. Det er derfor viktig at anbefalt vaksinasjonstidspunkt for rotavirusvaksinasjon overholdes. Symptomer på tarminvaginasjon hos barnet, som akuttvisse magesmerter, skriketokter, oppkast og blodtilblandet slim i avføringen, skal tas alvorlig og lege kontaktes snarest. Det bes derfor om fortsatt årvåkenhet rundt dette.

Det publiseres regelmessige oppsummeringer om meldte bivirkninger av vaksinen mot rotavirus på Legemiddelverkets nettsider [4].

Vaksine mot humant papillomavirus (HPV) og risiko for autonome dysfunksjoner

I september 2015 sendte Folkehelseinstituttet ut et brev til berørte helsepersonell, der de ble oppfordret til å være ekstra årvåke overfor symptomer på autonom dysfunksjon hos HPV-vaksinerte [5]. Denne oppfordringen kom som følge av at en gruppe danske leger reiste bekymring om mulig sammenheng mellom vaksinasjon mot HPV og utvikling av autonom dysfunksjon, deriblant postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS). Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) gjennomførte derfor en granskning som ble avsluttet i november 2015, hvor de konkluderte med at det ikke er grunnlag for å mistenke at HPV-vaksinen kan føre til utvikling av autonome dysfunksjoner [6]. Legemiddelverket har mottatt totalt fem meldinger om POTS. Det publiseres regelmessige oppsummeringer av alle meldte bivirkninger av HPV-vaksiner på Legemiddelverkets nettsider [7].

Bivirkningsmeldinger hos barn og unge

Bivirkninger av vaksiner utgjør den største andelen av bivirkningsmeldinger hos barn, og disse er omtalt i et tidligere avsnitt.

Antall bivirkningsmeldinger som gjelder aldersgruppen 0-17 år hadde en god økning fra 100 meldinger året før til 144 i 2015 når vaksiner er ekskludert. Kunnskapen om bivirkninger er oftest mindre for barn enn for voksne og studier på barn er sjeldnere. Derfor er disse meldingene spesielt viktige som en kilde til økt kunnskap om risikoen ved legemiddelbehandling av barn.

Som tidligere år fordeler bivirkningsmeldingene seg omtrent likt mellom kjønnene med noen flere meldinger på jenter, mens andelen alvorlige meldinger sank fra 65 % til 47 % i 2015. Legemidler med virkning på sentralnervesystemet var mistenkte i nær halvparten av meldingene, mens det ellers var stor spredning i hvilke legemidler og hvilke bivirkninger som var mistenkte.

Hvem melder bivirkninger hos barn

Pasienter og pårørende sto for 15 % av bivirkningsmeldingene og helsepersonell for 66 %. De resterende 19 % kom fra legemiddelindustrien, som blant annet hadde fanget opp bivirkninger omtalt i media og i medisinske artikler.

Midler mot astma og hoste

Montelukast (Singulair)

Montelukast, som brukes i kombinasjon med andre midler mot astma, var mistenkt legemiddel i tre bivirkningsmeldinger. To barn på 2 og 8 år fikk psykiske bivirkninger i form av sinne/aggresjon og mareritt et par dager etter oppstart med montelukast.

Psykiske reaksjoner som unormale drømmer, mareritt, irritabilitet, angst og aggressiv oppførsel er kjente bivirkninger av montelukast og kan forekomme hos inntil 1 % av pasientene. Toåringen fikk i tillegg angst og behandlingen ble avsluttet etter tre uker. Bivirkningene gikk over, men kom tilbake ved nytt behandlingsforsøk. Det ble derfor vurdert som sikkert at bivirkningene var forårsaket av montelukast.

Åtteåringen fikk magesmerter, kvalme og urininkontinens i tillegg til psykiske bivirkninger. Bivirkninger fra mage-tarmområdet er også kjent for montelukast. Urininkontinens er ikke omtalt i

preparatomtalen, men er i andre kilder mistenkt assosiert med montelukast. Blant disse gjelder flere tilfeller en lignende kombinasjon av psykiske bivirkninger og urininkontinens [8].

Den tredje meldingen gjaldt en 13-åring som fikk influensalignende reaksjoner med muskelsmerter, tretthet og nummenhet i beina under behandling med montelukast. Denne type bivirkninger er rapportert hos 0,1 -10 % av brukere av montelukast. Det var uklart når bivirkningene oppsto i relasjon til behandlingen og en årsakssammenheng ble ikke vurdert.

Flutikason (Flutide inhalasjon)

En gutt på 4 år startet behandling med flutikason (Flutide) inhalasjon, som er et kortikosteroid som brukes ved astma. I løpet av noen dager utviklet han en depresjon med tanker om døden, dårlig humør og han tok lett til tårene. Etter rundt to måneder ble behandlingen med flutikason avsluttet og depresjonen gikk over kort tid etter dette.

Flere ulike psykiske bivirkninger er rapportert ved bruk av flutikason og andre kortikosteroider. Risiko for disse bivirkningene er langt mindre undersøkt hos barn enn hos voksne, og man vet lite om hyppighet og risikofaktorer [9, 10]. Man vet også lite om bivirkninger generelt ved bruk av inhalasjonspreparater, men risikoen vurderes som lav [9]. RELIS har imidlertid fått flere henvendelser, i tillegg til bivirkningsmeldinger, hvor man mistenker psykiske bivirkninger ved bruk av denne typen inhalasjonsmidler til barn.

Guaifenesin (Solvipect)

Et spedbarn ble blålig og fikk et kort pustestopp etter inntak av Solvipect mikstur mot hoste. Barnet ble innlagt på sykehus og en øvre luftveisinfeksjon ble vurdert som mest sannsynlig årsak til hendelsen. Det ble likevel meldt som bivirkning fordi man ikke kunne utelukke at Solvipect hadde medvirket på grunn av kort tid mellom inntak og reaksjon. Solvipect inneholder guaifenesin og en rekke hjelpestoffer, men det er ikke klart hva som eventuelt kan ha forårsaket pustestoppet. Det er ikke funnet omtaler av lignende hendelser og årsakssammenhengen ble vurdert som mulig. Doseringen av Solvipect til det aktuelle barnet var som anbefalt i Norge til barn under 1 år. Internasjonalt er det sprikende anbefalinger, men det er i hovedsak satt en høyere aldersgrense for bruk av hostemidler av typen Solvipect til barn [11, 12]. Nyttene av denne typen hostemidler til barn er ikke godt dokumentert og sikkerheten er også undersøkt i begrenset grad. Legemiddelverket og legemiddelprodusenten arbeider med å oppdatere anbefalinger for hostemidler til barn.

Kodein som hoste-/forkjølelsesmiddel hos barn

Kodein er et smertestillende og hostedempende legemiddel, som omdannes til morfin i kroppen. Noen mennesker har arvelige varianter av leverenzymene som gjør at de omdanner kodeinet svært hurtig. Dette kan gi symptomer på overdose, som alvorlige pusteproblemer.

I 2013 og 2014 begrenset europeiske legemiddelmyndigheter bruken av kodein som smertestillende hos barn [13].

I 2015 ble bruken av kodein som hoste- og forkjølelsesmiddel hos barn gjennomgått. Konklusjonen ble at barn under 12 år ikke skal behandles med kodeinholdige legemidler mot hoste/forkjølelse på grunn av faren for overdose og pusteproblemer. Bruken hos barn mellom 12 og 18 år anbefales heller ikke dersom de har nedsatt lungefunksjon. Risikoen for rask omdannelse til morfin gjelder alle aldersgrupper, men er særlig uforutsigbar og variabel hos barn. Den europeiske legemiddelkontorets

komité for legemiddelovervåking (PRAC) konkluderte også med at hoste og forkjølelse stort sett er selvbegrensende tilstander og at det er begrenset dokumentasjon for en effekt av kodein mot dette [14].

Det ble også innført restriksjoner i bruk for kvinner som ammer, og for mennesker som har en kjent såkalt ultrarask omdannelse av kodein til morfin (gjelder 1-2 % av den skandinaviske befolkningen [15]).

Det er ikke mottatt noen bivirkningsmeldinger om respirasjonsproblemer hos barn etter bruk av kodein mot hoste/forkjølelse eller smerte i Norge.

ADHD-midler

I likhet med flere tidligere år så er midler mot ADHD den gruppen legemidler som er hyppigst mistenkt som årsak til bivirkninger hos barn. Bivirkningsmeldinger og problematikk med generisk bytte utgjorde i 2015 den største andelen av disse og blir omtalt i eget avsnitt om generisk bytte av legemidler.

Blodfortynnende legemidler

Det ble i 2015 mottatt totalt 274 meldinger om bivirkninger etter bruk av de blodfortynnende midlene warfarin og direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK¹) (Tabell 6).

Andelen alvorlige meldinger (83 %) for DOAK var høyere i 2015 enn i 2014. Etter hvert som legemidlene ikke lenger er så nye på markedet vil i hovedsak de alvorlige, meldepliktige bivirkningene meldes, og i mindre grad de lite alvorlige.

Tabell 6: Antall bivirkningsmeldinger og antall pasienter som brukte orale blodfortynnende legemidler i 2015

	Totalt antall meldinger	Dødelige	Brukere
Rivaroksaban	90	11	25 490
Dabigatran	47	8	13 846
Apiksaban	59	11	21 511
Warfarin	78	34	69 305
Sum	274	64	130 152*

*6969 pasienter har byttet behandling i 2015. Dette tallet viser derfor ikke antall unike individer.

Blødningsbivirkninger

Meldingene viser flere likhetstrekk med meldingene som er mottatt i foregående år. Som forventet er det mange blødningsbivirkninger, men også meldinger om tromboser (terapisvikt).

Selv om behandlingen med de nyere midlene ikke rutinemessig skal følges opp med blodprøver, slik som for warfarin, viser erfaring etter noen års bruk at god oppfølging av pasientene likevel er viktig. I flere meldinger har pasientene hatt risikofaktorer som høy alder, falltendens, redusert nyrefunksjon, lav kroppsvekt, skrøpelig og nedsatt kognitiv funksjon. En del har også brukt legemidler som kan gi økt blødningsrisiko eller andre interaksjoner. I slike tilfeller må det gjøres en grundig vurdering om

¹ Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) = apiksaban, rivaroksaban og dabigatran. Forkortelsen NOAK (non-vitamin K-avhengige orale antikoagulantia) benyttes også om disse midlene.

nytt av den blodfortynnende behandlingen står i forhold til blødningsrisikoen for den enkelte pasienten og hvilken behandling som i så fall er best egnet. Ofte kan det være hensiktsmessig å benytte warfarin nettopp fordi det gir mulighet til å måle både effekt og blødningsrisiko. Legemiddelverket og RELIS gjennomfører for tiden et prosjekt der alle bivirkningsmeldinger på blodfortynnende midler i perioden fra og med juni 2013 til og med mai 2015 (til sammen over 400 meldinger) gjennomgås på nytt. Hensikten med prosjektet er å lete etter fellestrekk som kan ha betydning for forskrivning og oppfølging av behandlingen. Funnene planlegges publisert separat.

Nylig kom en antidot mot dabigatran på markedet og antidot mot faktor X-hemmerne (rivaroksaban og apiksaban) er også under utvikling. Tilgang til antidoter kan bidra til færre blødningskomplikasjoner i fremtiden og har lenge vært etterspurt av klinikere.

Andre bivirkninger og interaksjoner

Det er mottatt flere meldinger om reversibelt hårtap etter bruk av rivaroksaban eller dabigatran. [16]. RELIS har også mottatt flere forespørsler om hvorvidt hårtap kan være bivirkning av disse midlene, også for apiksaban. Hårtap er per i dag ikke angitt som kjent bivirkning i preparatomtalene, men Legemiddelverket følger opp dette mulige signalet om ny bivirkning videre.

Det ble også mottatt én melding om mistenkt interaksjon mellom dabigatran og det reseptfrie, hostestillende midlet noskapin. Pasienten opplevde akutte blødninger fra nese og hemorroider og hostet opp blod da han selvmedisinerte seg med noskapin samtidig som han brukte dabigatran. Da pasienten sluttet med begge legemidlene stoppet blødningene i løpet av et døgn. Behandling med dabigatran ble gjenopptatt to dager senere uten at pasienten fikk nye blødninger. Interaksjon mellom warfarin og noskapin er etter hvert velkjent [17], men interaksjon mellom dabigatran og noskapin er ikke tidligere rapportert. Noskapin er et gammelt legemiddel, men er lite brukt utenfor Skandinavia, og det er derfor begrenset med kunnskap om legemidlet. Dabigatran er derimot et relativt nytt legemiddel, og det kan ikke utelukkes at noen interaksjoner med dette legemidlet fortsatt er ukjente.

Bivirkninger ved behandling med legemidler mot HIV-infeksjon

Det er i løpet av de senere årene kommet flere nye antivirale midler på markedet og pasienter med HIV-infeksjon får nå et behandlingsregime som består av flere ulike legemidler. Dette medfører økt risiko for bivirkninger.

Det har tradisjonelt blitt mottatt svært få meldinger om bivirkninger ved bruk av legemidler mot HIV-infeksjon, men i 2015 mottok man to meldinger der pasientene hadde fått slik kombinasjonsbehandling.

I det ene tilfellet fikk en gravid kvinne behandling med emtricitabin og tenofovir (Truvada) og raltegravir (Isentress) i svangerskapet i henhold til behandlingsretningslinjene. Kvinnen fikk påvist avdødt foster mot slutten av andre trimester. Meldingen inneholder lite klinisk informasjon og tidligere legemiddelbruk er ikke kjent. Enkelttilfeller av føtal død er tidligere rapportert til WHO's bivirkningsdatabase for alle de tre virkestoffene, men det advares ikke spesielt mot bruk av disse under graviditet. Da fosterdød generelt kan skyldes en rekke ulike faktorer, er denne hendelsen årsaksvurdert som mulig.

I det andre tilfellet ble pasienten behandlet med darunavir (Prezista) og etravirin (Intelence) og pasienten var plaget med sensorisk nevropati/nummenhet, oppblåst mage og endret fettfordeling på kroppen. Bytte fra Prezista til Rezolsta (darunavir og kobicistat) ga ingen bedring av plagene, men kan ikke heller ikke forventes da ett av virkestoffene i Rezolsta også finnes i Prezista. Alle bivirkningene er kjente for de legemidlene som pasienten ble behandlet med og hendelsen er vurdert som sannsynlig.

Bivirkninger knyttet til generisk bytte

Alvorlig feilbruk relatert til generisk bytte

De aller fleste meldingene om bivirkninger som er mistenkt relatert til generisk bytte er ikke alvorlige. Det er vanlige bivirkninger som mest sannsynlig er knyttet til virkestoffet. I 2015 ble det imidlertid meldt om en pasient som fikk overdosert blodtrykksmedisin i forbindelse med generisk bytte fra Selo-Zok til Metoprolol Sandoz. Pasienten hadde over lengre tid brukt Selo-Zok samt diabetesmedisinen metformin. Etter generisk bytte forvekslet pasienten Metoprolol Sandoz med metformin, noe som resulterte i at pasienten tok både Selo-Zok og Metoprolol Sandoz og ikke metformin. Den daglige dosen metoprolol ble da 800 mg i stedet for 200 mg. Dette resulterte i at pasienten fikk dårlig allmenntilstand, ble svimmel og fikk økt blodsukkernivå. Pasienten oppdaget selv feilbruken, og ble restituert etter at medisinene igjen ble brukt riktig.

Generisk bytte fra Concerta til Methylphenidate Sandoz

Methylphenidate Sandoz og Concerta brukes hovedsakelig i behandling av ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) hos barn og voksne. Begge er legemidler hvor en del av virkestoffet blir frigitt med en gang, mens resten blir satt fri i løpet av 12 timer. Det er ved kjemisk analyse funnet svært små forskjeller mellom disse legemidlene [18]. Methylphenidate Sandoz kom på markedet i desember 2014, og det har vært mulig med generisk bytte siden.

Legemiddelverket har i 2015 mottatt 22 meldinger om bivirkninger ved generisk bytte fra Concerta til Methylphenidate Sandoz. Av disse gjaldt 19 barn og tre voksne. Det meldes i hovedsak om manglende eller endret effekt, men det er også meldt om mageproblemer, hodepine og kløende utslett etter bytte.

Selv om det ikke er tilgjengelig informasjon som tyder på at det er noen viktige forskjeller mellom disse preparatene, og at deres biotilgjengelighet er lik, er det meldt om mange bivirkninger ved bytte av disse legemidlene i flere land. Saken ble vurdert tatt opp i den europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC), men ved ytterligere vurdering av tilgjengelige data, ble det konkludert med at det ikke er holdepunkter for et reelt bivirkningssignal.

De fleste meldinger om problemer med generisk bytte kommer gjerne rett etter at et produkt blir byttbart, noe som også antas å være tilfelle i denne saken. Samtidig vil tilfeldige sykdomsvariasjoner som sammenfaller med byttet lett kunne tolkes som manglende effekt, selv om produktene gir like plasmakonsentrasjoner. Det kan heller ikke utelukkes at små forskjeller i frisettingen av legemiddelet kan gi ulik terapeutisk effekt.

Endring av reseptstatus for pregabalin

Pregabalin (Lyrica) brukes i behandling av nevropatisk smerte, epilepsi og generalisert angst. Da pregabalin kom på markedet ble faren for misbruk vurdert som lav. Siden den gang er misbruk og avhengighet beskrevet i flere artikler, publiserte kasus og bivirkningsmeldinger. Det er kjent at pregabalin misbrukes for å oppnå rus, enten alene eller i kombinasjon med andre illegale stoffer eller legemidler for å forsterke effekten av disse [19].

På bakgrunn av dette sendte Legemiddelverket i 2014 ut en høring om å flytte pregabalin fra reseptgruppe C til reseptgruppe B. Etter å ha vurdert innsendte innspill og annen tilgjengelig informasjon fattet Legemiddelverket i oktober 2015 vedtak om å endre reseptgruppe for pregabalin. Dette vil ikke få konsekvenser for pasienter som i dag får dekket pregabalin av Folketrygden, men regelverket vil bli litt strengere for nye pasienter. Produsenten av pregabalin har klaget inn Legemiddelverkets vedtak til Helse- og omsorgsdepartementet, og saken er fortsatt under behandling der.

Nye og ukjente bivirkninger

Alvorlig ketoacidose ved bruk av SGLT2-hemmere

SGLT2-hemmere er en ny type blodsukkersenkende legemidler for pasienter med diabetes type 2. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) startet i 2015 en gjennomgang av en rekke alvorlige tilfeller av diabetisk ketoacidose hos pasienter som ble behandlet med disse legemidlene [20]. Diabetisk ketoacidose er en alvorlig og livstruende tilstand som skyldes en opphopning av syre i blodet. Symptomer på ketoacidose er kvalme, oppkast, nedsatt matlyst, magesmerter, tørste, rask pust, acetonlukt, forvirring, uttalt slapphet og dødsighet. I mange tilfeller utviklet pasientene ketoacidose selv om blodsukkeret bare var moderat forhøyet. Det er ikke avklart hvilken mekanisme som fører til ketoacidose. Noen av pasientene som utviklet ketoacidose hadde diabetes type 1 og brukte SGLT2-hemmer utenfor godkjent bruksområde.

Legemiddelverket har totalt mottatt to meldinger om ketoacidose hos pasienter behandlet med SGLT2-hemmerne dapagliflozin og empagliflozin, begge fra 2015. I begge tilfellene var pasienten restituert på meldetidspunktet.

I Norge markedsføres følgende SGLT2-hemmere alene eller i kombinasjonspreparater med metformin: dapagliflozin (Forxiga), dapagliflozin/metformin (Xigduo, Ebymect), empagliflozin/metformin (Synjardy) og empagliflozin (Jardiance).

Alvorlig laktacidose er en kjent bivirkning av metformin, som også brukes til behandling av diabetes. Det ble i 2015 meldt om seks tilfeller av laktacidose hvor tre var dødelige [21].

Bivirkninger av hormonspiralen Jaydess

Jaydess er et nytt prevensjonsmiddel som består av en hormonspiral. Produktet kom på markedet i Norge i 2014. Sammenlignet med hormonspiralen Mirena, som inneholder totalt 52 mg levonorgestrel og er beregnet til bruk i inntil fem år [22], inneholder Jaydess totalt 13,5 mg levonorgestrel og er beregnet til bruk i inntil tre år [23].

Siden lansering av produktet i Norge har Legemiddelverket mottatt seks bivirkningsmeldinger i 2014 og 15 bivirkningsmeldinger i 2015.

I ti tilfeller er det rapportert vanskeligheter med innsetting eller mislykkede innsettinger av hormonspiral på grunn av f.eks. smerter eller andre ubehag. Det anbefales at Jaydess kun settes inn av opplært helsepersonell. De fleste som får en spiral satt inn vil kunne føle lette eller kraftigere ubehag. Smerter, blødninger og vasovagale reaksjoner som f.eks. besvimelse er bivirkninger som er beskrevet i preparatomtalen.

I fire tilfeller er det rapportert om forandringer i menstruasjonen. Forandringer i blødningsmønster skyldes den direkte virkningen levonorgestrel har på livmorslimhinnen [23]. Uregelmessige blødninger og sporblødninger er vanlige i løpet av de første månedene av behandlingen. Deretter medfører den sterke undertrykkningen av livmorslimhinnen en reduksjon av menstruasjonsblødningens varighet og mengde.

I seks tilfeller er det rapportert mangel på legemiddeleffekt som videre har ført til graviditet. I noen tilfeller gir Jaydess uregelmessige blødninger som i seg selv kan være en naturlig effekt. Blødninger kan også bety at Jaydess er utstøtt, har perforert livmor/livmorhals, eller ikke har full preventiv effekt slik den skulle hatt. Ved bruk av Jaydess er risiko for graviditet 0,4 % det første året, mens samlet risiko er 0,9 % det 3. året [23]. Til sammenligning ble det i 2015 meldt om seks tilfeller av mangel på effekt/graviditet i forbindelse med bruk av Mirena.

Jaydess overvåkes nøye både av Legemiddelverket, legemiddelprodusent og Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) [24].

Bivirkninger av mirabegron (Betmiga)

Mirabegron (Betmiga) brukes for å behandle overaktiv blære hos voksne. I september 2015 ble preparatomtale og pakningsvedlegg for mirabegron oppdatert med informasjon om risiko for alvorlig forhøyet blodtrykk. Det ble også sendt ut brev til helsepersonell om denne endringen. Mirabegron skal nå ikke brukes av pasienter med alvorlig ukontrollert hypertensjon, definert som systolisk blodtrykk ≥ 180 mmHg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 110 mmHg. Blodtrykket anbefales målt før behandlingen påbegynnes, og jevnlig overvåket i behandlingsperioden, spesielt hos pasienter med høyt blodtrykk [25].

I 2015 ble det mottatt totalt ti meldinger om mistenkte bivirkninger av mirabegron. To meldinger gjaldt henholdsvis hjertebank og annet ubehag knyttet til hjertet. Rask puls, hjertebank og hjerterytmeforstyrrelser er kjente bivirkninger beskrevet i preparatomtalen for mirabegron.

To pasienter meldte hodepine etter oppstart med mirabegron. Hodepine omtales ikke i den norske preparatomtalen, men nevnes i den amerikanske preparatomtalen blant de hyppigst meldte bivirkningene i forbindelse med bruk av mirabegron. Her angis det også at i korttidsstudiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen ble hodepine meldt like ofte blant pasienter som fikk mirabegron som blant pasienter som fikk placebo eller annen medisin som mirabegron ble sammenlignet med. I en oppfølgingsstudie ble hodepine rapportert hos 4,1 % av pasientene som fikk mirabegron sammenlignet med 2,5 % av pasientene som fikk annen behandling [26].

To pasienter meldte søvnforstyrrelser (insomni) som forsvant når behandlingen med mirabegron ble stanset. I preparatomtalen angis at dette er en kjent bivirkning som først ble observert etter markedsføring og at forekomsten derfor ikke er kjent.

En av meldingene på mirabegron mottatt i 2015 ble vurdert som en alvorlig legemiddelreaksjon. Etter oppstart av mirabegron utviklet pasienten mental påvirkning/glemsomhet som forsvant når dosen ble redusert en måned senere. Mental påvirkning er ikke beskrevet som en kjent bivirkning verken i preparatomtalen eller i annen faglitteratur. Imidlertid ble det i 2015 meldt til sammen 35 tilfeller hvor mental påvirkning var mistenkt som bivirkning av mirabegron til WHOs bivirkningsdatabase. De fleste av disse rapportene var pasientmeldinger fra USA.

Dutasterid/tamsulosin (Duodart) og endret sinnsstemning

Det nye kombinasjonspreparatet Duodart (dutasterid/tamsulosin) til behandling av symptomer ved benign prostatahyperplasi (BPH), ble i ett tilfelle mistenkt å ha ført til endret sinnsstemning.

Pasienten ble beskrevet å være både hissig og oppfarende, og både familie, venner og kolleger reagerte på mannens oppførsel. Etter en måneds behandling sluttet mannen med Duodart på eget initiativ og etter dette ble hans oppførsel igjen normal.

Symptomer som depresjon, angst og selvmordstanker kan oppstå ved behandling med finasterid, som er et legemiddel med samme virkemåte som dutasterid. Denne type bivirkninger kan derfor tenkes å kunne oppstå også ved bruk av dutasterid [27], men det er ikke tidligere beskrevet at kombinasjonspreparatet dutasterid/tamsulosin kan gi endret sinnsstemning eller irritabilitet som bivirkning.

Risiko for hjerterytmeforstyrrelser ved bruk av hydroksyzin (Atarax).

Hydroksyzin (Atarax) brukes mot kløe, og i noen tilfeller mot uro eller angst. I 2015 ble det kjent at legemidlet kan gi hjerterytmeforstyrrelser, som QT-forlengelser og torsades des pointes (TdP) [28]. Det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking (PRAC) konkluderte med at hjerdebivirkninger mest sannsynlig vil oppstå hos personer med andre risikofaktorer, elektrolyttforstyrrelser eller som er under behandling med interagerende legemidler. Risikoen for å få hjerterytmier er større ved høyere doser, og medisinen skal derfor brukes i så lave doser som mulig.

Det viktigste tiltaket ble derfor å begrense bruken av hydroksyzin hos disse pasientene. I Norge er det meldt om ett tilfelle av hjerdebivirkninger etter bruk av hydroksyzin fra 2009.

Sildenafil (Viagra) og hukommelsestap

I 2015 ble det mottatt sju meldinger om mistenkte bivirkninger relatert til sildenafil. Tre meldinger beskriver bivirkninger i forbindelse med generisk bytte, to meldinger beskriver blødninger og én melding beskriver visuelle forstyrrelser. Viagra (sildenafil) er i en melding mistenkt å ha medført tre episoder med forbigående hukommelsestap (amnesi). Hukommelsestap er ikke nevnt i den norske preparatomtalen for sildenafil, men den amerikanske preparatomtalen angir at det har vært meldt om episoder med transitorisk global amnesi. Den norske preparatomtalen for tadalafil (Cialis, Adcirka), en lignende medisin mot ereksjonsproblemer, angir at forbigående hukommelsestap er rapportert hos 0,01 – 0,1 % av pasientene [29].

Vortioksetin (Brintellix) og selvmordsrelatert adferd

Vortioksetin (Brintellix) er et nytt legemiddel mot depressive episoder hos voksne som er underlagt særlig overvåking og merket med svart trekant. I 2015 ble det mottatt totalt åtte meldinger om mistenkte bivirkninger av vortioksetin. To meldinger var pasientrapporter, to meldinger ble meldt av legemiddelprodusenten, mens de øvrige ble meldt til bivirkningssentrene. Vanligst var kjente og lite alvorlige hudreaksjoner samt reaksjoner fra mage-tarmsystemet, men to av åtte rapporter gjaldt henholdsvis selvmordstanker og selvmordsforsøk. En av pasientene beskrives å ha hatt selvmordstanker også før behandlingen med vortioksetin ble påbegynt, mens den andre ikke hadde hatt noen tegn til slik adferd. I det siste tilfellet ble årsakssammenhengen mellom bruken av vortioksetin og pasientens selvmordsforsøk vurdert som sannsynlig.

For eldre legemidler mot depresjon, hvor bivirkningsrisikoen er bedre kartlagt, angis selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd som kjente bivirkninger. For vortioksetin angis det i preparatomtalen at risiko for selvmord kan øke i første fase av behandlingen, men selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd er ikke beskrevet som kjente bivirkninger. Da vortioksetin kom på markedet i 2014 forelå det lite informasjon om bivirkninger ved bruk ut over 6-8 uker. Fra tidligere erfaringer vet man at mange bivirkninger ofte avdekkes først etter at preparatet har vært på markedet i flere år. Høy årvåkenhet for bivirkninger er derfor spesielt viktig for slike legemidler. I en oppfølgingsstudie er det rapportert selvmordsrelaterte hendelser klassifisert som mulig relatert til vortioksetin [30, 31].

Gamle preparater, kjente bivirkninger

Bivirkninger hos voksne brukere av ADHD-midler

ADHD er en tilstand som ofte fanges opp i barnealder. I de fleste tilfeller vil symptomene følge med inn i voksen alder. Noen blir utredet og får diagnosen først i voksen alder. Legemiddelbehandling vil være en del av behandlingsplanen i tillegg til andre tiltak [32].

I følge Reseptregisteret ved Folkehelseinstituttet fikk 22 777 voksne fra 18 år og over og 16 000 barn (mellom 6 og 17 år), legemidler til ADHD-behandling i 2015.

Følgende ADHD-midler var på det norske markedet i 2015: sentralstimulerende legemidler som metylfenidat (Ritalin, Concerta, Equasym depot, Medikinet, Methylphenidate Sandoz), amfetamin/deksamfetamin/ lisdeksamfetamin (Attentin, Dexamfetamine EssPharm, Elvanse) og sentralt virkende sympatomimetika som atomoksetin (Strattera).

I 2015 har Legemiddelverket mottatt 18 bivirkningsmeldinger om voksne brukere av ADHD-midler fra 18 år og over. De fleste meldinger gjelder mistenkte bivirkninger av de sentralstimulerende legemidlene. Det er også vanligere blant voksne brukere å melde bivirkninger selv via meldeordningen for pasienter. Av 18 meldinger kom åtte meldinger direkte fra pasienter. De to største gruppene av bivirkninger som ble meldt er psykiatiske symptomer og økning i puls og blodtrykk.

I ni tilfeller er det rapportert psykiatiske symptomer og lidelser som f.eks. søvnproblemer, aggresjon, selvmordstanker og hallusinasjoner. Det gjelder i hovedsak metylfenidat- og deksamfetaminpreparater. Søvnproblemer (insomni) og aggresjon er beskrevet som svært vanlige eller vanlige bivirkninger av metylfenidat og dexamfetamin. Selvmordstanker og hallusinasjoner

beskrives som sjeldent eller svært sjeldent. Det er ikke uvanlig at man har en psykiatrisk lidelse i tillegg til ADHD og metylfenidat og deksamfetamin kan føre til utvikling av nye psykotiske symptomer eller mani [33-35].

I fem tilfeller er det rapportert økning av blodtrykk og puls av sentralstimulerende midler. Det er vanlig at sentralstimulerende legemidler gir slike effekter [36]. Det er anbefalt å overvåke brukere for større endringer i blodtrykk og puls. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med underliggende hjertekarsykdom som kan forverres av økning i blodtrykk. Disse midlene er skal ikke brukes ved symptomer på hjerte-karsykdom og moderat til alvorlig høyt blodtrykk [33-36].

Cyproteron/etinyløstradiol og lungeemboli

Det ble i 2015 mottatt tre bivirkningsmeldinger om kvinner som fikk lungeemboli mens de brukte Diane (cyproteronacetat/etinyløstradiol). Bivirkningene oppsto fra to måneder til flere år etter oppstart med preparatet og indikasjon for bruk var prevensjonsbehov og akne eller bare prevensjonsbehov [37].

I Norge finnes tre preparater som inneholder kombinasjonen cyproteron og etinyløstradiol; Diane, Feminil og Zyrona, og disse anses som generisk likeverdige. Det var i 2015 kun meldinger om blodpropp etter bruk av Diane, men tidligere år er det også mottatt slike meldinger for de to andre preparatene.

Risikoen for blodpropp ved bruk av Diane, Feminil og Zyrona anses å være like stor som for de p-pillene som har høyest risiko [38]. Disse tre preparatene skal kun brukes der det foreligger klar indikasjon for bruk og de har ikke prevensjon alene som godkjent indikasjon. Indikasjon for bruk er behandling av moderat til alvorlig akne forbundet med androgenfølsomhet (med eller uten seboré) og/eller hirsutisme hos kvinner i fertil alder. Preparatene er kun anbefalt brukt i et begrenset tidsrom og skiller seg derfor på flere måter fra «vanlige» kombinasjonspiller.

I 2015 er det meldt om fem tilfeller av lungeemboli, tre tilfeller av sinusvenetromboser og ett tilfelle av dyp venetrombose ved bruk av ulike kombinasjonspiller.

Synsforstyrrelser som bivirkninger

Det er mottatt flere meldinger som gjelder synsforstyrrelser i 2015. Hos en pasient førte behandling med gabapentin (Nevrontin) til tåkesyn som ble forverret etter at duloksetin (Cymbalta) ble lagt til behandlingen. Symptomene forsvant etter at pasienten hadde sluttet med duloksetin og redusert dosen av gabapentin. I et annet tilfelle fikk en pasient tåkesyn morgenen etter å ha tatt diklofenak mot leddsmerter. Det er usikkert om diklofenak var brukt reseptfritt eller ikke.

Synsbivirkninger er kjente både for duloksetin og gabapentin, og i mindre grad for diklofenak.

Generelt er synsbivirkninger assosiert med bruk av ulike legemidler mot psykisk sykdom, noe som både leger og pasienter bør være oppmerksomme på med tanke på å forhindre utvikling av alvorlig øyepåvirkning [39].

Systemiske bivirkninger av øyedråper

En melding omtalte flere systemiske symptomer som gradvis oppsto etter oppstart av brinzolamid (Azopt) øyedråper mot glaukom (grønn stær). Symptomene var blant annet økt trøtthet og manglende energi, Raynauds fenomen (likfingre) og hodepine. Pasienten ble gradvis bedre etter å ha sluttet med brinzolamid, men symptomene kom tilbake igjen ved to nye behandlingsforsøk. Det er kjent at systemiske bivirkninger av brinzolamid forekommer, men ikke alle av symptomene hos den

aktuelle pasienten er kjente bivirkninger. Gradvis bedring etter avsluttet behandling er forventet siden brinzolamid skiller langsomt ut av kroppen. Denne meldingen illustrerer at også preparater som skal virke lokalt i øyet kan gi systemiske bivirkninger.

Naturmidler, plantebaserte legemidler og kosttilskudd

Det ble i 2015 mottatt åtte bivirkningsmeldinger på preparater som er godkjent som naturlegemidler/plantebaserte legemidler. Syv av disse meldingene gjaldt bruk av Remifemin. Remifemin inneholder ekstrakt fra klaseormedruer (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma) og ble godkjent i 2012 som et plantebasert legemiddel til bruk mot plager i overgangsalderen som hetetokter og svetting. Til sammenligning var det i de foregående år bare meldt én bivirkningshendelse i forbindelse med bruk av dette preparatet. Bivirkningene som ble meldt i 2015 var hodepine, tretthet/slapphet, mage-tarmbivirkninger som diaré og mageubehag samt hudreaksjoner (rødming/flushing, blemmedannelse på tungen, urtikaria og kløe). Alle disse bivirkningene er beskrevet i den godkjente norske preparatomtalen og/eller annet anerkjent oppslagsverk. Ingen av hendelsene ble klassifisert som alvorlige. Det ble i tillegg mottatt én bivirkningsmelding på Valerina Natt (valerianarot). Meldingen gjaldt en eldre mann som ble innlagt på sykehus med kraftig diaré og dehydrering. Mage-tarmbivirkninger er kjent ved bruk av valerianarot, men i det aktuelle tilfellet manglet det opplysninger slik at hendelsen ikke kunne årsaksvurderes. Meldingen ble klassifisert som alvorlig fordi pasienten var blitt innlagt på sykehus på grunn av det som mistenkes å være en bivirkning.

Videre ble det mottatt 16 meldinger, hvorav 10 alvorlige, om bivirkninger av ulike kosttilskudd og liknende produkter. Slike produkter er ikke klassifisert som legemidler, men som næringsmidler og kan selges via mange kanaler, blant annet internett.

I tre av meldingene ga samtidig bruk av kosttilskudd og legemidler bivirkninger som kan skyldes interaksjoner mellom produktene.

Det var ett tilfelle av hematuri hos en pasient som brukte både acetylsalisylsyre og dvergpalmeekstrakt. Det er tidligere publisert en kasuistikk som viste at dvergpalmeekstrakt kan forlenge blødningstid og interagere med blodfortynnende legemidler [40].

Det var to tilfeller der kosttilskudd var brukt samtidig med metotreksat. I det ene tilfellet fikk pasienten ALAT-stigning ved samtidig bruk av produktet More Woman. ALAT-stigning er kjent bivirkning av metotreksat, men det kan ikke utelukkes at ett av innholdsstoffene i More Woman, *Mucuna pruriensis*, også kan gi økte nivåer av blant annet ALAT [41]. I det andre tilfellet brukte pasienten Alleramin (*Perilla frutescens*) samtidig som hun fikk høydosebehandling med metotreksat som del av et behandlingsregime mot kreft. Utskillelsen av metotreksat etter kuren ble forsinket og det kan ikke utelukkes at Alleramin kan ha medvirket til dette.

Blant de øvrige 13 meldingene var det leverreaksjoner, hypersensitivitetsreaksjoner og psykiatriske reaksjoner. Chili Burn har tidligere vært omtalt i media på grunn av flere bivirkningsmeldinger. Legemiddelverket og RELIS har gått ut og advart om mulig bivirkningsrisiko. I 2015 kom det kun inn én melding for dette produktet hvor det tidligere er meldt totalt 11 meldinger. Mattilsynet, som har

hovedansvaret for regelverket for omsetning av kosttilskudd i Norge, har satt i gang et arbeid for å få innført en europeisk grenseverdi for ekstrakter av grønn te. Utgangspunktet for dette forslaget er bivirkninger av kosttilskudd med grønn te slik Chili Burn er et eksempel på. Folkehelseinstituttet har utredet risikofaktorer for bivirkninger ved bruk av grønn te ekstrakter i forbindelse med høringen i EU/EØS [42].

Erfaringer fra de første årene med pasientrapportering

I 2015 ble det publisert en artikkel i Tidsskrift for Den norske legeforening basert på to medisinerstudenters gjennomgang av bivirkningsmeldinger fra pasienter mottatt fra 1. mars 2010 til 31. desember 2013 [43]. Formålet med denne studien var å se nærmere på bivirkningsmeldinger fra pasienter og sammenligne disse med meldinger fra helsepersonell i samme periode.

I den studerte perioden ble det mottatt 755 meldinger fra pasienter og 9629 meldinger fra helsepersonell. Aldersgruppen 20-39 år var mest vanlig i pasientmeldingene, mens de største pasientgruppene i helsepersonellmeldingene var 0-9 år og 60-69 år [43]. Legemidler som virker på nervesystemet, hovedsakelig legemidler til behandling av ulike psykiatriske lidelser og smertestillende var oftest mistenkt årsak til bivirkninger i pasientmeldingene. I meldingene fra helsepersonell var antiinfektiva til systemisk bruk, som inkluderer vaksiner de vanligste mistenkte legemidlene (Tabell 7).

Pasientene meldte oftest om nevrologiske og psykiske og bivirkninger (Tabell 8), mens generelle symptomer og lokale reaksjoner var vanligst i meldingene fra helsepersonell. I alt 74 ulike bivirkningstermer ble kun meldt av pasienter og ikke av helsepersonell.

Hovedkonklusjonen var at bivirkningsmeldinger fra pasienter skiller seg fra helsepersonellmeldingene. Disse ulikhetene gjør at meldinger fra pasienter er et nyttig supplement til meldinger fra helsepersonell, fordi de setter fokus på andre typer legemiddelrelaterte problemer.

Tabell 7: Mistenkte legemidler i bivirkningsmeldinger fra pasienter og helsepersonell i perioden mars 2010 til desember 2013*

ATC-gruppe	Pasienter		Helsepersonell	
	n	%	n	%
N Nervesystemet	269	32,9	2352	17,9
J Antiinfektiva til systemisk bruk	130	15,9	3743	28,5
G Urogenitalsystem og kjønnshormoner	86	10,5	1297	9,9
C Hjerte og kretsløp	80	9,8	651	5,0
A Fordøyelsesorganer og stoffskifte	56	6,8	385	2,9
R Respirasjonsorganer	50	6,1	217	1,7
M Muskler og skjelett	49	6,0	510	3,9
D Dermatologiske midler	27	3,3	104	0,8
L Antineoplastiske og immunmodulerende midler	20	2,4	2174	16,5
B Blod og bloddannende organer	16	2,0	912	6,9
H Hormoner til systemisk bruk, ekskl. kjønnshormoner og insulin	14	1,7	188	1,4
Andre (P, V, S og ingen ATC-kode)	21	2,6	614	4,7
Total	818	100	13147	100

*Legemidlene er plassert i ATC-grupper og presentert i synkende frekvens etter pasientrapportene. En melding kan inneholde mer enn et legemiddel, totalantallet er derfor høyere enn antall meldinger.

Tabell 8: De 10 hyppigst mistenkte bivirkningene fra pasientmeldinger sammenlignet med meldinger om tilsvarende bivirkninger fra helsepersonell.

Mistenkt bivirkning	Pasienter		Helsepersonell	
	Antall	%	Antall	%
Kvalme	76	3,5	645	2,3
Tretthet	76	3,5	455	1,6
Hodepine	74	3,4	555	1,9
Svimmelhet	73	3,3	500	1,8
Angst	46	2,1	110	0,4
Magesmerter, øvre	42	1,9	105	0,4
Muskelsmerter	41	1,9	180	0,6
Diaré	39	1,8	228	0,8
Leddsmertner	39	1,8	171	0,6
Depresjon	37	1,7	91	0,3

Pasientmeldinger om levotyroksin (Levaxin)

I 2015 mottok Legemiddelverket 23 bivirkningsmeldinger via meldesystemet for pasienter der mistenkt legemiddel var Levaxin (levotyroksin). Tar man med meldinger fra helsepersonell er det mottatt 31 meldinger totalt på Levaxin i 2015. Levaxin brukes i behandling av stoffskiftesykdommen hypotyreose hos barn og voksne. I mange av disse meldingene beskriver pasientene reaksjoner som mangel på effekt av legemidlet og økning av symptomer på sykdommen. Behandling av hypotyreose kan være utfordrende fordi sykdommen påvirker en rekke mekanismer i kroppen. Det kan ikke utelukkes at preparatet kan ha hatt mangelfull effekt hos enkelte pasienter. Pasientene kan også ha blitt underbehandlet, eller reaksjonene kan skyldes sykdommens natur.

Bivirkningsnemnda nedlagt

Bivirkningsnemnda har siden 1970 fungert som et rådgivende organ for Legemiddelverket i spørsmål knyttet til bivirkninger. Bivirkningsnemnda har bestått av en gruppe leger og farmasøyter som møttes tre ganger i året for å diskutere og gi råd til Legemiddelverket om bivirkningsspørsmål i et folkehelseperspektiv [44]. På grunn av utviklingen av legemiddelovervåking i EU de siste 15-20 årene, har organisering av bivirkningsarbeidet endret seg vesentlig. Helse- og omsorgsdepartementet besluttet derfor ikke å oppnevne ny Bivirkningsnemnd fra høsten 2015. Nemnda vil bli erstattet med et nettverk av eksperter som konsulteres ved behov. Det arbeides for tiden med å opprette dette nettverket.

Oppsummering

I 2015 er det meldt inn et rekordhøyt antall bivirkninger til Legemiddelverkets bivirkningsdatabase. Antall meldinger har økt med nesten 20 % fra året før, noe som er gledelig fordi det er viktig at bivirkninger meldes. Den største økningen er i bivirkningsmeldinger fra gruppen «annet helsepersonell» som følge av utvidet overvåking i forbindelse med innføring av ny vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet og fra pasienter via det elektroniske pasientmeldeskjemaet på Legemiddelverkets nettsider. Leger og farmasøyter melder et stabilt antall bivirkningsmeldinger, og alle meldegruppene 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 i den kliniske hverdagen. Det er også ønskelig at bivirkningsmeldinger fra helsepersonell kommer direkte til bivirkningssentrene, fordi disse meldingene ofte inneholder mer informasjon og gjør det enklere å fremskaffe tilleggsinformasjon.

Aktiv overvåking av legemidler har stått sentralt også i 2015. Dette innebærer blant annet merking med svart trekant på nye virkestoff og legemidler der bivirkningsrapportering er særlig viktig. Hensikten er å fange opp alvorlige og uventede bivirkninger så tidlig som mulig. Legemiddelverket har i løpet av 2015 forbedret og videreutviklet arbeidet med å identifisere bivirkningssignaler i den norske bivirkningsdatabasen. Dette bidrar til å styrke det løpende arbeidet for å sikre best mulig kunnskap om bivirkninger av legemidlene, om alvorlighetsgrad, pasientgrupper med økt bivirkningsrisiko – og bivirkningsforebygging.

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

Kontakt

Ane S. Simensen

Karen Marie Ulshagen

Seksjon for legemiddelovervåking

E-post: bivirkninger@legemiddelverket.no

Referanser

1. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsmelding*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/bivirkningsmelding_generelt/Sider/default.aspx.
2. Folkehelseinstituttet, *Ett år med rotavirusvaksine i barnevaksinasjonsprogrammet*, 11.03.2016, Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6496&Main_6157=6261:0:25,830&MainContent_6261=6496:0:25,8834&Content_6496=6178:116636:25,8834:0:6562:1::0:0.
3. Vesikari, T., et al., *European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014*. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. 34(6): s. 635-43.
4. Statens legemiddelverk, *Rotarix-vaksine og bivirkninger*, 11.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Rapporter-og-oversikter/Rotarix-og-bivirkninger/Sider/default.aspx>.
5. Folkehelseinstituttet, *Oppmerksomhet rundt mistenkte bivirkninger (POTS) etter HPV-vaksinasjon i Danmark*, 11.03.2016, Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6496&Main_6157=6263:0:25,6566&MainContent_6263=6496:0:25,6567&Content_6496=6178:115867:25,6567:0:6562:1::0:0.
6. European Medicines Agency, *HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS*, 11.03.2016, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/11/WC500196762.pdf.
7. Statens legemiddelverk, *HPV-vaksine og bivirkninger*, 11.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Rapporter-og-oversikter/HPV-vaksine-og-bivirkninger/Sider/default.aspx>.
8. Clinical Pharmacology 2015 database, *Montelukast*, 15.12.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.clinicalpharmacology.com>.
9. Drozdowicz, L.B., Bostwick, J.M., *Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use*. *Mayo Clin Proc*, 2014. 89(6): s. 817-34.
10. Aljebab, F., Choonara, I., Conroy, S., *Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children*. *Arch Dis Child*, 2016.
11. Paediatric Formulary Committee, *Aromatic inhalations, cough preparations and systemic nasal decongestants*, 19.11.15, Tilgjengelig fra: www.medicinescomplete.com.
12. Gov.no, *Drug Safety Update - Over-the counter cough and cold medicines for children*, 19.11.15, Tilgjengelig fra: www.gov.uk.

13. European Medicines Agency, *Restrictions on use of codeine for pain relief in children - CMDh endorses PRAC recommendation*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicines/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WCOB01ac05805c516f.
14. European Medicines Agency, *Codeine-containing medicinal products for the treatment of cough or cold in paediatric patients*, 02.03.15, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine-containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WCOB01ac05805c516f.
15. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for kodein*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Default.aspx?searchquery=kodein&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;par;gen>.
16. Grønstad A., Eek AK., *Hårtap ved bruk av orale antikoagulantia (NOAK)*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.relis.no/content/4589/Hartap-ved-bruk-av-orale-antikoagulantia-NOAK>
17. Myhr K., *Noskapin til pasient som bruker warfarin - potensielt farlig interaksjon*. Nor Farmaceut Tidsskr, 2008. 117(1): s. 4.
18. Sundhedstyrelsen, *Nyt om bivirkninger*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/~media/843ECBD3C0004452B4E319E45E35308D.ashx>.
19. Statens legemiddelverk, *Endring av reseptstatus for pregabalin*, 11.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Høring-om-endring-av-reseptgruppe-for-pregabalin.aspx>.
20. Statens legemiddelverk, *Nye anbefalinger for å redusere risiko for diabetisk ketoacidose ved bruk av SGLT2 hemmere*, 14.04.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Nye-anbefalinger-for-å-reducere-risiko-for-diabetisk-ketoacidose-ved-bruk-av-SGLT2-hemmere.aspx>.
21. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for Glucophage*, 15.04.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/2001-01628.pdf?id=09032015090126>.
22. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for Mirena*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx?searchquery=Mirena&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.
23. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for Jaydess*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx?searchquery=Jaydess&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.
24. European Medicines Agency, *List of medicines under additional monitoring*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WCOB01ac058067c852.
25. Statens legemiddelverk, *Betmiga skal ikke brukes av pasienter med meget høyt blodtrykk*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Betmiga-skal-ikke-brukes-av-pasienter-med-meget-høyt-blodtrykk.aspx>.
26. U.S Food and Drug Administration, *Label information Myrbetriq*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.
27. Traish, A.M., Mulgaonkar, A., Giordano, N., *The dark side of 5alpha-reductase inhibitors' therapy: sexual dysfunction, high Gleason grade prostate cancer and depression*. Korean J Urol, 2014. 55(6): s. 367-79.

28. Statens legemiddelverk, *Risiko for hjerterytmeforstyrrelser ved bruk av hydroksyzin (Atarax)*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Risiko-for-hjerterytmeforstyrrelser-ved-bruk-av-hydroksyzin-\(Atarax\).aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Risiko-for-hjerterytmeforstyrrelser-ved-bruk-av-hydroksyzin-(Atarax).aspx).
29. Nilsen T., Nordmo E., *Viagra og hukommelsestap*, 02.03.2015, Tilgjengelig fra: <http://relis.no/content/4458/Viagra-og-hukommelsestap>.
30. Jacobsen, P.L., et al., *Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study*. Int Clin Psychopharmacol, 2015. 30(5): s. 255-64.
31. Langaas HC., Spigset, O., *Effekt og sikkerhet av Brintellix (vortioksetin) mot depresjon*, 22.04.2016, Tilgjengelig fra: http://relis.no/Aktuelt/Arkiv/2014/Effekt_og_sikkerhet_av_Brintellix_vortioksetin_mot_depresjon/.
32. ADHD Norge, *Hva er ADHD*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://adhdnorge.no/voksen/hva-er-adhd/>.
33. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for Ritalin*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Default.aspx?searchquery=Ritalin&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;par;gen>.
34. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for Concerta*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx?searchquery=Concerta&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.
35. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for Dexamphetamine EssPharm*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx?searchquery=Dexamphetamine&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.
36. Statens legemiddelverk, *Legemiddelsøk: Preparatomtale for Elvanse*, 10.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/default.aspx?searchquery=Elvanse&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.
37. Eek AK., Stenberg-Nilsen H., *Lungeemboli som bivirkning av Diane*, 02.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://relis.no/content/3631/Lungeemboli-som-bivirkning-av-Diane>.
38. Statens legemiddelverk, *P-piller og fare for blodpropp*, 15.04.2016, Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/p-piller/p-piller-og-fare-for-blodpropp/Sider/default.aspx.
39. Richa, S., Yazbek, J.C., *Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review*. CNS Drugs, 2010. 24(6): s. 501-26.
40. Cheema, P., El-Mefty, O., Jazieh, A.R., *Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of Saw Palmetto herb: a case report and review of literature*. J Intern Med, 2001. 250(2): s. 167-9.
41. Natural Medicines Comprehensive Database, *Mucuna pruriens (Cowhage)*, 01.02.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.naturaldatabase.com>.
42. Mattilsynet, *Mattilsynet jobber for EU-regulering av produkter med ekstrakter av grønn te*, 11.03.2016, Tilgjengelig fra: http://www.mattilsynet.no/mat_og_vann/spesialmat_og_kosttilskudd/kosttilskudd/mattilsynet_jobber_for_euregulering_av_produkter_med_ekstrakter_av_gronn_te.22069.
43. Fjermeros, K., et al., *Patient reporting of adverse drug reactions in Norway 2010-13*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2015. 135(6): s. 536-40.
44. Statens legemiddelverk, *Bivirkningsnemnda*, 09.03.2016, Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/legemiddelovervaaking/Bivirkningsnemnda/Sider/default.aspx>.