

## Ny bivirkningsdefinition som følge af ny europæisk lovgivning om lægemiddelovervågning

Med virkning fra den 3. august 2012 er der indført en ny bivirkningsdefinition i [bekendtgørelsen om indberetning af bivirkninger ved lægemidler](#).

Den ny bivirkningsdefinition er indført i hele EU i forbindelse med gennemførelsen af ny EU-lovgivning om lægemiddelovervågning. Formålet med den nye europæiske lovgivning om lægemiddelovervågning er at styrke patientsikkerheden ved at forbedre det nuværende system til overvågning af sikkerheden ved medicin i Europa. Information om den nye lovgivning findes på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

### **Bivirkningsdefinition udvidet til at omfatte alle skadelige og utilsigtede reaktioner på lægemidler**

Definitionen af en bivirkning er udvidet til at omfatte "en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel", hvor defi-

nitionen tidligere har været begrænset til "en skadelig og utilsigtet reaktion fremkaldt af et lægemiddel, som indtræder ved sådanne doser, der normalt anvendes til mennesker med henblik på at forebygge, diagnosticere eller behandle sygdom eller ændre, genopbygge, korrigere eller påvirke en fysiologisk funktion".

Den ny bivirkningsdefinition omfatter dermed skadelige og utilsigtede reaktioner ved anvendelsen af et lægemiddel i overensstemmelse med det godkendte produktresumé og som følge af medicineringsfejl, forkert brug, misbrug og off-label brug af lægemidler. Den bredere definition skal sikre, at flere oplysninger om mulige risici er tilgængelige til brug for vurdering af sikkerheden ved lægemidler og i sidste ende til gavn for patientsikkerheden.

### **Ændrer den ny definition lægers pligt til at indberette?**

Lægers forpligtelser til at indberette formodede bivirkninger ved lægemidler er stort set uændrede, bortset fra at indberetningspligten ikke gælder for formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl. Læger og tandlæger kan, men de skal ikke, indberette denne type bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. Information om indberetningspligt kan findes på [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#).

Utilsigtede hændelser skal fortsat rapporteres til Dansk Patientsikkerhedsdatabase, og rapporterne bearbejdes herefter af Patientombuddet.

Sundhedsstyrelsen samarbejder blandt andet med Patientombuddet om information om bivirkninger og utilsigtede hændelser med medicin.

## Fald i antallet af ældre over 79 år der får ordineret Pradaxa 150 mg

I maj 2012 satte Sundhedsstyrelsen fokus på dosering af Pradaxa (dabigatran exexilat) i forbindelse med behandling for den nye indikation "forebyggelse af apopleksi hos patienter med non-valvulær atrieflimmer (AF)".

Data fra Lægemiddelstatistikregisteret for perioden 22. august 2011 til udgangen af året viste, at ca. 10 % af alle Pradaxa-brugerne over 79 år (121 brugere) fik ordineret de store pakninger af Pradaxa-kapsler på 150 mg.

Sundhedsstyrelsen advarede mod denne udvikling og har fulgt op på, om ordinationsmønsteret er ændret.

### Data fra Lægemiddelstatistikregisteret og Landspatientregisteret

I denne opfølgende undersøgelse er patienter i behandling med Pradaxa® for den nye indikation udvalgt ud fra både data i Lægemiddelstatistikregisteret og Landspatientregisteret. Data-kørslen er foretaget af Statens Serum Institut for Sundhedsstyrelsen.

Først er nye brugere, der indløste recept på en stor pakning (60 og 3 x 60 stk.) af Pradaxa-kapsler 110 mg og 150 mg udtrukket fra Lægemiddelstatistikregisteret. Af disse er kun de brugere inkluderet, der tidligere har indløst recept på de ældre antikoagulantia Marcoumar® og Marevan® samt personer, der, ifølge data fra de to registre, ikke har indløst recept på Pradaxa op til 21 dage efter en knæ- eller hofte operation.

### Kun et fåtal af ældre får ordineret den høje styrke

Data er udtrukket for perioden 22. august 2011, dvs. fra markedsføringsdatoen, til udgangen af juli 2012. Resultaterne kan ses i tabel 1. Der er et stort fald i antallet af ældre over 79 år, der får ordineret den høje styrke. Siden februar 2012 er det kun et fåtal af ældre svarende til mellem 1 og 4 %, hvor det før årsskiftet var gennemsnitlig 10 %. Vi ser også en nedadgående tendens i andelen af 75-79-årige, der får ordineret den høje styrke på 150 mg (tabel 1).

### Anbefalinger

Sundhedsstyrelsen anbefaler stadig lægerne at følge dosisrekommandationerne i produktresuméet samt at være opmærksom på patientens nyrefunktion, idet Pradaxa® udskilles gennem nyrerne og er kontraindiceret hos pa-

>

**Tabel 1. Nye brugere af Pradaxa\* i alderen 75-79 og 80+ fordelt på måneder (sept. 2011-juli 2012).**

Aldersgrupper	Måned	Antal nye brugere af Pradaxa*	Antal (andel) der indløser 150 mg første gang
75-79 år	2011-09	129	93 (72 %)
	2011-10	169	115 (68 %)
	2011-11	207	120 (58 %)
	2011-12	177	92 (52 %)
	2012-01	151	88 (58 %)
	2012-02	116	71 (61 %)
	2012-03	135	69 (51 %)
	2012-04	106	59 (56 %)
	2012-05	115	53 (46 %)
	2012-06	119	43 (36 %)
2012-07	97	37 (38 %)	
80+	2011-09	237	36 (15 %)
	2011-10	292	34 (12 %)
	2011-11	329	26 (8 %)
	2011-12	268	17 (6 %)
	2012-01	266	12 (5 %)
	2012-02	199	7 (4 %)
	2012-03	245	7 (3 %)
	2012-04	218	3 (1 %)
	2012-05	192	7 (4 %)
	2012-06	178	4 (2 %)
2012-07	161	6 (4 %)	

\*kun nye brugere af 110 mg og 150 mg, 60 og 3 x 60 stk., der skønnes at have AF  
 Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut

- > tients med svær nedsat nyrefunktion (CrCL <30 ml/min). Pradaxa-brugere over 74 år udgør knap halvdelen af alle Pradaxa-brugere, og vi modtager fortsat mange bivirkningsindberetninger vedrørende alvorlige blødninger. Derfor skal lægerne også være opmærksomme på andre risikofaktorer for blødning, fx mavesår, og behandling med anden medicin, der påvirker hæmostasen, fx Plavix® (clopidogrel), acetylsalisylsyre (ASA) og NSAID.

## Nye anbefalinger om dosering, varighed og forsigtighedsregler ved behandling af patienter med nosokomial (sygehus-erhvervet) pneumoni med Doribax® (doripenem)

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har efter en nyligt afsluttet evaluering opdateret anbefalingerne vedrørende behandling af patienter med nosokomial pneumoni inklusiv respiratorassocieret pneumoni med Doribax® (doripenem):

- Nyere studier indikerer, at den aktuelle godkendte dosis på 500 mg hver 8. time som en eller fire timers infusion ikke er tilstrækkelig hos alle patienter.
- En dosis doripenem på 1 g hver 8. time infunderet over fire timer kan overvejes ved behandling af patienter med kreatinin-clearance > 150 ml/min og/eller infektioner, der skyldes non-fermenterende gramnegative patogene bakterier (f.eks. Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.).
- En behandlingsvarighed af 10-14 dage er sædvanligvis nødvendig.
- Læger bør være forsigtige ved valg af antibakterielt middel og dosis ved behandling af patienter med sen respiratorassocieret pneumoni (opstået efter mere end 5 dages indlæggelse) og ved andre tilfælde af nosokomial pneumoni, hvor der er mistanke om eller påvist patogene bakterier med nedsat følsomhed såsom Pseudomonas spp. og Acinetobacter spp.
- Når der er mistanke om, eller det er påvist, at Pseudomonas aeruginosa er årsag til pneumonien, kan samtidig anvendelse af et aminoglycosid være indiceret.

Læs [EMA's pressemeddelelse](#)

### Indikation for Doribax®

Anvendes til behandling af alvorlig nosokomial pneumoni (herunder respiratorassocieret pneumoni), komplicerede intra-abdominale infektioner og komplicerede urinvejsinfektioner forårsaget af doripenemfølsomme bakterier.

## Tilfælde af symptomatisk hypokalcæmi hos patienter i behandling med Xgeva® (denosumab)

I august blev der udsendt et lægebrev for at informere om tilfælde af symptomatisk hypokalcæmi, herunder dødelige tilfælde, blandt patienter i behandling med Xgeva® (denosumab). Symptomerne var i disse tilfælde blandt andet psykiske ændringer, krampeanfald og QTc-forlængelse.

Hypokalcæmi kan opstå når som helst under behandling med denosumab, men opstår oftest inden for de første seks måneders behandling.

**Læger skal være opmærksomme på følgende anbefalinger med henblik på at minimere risikoen for hypokalcæmi:**

- Eksisterende hypokalcæmi skal være korrigeret inden iværksættelse af behandling
- Tilskud af calcium og D-vitamin er påkrævet for alle patienter, medmindre hyperkalcæmi forekommer
- Hvis der opstår hypokalcæmi, kan der være behov for yderligere tilskud af calcium
- Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), eller patienter i dialyse, har forhøjet risiko for at udvikle hypokalcæmi. Det anbefales at monitorere calciumniveauerne hos disse patienter.

Der er i Danmark ikke modtaget indberetninger om bivirkninger relateret til hypokalcæmi ved Xgeva® behandling.

### Indikation for Xgeva®

Anvendes til forebyggelse af knoglerelaterede hændelser (patologisk fraktur, strålebehandling af knogle, rygmarvs-kompression eller operation af knogle) hos voksne med knoglemetastaser fra solide tumorer.

## Revatio (sildenafil) er godkendt i EU til behandling af børn, men bør kun bruges i de anbefalede lave doser

Revatio er godkendt til behandling af pædiatriske patienter i EU. I USA har et klinisk langtidsstudie af 234 pædiatriske patienter vist, at børn, der fik høje doser af Revatio, havde en højere risiko for død end børn, der fik lavere doser, samt at lave doser af Revatio ikke er effektive til forbedring af det fysiske funktionsniveau.

På denne baggrund har US Food and Drug Administration (FDA) udsendt en advarsel rettet mod brugen af Revatio til behandling af pulmonal arteriel hypertension hos børn i alderen 1-17 år. Efterfølgende er produktinformationen i USA blevet opdateret med information om, at Revatio ikke anbefales til pædiatriske patienter samt information om studiets resultater.

Den europæiske produktinformation omfatter allerede information om, hvordan Revatio skal anvendes hos

pædiatriske patienter, herunder dosering og særlige forholdsregler.

### Fordelene ved Revatio opvejer risiciene

Resultaterne fra ovenstående studie er blevet vurderet af Den videnskabelige komite for lægemidler til mennesker (CHMP) i april 2012. Ifølge CHMP opvejer fordelene ved brugen af Revatio fortsat risiciene, når det bruges i overensstemmelse med produktinformationen.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) fortsætter med at advare mod off-label anvendelse af Revatio til børn, og brugen i højere doser end anbefalet. EMA afventer de sidste resultater fra studiet og vil sende nye anbefalinger om nødvendigt.

Der er i Danmark ikke modtaget indberetninger om bivirkninger hos børn i behandling med Revatio.

### Den pædiatriske indikation for Revatio®

Revatio er en phosphodiesterase-5-inhibitor til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). I den pædiatriske population er virkning set i form af forbedret fysisk funktionsniveau eller pulmonal hæmodynamik ved primær pulmonal hypertension samt ved pulmonal hypertension i forbindelse med kongenit hjertesygdom.

Læs mere her: [FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio in children with pulmonary hypertension](#)

## Indberetning om udvikling af lungefibrose ved behandling med det aktive indholdsstof amiodaron (Cordan® m.fl.)

Sundhedsstyrelsen har modtaget en bivirkningsindberetning om en patient, som i forbindelse med behandling med Cordan® udviklede lungefibrose. Patienten havde gennem 2 1/2 år været i behandling med Cordan® 100 mg x 2, da vedkommende fik diagnosticeret lungefibrose. Patienten er i dag præget af sin nedsatte lungefunktion. Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 33 danske indberetninger om lungefibrose i forbindelse med behandling med amiodaron.

### Patienter i behandling bør overvåges

Medicin, der indeholder amiodaron, kan forårsage alvorlige bivirkninger på lunger, lever, skjoldbruskkirtel, hud og det perifere nervesystem, hvilket fremgår af produktresuméerne. Da disse reaktioner kan være forsinkede, bør

patienter under langtidsbehandling overvåges nøje.

Lungetoksicitet (alveolær/interstitiel pneumonitis eller fibrose mv.) er en almindelig kendt bivirkning til behandlingen.

### Råd til læger

- Dyspnø og/eller hoste uden ekspektorat hos patienter i behandling med amiodaron kan skyldes lungetoksicitet såsom interstitiel pneumonitis. Der skal derfor tages røntgen af thorax hos patienter, der udvikler funktionsdyspnø, enten isoleret eller forbundet med generelt nedsat helbredstilstand (træthed, vægttab, feber).
- Behandlingen med amiodaron bør revurderes, idet interstitiel pneumo-

nititis oftest er reversibel efter tidlig seponering af amiodaron (de kliniske tegn forsvinder sædvanligvis i løbet af tre til fire uger, og røntgebillede og den objektive lungefunktion bedres over flere måneder) og kortikosteroidbehandling bør overvejes.

Du kan finde produktresuméer for amiodaron på [www.produktresume.dk](http://www.produktresume.dk)

### Indikation for Cordan® amiodaron

Anvendes til forebyggelse og behandling af supraventrikulære og ventrikulære takyarytmier, hvor andre antiarytmika har utilstrækkelig effekt.

Nyt Om Bivirkninger udgives af  
Sundhedsstyrelsen  
[www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)  
Ansvarshavende redaktør:  
Henrik G. Jensen (HGJ)  
Redaktør:  
Louise Benner (LOBE)  
ISSN 1904-0954