



## I dette nummer

- > [Nyt studie om brug af hormonelle kontrceptiva og depression](#)
- > [Intens kløe og/eller urticaria efter seponering af antihistaminet Zyrtec \(cetirizin\) er tilføjet som ny bivirkning i produktinformationen for medicinen](#)
- > [Neurologiske, metaboliske og psykiatriske bivirkninger hos børn og unge, der behandles med aripiprazol](#)
- > [Lægemiddelstyrelsen har udgivet tre rapporter om brug af melatonin blandt børn og unge](#)
- > [EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler](#)
- > [De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger](#)

## Nyt studie om brug af hormonelle kontrceptiva og depression

I september blev artiklen "Association of Hormonal Contraception With Depression" (Skovlund CW, Mørch ST, Kessing LV, Lidegaard Ø) publiceret i tidsskriftet *Jama Psychiatry*. Artiklen beskriver et dansk registerstudie, hvor sammenhængen mellem brug af forskellige typer hormonelle kontrceptiva og den kendte bivirkning depression, eftervises i et observationelt studie. Artiklens resultater har været omtalt i flere danske og udenlandske medier, hvor depression som bivirkning ved hormonelle kontrceptiva har været i fokus.

### Kort gennemgang af registerstudiet

I studiet følges kvinder i alderen 15-32 år i perioden 2000-2013 i de danske registre, dels med hensyn til receptindløsninger på hormonelle kontrceptiva (som proxy for eksponering af hormonelle kontrceptiva), og dels med hensyn til den første receptindløsning på antidepressiva eller første hospitalsindlæggelse med depression som udskrivningsdiagnose (som proxy for udvikling af depression). Kvinder med tidligere receptindløsning på antidepressiva eller depressionsdiagnoser blev ekskluderet. I alt blev 1.061.997 kvinder fulgt (gns. 6,4 år). Kvinderne udgik midlertidigt af studiet under graviditet og barselsperiode (pga. risiko for fødselsdepression).

Forfatterne sammenligner kvinder, der tager hormonelle kontrceptiva med kvinder, der ikke tager hormonelle kontrceptiva.

Kort sammenfattet viser studiet, at:

- Risikoen for depression blandt kvinder, der anvender hormonelle kontrceptiva, er lidt større for kvinder, der bruger p-ring og p-plaster, end for kvinder der tager p-piller.
- Der udskrives tilsyneladende antidepressiva for bivirkningen depression.

Den relative risiko for recept på antidepressiva afhængig af produkttype (justeret analyse, primær regressionsanalyse) er opgjort således:

- Kombinationspræparater:  
P-plastre (2,0 [95% CI, 1,76-2,18]) og p-ringe (1,6 [1,55-1,69]) har større risiko end p-piller generelt (1,2 [1,22-1,25])
- Gestagenpræparater:  
Hormonspiraler (1,4 [1,31-1,42]) har omtrent samme risiko som minipiller (1,3 [1,18-1,37]<sup>1</sup> og 1,4 [1,30-1,46]<sup>2</sup>)

Lignende mønster gælder for indlæggelse med depression.

#### Tids- og aldersaspekt (subgruppeanalyser):

Risikoen for såvel recept på antidepressiva som indlæggelse med depression var højest blandt de 15-19 årige; risikoen steg i løbet af de første 6 måneder af behandlingen og faldt derefter.

#### Vær opmærksom på, at depression er en kendt bivirkning til hormonelle kontræptiva

Da depression er en kendt og almindelig bivirkning ved hormonelle kontræptiva, viser studiet således ikke noget nyt som sådan. Det er dog bemærkelsesværdigt, at risikoen for depression tilsyneladende er større ved brug af p-ringe og p-plastre end ved p-piller. Forfatterne nævner højere dosis som forklaring, men muligvis kan fundet også tilskrives det forhold, at p-plastre og p-ringe specielt anvendes blandt personer med manglende overskud til en daglig pille-rutine, dvs. måske en særlig udsat gruppe.

Studiet viser desuden, at læger udskriver antidepressiv medicin som behandling af den almindelige bivirkning nedtrykthed/depression ved brug af hormonelle kontræptiva – muligvis uden først at foretage justeringer i den hormonelle kontræptionsbehandling. Denne praksis er bekymrende, dels fordi en bivirkning til lægemiddelbehandling som hovedregel ikke bør behandles med et andet lægemiddel, dels fordi antidepressiva kan have mange (også alvorlige) bivirkninger.

Depression, nedtrykthed og humørsvingninger er anført som almindeligt kendte bivirkninger i produktresuméerne og indlægssedlerne for de forskellige hormonelle kontræptiva – dog beskrevet med forskellige termer.

#### Lægemiddelstyrelsen opfordrer læger til:

- At være opmærksomme på depression som bivirkning til hormonelle kontræptionsmidler
- Mundtlig dialog med pigerne/kvinderne om risikoen ved brug af hormonelle kontræptionsmidler ved påbegyndelse af behandlingen.

## Intens kløe og/eller urticaria efter seponering af antihistaminet Zyrtec (cetirizin) er tilføjet som ny bivirkning i produktinformationen for medicinen

I august måned 2016 fik produktinformationen til antihistaminet Zyrtec tilføjet bivirkningen kløe og/eller urticaria ved seponering. Bivirkningen kan forekomme, selvom disse symptomer ikke er til stede før initiering af behandlingen, og i nogle tilfælde kan symptomerne være så udtalte, at det kan være nødvendigt at genoptage behandlingen.

<sup>1</sup> Norethisterone

<sup>2</sup> Desogestrel

## Derfor tilføjes bivirkningen i produktinformationen

441 tilfælde af seponeringssyndrom eller rebound-effekt efter ophør med cetirizin blev indberettet til firmaet, der forhandler Zyrtec. I langt de fleste tilfælde oplevede brugerne intens og ofte universel kløe, og nogle fik også urticaria. 74 af tilfældene var indberettet af en læge eller anden sundhedsperson, mens resten blev indberettet af brugere.

Vi har i Lægemiddelstyrelsen modtaget fem indberetninger fra brugere i alderen 10-52 år. I indberetningerne er beskrevet, at hudreaktionerne typisk starter 1-2 dage efter medicinophør. Symptomerne beskrives som anderledes og værre end det, medicinen oprindeligt blev taget for, fx allergisk rhinit. Nogle patienter har kunnet trække ud af medicinen i løbet af uger eller måneder, men mange har været nødt til at genoptage behandlingen på grund af de kraftige hudreaktioner.

### Mulige mekanismer

Ætiologien for fænomenet er ukendt. Det kan ikke udelukkes, at der er tale om et ændret udtryk af den oprindelige allergiske reaktion. Men dette kan ikke forklare, hvorfor det netop er hudreaktioner og ikke fx allergisk rhinit, der berettes om. Det kan heller ikke forklares, hvorfor reaktionen er meget kraftigere end de oprindelige symptomer på allergien, eller hvorfor det faktisk lykkes nogle patienter at trække ud af medicinen.

En anden mulighed er, at der er tale om en seponeringsreaktion. Dette støttes af, at symptomerne ses på et tidspunkt efter medicinophør, hvor huden igen kan reagere på histamin. Seponeringsreaktioner er velkendte for fx opioider, benzodiazepiner og SSRI'er. Også for andre typer medicin er der beskrevet seponeringsreaktioner, fx malignt neuroleptikasyndrom efter pludselig seponering af dopaminagonister eller tramadol og bl.a. kramper efter seponering af pregabalin (fx Lyrica).

### Indberet bivirkningen til Lægemiddelstyrelsen

Uanset mekanismen mangler der viden om fænomenet. Man ved for eksempel ikke, om andre antihistaminer kan give tilsvarende reaktioner, eller hvordan de udsatte patienter kan hjælpes. Derfor opfordres læger til at indberette bivirkningen og gerne publicere kasuistikker.

### Stigende forbrug af antihistaminer i Danmark

Forbruget af antihistaminer er svagt stigende i Danmark. Generelt steg forbruget af antihistaminer fra ca. 59 mio. døgndoser i 2011 til 71 mio. døgndoser i 2015. Cetirizin er det mest solgte antihistamin her hjemme med 33 mio. døgndoser solgt i 2015 (kilde: Medstat).

### Andre produkter med cetirizin

Bemærk at ikke alle indlægssedler med cetirizin vil være opdateret med den nye bivirkning i første omgang. Det skyldes, at Zyrtec kun udgør en meget lille del af de lægemidler med cetirizin, der sælges i Danmark. Andre lægemidler, der indeholder cetirizin, som ikke er opdateret med bivirkningen, inkluderer Alnok, Benaday, Vialerg og Cetirizin "Actavis". At bivirkningen også er relevant for disse sandsynliggøres af, at de danske bivirkningsindberetninger omhandler produkterne Alnok, Benaday samt Cetirizin "Actavis".

## Neurologiske, metaboliske og psykiatriske bivirkninger hos børn og unge, der behandles med aripiprazol

Det antipsykotiske lægemiddel aripiprazol er godkendt til behandling af skizofreni hos voksne og unge fra 15 år samt til behandling af manier hos unge fra 13 år.

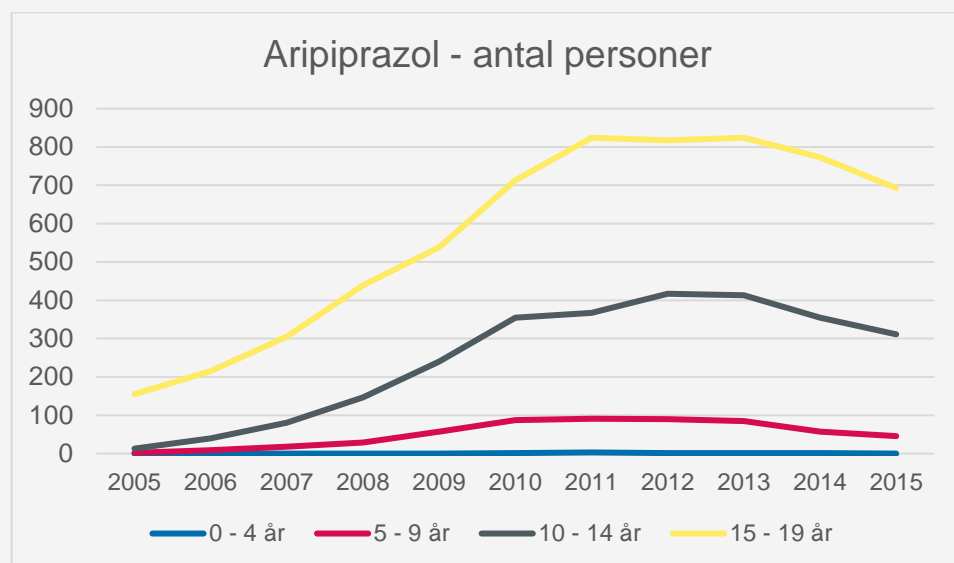
En opgørelse viser imidlertid, at flere børn i Danmark under hhv. 15 og 13 år behandles med aripiprazol (figur 1 og 2). Det største forbrug de seneste år ses dog fortsat i aldersgrupperne 15-19 år, som er inden for de godkendte indikationer for aripiprazolpræparaterne.

Lægemiddelstyrelsen har i samarbejde med en gruppe psykiatere gennemgået indberetninger om neurologiske, psykiatriske og metaboliske bivirkninger hos børn og unge i behandling med aripiprazol.

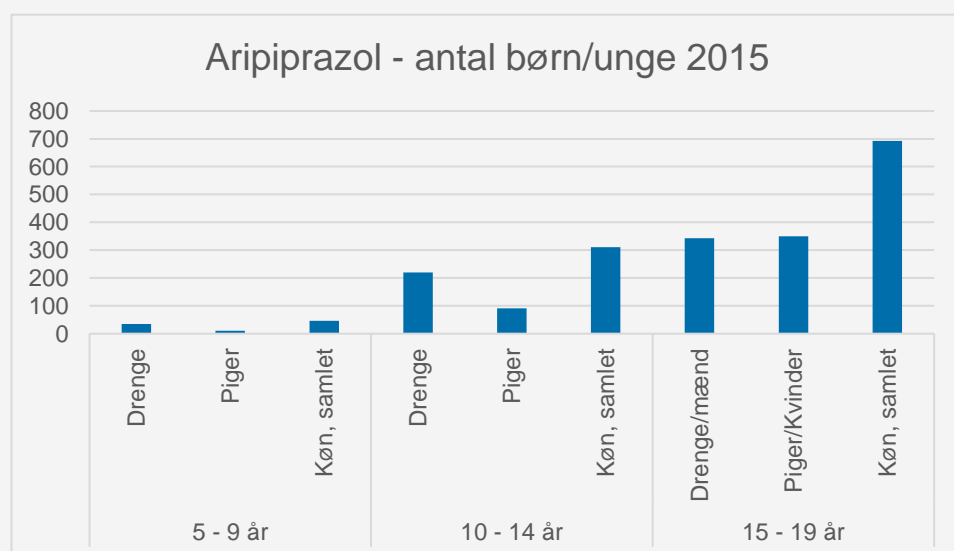
Gennemgangen af indberetningerne er publiceret i artiklen *Neurological, Metabolic, and Psychiatric Adverse Events in Children and Adolescents Treated With Aripiprazole* i tidsskriftet *Clinical Psychopharmacology* (ref: KD Jacobsen et al. 2016)

Uddrag af resultaterne fra gennemgangen vises her:

> TILBAGE TIL INDHOLDS-  
FORTEGNELSEN



Figur 1: Antal børn og unge, der har indløst mindst en recept af aripiprazol i perioden 2005 til 2015 (medstat.dk).



Figur 2: Antal børn og unge, der har indløst mindst en recept af aripiprazol, fordelt på køn og aldersgruppe i 2015 (medstat.dk).

Som det ses af figur 2, var det overvejende drenge, der indløste recept på aripiprazol i 2015, dog er der i aldersgruppen 15-19 år stort set lige mange piger og drenge.

I tabel 1 og 2 er indberetningerne<sup>3</sup> beskrevet.

Case	År	Køn	Alder	Diagnoser (ICD-10)	Bivirkninger*
<b>Psykiatriske sygdomme</b>					
1.	2009	M	14	Skizofreni	Konvulsion med påvirkning af hænder og fødder samt muskelspasmer
2.	2010	K	14	Psykose	Malignant neuroleptic syndrom
3.	2011	M	17	Skizofreni	Håndtremor
4.	2012	M	12	Psykose	Angst, mareridt og opkast
5.	2013	M	15	Skizofreni	Hypersalivation
6.	2011	K	14	ASD, epilepsi, OCD og Tourettes syndrom	Kronisk insomnia og Parkinson sygdom
<b>Ikke-psykiatriske sygdomme</b>					
7.	2012	M	5	ADHD, specifik udviklingsforstyrrelse og hjerneskade	Træthed, motorisk rigiditet, tics, overspisning og aggressiv opførsel
8.	2012	K	11	ASD	Ortostatisk hypotension, svimmelhed og balanceproblemer
9.	2013	K	11	ASD, Tourettes syndrom	Hallucinationer, tics, selvmordsadfærd, vægtøgning og akatisi
10.	2013	M	17	ADHD og Psykose	Sedation
11.	2015	M	16	ADHD, ASD og mental retardering	Dystoni, facial muskelspasmer, ufrivillige bevægelse af arme og ben og halslyde
12.	2010	M	7	Tourettes syndrom	Mydriasis, sløret og stift syn

Tabel 1. Neurologiske og psykiatriske bivirkninger hos børn og unge i behandling med aripiprazol.

Case	år	køn	Alder	Diagnoser (ICD-10)	Bivirkninger*
<b>Ikke-psykiatriske sygdomme</b>					
13.	2013	M	12	Angst og hæmmet udvikling	Vægt øgning (8 kg) og rastløshed
14.	2015	K	11	Inkontinens	Hårtab, depression og psykose
15.	2010	K	10	ADHD	Vægtøgning (19 kg)
16.	2013	K	14	?	Hypercholesterolemi
17.	2014	K	16	Anorexia nervosa	Hypercholesterolemi
18.	2014	M	15	Ukendt	Vægtøgning (7 kg).
19.	2015	K	17	ASD og anorexia nervosa	Vægtøgning (10 kg)

Tabel 2. Metaboliske bivirkninger hos børn og unge i behandling med aripiprazol. ASD = autisme spectrum disorders\*  
De beskrevne bivirkninger er indberettede formodede bivirkninger, hvor kausaliteten til medicinen ikke i alle tilfælde er mulig at vurdere.

## Konklusioner

Gennemgangen viser, at aripiprazol er blevet brugt off label i flere tilfælde herunder til behandling af blandt andet Tourettes syndrom og OCD samt til børn og unge under den godkendte aldersgrænse.

<sup>3</sup> Alle sager, der refereres til i artiklen, stammer fra Lægemiddelstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Lægemiddelstyrelsen.

> TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN

Gennemgangen viser også, at børn med ASD, der behandles med aripiprazol, kan udvikle alvorlige psykiatriske bivirkninger såsom svære kroniske søvnproblemer, aggressiv adfærd og hallucinationer.

**Lægemiddelstyrelsen opfordrer læger til at være opmærksomme på disse alvorlige bivirkninger hos børn og unge i behandling med aripiprazol.**

## Lægemiddelstyrelsen har udgivet tre rapporter om brug af melatonin blandt børn og unge

Antallet af melatoninbrugere mellem 0-17 år har været stigende gennem de sidste fem år. På den baggrund besluttede Lægemiddelstyrelsen at undersøge brugere, bivirkninger og den mulige risiko for påvirkning af kønsmodning ved brug af melatonin. Analyserne indgår i vurderingen af, om der er et potentielt sikkerhedsproblem ved at anvende melatonin til børn og unge.

### Forbrug og diagnoser

I rapporten, *Melatonin – Brugere mellem 0-17 år af lægemidler med melatonin*, har Lægemiddelstyrelsen bl.a. undersøgt, om de børn og unge, som fik udskrevet melatonin i 2015 havde en diagnose, der er omfattet af Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. 86 procent af melatoninbrugerne havde mindst én relevant diagnose registreret i Landspatientregisteret og/eller har indløst recept på anden relevant medicin.

Derudover er der i rapporten set på de bivirkningsindberetninger, som Lægemiddelstyrelsen har modtaget. Der foreligger fire alvorlige bivirkningsindberetninger om lægemidler med melatonin for børn og unge mellem 0-17 år. For disse er det dog vurderet, at det er mindre sandsynligt, at der er en sammenhæng med brug af melatonin. Der er ingen indberetninger, der rykker ved balancen mellem fordele og risici, og indberetningsmønstret giver ikke umiddelbart anledning til bekymring. Der er ikke rejst signaler eller andre sikkerhedsproblemstillinger om melatonin i Lægemiddelstyrelsens EU-netværk.

Rapporten kan hentes her: [Melatonin – brugere mellem 0-17 år af lægemidler med melatonin](#).

### Påvirkning af kønsmodning

I den anden rapport *Melatonin – mulig utilsigtet påvirkning af kønsmodning – et litteraturstudie* har Lægemiddelstyrelsen set på litteraturen om mulig utilsigtet påvirkning af kønsmodningen. Konklusionen er, at talrige dyreforsøg er inkonsistente med hensyn til melatonins effekt på kønsmodningen. Nogle studier har vist fremskyndet kønsmodning, andre ingen eller forsinket kønsmodning. Ud fra de gennemgåede dyrestudier er det ikke muligt at afklare, om der er en risiko for påvirkning af puberteten hos børn.

Rapporten kan hentes her: [Melatonin – mulig utilsigtet påvirkning af kønsmodning – et litteraturstudie](#)

### Bivirkninger hos børn og unge, der får melatonin

Den tredje rapport er en gennemgang af den videnskabelige litteratur om bivirkninger ved lægemidler med melatonin hos børn og unge. Konklusionen i denne rapport er, at melatoninbehandling har milde og typisk forbigående bivirkninger ved brug hos børn og unge. Men der er ingen studier, der systematisk har undersøgt, om bivirkningerne har sammenhæng med varigheden af behandlingen. Bivirkningerne omfatter hyppigst hovedpine, svimmelhed, kvalme og søvnighed. Der er ingen publicerede indberetninger om meget alvorlige eller livstruende bivirkninger.

## EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

I forbindelse med den rutinemæssige lægemiddelovervågning i EU vurderer EU's bivirkningskomité (PRAC) hver måned signaler om mulige bivirkninger for at afgøre, om der er behov for iværksættelse af yderligere tiltag for at øge sikkerheden ved medicinen.

Listen over de signaler, hvor PRAC har vurderet, at der skal foretages yderligere tiltag, bliver offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside hver måned.

De væsentligste signaler, der blev drøftet ved mødet i PRAC i september 2016, drejer sig om:

- **Agomelatin** – urinretention
- **Direkte virkende antivirale midler (DAAV)** – Lægemiddelinteraktion mellem DAAV og vitamin K-antagonister medførende reduceret INR (international normaliseret ratio)
- **Cobicistat-holdige lægemidler** – Lægemiddelinteraktion ved samtidig brug af kortikosteroider medførende binyrebarksuppression
- **Lomeprol** – hæmolyse

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals september 2016](#) samt de [danske oversættelser til produktinformationen fra september 2016](#).

## De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

Nedenfor ses en liste over nye meddelelser med sikkerhedsinformation og opdaterede anbefalinger vedrørende medicin udsendt (eller som snarest udsendes) til relevante læger og andre sundhedsprofessionelle:

- **Tiotropium 10 mikrogram, inhalationspulver, hårde kapsler (Braltus) til KOL vedligeholdelsesbehandling:** Minimering af risikoen for medicineringsfejl. Udsendt september 2016.
- **Antineoplastisk antistof blinatumomab (Blincyto):** Risiko for pancreatitis. Udsendt oktober 2016.

Udsendte lægebrev kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [Direkte meddelelser \(DHPC\) sendt ud til sundhedsprofessionelle](#).