



Bivirkningsrapport 2007

Seksjon for legemiddelovervåking

Innledning.....	3
Det nasjonale spontanrapporteringssystemet i 2007	3
Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling	3
Bivirkningsforløp	6
Meldinger med dødelig utgang i 2007	6
Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe).....	6
Bivirkninger fordelt etter organsystem (diagnosegruppe)	7
Fordeling på melderkategori og helseregion	8
Legemidler under særlig overvåking i 2007	9
Selvmordsrelaterte bivirkninger av ulike legemidler	10
Sentralstimulerende midler	10
Glitazoner og kardiovaskulære bivirkninger	11
Bisfosfonater og osteonekrose andre steder enn i kjevebeinet.....	11
Naturmidler og naturlegemidler	11
P-piller og andre prevensjonsmidler	12
Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2007	13
Betennelsesdempende legemidler (NSAIDs/COX-hemmere)	13
Piroksikam.....	14
Antitrombotiske midler	14
Bruk av ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister under graviditet.....	16
Kolesterolsenkende legemidler – statiner	17
Bivirkninger av vaksiner	18
Utvidet overvåking av Prevenar.....	18
Lokalreaksjoner ved bytte fra Enbrel i hetteglass til ferdigfylte sprøyter.....	18
Magesår av rasagilin.....	18
Fosfatbuffer (Phosphoral) til tarmtømming	19
Linezolid og polynevropati	19
Tilbaketrekkinger av markedsføringstillatelser for Tuxi og Somadril.....	20
Oppsummering	20
Referanser.....	21

Innledning

I 2007 var det for andre år på rad en nedgang i antallet bivirkningsmeldinger, men nedgangen fra 2006 er liten. Det er imidlertid positivt at antallet meldinger fra leger ikke synker, etter en relativt stor nedgang i 2006. Den største nedgangen er i meldinger fra farmasøyter. Likevel utgjør det totale antall meldinger (1794) i 2007 over 380 meldinger per million innbyggere. Dette er internasjonalt ansett å være et tegn på et velfungerende spontanrapporteringssystem. Statens legemiddelverk og de regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS, ser at stadig fokus på bivirkningsproblematikk og hvilke bivirkninger det er viktig å melde er viktig for å holde meldefrekvensen høy. Informasjon om trygg legemiddelbruk er et satsningsområde både nasjonalt og internasjonalt. I EØS-området har det de siste årene vært rettet mye oppmerksomhet mot legemiddelovervåkingssystemene, hvordan disse kan fungere mer optimalt og på hvilken måte man kan sikre at viktig informasjon kommer raskt og effektivt til helsepersonell og pasienter. I desember 2007 la EU-kommisjonen frem nødvendige endringer i lovverket til offentlig høring. Det er forventet at disse endringene kan vedtas i løpet av 2008.

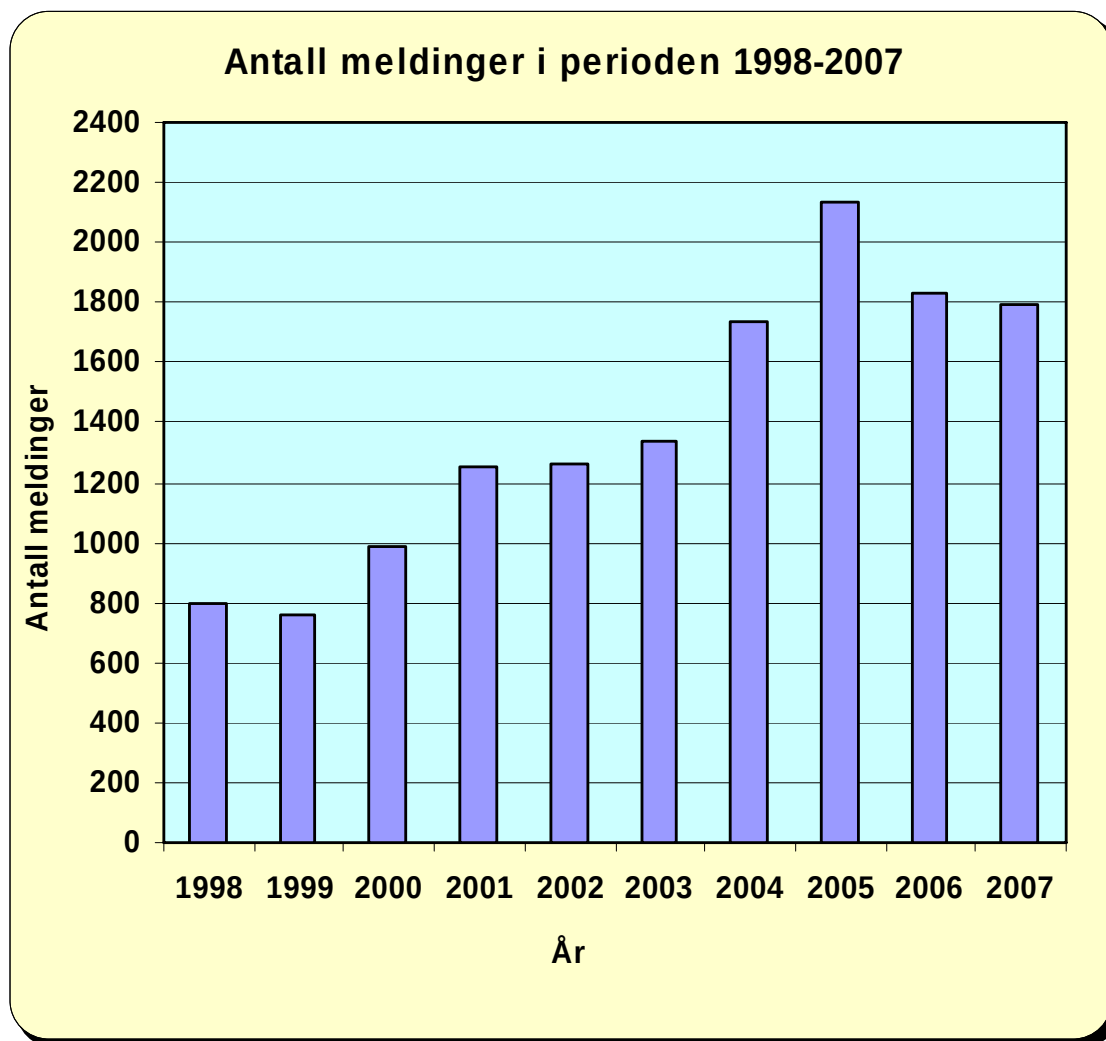
Bivirkningsrapporten for 2007 er utarbeidet av Legemiddelverket og de fem regionale legemiddelinformasjonsentrene, RELIS. I tillegg har Folkehelseinstituttets avdeling for vaksiner bidratt.

Det nasjonale spontanrapporteringssystemet i 2007

I den nasjonale bivirkningsdatabasen samles bivirkningsmeldinger fra helsepersonell (spontanrapporter). Meldingene registreres ved RELIS, som også vurderer hendelsene og gir tilbakemelding til melder. Nytt av året er at også Folkehelseinstituttet registrerer bivirkninger av vaksiner i den nasjonale databasen. Med dette får man en mer komplett oversikt over meldte vaksinebivirkninger (1). Legemiddelverkets database inneholder også rapporter om alvorlige bivirkninger som helsepersonell i Norge har meldt direkte til legemiddelprodusentene. Bivirkningsdatabasen er lokalisert ved Legemiddelverket, som har det overordnede ansvaret for legemiddelovervåkingen i Norge. Herfra videreformidles norske bivirkningsdata til internasjonale bivirkningsdatabaser hos Verdens helseorganisasjon (WHO) og det europeiske legemiddelkontoret (EMA).

Antall meldinger, alders- og kjønnsfordeling

Det ble registrert totalt 1794 nye bivirkningsmeldinger i 2007, et fall på nær 2 % fra 2006, mot 14 % reduksjon året før (figur 1).



Figur 1: Antall bivirkningsmeldinger i perioden 1998-2007

Fordelingen mellom alvorlige (ramme 1), inkludert dødelige, og lite alvorlige meldinger for perioden 1998 – 2007 er vist i tabell 1. Leger og tannleger har meldeplikt for alvorlige og ukjente bivirkninger (2). Dette gjenspeiles i at mer enn halvparten av meldingene er alvorlige (61 %). I overkant av 6 % av meldingene hadde dødelig utgang i 2007.

Ramme 1: Definisjon av alvorlig bivirkning

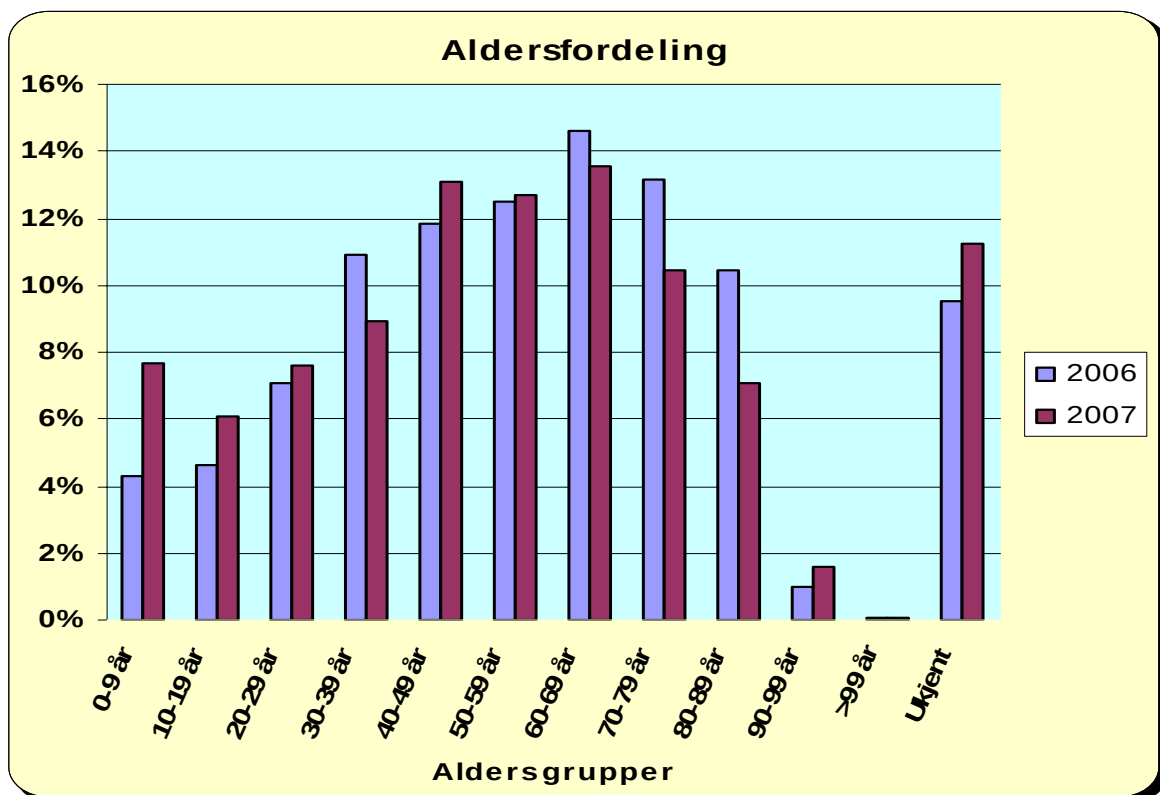
En bivirkning som er dødelig, livstruende, som krever eller forlenger en sykehusinnleggelse, som medfører vedvarende eller betydelig nedsatt funksjonsevne eller arbeidsuførhet, eller er en medfødt anomali/fødselsdefekt.

Tabell 1: Fordeling mellom lite alvorlige og alvorlige meldinger 1998-2007

	Antall meldinger		Prosent	
	Totalt	Med dødelig utfall	Alvorlige inkl. dødelige	Lite alvorlige
2007	1794	113	61	39
2006	1829	136	56	44
2005	2138	134	53	47
2004	1735	134	56	44
2003	1335	123	64	36
2002	1260	129	63	37
2001	1248	108	57	43
2000	987	99	58	42
1999	759	89	61	39
1998	795	74	56	44

Figur 2 viser aldersfordelingen blant pasientene. Aldersfordelingen hos pasienter med bivirkninger gjenspeiler i stor grad legemiddelforbruket i de ulike aldersgruppene. Det var en fordobling av antall meldinger hos barn i alderen 0-9 år. Dette er hovedsakelig forårsaket av at det er registrert flere meldinger om bivirkninger av vaksiner hos barn i 2007, som en følge av samarbeidet med Folkehelseinstituttet. Det er flest tilfeller av bivirkninger i aldersgruppene mellom 40 og 69 år, noe som forskyver gjennomsnittet litt nedover fra tidligere år.

Kjønnsfordelingen er stabil fra år til år, i 2007 var det 59 % kvinner og 40 % menn (1 % ukjent).

**Figur 2: Aldersfordeling blant pasientene.**

Bivirkningsforløp

Bivirkningenes forløp er vist i tabell 2. Bivirkninger meldes ofte på et tidlig tidspunkt, da det endelige utfallet ikke er avklart. Likevel var majoriteten av pasientene (57 %) fullstendig restituert eller i bedring da bivirkningene ble meldt.

Tabell 2: Forløp/sluttresultat av hver bivirkning

	2007		2006	
	Antall	%	Antall	%
Restituert	1732	40	1712	41
I bedring	768	18	681	16
Restituert med ettervirkning	64	1	55	1
Dødelig utgang	210	5	224	5
Ikke restituert ved meldetidspunkt	442	10	401	10
Ukjent	1121	26	1115	26
Sum	4337*	100	4188*	100

* Antall bivirkningsdiagnoser. En bivirkningsmelding kan inneholde flere diagnoser.

Meldinger med dødelig utgang i 2007

Det ble mottatt 113 meldinger med dødelig utgang i 2007 (tabell 1). Dette er en reduksjon på nær 17 % sammenlignet med året før. I likhet med tidligere år er det antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B) som har forårsaket eller bidratt til flest dødsfall (39 %). Deretter følger legemidler som virker på nervesystemet (ATC-gruppe N) og på immunsystemet (ATC-gruppe L), begge 19 %. Det har vært en nedgang i andel meldte dødsfall i forbindelse med bruk av muskel- og skjelettmidler (ATC-gruppe M) fra 11 % i 2006 til 4 % i 2007.

Fordeling av meldinger etter mistenkt legemiddel (ATC-gruppe)

Legemidler til behandling av sykdommer og tilstander i nervesystemet (ATC-gruppe N), immunmodulerende midler/kreftmidler (ATC-gruppe L) samt antiinfektiva (ATC-gruppe J) utgjorde i 2007 de hyppigst innrapporterte mistenkte legemiddelgruppene (tabell 3). Den høyeste andelen alvorlige bivirkninger (93 %) er i ATC-gruppe B, legemidler med virkning på blod og bloddannende organer. Derne følger hormoner til systemisk bruk (85 %), sanseorganer og immunmodulerende og antineoplastiske legemidler (begge 81 % alvorlige).

Tabell 3: Bivirkningsmeldinger fordelt på ATC-grupper

ATC-gruppe	2007		2006	
	Antall	%	Antall	%
N – Nervesystemet	458	22,5	487	22,0
L – Antineoplastiske og immunmodulerende midler	265	13,0	220	9,9
J – Antiinfektiva til systemisk bruk	235	11,5	150	6,8
C – Hjerte og kretsløp	230	11,3	288	13,0
A – Fordøyelsesorganer og stoffskifte	164	8,0	124	5,6
M – Muskler og skjelett	152	7,5	259	11,7
G – Urogenitalsystem og kjønns hormoner	141	6,9	155	7,0

B – Blod og bloddannende organer	136	6,7	202	9,1
R – Respirasjonsorganer	61	3,0	100	4,5
D – Dermatologiske midler	54	2,6	67	3,0
V – Varia	43	2,1	47	2,1
S – Sanseorganer	42	2,1	39	1,8
Naturmidler og diverse annet	37	1,8	30	1,4
H – Hormoner til systemisk bruk eksil. kjønnshormoner og insulin	33	1,6	40	1,8
P – Antiparasittære midler, insekticider og insektmidler	5	0,2	9	0,4
Sum	2039*	100	2217*	100

*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 mest rapporterte bivirkningene var av generell art, som uvelhet, smerter, feber og tretthet, eller relatert til nevrologiske sykdommer, slik som hodepine, svimmelhet og hjerneblødning (begge gruppene 14 %). Bivirkninger i mage-tarmsystemet (13 %), samt hudbivirkninger (10 %) – som er relativt lettjenkjennelige – rapportertes også i relativt høy grad. De fem organklassene der det rapporteres flest bivirkninger, er de samme som i 2006.

Tabell 4: Fordeling av bivirkninger etter systemorganklasse

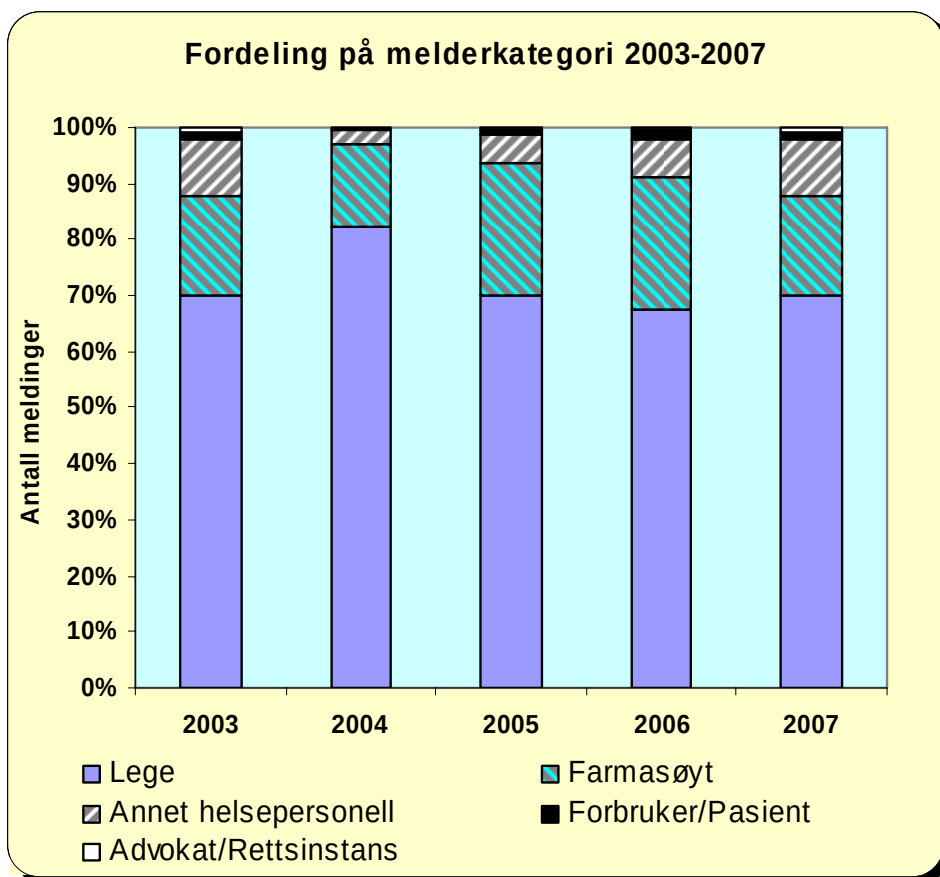
	2007		2006	
	Bivirkninger	%	Bivirkninger	%
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	633	14	524	13
Nevrologiske sykdommer	629	14	600	14
Gastrointestinale sykdommer	559	13	575	14
Hud- og underhudssykdommer	459	10	470	11
Psykiatriske lidelser	326	7	234	6
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	255	6	213	5
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	219	5	179	4
Undersøkelser	203	5	214	5
Karsykdommer	149	3	118	3
Hjertesykdommer	147	3	165	4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	97	2	81	2
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	96	2	112	3
Øyesykdommer	96	2	86	2
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	77	2	73	2
Sykdommer i nyre og urinveier	74	2	81	2
Forstyrrelser i immunsystemet	71	2	99	2
Skader og forgiftninger	66	2	80	2
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	48	1	62	1
Godartede og ondartede svulster	42	1	37	1
Sykdommer i lever og galleveier	37	1	52	1
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	30	1	30	1

Sykdommer i øre og labrynt	27	1	26	1
Endokrine sykdommer	16	0	7	0
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	10	0	8	0
Sosiale forhold	5	0	10	0
Kirurgiske og medisinske metoder	4	0	25	1
Sum	4384*	100	4191*	100

*Antallet bivirkninger er høyere enn antallet bivirkningsmeldinger fordi noen meldinger omfatter bivirkninger fra flere systemorganklasser.

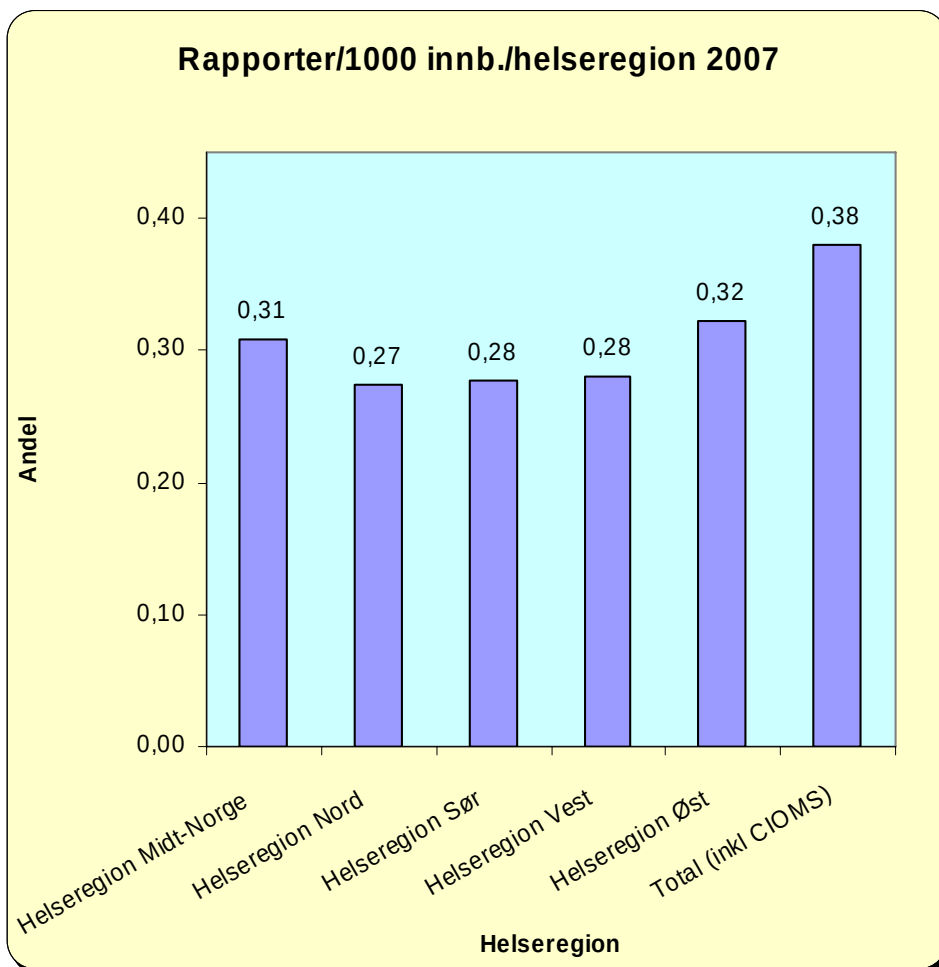
Fordeling på melderkategori og helseregion

Legenes andel av det totale antall meldinger har gått opp med vel 2 % fra 2006, til 69,9 %, etter å ha gått ned de siste årene (figur 3). Andelen meldinger fra farmasøyter gikk tilbake med nær 5,5 % fra 2006. Det ble innført en frivillig meldeordning for farmasøyter i 2005 og det har vært forventet at andelen farmasøytmeldinger ville stabilisere seg på et noe lavere nivå enn man så de første årene. Det er mottatt flere meldinger fra gruppen annet helsepersonell, deriblant tannleger og helsesøstre, enn tidligere år (10 %). Hovedgrunnen til dette er et økt antall vaksinemeldinger fra helsesøstre. Legemiddelprodusentene og myndighetene mottar også et lite, men økende antall meldinger (2 %) fra pasienter og advokater/forsikringsordninger. Når disse meldingene er bekreftet av helsepersonell, registreres de i den nasjonale bivirkningsdatabasen.



Figur 3: Prosentvis fordeling på melderkategori

Fordeling av bivirkningsmeldinger per 1000 innbyggere for hver av de fem helseregionene er vist i figur 4. Rapporteringsfrekvensen er nær 0,3 meldinger per 1000 innbyggere i alle helseregioner. Et godt spontanrapporteringssystem bør ha en meldefrekvens på minst 0,3 – 0,4 meldinger per 1000 innbyggere per år. Landsgjennomsnittet (som inkluderer meldinger fra legemiddelprodusentene, CIOMS) var i 2007 0,38 per 1000 innbyggere mot 0,40 året før. I 2005 var tallet 0,47. Norge ligger på et akseptabelt nivå når det gjelder meldefrekvens, men Legemiddelverket og bivirkningssentrene er bekymret over en fallende meldefrekvens i alle helseregioner. Dette kan være et tegn på minkende fokus på bivirkninger og bivirkningsrapportering blant helsepersonell, en trend det er ønskelig å snu.



Figur 4: Meldinger per 1000 innbyggere i helseregionene.

Legemidler under særlig overvåking i 2007

Legemiddelverkets liste over legemidler under særlig overvåking, *Overvåkingslisten*, omfatter legemidler der man er spesielt interessert i at norske bivirkningstilfeller meldes for slik å bidra med økt informasjon om visse typer bivirkninger (3). Mange av legemidlene som står på overvåkingslisten er nyere legemidler der en har begrenset kunnskap om bivirkninger og der det er viktig å få så godt datagrunnlag som mulig. Nedenfor kommenteres bivirkningsmeldinger som ble mottatt for flere av legemidlene som stod på overvåkingslisten i 2007.

Selvmondsrelaterte bivirkninger av ulike legemidler

Det er i den senere tid kommet advarsler om selvmordsrelaterte bivirkninger (selvmordstanker, selvmordsforsøk, gjennomførte selvmord) og andre psykiatriske bivirkninger for flere legemiddelgrupper, blant annet antidepressiva, ADHD-midler, rimonabant (Acomplia) og vareniklin (Champix). Dette har også medført at denne typen bivirkninger er satt på Legemiddelverkets overvåkingsliste for flere preparatgrupper.

I Norge ble det i 2007 meldt om tre tilfeller av selvmordstanker ved bruk av rimonabant som brukes i behandling av fedme. Det var også tre andre meldinger om negative tanker og/eller depresjon hos pasienter som brukte dette legemidlet. For røykeavvenningsmidlet vareniklin ble det meldt om flere tilfeller av nedstemthet, depresjon og negative tanker. Selvmordstanker og/eller selvmordsforsøk ble også meldt ulike antidepressiva og antiepileptika som lamotrigin (Lamictal) og levetiracetam (Keppra), samt for midler mot ADHD som metylfenidat (Ritalin) og atomoksetin (Strattera).

Selvmondsrelaterte bivirkninger er en klasseeffekt av antidepressive legemidler. Tidligere har det vært kjent at disse legemidlene kan forårsake slike bivirkninger hos barn og ungdom (4). Senere har det vist seg at denne risikoen også synes å gjelde gruppen unge voksne (yngre enn 25 år) (5). Samtidig er det verdt å merke seg at lidelsen det søkes behandling for, depresjon, er den viktigste årsaken til selvmordsrelatert atferd.

Sentralstimulerende midler

Det er mottatt i alt 36 meldinger om bivirkninger av sentralstimulerende legemidler i 2007. Elleve av disse omtalte psykiske bivirkninger, hvorav seks gjaldt metylfenidat og fem atomoksetin. Som nevnt ovenfor, beskriver to meldinger selvmordstanker, og én melding gjelder blant annet depresjon. Det er meldt om søvnforstyrrelser hos tre pasienter. Aggressivitet og sinne var omtalt hos fem pasienter, hvorav fire ble behandlet med atomoksetin. De fleste av disse pasientene var gutter i alderen 9-11 år.

Bivirkninger knyttet til hjerte-karsystemet er meldt hos 9 pasienter. Fire av disse tilfellene oppsto i forbindelse med overdose og/eller misbruk. Det er blant annet meldt bivirkninger som atrieflimmer/synkope, takykardi og brystmerter. For metylfenidat er det meldt ett tilfelle av Wolff-Parkinson-White syndrom (en hjerteledningsforstyrrelse) hos en 15-åring, samt ett tilfelle av fatalt cerebralt infarkt i kombinasjon med trombocytopeni hos en 18-åring. Det er meldt ett tilfelle av QT-forlengelse i forbindelse med bruk av atomoksetin. Kombinasjonen av atomoksetin og klopazipin mistenkes å ha forårsaket perikarditt hos en 17-åring.

For atomoksetin er det meldt ett tilfelle av leversvikt hos en 12 år gammel gutt. Legemiddelverket har tidligere informert om leverbivirkninger i forbindelse med bruk av dette legemidlet (6) (7). For metylfenidat er det meldt om økte leverenzymverdier hos en 12-åring.

Det er også meldt ett tilfelle av pankreatitt i forbindelse med metylfenidat. Meldingen er interessant fordi det ble utført provokasjonstest som medførte ny stigning i amylase- og lipaseverdiene, og verdiene normaliserte seg etter seponering. Årsakssammenhengen med metylfenidat er derfor vurdert å være sannsynlig. Tidligere er det bare publisert enkelttilfeller som beskriver tilfeller av pankreatitt, amylase- og/eller lipasestigning under behandling med

metylfenidat (8), (9).

Sommeren 2007 ble det i EU igangsatt en gjennomgang av nytte-risikoforholdet for metylfenidat. Det er særlig kardiovaskulære og cerebrovaskulære bivirkninger, i tillegg til psykiatriske bivirkninger, samt mulige langtids effekter som blir utredet. Mulig innvirkning på vekst, samt risiko for kreftutvikling vil også bli vurdert.

Glitazoner og kardiovaskulære bivirkninger

Glitazoner er legemidler med indikasjon mot type II diabetes. Det er registrert to legemidler i denne gruppen i Norge, rosiglitazon (Avandia) og pioglitazon (Actos). I tillegg finnes kombinasjonspreparater med rosiglitazon og henholdsvis metformin (Avandamet) og glimepirid (Avaglim), samt pioglitazon og metformin (Competact). Særlig rosiglitazon har vært i fokus på grunn av data som tyder på at legemidlet kan gi økt forekomst av hjerte- og karrelatert sykkelighet og dødelighet (10). EMEA og Legemiddelverket har disse stoffene under overvåkning, og Legemiddelverket har mottatt to meldinger om hjerte-karrelaterte bivirkninger: Ett tilfelle av brystmerter og ett tilfelle med hjerteinfarkt og hjertesvikt er rapportert etter rosiglitazonbruk. Imidlertid må det nevnes at det å fange opp eller mistenke at hjerte- og karsykdommer kan være legemiddelbivirkninger hos pasienter med type II diabetes er utfordrende i klinisk praksis, ettersom denne pasientgruppen i utgangspunktet har en stor forekomst av hjerte- og karsykkelighet.

Det er besluttet å kontraindisere bruk av rosiglitazon hos pasienter med akutt koronarsyndrom og advare mot bruk hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og perifer arteriesykdom (11).

Bisfosfonater og osteonekrose andre steder enn i kjevebeinet

Ett tilfelle av osteonekrose i øregangen etter bruk av bisfosfonat ble meldt i 2007. Pasienten hadde brukt alendronsyre i rundt åtte år mot osteoporose, men var over de siste seks årene i tillegg plaget med et øregangskolesteatom. Under kirurgi fant man nekrotisk bein i bunnen av den samme øregangen, som ble mistenkt å være bisfosfonatrelatert.

Osteonekrose i kjeven er beskrevet i litteraturen hos pasienter som har brukt bisfosfonater. De fleste tilfellene har oppstått hos pasienter med kreftsykdom som har vært behandlet med zoledronsyre, men det er også tilfeller ved bruk av alendronsyre og andre bisfosfonater. Forekomsten av osteonekrose ser ut til å være størst ved høye doser bisfosfonater og ved intravenøs bruk mot kreftsykdommer. I den senere tid er det også rapportert om lokal osteonekrose andre steder enn i kjeven, og blant annet på bakgrunn av dette ble zoledronsyre satt på overvåkingslisten i november 2007 (12), (13).

Naturmidler og naturlegemidler

Det ble sendt inn 30 bivirkningsmeldinger i 2007, herav 10 alvorlige, der naturmidler (27) og naturlegemidler (3) var angitt som mistenkt preparat alene eller i kombinasjoner med hverandre eller med legemidler.

Antallet meldinger er fortsatt lavt, og indikerer stor grad av underrapportering. I 2006 og 2005 mottok man til sammenligning henholdsvis 24 og 39 meldinger. Legemiddelverket og RELIS har tidligere påpekt at en svakhet ved naturmiddelmeldinger har vært at de ofte mangler preparatnavn

eller produsent, og økt fokus på dette har gjort at meldingene nå i større grad inneholder denne viktige informasjonen.

De fleste av meldingene gjelder allergiske reaksjoner (14 meldinger) eller hepatitt/økte leverenzymnivåer (7 meldinger). I likhet med året før har vi mottatt flere meldinger på preparater med innhold av rosenrot (*Rhodiola rosea*) og preparatet Lotus-f3. To meldinger på rosenrot gjelder hjerte-kar-bivirkninger (forlenget QT-tid og hjerteflimmer) og én allergisk reaksjon. Dette er også tidligere rapportert for rosenrotpreparater. Tre av meldingene på Lotus-f3 gjelder hepatitt. I alle de tre tilfellene er det en god tidsmessig relasjon mellom inntak og bivirkning, samt at leververdiene ble normalisert en tid etter seponering. En melding på preparatet Bio-T gjelder også hepatitt/gulsott. Både Lotus-f3 og Bio-T inneholder blant annet grønn te (*Camellia sinensis*). Akutt hepatitt er i databaser og publiserte kasuistikker assosiert med helsekostprodukter som inneholder grønn te (14), (15), (16), (17).

P-piller og andre prevensjonsmidler

Det kom inn 70 rapporter om alvorlige bivirkninger assosiert med hormonelle antikonseptiva i løpet av året, heriblant tre på preparater som primært benyttes i behandling av akne, seboré og lette tilfeller av hirsutisme, men som også har antikonseptiv effekt (etinylostradiol og cyproteron). Året før var det 44 alvorlige rapporter. Av de 70 rapportene, omtalte 44 ulike former for tromboembolier, og fem av disse var fatale. I to av de fatale tilfellene var kvinnen bærer av faktor V Leiden-mutasjon og i ett tilfelle var hun røyker. Generelt mangler mange rapporter informasjon om risikofaktorer, blant annet fordi testresultat mangler på meldetidspunktet. Slike resultater er viktige for vurderingen av tilfellene og man er interessert i at de sendes inn.

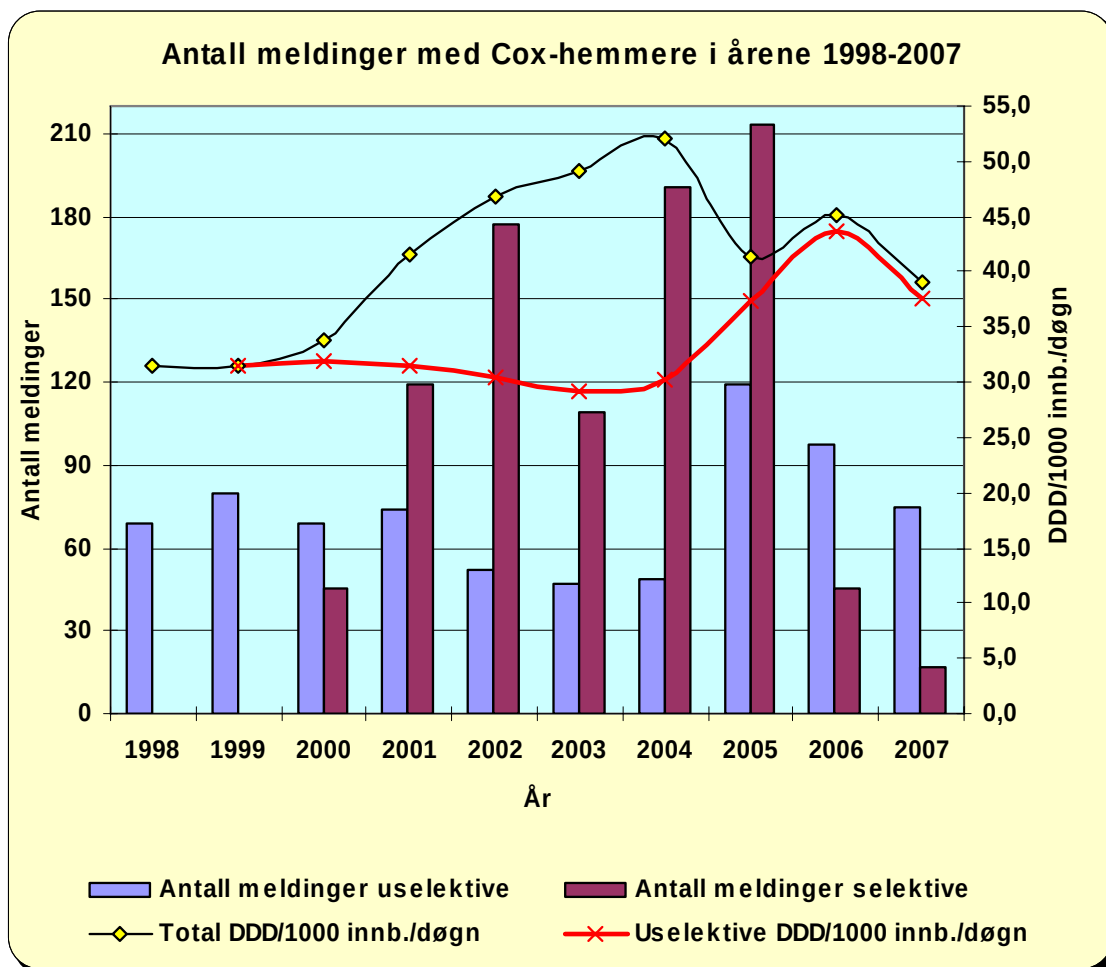
Det har vært stor medieoppmerksomhet rundt p-piller, og særlig rundt p-pillen Yasmin, i 2007, blant annet på grunn av nye studiedata (2). Dette kan ha medført økt rapporteringsfrekvens. Med bakgrunn i at det meldes mange tromboemboliske bivirkninger av p-piller i Norge, og i lys stadig nye studieresultater, vil Legemiddelverket i samråd med norske eksperter i 2008 se på om det bør gjøres endringer i anbefalingene for bruk av p-piller i Norge.

P-piller er fortsatt en trygg prevensjonsmetode, og risiko for en tromboembolisk hendelse er lavere enn under graviditet. Det er likevel grunn til å vektlegge en god anamnese før oppstart for å kartlegge eventuell familiær disposisjon, overvekt, røyking og annet. Risikoen for tromboemboliske hendelser anses å være størst de første månedene etter oppstart av p-pillen. Der tidspunktet for de rapporterte hendelsene er kjent, varierer det fra to uker til flere år etter behandlingsstart, men for 1/3 har hendelsen kommet første halvår. I noen tilfeller har kvinnene først vært behandlet med mistanke om pneumoni og det har dermed tatt tid før de har kommet til sykehus og fått diagnosen lungeemboli. Dette illustrerer at det er viktig at kvinnene gjøres oppmerksomme på ulike symptomer på tromboemboliske tilstander ved oppstart av p-pillebehandling, og at helsepersonell raskt vurderer denne muligheten hos p-pillebrukere også dersom symptomene er vage.

Andre signaler og spesielle bivirkningstilfeller i 2007

Betennelsesdempende legemidler (NSAIDs/COX-hemmere)

Etter en større, europeisk gjennomgang av sikkerheten ved bruk av de tradisjonelle ikke-steroid betennelsesdempende legemidlene, NSAIDs, ble preparatomtalen og pakningsvedleggene for alle disse legemidlene oppdatert med informasjon om mulig risiko for hjerte-kar-bivirkninger i 2007. Dette kom i etterkant av en tilsvarende gjennomgang for alle selektive COX-2-hemmere i 2005/2006. Figur 5 viser at forbruket av selektive COX-hemmere nå er meget lavt, mens bruken av uselektive COX-hemmere nå reduseres igjen, etter en oppgang i 2006. Det totale antall bivirkningsmeldinger har gått tilbake. Dette kan tyde på at retningslinjene for bruk av disse legemidlene, som anbefaler bruk av lavest mulig dose over kortest mulig tid samt en løpende vurdering av pasientens sikkerhetsprofil (18), overholdes i større grad.



Figur 5: Antall meldinger vedrørende uselektive og selektive (cox-2) cox-hemmere i perioden 1998-2007 relatert til forbrukstall

Piroksikam

Blant NSAIDene har det i 2007 vært særlig oppmerksomhet rettet mot piroksikam. I oktober informerte Legemiddelverket om at piroksikam ikke lenger skal brukes ved kortvarige smerte- og inflammasjonstilstander (19). Piroksikam skal heller ikke være førstevalg ved kroniske tilstander. Årsaken til dette er at det er sett større risiko for mage-tarmbivirkninger og hudreaksjoner enn for tilsvarende legemidler.

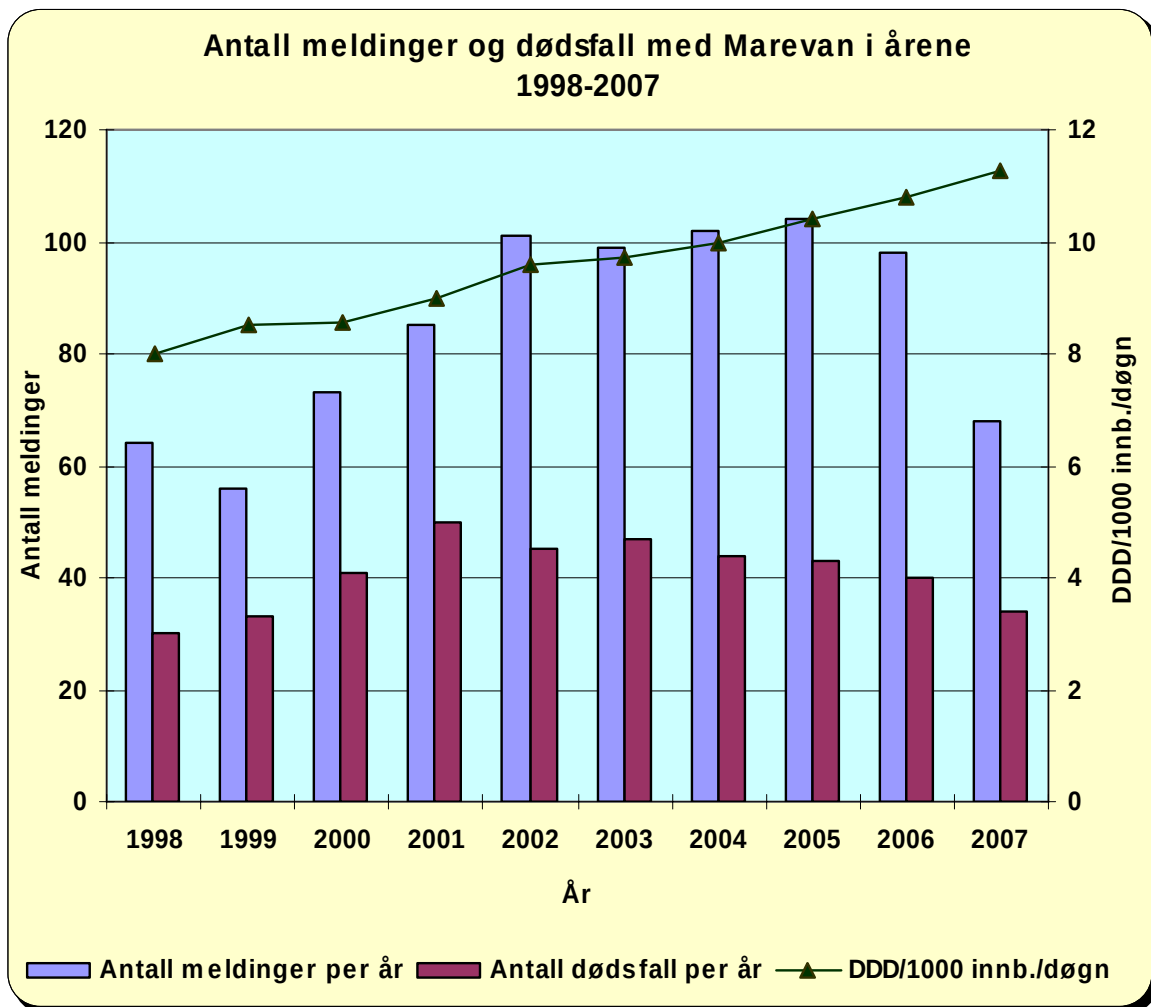
Det ble i 2007 rapportert om 13 tilfeller av alvorlige bivirkninger assosiert med piroksikam. Ni av disse var gastrointestinale bivirkninger, og én gjaldt hudbivirkning. Rapporterte gastrointestinale bivirkninger var gastroduodenale sår med eller uten blødning (9 tilfeller), anemi, refluksøsofagitt, oppkast, melena og magesmerter. To av pasientene var menn, rundt 40 år. Syv av tilfellene var kvinner, med en snittalder på 78 år. Fem av disse pasientene hadde brukt piroksikam i 1-3 uker, de resterende over lengre periode. Meldingen om hudbivirkning gjaldt en yngre kvinne som fikk toksisk epidermal nekrolyse etter 1-2 ukers bruk av piroksikam.

De mottatte meldingene understreker at det er viktig å overholde forsiktighetsreglene for bruk av piroksikam.

Antitrombotiske midler

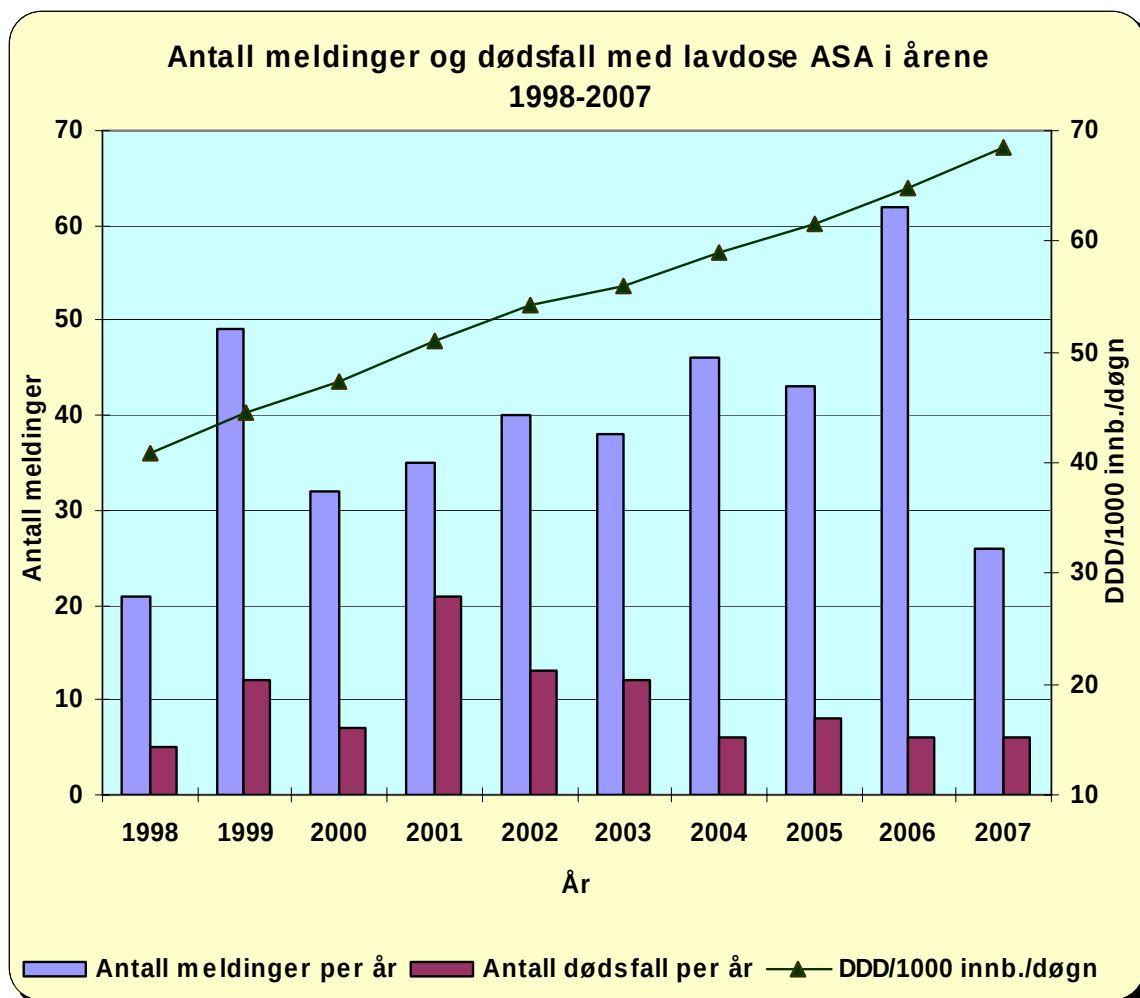
Det antitrombotiske legemidlet, warfarin, var også i 2007 det legemidlet som var forbundet med flest dødelige bivirkninger. Men dersom man tar i betraktning et økt forbruk og et redusert antall bivirkninger (figur 6) kan dette tyde på en bedre kontrollert bruk av warfarin. Til tross for forekomsten av alvorlige bivirkninger, har dette legemidlet et sterkt positivt nytte-risikoforhold, når man ser pasientgruppen under ett. Data fra Reseptregisteret viser at det i 2007 var nær 82 000 personer som fikk minst én resept på warfarin i Norge.

Legemiddelverket har et samarbeidsprosjekt med RELIS Øst, der man studerer forekomsten av ulike legemiddelkombinasjoner ved blødninger hos pasienter som bruker warfarin. Foreløpige funn tyder på at flertallet har brukt mer enn ett blødningsdisponerende legemiddel, og at blødning ofte har skjedd etter mer enn ett års warfarinbruk.



Figur 6: Antall meldinger og dødsfall med Marevan de siste 10 årene, relatert til forbruket.

Lave doser acetylsalisylsyre (75-300 mg) er en av Norges mest utbredte legemiddelbehandlinger. I 2007 var det om lag 345 000 pasienter som fikk minst én resept på slik behandling. Antallet meldte bivirkninger er lavt i forhold til det store antallet pasienter, og lavdose acetylsalisylsyre fremstår som et sikkert legemiddel (figur 7).



Figur 7: Antall meldinger og dødsfall med lavdose ASA ($\leq 300\text{mg/døgn}$) de siste 10 årene, relatert til forbruk.

Bruk av ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister under graviditet

En melding fra 2007 omhandler et tilfelle der en kvinne sent i 20-årene hadde blitt behandlet med kandesartan og hydroklortiazid i to år på grunn av idiopatisk hypertensjon. Kvinnen ble gravid, og legemidlene ble ikke seponert i svangerskapet. I svangerskapsuke 33 ble hun innlagt på grunn av misfarget vaginalvæske, og ultralyd ved innkomst viste minimale mengder fostervann. Det ble antatt at vaginalvæsken hadde vært fostervann med mekonium, og det ble valgt å forløse med keisersnitt. Etter fødselen ble det registrert skallebensdysplasi med store fontaneller. Barnet fikk raskt respirasjonsproblemer, og røntgen av thorax viste små lunger. Oksygeneringsproblemene økte, og etter 11 timer døde barnet. Obduksjon viste lungehypoplasi, renal dysplasi, skallebensdysplasi med deformert hjerne og lett bøyde ekstremiteter. Disse fosterskadene samsvarer med de fra før ca 15 kjente tilfellene av fosterskader ved bruk av angiotensin-II-antagonister under svangerskap. De samsvarer også med det man vet om skader ved bruk av ACE-hemmere under svangerskap (20).

Arbeidsgruppen for legemiddelovervåking, (PhVWP), under EMEA, gjennomgikk i 2007 sikkerheten ved bruk av blodtrykkssenkende legemidler av typen ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister i graviditetens første trimester. De konkluderte med at det ikke er grunnlag for kontraindikasjon av disse legemidlene i første trimester slik som det er beskrevet i preparatomtalene for enkelte av disse legemidlene. Preparatomtalene for alle ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister vil bli oppdatert i henhold til dette (21). Det minnes om at det fortsatt skal gjøres en grundig nytte-risikovurdering før bruk av ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister ved forskrivning i første trimester. Bruk av disse medikamentene er kontraindisert i andre og tredje trimester og anbefales heller ikke ved amming.

Kolesterolsenkende legemidler – statiner

I løpet av året kom det inn 24 meldinger om alvorlige bivirkninger assosiert med statiner, herunder ett fatalt. En tredjedel av pasientene var kvinner.

Av de 14 alvorlige bivirkningstilfellene meldt for simvastatin, omtalte åtte muskelnedbrytning (rabdomyolyse). To av disse antas å skyldes interaksjon mellom statin og makrolid, henholdsvis erytromycin og klaritromycin, mens to kan skyldes interaksjon med diltiazem. Diltiazem er, i likhet med de nevnte makrolidene, en potent CYP3A4-hemmer. De to tilfellene med makrolid er beskrevet i litteraturen (22). Det ble også meldt om ett tilfelle av interaksjon med warfarin, som resulterte i INR-stigning. Øvrige meldte alvorlige bivirkninger av simvastatin var enkelttilfeller av angioødem, kognitiv svikt og forvirring, lupuslignende syndrom, impotens og muskelsmerter samt polymyositt og toksisk myopati. Alle som fikk rabdomyolyse brukte 80 mg simvastatin daglig.

Av de syv alvorlige bivirkningstilfellene meldt for atorvastatin, herunder ett fatalt, inkluderte tre rabdomyolyse. Ett av disse tre tilfellene ble vurdert å skyldes interaksjon med et alfareseptorstimulerende middel, fenyylpropanolamin. En mann i 80-årene døde av leversvikt og rabdomyolyseindusert nyresvikt rett etter oppstart med atorvastatin 80 mg daglig uten dosetitrering etter et hjerteinfarkt. Øvrige alvorlige bivirkninger meldt for atorvastatin var enkelttilfeller av myositt og parese, vandig diaré hos en 82 år gammel mann som brukte 120 mg daglig, myalgi og CK-stigning samt forvirring og hukommelsestap. Alle som fikk rabdomyolyse, med unntak av interaksjonstilfellet, brukte atorvastatin 80 mg daglig.

Som det fremgår er muskelproblemer det hyppigst meldte problemet med statiner og er sannsynligvis underrapportert i spontanrapporteringssystemet. Statiner kan gi ulike former for muskelskjelettsymptomer som myalgi, myositt, myopati med eller uten stigning i kreatin kinase, asymptomatisk forhøyet CK og rabdomyolyse. Bivirkningene er doseavhengige, men kan også forekomme med lave doser. De er oftest reversible og kan til en viss grad variere i insidens mellom statinene. Mer aggressiv statinbehandling de senere årene kan ha gjort problemet større enn det som har vært rapportert i kontrollerte, kliniske studier (23).

Det er kommet en melding på mulig pravastatinindusert interstitiell pneumonitt hos en mann i slutten av 60-årene. Han hadde brukt 40 mg pravastatin i ca. ett år på diagnosetidspunktet. Interstitiell lungesykdom assosiert med statin er beskrevet i litteraturen, og er en problemstilling som det kan være grunn til å følge opp (24).

Bivirkninger av vaksiner

Det har vært uklarhet omkring melderutinene for vaksiner, og Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet har derfor startet et formelt samarbeid om vaksinebivirkninger i 2007. Alle meldinger om vaksinebivirkninger vil nå bli behandlet av Folkehelseinstituttet og registrert i Legemiddelverkets nasjonale bivirkningsdatabase (1). Samarbeidet startet opp høsten 2007, men vil være i full funksjon fra 2008. Hensikten med samarbeidet er å få et mer komplett bilde av vaksinebivirkninger i Norge (tabell 5).

Tabell 5: Meldte vaksinebivirkninger til Legemiddelverket

	2004	2005	2006	2007
Antall meldinger	35	30	51	150
Alvorlige bivirkninger	77 %	73 %	67 %	53 %
Meldinger, barn 0-9 år	43 %	30 %	57 %	65 %

Utvidet overvåkning av Prevenar

Pneumokokkonjugatvaksinen Prevenar ble i 2006 innført i barnevaksinasjonsprogrammet i form av tre doser som gis ved alder 3, 5 og 12 måneder, samtidig med kombinasjonsvaksinen mot difteri, tetanus, kikhoste, polio og Hib-infeksjon. Helsestasjonene ble bedt om å melde alle mistenkte bivirkninger av Prevenar i en overvåkningsperiode på ett år. Det kom inn drøyt 670 meldinger til Folkehelseinstituttet, hvorav 23 tilfeller ble klassifisert som alvorlige eller av spesiell medisinsk betydning. I overvåkningsperioden ble om lag 90 000 barn vaksinert med to eller tre doser, til sammen over 240 000 doser.

Lokalreaksjoner ved bytte fra Enbrel i hetteglass til ferdigfylte sprøyter

Det ble i løpet av året sendt inn seks meldinger om reaksjoner på injeksjonsstedet ved bytte fra Enbrel (etanercept) i hetteglass til ferdigfylte sprøyter. Pasientene fikk plager som brennende følelse ved injeksjon, utslett, kløe og/eller opphovning på administrasjonsstedet. En pasient med kjent lateksallergi ble innlagt på sykehus med urtikaria og anafylaktisk reaksjon. Alle pasientene hadde tidligere brukt Enbrel i hetteglass uten slike reaksjoner, og plagene forsvant hos dem som byttet tilbake til hetteglass. Tilsvarende reaksjoner er også rapportert i utlandet. Franske legemiddelmyndigheter har om lag 500 meldinger om smerte under injeksjon av Enbrel i ferdigfylte sprøyter, de fleste tilfellene hos pasienter som tidligere hadde brukt hetteglass.

Kanyleheten på den ferdigfylte sprøyten inneholder lateks, som kan forårsake hypersensitivitetsreaksjoner hos personer med lateksallergi. De to formuleringene er også ulike med hensyn til viskositet og hjelpestoffer. Spissene på de ferdigfylte sprøytene er ulike fra spissene på sprøytene til hetteglassene, og det er viktig at pasientene får opplæring i den nye injeksjonsteknikken (25).

Magesår av rasagilin

Et alvorlig tilfelle av blødende ventrikkelsår oppstod få dager etter oppstart med Parkinsonmidlet rasagilin (Azilect) hos en eldre kvinne. Det var ingen tegn til malignitet. Kvinnen brukte også ranitidin på det aktuelle tidspunktet. Det er kjent at en annen selektiv MAO-B hemmer, selegilin, i sjeldne tilfeller kan reaktivere tidligere ulcussykdom (26). Blødning fra gastrointestinaltrakten

ble sett hos over 1 % i kliniske forsøk med rasagilin, uten at en sammenheng er fastsatt (27). Ett tilfelle av gastrointestinal blødning etter bruk av rasagilin i 6 dager er tidligere rapportert til WHO. I den norske meldingen kan samtidig sykdom og andre legemidler ha vært medvirkende årsak, men sammen med god tidsmessig relasjon til oppstart av rasagilin vurderes dette tilfellet som en mulig bivirkning av rasagilin.

Fosfatbuffer (Phosphoral) til tarmtømming

Phosphoral er en fosfatbuffer som brukes til tarmtømming før gastrointestinale undersøkelser og operative inngrep. I 2007 ble det meldt ett dødsfall hos en kvinne i 70-årene der det er antatt at tarmtømming kan ha bidratt til utfallet. Videre ble det meldt ett tilfelle av nyresvikt hos en knapt 60 år gammel mann. Dette tilfellet ble også vurdert å ha mulig sammenheng med tarmtømmingen. Kvinnen som døde brukte i tillegg et NSAID, mannen hadde diabetes og brukte dessuten en ACE-hemmer.

Tarmtømningsmidler med fosfatbuffer er i økende grad kommet i fokus for sin risikoprofil (28), (29), (30). De kan gi elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt og akutt fosfatnefropati, og risikoen er spesielt stor for pasienter i dårlig allmenntilstand, dehydrerte, eldre pasienter, kvinner og hos pasienter som samtidig bruker NSAIDs og andre midler som påvirker nyrefunksjonen. Nyresvikten kan bli permanent, og elektrolyttforstyrrelse kan blant annet gi QT-forlengelse og arytmi.

Leger bør være oppmerksom på at tarmtømming med Phosphoral kan være risikofylt hos pasienter med underliggende risikofaktorer, da spesielt pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller som bruker legemidler som påvirker nyrefunksjon og med diabetes. Det er også viktig med god hydrering.

Linezolid og polyneuropati

Det er i 2007 meldt fire tilfeller av polyneuropati i forbindelse med bruk av linezolid (Zyvoxid) i Norge, og ytterligere tre tilfeller i perioden 2003-2006. Enkelte meldinger gjaldt bruk i flere måneder ved kronisk infeksjon, mens andre meldinger gjaldt kritisk syke pasienter som fikk linezolid i 1-3 uker og som fikk utstrakt polyneuropati og massivt muskelsvinn kort tid etter eksponering. Pasientene med de mest alvorlige reaksjonene hadde flere risikofaktorer for aksonal nevropati, blant annet alvorlig lungesviktsyndrom (ARDS) og multiorgansvikt.

Det er beskrevet forskjellige typer nevropati etter eksponering for linezolid, blant annet perifer polyneuropati og optikusnevropati. WHOs internasjonale bivirkningsdatabase har 100-150 meldinger om dette og et titalls kasuistikker er publisert. For å redusere risiko for bivirkninger er det fastsatt flere forsiktighetsregler, blant annet en maksimal behandlingstid på 28 dager og forsiktighet ved nyre- og leversvikt. De fleste bivirkningsrapportene i litteraturen gjelder bruk utover maksimal behandlingstid.

I materiale fra mennesker og dyr er det påvist at linezolid kan hemme mitokondriell proteinsyntese og forstyrre cellulær energiproduksjon, og det er foreslått at nevropatien kan skyldes mitokondriell dysfunksjon(31), (32). Mulige risikofaktorer, som genetiske egenskaper og organfunksjon er ikke fullstendig kartlagt. Det er heller ikke avklart i hvilken grad samtidig sykdom og organfunksjon kan påvirke sikkerhetsprofilen.

Tilbaketrekkinger av markedsføringstillatelser for Tuxi og Somadril

I 2007 har vurdering av nye sikkerhetsdata vært den direkte årsak til at to produkter som har vært på markedet i lang tid, Tuxi (folkodin) mikstur og Somadril (karisoprodol) tabletter, trekkes fra markedet i Norge.

Nye data fra studier tyder på at folkodin kan utløse betydelig økning i IgE-antistoffer i blodet (33), (34). IgE-antistoffer har sammenheng med allergi. Effekten av folkodin som hostedempende middel står ikke i forhold til en mulig risiko for forsterkede allergireaksjoner. Produsenten valgte derfor å stanse salget etter grundige diskusjoner med Legemiddelverket. Det er ikke gjort tilsvarende tilbaketrekkinger i andre europeiske land der folkodin er markedsført av andre produsenter.

Karisoprodol har lenge vært et omdiskutert, muskelavslappende legemiddel i Norge. I 2007 ble det enighet mellom Legemiddelverket og produsenten om tilbaketrekking av legemidlet fra markedet. Årsaken er nye studier som bekrefter tidligere mistanker om uønskede bivirkninger (35), (36), (37), (38). Dette gjelder i første rekke stor risiko for avhengighet, redusert evne til å kjøre bil og betydelig akutt toksisitet. Karisoprodol ble overført til reseptgruppe A fra 1. august 2007, og trekkes tilbake fra markedet i Norge 1. mai 2008. De nye sikkerhetsdataene er også lagt til grunn for en revurdering av karisoprodolholdige legemidler på det europeiske markedet. CHMP anbefalte i november 2007 suspensjon av markedsføringstillatelsen for alle karisoprodolholdige legemidler i Europa. Suspensjonen ble vedtatt av EU-kommisjonen i februar 2008.

Oppsummering

Antall bivirkningsmeldinger gikk ned i 2007, for andre år på rad. Det er likevel positivt at nedgangen i meldinger fra leger, slik man så i 2006, ikke fortsetter i 2007. Den største endringen er sett i antallet meldinger fra farmasøyter, men en stabilisering på et noe lavere nivå i 2007 var forventet etter at farmasøytrapportering startet opp med høy meldefrekvens i 2005. Legemiddelverket er også fornøyd med at den nye samarbeidsordningen med Folkehelseinstituttet er på plass, slik at man får et bedre totalbilde av vaksinebivirkninger i Norge. Fokus på legemiddelsikkerhet og bivirkninger er viktig for den enkelte pasients behandling, samtidig som bivirkningsmeldinger fra helsepersonell er sentralt for at myndighetene skal kunne bidra til riktigere legemiddelbruk. Data fra Norge er viktig i arbeidet med legemiddelsikkerhet på europeisk nivå, noe tilbaketrekkingen av karisoprodol illustrerer. Det europeiske samarbeidet medfører at pasienter og helsepersonell i Norge kan få raskere og bedre informasjon om nye bivirkninger. På denne måten ønsker myndighetene å bidra til riktigere og tryggere legemiddelbruk i Norge.

Kontaktpersoner:

Pernille Harg, seniorrådgiver

pernille.harg@legemiddelverket.no

Harald Lislevand, seniorrådgiver

harald.lislevand@legemiddelverket.no

Seksjon for legemiddelovervåking

Referanser

1. Harg P, Sandbu S. [New cooperation on adverse effects of vaccines]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2008 Jan 3;128(1):70.
2. Forskrift om legemidler §11-7. [cited 07.03.2008]; Available from: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-19991222-1559.html#11-7>.
3. Overvåkingsliste - Statens legemiddelverk. [cited]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_59090.aspx.
4. Kvande K, Berge M. Revurdering av antidepressive legemidler til barn og ungdom avsluttet i EU. Journal [serial on the Internet]. 2005 Date 07.03.2008]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_58901.aspx.
5. FDA Proposes New Warnings About Suicidal Thinking, Behavior in Young Adults Who Take Antidepressant Medications 2007 [updated 2007; cited]; Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html>.
6. Hegge A, Madsen S. Oppdatert sikkerhetsinformasjon vedrørende Stratterra. http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_58911.aspx. 2008 [updated 2008; cited]; Available from.
7. Hegge A, Madsen S. Ny advarsel i preparatomtalen: Stratterra kan gi leverskade i svært sjeldne tilfeller. Journal [serial on the Internet]. 2005 Date 07.03.2008]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage.aspx?id=58912>.
8. NovartisNorge. Personlig meddelelse.
9. Cerulli TR, Alkoc SC, Salzman C. Effects of psychotropic medications on pancreatic function: a review. Harv Rev Psychiatry. 1999 May-Jun;7(1):54-60.
10. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. JAMA. 2007 Dec 12;298(22):2634-43.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use Post-Authorisation Summary of Positive Opinion for Avandia. [cited]; Available from: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avandia_4271208en.pdf.
12. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarzer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. Br J Haematol. 2006 Jan;132(1):114.
13. Osteonekrose i kjeven ved bruk av bisfosfonater. Journal [serial on the Internet]. Date 07.03.2008]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_59045.aspx
14. RELIS database; spm. nr 4390, RELIS Vest. CLA, Lotus-f3 og hepatitt. Journal [serial on the Internet]. 2007 Date 07.03.2008]; Available from: http://www.arnett.no/reliweb/Utdredning_Ekstern.ASP?Relis=3&S=4390.
15. Green tea. [cited]; Available from: [http://www.naturaldatabase.com/\(S\(jsrkd0ab4opkxzuhbrs134vi\)\)/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=960&ds=&name=GREEN+TEA](http://www.naturaldatabase.com/(S(jsrkd0ab4opkxzuhbrs134vi))/nd/Search.aspx?cs=&s=ND&pt=100&id=960&ds=&name=GREEN+TEA).
16. Jimenez-Saenz M, Martinez-Sanchez Mdel C. Acute hepatitis associated with the use of green tea infusions. J Hepatol. 2006 Mar;44(3):616-7.
17. Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with supplements containing Chinese green tea (Camellia sinensis). Ann Intern Med. 2006 Jan 3;144(1):68-71.
18. Reikvam A, Hexeberg S, Kvien TK, Slordal L, Aabakken L, Engebretsen L, et al. [Clinical use of COX inhibitors--a consensus]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 Feb 23;126(5):591-5.

19. Holene E, Madsen S. Piroksikam-bruken skal begrenses på grunn av bivirkninger. Journal [serial on the Internet]. 2007 Date 07.03.2008]: Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_59069.aspx.
20. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005 Feb;73(2):123-30.
21. Oppdatering av preparatomtaler - ACE-hemmere og Angiotensin II reseptorantagonister. Journal [serial on the Internet]. 2008 Date 07.03.2008]: Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_66024.aspx.
22. Molden E, Andersson KS. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients. Pharmacotherapy. 2007 Apr;27(4):603-7.
23. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther. 2007 Feb;29(2):253-60.
24. Walker T, McCaffery J, Steinfort C. Potential link between HMG-CoA reductase inhibitor (statin) use and interstitial lung disease. Med J Aust. 2007 Jan 15;186(2):91-4.
25. Nordmo E, Frøyenes W. Lokalreaksjoner ved bruk av etanercept (Enbrel®) ferdigfylte sprøyter. Journal [serial on the Internet]. 2007 Date 07.03.2008]: Available from: <http://www.relis.no/default.aspx/tabid/102/newsType/ArticleView/articleId/552>.
26. Aronson J, editor. Meyler's side effects of drugs. 15th ed; 2006.
27. Rasagilin (Drug Evaluation) DRUGDEX System (electronic version) [database on the Internet]. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 14.08.2007]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
28. Risk för elektrolyttrubningar vid användning av tarmrengöringsmedlet Phosphoral. Journal [serial on the Internet]. 2006 Date 07.03.2008]: Available from: http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage_5444.aspx.
29. Sica DA, Carl D, Zfass AM. Acute phosphate nephropathy--an emerging issue. Am J Gastroenterol. 2007 Sep;102(9):1844-7.
30. Ma RC, Chow CC, Yeung VT, So WY, Kong AP, Tong PC, et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation in diabetes. Diabetes Care. 2007 Jan;30(1):182-3.
31. Javaheri M, Khurana RN, O'Hearn T M, Lai MM, Sadun AA. Linezolid-induced optic neuropathy: a mitochondrial disorder? Br J Ophthalmol. 2007 Jan;91(1):111-5.
32. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, Seneca S, Lovering A, Van Haute LL, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. Clin Infect Dis. 2006 Apr 15;42(8):1111-7.
33. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Apr;49(4):437-44.
34. Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Harboe T, Nopp A. Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study. Allergy. 2006 Jan;61(1):49-55.
35. Bramness JG, Skurtveit S, Grung M, Morland J. [Centrally acting muscle relaxants and traffic hazards]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2000 Jun 30;120(17):1966-9.
36. Bramness JG, Morland J, Sorlid HK, Rudberg N, Jacobsen D. Carisoprodol intoxications and serotonergic features. Clin Toxicol (Phila). 2005;43(1):39-45.
37. Bramness JG, Furu K, Engeland A, Skurtveit S. Carisoprodol use and abuse in Norway: a pharmacoepidemiological study. Br J Clin Pharmacol. 2007 Aug;64(2):210-8.
38. Buajordet I, Madsen S. [Somadril recalled in Norway]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2007

May 17;127(10):1397.