



**Nyt fra Lægemiddelstyrelsen** er et digitalt nyhedsbrev, som henvender sig til alle, der arbejder med lægemidler enten klinisk, i medicinalindustrien eller i detailindustrien, eller som blot ønsker at følge med i Lægemiddelstyrelsens arbejde og de nyeste opdateringer om medicin og medicinsk udstyr. Indholdet består blandt andet af aktuelle lægemiddelsager og de seneste sikkerhedsopdateringer og medicintilskud.

## Nyt fra Lægemiddelstyrelsen

Nr. 3 | Årgang 1 | December 2017

### Indhold

## Leder

Julehilsen fra Lægemiddelstyrelsen ..... 2

Sådan læser du produktresumeeet rigtigt ..... 4

Forsøgsordningen med medicinsk cannabis fra nytår ..... 6

## Lægemiddel-sikkerhed

Clarithromycin og hjertelaterede bivirkninger ..... 10

To nye studier om brug af p-piller og bivirkninger ..... 13

Nyt studie om hydrochlorothiazid og risiko for hudkræft ..... 14

Depotformuleret paracetamol trækkes af markedet ..... 15

Markedsføringstilladelsen for visse gadoliniumholdige kontrastmidler suspenderes ..... 16

Undersøgelse af prostatacancerlægemidlet Xofigo igangsat i EMA ..... 19

## Indblik i Lægemiddelstyrelsens arbejde

Når lægemiddelvirksomheder i 3. lande ikke overholder god fremstillingspraksis ..... 20

Antibiotikum tilbagekaldt på grund af forhøjede mængder histamin ... 21

## Kort nyt

Velbesøgte informationsmøder i Lægemiddelstyrelsen om nye forordninger for medicinsk udstyr ..... 23

Håndkøbslægemidler på tagselvhylde ..... 24

Nye regler for udskrivning af recepter ..... 25

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger ..... 26

## Leder: Julehilsen fra Lægemiddelstyrelsen

Af Thomas Senderovitz

Lægemiddelstyrelsen vil gerne ønske alle samarbejdspartnere en rigtig glædelig jul og et lykkebringende nytår!

Vi har i 2017 taget hul på det første år i vores femårige ambitiøse strategi, hvor vores vision er at blive en lægemiddelstyrelse i europæisk topklasse.

I året, der nu snart rinder ud, har vi opnået flere stærke resultater til gavn for menneskers og dyrs sundhed samt vækst i Danmark. Det glæder vi os over!



Tak for samarbejdet i 2017 – jeg glæder mig til at fortsætte det i 2018!

Et par væsentlige punkter er blandt andet, at vi har sat gang i flere initiativer for at nedbringe sagsbehandlingstiderne – arbejdet vil fortsætte i 2018. Dertil har vi startet et frugtbart samarbejde med de kinesiske lægemiddelmyndigheder, mens vi på den hjemlige bane bl.a. er nået i mål med at skabe rammerne for både forsøgsordningen for medicinsk cannabis og udviklingsordningen for dyrkning.

Vort engagement i det europæiske netværk er øget, og vi arbejder målrettet for at opnå flere rapportørskaber og forberede os bedst muligt på de nye forordninger inden for både kliniske forsøg og medicinsk udstyr. Sidst, men ikke mindst, medvirkede vi til at sætte dansk life science på landkortet i forbindelse med afstemningen om den nye placering af European Medicines Agency (EMA). Selvom vi ikke nåede helt i mål er vi rigtig stolte af den flotte tredjeplads, der viser Københavns styrke som life science cluster.

## Leder


Vi glæder os til at fortsætte takterne i 2018, hvor vi fortsat vil arbejde målrettet på at optimere sagsbehandlingen, gennemføre flere inspektioner og laboratoriekontroller samt bidrage til at gøre Danmark til en førende life science-nation.

På det europæiske plan venter der masser af spændende udfordringer, når vi sammen med vores samarbejdspartnere for alvor skal i gang med de opgaver, der følger af Brexit. Mange opgaver, aktører og roller i det europæiske lægemiddelsamarbejde skal defineres på ny, når de britiske lægemiddelmyndigheder Medicines & Healthcare products Regulatory Agency og Veterinary Medicines Directorate formentlig må trække sig ud af EU-samarbejdet efter 1. april 2019.

Jeg glæder mig til at fortsætte dialogen og samarbejdet med jer, for jeg er overbevist om, at tæt dialog med alle centrale interessenter er en forudsætning for, at Lægemiddelstyrelsen kan tage de næste store skridt på vejen mod den europæiske topklasse.

Tak for samarbejdet i 2017 – jeg glæder mig til at fortsætte det i 2018!

Venlig hilsen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Thomas Senderovitz', with a long horizontal stroke above the name.

Thomas Senderovitz

Direktør

## Sådan læser du produktresumeeet rigtigt

**Det er vigtigt, at læger er bevidste om, hvad de forskellige afsnit af et produktresumé fortæller, når de ordinerer. DR satte i går endnu en gang fokus på produktresumeerne ved opioider.**

DR sendte i går aftes udsendelsen *Smerter til salg*, som blandt andet handlede om danskernes forbrug af opioider. Emnet er både relevant og aktuelt, idet flere hundrede tusinde danskere dagligt tager stærk smertestillende medicin. Set i lyset af den amerikanske opioidkrise er det også oplagt, at DR tager et kritisk blik på situationen herhjemme.

Fra Lægemiddelstyrelsens side vil vi i den forbindelse gerne slå fast, at opioider skal udskrives med varsomhed – og ingen patienter bør få medicin, som de ikke har gavn af. Af samme grund hilser vi det velkomment, at Sundhedsstyrelsen og særligt Indsats for Rationel Farmakoterapi, som rådgiver de praktiserende læger, har fokus på netop smertebehandling her i 2017 og 2018.

Udsendelsen i går handlede om præparatet Palexia Depot, der er godkendt til svære, kroniske smerter hos voksne, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioider.

Produktresumeeet indeholder flere grundige advarsler om risiko for afhængighed, og lægemidlet er underlagt de skrappest mulige restriktioner, hvilket blandt andet vil sige, at lægernes receptudskrivninger kan overvåges.

Advarslerne er beskrevet i produktresumeeets afsnit 4.4, som er det helt centrale afsnit, når man som læge skal orientere sig om særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen af lægemidlet.

Helt ordret står der i produktresumeeets afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen. Risiko for misbrug og tilvænning/Afhængighedssyndrom:

**Palexia Depot kan føre til misbrug og afhængighed. Dette bør tages i betragtning ved ordination eller udlevering af Palexia Depot i situationer, hvor der er bekymring for en øget risiko for forkert brug, misbrug, afhængighed eller videresalg.**

**Alle patienter, der behandles med aktive stoffer med agonistisk virkning på  $\mu$ -opioid-receptorer, skal monitoreres nøje for tegn på misbrug og afhængighed.**

Produktresumeeet for Palexia Depot beskriver således meget tydeligt, at lægemidlet kan give afhængighed.

### **Forskellen på afsnit 4.4 og afsnit 4.8**

Selv om det står tydeligt i produktresumeeet, at Palexia Depot kan give afhængighed, bragte DR i aftenens udsendelse en kritik af, at Lægemiddelstyrelsen har godkendt, at lægemidlet markedsføres med sjældent risiko for afhængighed.

Sagen er, at DR fokuserede på ordlyden i produktresumeeets afsnit 4.8, som er en gengivelse af de forsøg, der blev lavet på forsøgspersoner, før lægemidlet blev godkendt.

For at forstå problematikken er det helt centralt, at man sætter sig ind i, hvordan de forskellige afsnit af et produktresumé bliver til.

Afsnit 4.4. er de generelle advarsler, der er relateret til brugen af lægemidlet, mens bivirkningsfrekvenserne i afsnit 4.8 alene gengiver de kliniske forsøg, der blev lavet for at teste lægemidlet før godkendelsen.

Det fremgår tydeligt, at produktresumeets frekvensberegninger i afsnit 4.8 er foretaget på baggrund af kliniske forsøg og ikke på baggrund af medicinens brug "i virkeligheden". Det er kun muligt at beregne en frekvens for bivirkninger ud fra et klinisk forsøg, fordi man ved præcis, hvor mange personer der er med, og hvor mange af dem, der fik bivirkninger. Der er ikke de samme muligheder for frekvensberegninger, når lægemidlet bruges i befolkningen.

Det er almen kendt, at forsøgspersoner generelt er raskere, sundere og stærkere end "virkelighedens patienter". "Virkelighedens patienter" har ofte langt mere komplekse sygdomsforløb, og mange tager flere slags medicin samtidig. Nogle har måske misbrugsproblemer eller andre livsstilsfaktorer, der påvirker medicinens effekt, og som gør dem uegnede til at deltage i et klinisk forsøg, hvor man gerne vil have viden om medicinens effekt isoleret set.

De frekvenser, der er beskrevet i afsnit 4.8 er baseret på de undersøgelser, der lå til grund for godkendelsen, og hvor det konkrete lægemiddel blev testet i en gruppe forsøgspersoner. Når lægemidlet har været på markedet i noget tid, kan der til afsnittet blive tilføjet supplerende oplysninger om bivirkninger, hvis der kommer ny viden om lægemidlet, efter det er sendt på markedet.

Lægerne skal orientere sig i hele produktresumeeet, når de udskriver medicin og have alle forbehold og advarsler in mente, når de vurderer den enkelte patients risiko for bivirkninger eller afhængighed.

I tilfældet med Palexia Depot er der tale om et opioid, og opioder kan give afhængighed. Det er en veldokumenteret klasseeffekt. Derfor står det klart og tydeligt i produktresumeeet i afsnit 4.4, at Palexia Depot kan give afhængighed. Det står der også selv, om det ikke var alle forsøgspersonerne, der oplevede afhængighed.

#### **Lad os forklare det endnu tydeligere med et andet eksempel:**

*En virksomhed søger om godkendelse af en ny p-pille. Det er kendt og meget veldokumenteret gennem mange år, at p-piller beskytter mod graviditet, men samtidig øger de risikoen for blodpropper.*

*Virksomheden indsender en række kliniske forsøg, der lever op til alle krav for godkendelse. Men i de kliniske forsøg med den nye p-pille, får ingen af de medvirkende forsøgspersoner blodpropper.*

*I produktresumeets afsnit 4.8. som er en gengivelse af de kliniske forsøg, kan virksomheden derfor ikke skrive nogen frekvens for blodpropper baseret på de kliniske forsøg – da der jo ikke var nogen kvinder i forsøgene, der fik blodpropper. Frekvenserne i afsnit 4.8 er **alene** baseret på fundene i de kliniske forsøg.*

*Men da vi jo har meget solid evidens for, at p-piller øger risikoen for blodpropper vil det naturligtvis fremgå i det afsnit af produktresumeets 4.4, der handler om advarsler og særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.*

Man vil for mange lægemidler finde, at bivirkningsfrekvensen fra de kliniske studier er beskrevet som mere sjælden end den opleves i "virkelighedens patienter", der ofte er mere syge og har mere komplekse forløb end forsøgspersoner generelt.

For at vi kan få den bedst mulige viden, om hvordan lægemidlerne virker i "virkelighedens patienter" er det helt centralt, at de læger, der udskriver medicin, indberetter bivirkninger til os. Via de rigtige kanaler med en ordentlig faglig beskrivelse af, hvad lægerne observerer. Kun lægerne og patienterne selv kan observere, hvordan lægemidlerne virker og tolereres ved langtidsbrug – og derfor er det helt essentielt, at vi får indberetninger, der kan give os den nødvendige viden om lægemidlerne, efter de er taget i brug.

Meld bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen på [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk).

## Forsøgsordningen med medicinsk cannabis fra nytår

**Loven om forsøgsordningen blev vedtaget fredag den 15. december, og de første produkter kan snart ordineres af danske læger.**

Lægemiddelstyrelsens hjemmeside er nu opdateret med information om forsøgsordningen med medicinsk cannabis til både sundhedsprofessionelle, virksomheder og borgere, og vi har afholdt både fagligt forum og pressebriefing om forsøgsordningen. Behovet for information er dog fortsat stort, og vi modtager derfor gerne ris og ros til vores information via vores hjemmeside.



Fagligt Forum i  
Lægemiddelstyrelsen om  
medicinsk cannabis

Mandag den 18. december kunne vi offentliggøre, at der på nuværende tidspunkt er to cannabisprodukter på Lægemiddelstyrelsens liste over produkter, der er optaget i forsøgsordningen. Det drejer sig om:

**Bedrocan CannGros**

Produktform: Urtete (tørret findelt cannabisblomst)

Styrke: 220 mg/g THC (pakkestørrelse 5 g)

Anvendelsesmåde: Te eller evt. inhalation vha. en fordamper

**Bediol CannGros**

Produktform: Urtete (tørret granuleret cannabisblomst)

Styrke: 63 mg/g THC + 80 mg/g CBD (pakkestørrelse 5 g)

Anvendelsesmåde: Te eller evt. inhalation vha. en fordamper

Produkterne kan ordineres fra 1. januar 2018.

Forsøgsordningen er baseret på, at private virksomheder ansøger om at få et konkret cannabisprodukt optaget i forsøgsordningen. Virksomheden skal desuden ansøge om og opnå tilladelse til at være såkaldt mellemproduktfremstiller, hvilket i praksis er tilladelse til at importere og ompakke medicinske cannabisprodukter til forsøgsordningen forud for, at pakningerne kan leveres til apoteket.

På nuværende tidspunkt har otte virksomheder søgt om mellemproduktfremstillertilladelse. CannGros er den første virksomhed, som har fået tilladelse og derfor også den første, som kan udbyde cannabisprodukter i forsøgsordningen.

Det konkrete udbud af cannabisprodukter fremover er afhængigt af, hvilke produkter virksomhederne (mellemproduktfremstillerne) vælger at importere til Danmark. På sigt er det hensigten, at der også kan indgå dansk dyrkede produkter i forsøgsordningen.

Det produkt, der importeres, hedder et cannabisudgangsprodukt. Et cannabisudgangsprodukt er et produkt, der er fremstillet til medicinsk brug i et andet land. Når produktet er kommet til Danmark, bliver det til et cannabismellemprodukt i og med, at det får dansk etikette, dansk produktark m.m. Når produktet til sidst bliver tilberedt på apoteket til den enkelte patient, får det betegnelsen cannabislutprodukt.

**Her kan lægen se produkterne**

Læger, der ønsker at ordinere cannabis, kan orientere sig på [listen over optagne cannabismellemprodukter på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside](#).

Listen over cannabismellemprodukter viser, hvilke produkter der er optaget i forsøgsordningen. For at få mere detaljeret information om de enkelte produkter, skal lægen orientere sig i produktarkene for de enkelte produkter, som også ligger på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

De produkter, der aktuelt er til rådighed for lægers ordination, kan ses i Medicinpriser.dk, hvor prisen er oplyst og ligger fast for 2 uger ad gangen – fuldstændig som ved godkendte receptpligtige lægemidler.

I lægernes lægepraksissystemer vil der også være oplysninger om cannabisprodukterne. Hvilke informationer, der fremgår af systemet, kan afhænge af, hvilket system lægen anvender. Men som udgangspunkt burde oplysningerne afspejle de aktuelle oplysninger i Medicinpriser, og lægen vil kunne se det pågældende cannabisprodukts navn, styrke, pakningsstørrelse og administrationsvej samt de indikationer, som er omfattet af Lægemiddelstyrelsens vejledning til læger om forsøgsordningen for medicinsk cannabis.

Der er ikke information om forsøgsordningens cannabisprodukter på Produktresume.dk og heller ikke på Promedicin.dk.

## Vejledningen til læger

Vejledningen til læger kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [Vejledning om lægers behandling af patienter med medicinsk cannabis omfattet af forsøgsordningen](#)

Da der på mange områder mangler tilstrækkelig viden, kan vejledningen ikke betragtes som en egentlig behandlingsvejledning. Vejledningen indeholder heller ikke produktspecifik information om de cannabisprodukter, der er omfattet af forsøgsordningen, men er baseret på den eksisterende viden om THC's og CBD's virkninger og bivirkninger.

Af vejledningen fremgår de indikationer, som Lægemiddelstyrelsen mener, kan være relevante at behandle med medicinsk cannabis. Kort fortalt er det vores vurdering, at medicinsk cannabis kun er relevant at overveje til indikationer, hvor der findes dokumentation for, at medicinsk cannabis kan have en effekt.

De relevante indikationer er:

- Smertefulde spasmer på grund af multipel sklerose
- Smertefulde spasmer på grund af rygmargsskade
- Kvalme efter kemoterapi
- Neuropatiske smerter, hvilket vil sige smerter på grund af sygdom i hjerne, rygmarg eller nerver

Indikationerne er udvalgt ved, at Lægemiddelstyrelsen har læst og vurderet de relevante videnskabelige undersøgelser, der på verdensplan er lavet for at undersøge effekten af medicinsk cannabis. De konkrete produkter i forsøgsordningen er ikke nødvendigvis undersøgt, og de mulige bivirkninger på kort og lang sigt er heller ikke tilstrækkeligt kortlagt, hvilket både læge og patient skal være opmærksomme på og indforståede med.

Læger har fri ordinationsret. Dvs. at alle læger i princippet må udskrive forsøgsordningens produkter til deres patienter. Hverken loven eller vejledningen for forsøgsordningen forhindrer, at læger kan udskrive medicinsk cannabis til patienter, der lider af andre sygdomme end de, der står nævnt i vejledningen. Det er dog vigtigt at understrege, at ingen læge har pligt til at udskrive medicinsk cannabis.

### Skærpet indberetningspligt for læger i hele forsøgsperioden

Under hele forsøgsperioden med medicinsk cannabis har læger en skærpet pligt til at indberette bivirkninger. Det vil sige, at læger skal indberette alle formodede bivirkninger ved medicinsk cannabis til Lægemiddelstyrelsen.

Alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen har fået formodning om en bivirkning.

Bivirkninger indberettes til Lægemiddelstyrelsen via en elektronisk blanket på [meldenbivirkning.dk](#).

### Nye produkter i forsøgsordningen

Det er hensigten, at der løbende skal indgå flere produkter i forsøgsordningen. På Lægemiddelstyrelsens liste vil man også kunne se en liste over de cannabisudgangsprodukter, der er optaget i ordningen.

Der kan godt være flere mellemproduktfremstillere, som importerer det samme udgangsprodukt. På den måde er der på sigt mulighed for konkurrence og substitution blandt disse cannabismellemprodukter.



Listerne over cannabismellemprodukter og cannabisudgangsprodukter bliver løbende opdateret og er tilgængelige på hjemmesiden [her](#).

### **Dyrkning af cannabis til medicinsk brug**

Sideløbende med forsøgsordningen er der også igangsat en udviklingsordning, der har til formål at give dansk baserede producenter mulighed for at udvikle dyrkningsmetoder til fremstilling af cannabis til medicinsk brug. Denne ordning går også i gang til nytår, og der er pr. 15 december givet 11 tilladelser til virksomheder, som har ansøgt om lov til at dyrke cannabis.

Listen med tilladelser til dyrkning kan ses [her](#).

## Clarithromycin og hjerterelaterede bivirkninger

**Det antibiotiske lægemiddel clarithromycin og risikoen for pludselig død har været diskuteret længe. EU's bivirkningskomité PRAC har netop afsluttet en grundig gennemgang af studier og anden litteratur om clarithromycin og konkluderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens for, at lægemidlet medfører pludselig død flere år efter behandling.**

Forskere verden over har i mange år været optaget af at undersøge, om behandling med clarithromycin øger risikoen for alvorlige hjerterelaterede bivirkninger som fx hjerterytmeforstyrrelser, blodprop i hjertet og pludselig død. Der findes derfor i dag omfattende litteratur på området med publikationer af en lang række kliniske forsøg og epidemiologiske studier, herunder flere registerstudier og meta-analyser.

Nogle studier har undersøgt risikoen for hjerterelaterede bivirkninger under behandling med clarithromycin eller i en kort periode efter ophør af clarithromycin (korttidseffekten). Andre studier har undersøgt risikoen flere år efter ophør af behandlingen (langtidseffekten).

De studier, der har undersøgt korttidseffekten (Svanstrom et al., Wong et al., Root et al., Cheng et al.), viser samlet set, at der er en lille øget risiko for hjertedød og blodprop i hjertet, hvilket stemmer overens med clarithromycin og andre såkaldte macroliders evne til at påvirke hjerterytmen. Clarithromycin kan medføre hjerterytmeforstyrrelser (QT-forlængelse) i værste fald den livstruende hjerterytmeforstyrrelse torsades de pointes og pludselig død. Denne information står allerede beskrevet i clarithromycins produktinformation, så læger kan afveje risikoen for bivirkninger mod clarithromycins gunstige effekt på alvorlige og potentielt livstruende infektioner.

De studier, der undersøger langtidseffekten, viser modstridende resultater. Forskerne bag det kliniske forsøg CLARICOR (Jespersen et al.) og to observationelle studier (Schembri et al., Mosholder et al.) har set en sammenhæng mellem clarithromycin og hjerterelaterede bivirkninger fra 1 og op til 10 år efter afsluttet behandling med clarithromycin – primært blandt personer med eksisterende hjerte-kar-sygdomme (iskæmisk hjertesygdom), og som ikke var i behandling med statiner. Andre studier (Andersen et al., Root et al., Wong et al.) fandt ikke en sådan sammenhæng. For alle studierne gælder, at der er væsentlige metodiske svagheder.

I modsætning til korttidseffekten, der er velforklaret, har det ikke været muligt at finde en mekanisme, der kan forklare, hvorfor korttidsbehandling med clarithromycin skulle føre til øget risiko for hjertedød mange år senere. Et nyligt publiceret dansk studie (Larsen et al.) indikerer, at clarithromycin øger oxidativt stress – dvs. kroppens iltning. Der er behov for yderligere undersøgelser for at afklare, om der er en sammenhæng mellem øget oxidation og hjerterelaterede bivirkninger.

PRAC lægger vægt på, at de observerede risici skal vejes op mod den vigtige plads clarithromycin har i behandlingen af alvorlige og livstruende infektioner. På baggrund af den samlede viden anbefaler PRAC følgende ændringer i produktinformationen for clarithromycinholdige lægemidler (dansk oversættelse foreligger endnu ikke – derfor gengives den engelske ordlyd):

## Lægemiddelsikkerhed

*Heading will be changed from “Prolongation of QT interval” to “Cardiovascular events”: “Epidemiological studies investigating the risk of adverse cardiovascular outcomes with macrolides have shown variable results. Some observational studies have identified a rare short term risk of arrhythmia, myocardial infarction and cardiovascular mortality associated with macrolides including clarithromycin. Consideration of these findings should be balanced with treatment benefits when prescribing clarithromycin.”*

### Liste over den litteratur PRAC har gennemgået, og som konklusionen er baseret på:

Andersen SS, Hansen ML, Norgaard ML, et al. Clarithromycin use and risk of death in patients with ischemic heart disease. *Cardiology*. 2010; 116(2):89–97.

Andraws R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005; 293(21):2641–7.

Berg HF, Maraha B, Scheffer GJ, et al. Treatment with clarithromycin prior to coronary artery bypass graft surgery does not prevent subsequent cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(3):358–65.

Berni E, de Voogd H, Halcox JP, et al. Risk of cardiovascular events, arrhythmia and all-cause mortality associated with clarithromycin versus alternative antibiotics prescribed for respiratory tract infections: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013398

Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, et al. The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(20):2173–84.

Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al. Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(4):566–77.

Giamarellos-Bourboulis EJ1, Mylona V, Antonopoulou A, et al. Effect of clarithromycin in patients with suspected Gram-negative sepsis: results of a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Apr;69(4):1111-8.

Gluud C, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Clarithromycin for 2 weeks for stable coronary heart disease: 6-year follow-up of the CLARICOR randomized trial and updated meta-analysis of antibiotics for coronary heart disease. *Cardiology*. 2008;111(4):280–7.

Jensen GB, Hilden J, Als-Nielsen B, et al. Statin treatment prevents increased cardiovascular and all-cause mortality associated with clarithromycin in patients with stable coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;55(2):123–8.

Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ*. 2006; 332(7532):22–7

Jespersen CM, Kolmos HJ, Frydendall N, et al. Compliance with and short-term adverse events from clarithromycin versus placebo in patients with stable coronary heart disease: the CLARICOR trial. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64 (2): 411-5

Larsen EL, Cejvanovic V, Kjær LK et al. Clarithromycin, trimethoprim and penicillin and oxidative nucleic acid modifications in humans: randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2017

## Lægemiddelsikkerhed

Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, et al. Long-term risk of acute myocardial infarction, stroke and death with outpatient use of clarithromycin: a retrospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2017 Sep 20.

Root AA, Wong AY, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Evaluation of the risk of cardiovascular events with clarithromycin using both propensity score and self-controlled study designs. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82(2):512–21.

Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:f1235

Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, et al. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-q-wave coronary syndrome. *Circulation*. 2002; 105(13):1555–60.

Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014 Feb; 42(2):420-32.

Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. *BMJ*. 2014;349:g4930.

Trac MH, McArthur E, Jandoc R, et al. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *CMAJ*. 2016;188(7):E120–9.

Winkel P, Hilden J, Fischer Hansen J, et al. Excess sudden cardiac deaths after short-term clarithromycin administration in the CLARICOR trial: why is this so, and why are statins protective? *Cardiology*. 2011; 118(1):63–7

Winkel P, Hilden J, Hansen JF, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10 years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. *Int J Cardiol*. 2015;182: 459–65.

Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ*. 2016;352:h6926.

Wong AYS, Chan EW, Anand S, et al. [Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis](#). *Drug Saf*. 2017 Aug;40(8):663-677. doi: 10.1007/s40264-017-0533-2.

## To nye studier om brug af p-piller og bivirkninger

I starten af december måned udkom to nye studier om p-piller. Det ene studie, *Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides*, Skovlund et al., vedrører en mulig sammenhæng mellem brug af hormonprævention og selvmordsadfærd blandt kvinder, mens det andet, *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer*, Mørch et al., vedrører sammenhæng mellem brystkræft og brug af hormonprævention – specielt af betydning for kvinder over 40 år.

Lægemiddelstyrelsen har vurderet de to studier og har valgt at bringe begge signaler videre i EU.

### **Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides, Skovlund et al.**

Ifølge forfatterne er det første gang, at en mulig sammenhæng mellem hormonprævention og selvmordsadfærd (selvmordsforsøg og fuldbyrdet selvmord) er undersøgt specifikt. En række tidligere studier har undersøgt sammenhængen mellem brug af p-piller og risiko for død generelt – herunder specielt hjerte-kar- og cancerrelateret død og i visse studier også død ved voldshandlinger og ulykker, som fx selvmord. Men i modsætning til dette nye studie er de forskellige hormonelle præventionspræparater ikke analyseret separat, og de tidsmæssige sammenhænge er ikke tidligere blevet nærmere analyseret.

Studiet Association of Hormonal Contraception With Suicide Attempts and Suicides, Skovlund et al. adskiller sig fra de tidligere studier ved at være et registerbaseret studie, hvor 475.802 kvinder fra 15 år og opefter, som ved inklusion i studiet ikke tidligere havde brugt hormonprævention, blev fulgt i perioden 1996-2013. I løbet af studieperioden påbegyndte 54 procent af kvinderne en eller anden form for hormonprævention. Der blev registreret 6.999 førstegangsselvmoordsforsøg og 71 fuldbyrdede selvmord blandt alle kvinderne.

I studiet er der i gruppen af kvinder, som påbegynder hormonprævention, dobbelt så mange selvmordsforsøg og tre gange så mange selvmord sammenlignet med kvinder i samme alder, der ikke bruger hormonprævention. Den forøgede risiko for selvmordsforsøg er størst blandt de 15-19 årige. Risikoen for selvmordsadfærd var størst kort efter opstart af hormonprævention, og samme tendens var gældende for de forskellige hormonpræventive præparater (dvs. diverse typer p-piller, hormon-spiraler, p-stave mv.) med forskellig hormonkoncentration.

Studiet forekommer veldesignet og velgennemført med fokus på sammenhæng mellem brug af hormonprævention og selvmordsadfærd. Der er taget højde for væsentlige faktorer som blandt andet den tidsmæssige sammenhæng og for psykosociale faktorer. Derudover er der foretaget en række analyser af fx betydningen af seksuel debut og familær disposition for depression.

Studiets forfattere opfordrer til større opmærksomhed på risikoen for humørsvingninger ved opstart af hormonprævention.

## Lægemedelsikkerhed

I produktinformationen for de forskellige hormonelle præventionspræparater står depression, nedtrykthed, humørsvingninger eller nedsat stemningsleje beskrevet som bivirkninger, men ikke selvmordsadfærd.

Vi har nu valgt at rejse selvmordsadfærd som et muligt bivirkningssignal i EMA.

### **Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer, Lidegaard et al.**

Øget risiko for brystkræft blandt kvinder, der bruger hormonprævention, er en kendt problemstilling. Det fremgår af produktinformationen for hormonelle præventionsmidler, at brystkræft er en kendt bivirkning/mulig risiko (en let øget relativ risiko).

I det nye studie ses en øget risiko for de forskellige typer hormonprævention. Studiet viser helt konkret, at kvinder, som bruger hormonprævention, har ca. 20 procent forhøjet risiko for at få brystkræft – den hyppigste kræftform blandt kvinder. Risikoen er på samme niveau, som tidligere er set med p-piller, der blev brugt for år tilbage. Risikoen stiger med alderen, og derfor har studiets resultater først og fremmest relevans for kvinder i 40'erne. I studiet har man analyseret de forskellige hormonelle præventionsmidler hver for sig, herunder de forskellige generationer af p-piller. Derudover er betydningen af behandlingsværdighed og eventuel tidligere brug af hormonprævention analyseret. Den forøgede risiko for brystkræft kan tilsyneladende ses flere år efter ophør med hormonel prævention, og særlig blandt de lidt ældre kvinder, hvor risikoen er størst på grund af den i forvejen betydeligt højere risiko for brystkræft.

Da studiet bidrager med nye oplysninger om risikoen for brystkræft uafhængigt af de forskellige typer af hormonelle præventionsmidler, vil Lægemedelstyrelsen også rejse denne problemstilling som et bivirkningssignal i EMA.

Om studierne vil få betydning for vurdering af lægemidlernes sikkerhed og fremtidige anbefalinger om brug af hormonel prævention, kan vi først afgøre, når de er blevet gennemgået og vurderet i EU-regi.

## Nyt studie om hydrochlorothiazid og risiko for hudkræft

Et nyt dansk studie vakte i starten af december måned stor opsigt i de fleste danske medier. Studiet [A nationwide case-control study from Denmark](#), viser en sammenhæng mellem det hyppigt anvendte blodtrykssænkende og vanddrivende lægemiddel hydrochlorthiazid og pladecellekræft.

Den store opmærksomhed har efterfølgende fået flere læger og patienter til at henvende sig til Lægemedelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen for at høre, hvilke konsekvenser det får for behandlingen og for lægemidlet. Begge styrelser har meddelt, at studiet ikke bør få patienter til at stoppe behandling med hydrochlorthiazid uden først at have konsulteret egen læge. Før risikoen er vurderet i EU-regi, bør der ikke drages endelige konklusioner.

Flere tidligere studier har også undersøgt risikoen ved vanddrivende og blodtryksnedsættende midler, men det særlige ved dette nye studie er, at forskerne har målt det samlede

## Lægemiddelsikkerhed

forbrug af de forskellige blodtrykssænkende og vanddrivende lægemiddelstoffer – herunder hydrochlorthiazid – i et veldesignet registerstudie. Forskerne har kigget bagud og påvist, at personer med pladecellehudkræft langt oftere har været i behandling med hydrochlorthiazid end personer uden hudkræft. Helt konkret indikerer studiet, at længere tids brug af hydrochlorthiazid øger risikoen for at udvikle pladecellehudkræft med op til syv gange. Denne forøgede risiko blev ikke observeret for andre vanddrivende eller blodtryksnedsættende lægemiddelstoffer.

Øget lysfølsomhed er en kendt bivirkning ved hydrochlorthiazid, og det er velkendt at udsættelse for meget sollys øger risikoen for hudkræft – specielt blandt personer med lys hud. Risikoen for at udvikle pladecellehudkræft er generelt lav. Det er primært personer, der har taget lægemidlet i mange år, der ifølge studiet har en forøget risiko for pladecellehudkræft.

Studiets resultater skal holdes op mod den øvrige viden på området, før endelige konklusioner kan drages. Lægemiddelstyrelsen har efter publicering af studiet rejst denne mulige bivirkning ved hydrochlorthiazid som et signal i EMA, så vi kan få en samlet europæisk vurdering af, hvilke konklusioner, der kan drages, og hvilke forholdsregler, der bør tages.

Hydrochlorthiazid findes som delkomponent i flere blodtryksnedsættende lægemidler samt i kaliumbesparende vanddrivende lægemidler og bliver sjældent brugt som vanddrivende lægemiddel alene. Pladecellehudkræft bliver typisk behandlet med en operation, og der er kun en lille risiko for at denne hudkræftform spredt sig. Der blev i studiet ikke fundet sammenhæng mellem andre blodtryksnedsættende- eller vanddrivende lægemidler og hudkræft.

Se også Lægemiddelstyrelsens meddelelse: [Lægemiddelstyrelsen om det nye studie om hydrochlorthiazid](#)

Sundhedsstyrelsens meddelelse: [Hydrochlorthiazid kædes sammen med hudkræft.](#)

## Depotformuleret paracetamol trækkes af markedet

**Det europæiske lægemiddelagentur bekræfter nu den tidligere anbefaling om at trække produkter med ændret eller forsinket frigivelse af paracetamol (depotformuleret paracetamol) fra markedet. Årsagen til tilbagetrækningen er vanskeligheder ved behandling af overdosering efter indtagelse – ved normal anvendelse er depotformuleret paracetamol sikkert. Paracetamollægemidler med øjeblikkelig frigivelse påvirkes ikke, men vil være tilgængelige som før.**

I september 2017 besluttede den europæiske lægemiddelkomité PRAC efter en vurdering, at depotformuleret paracetamol bør trækkes tilbage fra markedet. To medicinalvirksomhe-

## Lægemiddelsikkerhed

der, der markedsfører modificeret frigivelse af paracetamol og modificeret frigivelse af paracetamol i kombination med tramadol, anmodede herefter om en genevaluering af lægemidlerne.

Som led i vurderingen af depotformuleret paracetamol konsulterede PRAC blandt andet eksperter inden for smertebehandling og forgiftning. PRAC fastholder sin tidligere konklusion om, at fordelene ved at have langtidsvirkende præparater ikke opvejer ulemperne ved overdosering med disse lægemidler. Årsagen er, at den sædvanlige måde at behandle overdosering med paracetamoltabletter med øjeblikkelig frigivelse ikke er anvendelig ved tabletter med modificeret frigivelse. I mange tilfælde er det ikke kendt, om overdosering er forårsaget af øjeblikkelig eller modificeret frigivelse af paracetamollægemiddel, hvilket er vigtigt for den type behandling, der er nødvendig for at reducere risikoen for alvorlig lever-skade eller død.

**Tilbagetrækningen forventes effektueret inden for nogle måneder og gælder for følgende produkter:**

- Pinex Retard
- Panodiltabletter med modificeret udløsning
- Panodil Retard.

Læger kan i særlige tilfælde søge Lægemiddelstyrelsen om udleveringstilladelse af depotformuleret paracetamol til enkelte patienter.

Patienter, der har spørgsmål til deres medicin, bør kontakte egen læge.

## Markedsføringstilladelsen for visse gadoliniumholdige kontrastmidler suspenderes

**Markedsføringstilladelsen til en række gadoliniumholdige kontrastmidler til MRI-scanninger bliver suspenderet, mens brugen af visse andre kontrastmidler begrænses. Det er konklusionen efter en gennemgang i EMA med Danmark som en af de førende kræfter.**

Nyere studier har vist, at grundstoffet gadolinium kan ophobes i hjernevævet hos patienter, der gennemgår MRI-scanninger med gadoliniumholdige kontrastmidler. Derfor indledte den europæiske bivirkningskomité i foråret 2016 en gennemgang og vurdering af risikoen for ophobning af gadolinium i hjernevævet efter MRI-scanninger. Den endelige konklusion kom i november 2017.

I tabellen ses en oversigt over, hvilke gadoliniumholdige kontrastmidler der bliver suspenderet, hvilke der får begrænset godkendelse, og hvilke der opretholder godkendelsen uændret.



## Lægemedelsikkerhed

## Oversigt over EMA's anbefalinger om gadoliniumholdige kontrastmidler godkendt i EU og i Danmark

Produkt	Type (formulering)	Godkendelsesstatus EU	Godkendelsesstatus DK
Artirem/Dotarem/ Dotarem Arthro (gadoterinsyre)	Makrocyclisk (intraartikulær)	Opretholdt	Opretholdt
Dotarem (gadoterinsyre)	Makrocyclisk (i.v.)	Opretholdt*	Opretholdt (Dotarem og Dotagraf)
Gadovist (gadobutrol)	Makrocyclisk (i.v.)	Opretholdt	Opretholdt
Magnevist (gadopentetinsyre)	Lineær (intraartikulær)	Opretholdt	Opretholdt
Magnevist (gadopentetinsyre)	Lineær (i.v.)	Suspenderet**	Afreg. i 2016
Multihance (gadobensyre)	Lineær (i.v.)	Begrænset til lever-scanninger	Begrænset til lever-scanninger
Omniscan (gadodiamid)	Lineær (i.v.)	Suspenderet	Afregistreret i 2015
Optimark (gadoversetamid)	Lineær (i.v.)	Suspenderet	Afregistreret juli 2017
Primovist (gadoxetsyre)	Lineær (i.v.)	Opretholdt (kun registreret til brug ved leverscanninger)	Ikke godkendt
Prohance (gadoteridol)	Makrocyclisk (i.v.)	Opretholdt	Opretholdt

\* Plus de generiske produkter: Cyclolux, Dotagita, Dotagraf, Dotamulti, Dotaspin, DotaVision, Gadoteerzuur Guerbet Gadotersäure Sanochemia.

\*\* Plus de generiske præparater: Gadocon, Gadolan, Gadopent, Gadopentat, Gadopur, Gadothek, Magnegita, Magnetolux, Magnevision, Magnograf, MR-Lux.

Markedsføringstilladelsen til den intraartikulære formulering af gadopentetinsyre opretholdes, da den dosis gadolinium, der anvendes til ledinjektioner, er lav, og da patienterne oftest ikke har behov for gentagne injektioner.

Alle de makrocycliske kontraststoffer, der er undersøgt (gadobutrol, gadoterinsyre og gadoteridol), vil fortsat være godkendt til deres aktuelle indikationer.

## Lægemiddelsikkerhed

### OBS til sundhedsprofessionelle

Da brugen af samtlige gadoliniumholdige kontrastmidler kan medføre gadolinium-ophobning, anbefales det, at læger og andet sundhedspersonale kun anvender gadoliniumholdige kontrastmidler, når væsentlige diagnostiske informationer ikke kan opnås uden. Her bør den laveste dosis, der giver tilstrækkelig kontrast til diagnosticering, anvendes. Produktinformationen for gadoliniumholdige kontrastmidler vil blive opdateret med denne information.

### Resultatet af EMA's vurdering

I vurderingen fandt EMA overbevisende evidens for, at gadolinium ophobes i hjernen, dels på baggrund af studier, der direkte måler gadolinium i hjernevæv, og dels på baggrund af studier, der viser øget signalintensitet i hjernen ved MRI-scanning flere måneder efter den sidste injektion med gadoliniumholdige kontrastmidler. Typen af macrocykliske kontrastmidler forsvinder hurtigt fra hjernen igen, mens typen af lineære kontrastmidler forbliver i hjernen i op til et år eller mere.

Selvom der indtil nu ikke er set kliniske bivirkninger i relation til ophobning af gadolinium i hjernen, anbefales suspendering af markedsføringstilladelsen ud fra et forsigtighedsprincip.

Gadoliniumophobning i andre organer og væv har vist sig associeret med sjældne bivirkninger som fx skin plaques og nefrogen systemisk fibrose. Disse bivirkninger kan få alvorlige konsekvenser for patienter med nedsat nyrefunktion, hvorfor midlerne er kontraindiceret ifølge produktinformationen hos disse patienter. Yderligere har dyrestudier vist, at gadolinium er toksisk og skadeligt i vævene.

Gadoliniumholdige kontrastmidler er diagnostiske produkter, der gives til patienter før eller under MR-scanninger for at få bedre billeder af organer og væv. Efter administration bliver gadolinium-chelatet primært elimineret via nyrene. Gadolinium kan dog ophobes i visse organer som fx lever, nyrer, muskler, hud, knogler og senest er det vist, at det også kan ophobes i hjernen.

Gadoliniumholdige kontrastmidler opdeles afhængig af strukturen af gadolinium-chelatet i lineære og macrocykliske produkter. Lineære gadoliniumholdige kontrastmidler har en struktur, der medfører, at gadolinium lettere kan frigives fra chelat-molekylet og kan derved ophobes i kroppens væv. Makrocykliske gadoliniumholdige kontrastmidler er mere stabile, hvorfor meget mindre gadolinium frigives.

Der er udsendt breve til relevante læger og sundhedspersonale med denne information. Brevet fremgår også af Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [her](#).

Læs pressemeddelelsen fra EMA: [EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans](#).

## Undersøgelse af prostatacancerlægemidlet Xofigo igangsat i EMA

**De første data fra et klinisk studie af Xofigo har vist en øget risiko for dødsfald og frakturer, når det bruges i kombination med cancerlægemidlet Zytiga og binyrebarkhormonet prednison/prednisolon. Derfor har det europæiske lægemiddelagentur igangsat en undersøgelse af lægemidlet.**

Det kliniske forsøg har sammenlignet Xofigo med placebo – begge i kombination med Zytiga (abirateron acetat) og prednison/prednisolon. Studiet inkluderer patienter med prostatacancer både med og uden symptomer som fx smerte.

En foreløbig analyse af data viser en forekomst af dødsfald på 27 procent (109 ud af 401 patienter) for Xofigo-kombinationen, sammenlignet med 20 procent (82 ud af 405 patienter) for placebokombinationen. Frakturer forekom også hyppigere for Xofigo-kombinationen sammenlignet med placebokombinationen (24% versus 7%).

De patienter, der har været inkluderet i studiet, er stoppet behandlingen med Xofigo og bliver fulgt tæt.

EMA vil undersøge alle resultaterne fra studiet sammen med andre tilgængelige data for at vurdere, om resultaterne får konsekvenser for brugen af Xofigo.

### OBS til læger

Mens undersøgelsen er i gang, anmodes læger om ikke at anvende Xofigo i kombination med Zytiga og prednison/prednisolon til behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer.

Patienter, der er i behandling med Xofigo og har spørgsmål til behandlingen, bedes kontakte deres læge.

Der er udsendt breve til relevante læger og andet sundhedspersonale med informationen. Brevet kan findes på Lægemedelstyrelsens hjemmeside [her](#).

### Om Xofigo

Xofigo bruges til behandling af mænd med cancer i prostata. Xofigo er godkendt til behandling, hvor kastration ikke er tilstrækkelig, og kræften har spredt sig til knoglerne med symptomer såsom smerte, men ikke har spredt sig til andre indre organer.

Læs EMA's meddelelse [her](#).

## Når lægemiddelvirksomheder i 3. lande ikke overholder god fremstillingspraksis

**I den senere tid har der været flere historier i fagpressen om lægemiddelvirksomheder i 3. lande, der ikke lever op til kravene om god fremstillingspraksis – de såkaldte GMP-regler, der gælder for lægemiddelfremstilling. I nogle få tilfælde kan der være tale om decideret snyd med fremstillingen, men det er ikke det normale billede.**

Det er helt afgørende for lægemidlers kvalitet, at de bliver fremstillet efter de skrappe EU-regler, der gælder for god fremstillingspraksis. Lige såvel som det er afgørende, at vi kan stole på de data, der ligger til grund for, at et lægemiddel kan blive godkendt og få en markedsføringstilladelse. Som lægemiddelmyndighed i Danmark inspicerer vi løbende de danske virksomheder, der håndterer medicin, herunder dem som eksempelvis fremstiller aktive stoffer i lægemidler, udfører kliniske forsøg m.v. Når vi inspicerer de virksomheder, der fremstiller lægemidler, kigger vi på, om de lever op til GMP-reglerne. Når vi har inspiceret og konstaterer, at virksomheden overholder GMP-reglerne, udsteder vi et GMP-certifikat, som er offentligt tilgængeligt i EU-databasen EudraGMDP.

Danske virksomheder kan også vælge at købe aktive lægemiddelstoffer, der er fremstillet i lande uden for EU, eller få fremstillet lægemidlet helt eller delvist i et 3. land. Gør de det, gælder der særlige krav om kontrol ikke bare af virksomheden i 3. landet, men også til analyse og frigivelse af produkterne her fra. Det er op til lægemiddelvirksomheden i Danmark via løbende kontrolbesøg (såkaldte audits) at sikre, at GMP løbende overholdes i virksomheden i 3. landet. Lægemiddelmyndighederne i EU vil også regelmæssigt inspicere virksomhederne i 3. lande, der leverer lægemidler til virksomheder på det europæiske marked, og her er Danmark også med i fx Indien, Kina og andre 3. lande for at inspicere virksomhederne på vegne af EU. Opfylder en virksomhed i et 3. land GMP-reglerne, får de også et GMP-certifikat.

Sker det, at en virksomhed på alvorlige områder ikke opfylder GMP ved en inspektion, så udsteder den EU-lægemiddelmyndighed, som har inspiceret, et non-GMP statement, som er en erklæring om, at GMP ikke overholdes. Hvis det er tilfældet får det typisk store konsekvenser, men det afhænger af, hvilke alvorlige afvigelser, der er påvist. Hvis der fx er fare for, at lægemidlet ikke er fremstillet efter GMP, så vil det ofte føre til, at den danske lægemiddelvirksomhed må kalde lægemidler tilbage fra markedet, eller at den danske virksomhed skal finde en anden leverandør.

Det er underordnet for et non-GMP statement, om der er tale om svindel, manglende kompetencer hos virksomheden eller lignende hos fremstillersfirmaet, men konsekvenserne vil være forskellige. Sager om non-GMP koordineres typisk mellem Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), de inspektører, der har været på inspektion i den konkrete virksomhed i 3. landet, og repræsentanter fra de EU-lande, der har berørt lægemidler på deres marked. På den måde sikres en hurtig og koordineret indsats, der kan tilpasses det enkelte EU-lands vilkår og behov.

I det omfang virksomheden retter op på deres alvorlige afvigelser for at overholde GMP igen, kan de efter en ny inspektion, der viser, at de opfylder kravene, få udstedt et nyt GMP-certifikat.

Hvis der er tale om uregelmæssigheder ved kliniske forsøg, kan det også medføre, at markedsføringstilladelser bliver kaldt tilbage sammen med lægemidlerne på markedet.

## Antibiotikum tilbagekaldt på grund af forhøjede mængder histamin

– hvordan indberetning af bivirkninger kan føre til bedre lægemiddelsikkerhed

**Indberetninger om anafylaktiske reaktioner hos heste efter injektion af antibiotikummet gentamicin gav anledning til en større undersøgelse af lægemidlets sikkerhed. Resultatet viste forhøjet indhold af histamin i gentamicinråvaren. Lægemiddelstyrelsen har i samarbejde med andre myndigheder, danske hospitaler og virksomheder reageret, så patienterne fortsat kan behandles sikkert med gentamicin.**

I 2015 og 2016 så dyrlæger i forskellige EU-lande flere heste, der fik flere anafylaktiske reaktioner end sædvanligt efter injektion af antibiotikummet gentamicin. Derfor opstod hos EU's lægemiddelmyndigheder en mistanke om, at der kunne være problemer med kvaliteten.

I Danmark modtog Lægemiddelstyrelsen ingen indberetninger om reaktioner hos heste, men vi blev opmærksomme på observationen gennem vores samarbejde med de øvrige lægemiddelmmyndigheder i EU, hvor der udveksles oplysninger om bl.a. produktfejl og formodede bivirkninger. På baggrund af mistanken påbegyndte fremstilleren af det aktive indholdsstof gentamicin at undersøge mulige årsager.

I december 2016 modtog vi fem indberetninger om blodtryksfald hos mennesker, der fik gentamicin intravenøst for at forebygge infektion i forbindelse med operation. Indberetningerne gav et såkaldt signal i Lægemiddelstyrelsens system for bivirkningsovervågning. Blodtryksfaldene var kortvarige og ikke alvorlige, så vi besluttede at afvente resultatet af den undersøgelse, fremstilleren af gentamicin havde påbegyndt.

### **Firmaet der fremstiller gentamicinråvaren finder forhøjet mængder histamin**

I løbet af 2017 fandt fremstilleren af gentamicinråvaren frem til, at der var forhøjet indhold af stoffet histamin i den gentamicinråvare, der var blevet fremstillet i en bestemt periode. Histamin er normalt til stede i gentamicin i meget små mængder, men i en periode var indholdet væsentligt forhøjet. Dette skyldtes en af de ingredienser, som bruges i fremstillingen af gentamicinråvaren. Man var ikke tidligere opmærksom på, at mængden af histamin kunne udgøre et problem i gentamicinråvarer, og hidtil har der ikke været foretaget systematisk testning af mængden af histamin i denne råvare.

De observerede reaktioner i mennesker og heste kunne altså skyldes forhøjet indhold af histamin i gentamicinprodukterne. Da der ikke var udviklet en analysemetode for histamin, var det ikke umiddelbart muligt at undersøge, om bestemte lægemidler udgjorde en risiko for patienterne. Derfor udsendte vi information til sundhedspersonalet på sygehusene om, at der kunne være forhøjet indhold af histamin i gentamicinprodukter til injektion, og at patienter derfor burde overvåges efter injektion pga. risiko for reaktioner som fx blodtryksfald. Vi opfordrede samtidig til at indberette eventuelle bivirkninger efter injektion af gentamicin. Vi havde også fokus på veterinære gentamicinprodukter. Vores vurdering var, at der ikke var tilsvarende problemer for produkterne i Danmark, hvilket blev understøttet af, at vi ikke modtog indberetninger om reaktioner hos dyr, der havde fået gentamicin.

## Indblik i Lægemedelstyrelsens arbejde

### Information om fund af forhøjet histamin udløste indberetninger i Danmark

Den information, vi sendte ud udløste en række indberetninger om blodtryksfald og andre reaktioner, der var forenelige med teorien om forhøjede mængder af histamin i gentamicin. Indberetningerne kom hovedsageligt fra bivirkningsmanageren, der er tilknyttet hospitalet i Region Nordjylland. Vi kontaktede andre lægemiddelmmyndigheder i EU for at høre, om de havde lignende erfaringer. Tilbagemeldingen viste et andet mønster, end vi så i Danmark, da gentamicin i mange af indberetningerne var givet sammen med andre typer antibiotika og anæstesi. Desuden lignede de fleste reaktioner i udlandet snarere anafylaksi, hvilket de danske ikke gjorde. Der var derfor ikke noget, der tydede på, at der var tale om et problem flere steder i EU.

### Gentamicin med forhøjede mængder histamin tilbagekaldes

I november 2017 tilbagekaldte vi gentamicinprodukter til injektion eller infusion, som var fremstillet med gentamicinråvare med et histaminniveau over en grænseværdi på 16 ppm (milliontedele) i Danmark. Dette anbefalede vi ud fra et forsigtighedsprincip, og fordi en tilbagekaldelse ikke længere ville resultere i en mangelsituation. På europæisk plan blev der også vedtaget en grænseværdi for histamin på 16 ppm for nye batcher. Der blev desuden iværksat et arbejde for at forebygge, at der i fremtiden kan blive problemer med forhøjet histamin i gentamicin. Samtidig kontaktede vi de regionale lægemiddelkomitéer for at bede dem gøre læger opmærksomme på risikoen og tilbagekaldelsen.

Den seneste bivirkningsindberetning for gentamicin blev modtaget i oktober 2017. Fremadrettet overvåges eventuelle problemer med lægemidlet via de almindelige overvågningssystemer for bivirkninger og kvalitetsproblemer.

Sagen er et eksempel på, hvordan indberetning af bivirkninger og samarbejde i EU og internationalt er vigtigt for, at vi kan opdage og løse de problemer, der måtte opstå med lægemidler.

Gentamicin er et antibiotikum i gruppen af aminoglykosider, som kan bruges både til mennesker og dyr. Som injektions- eller infusionsvæske anvendes det til behandling af alvorlige infektioner som fx sepsis, eller til at forebygge infektioner, fx i forbindelse med en operation. Oftest gives det sammen med andre typer antibiotika. Gentamicin har været anvendt siden 1970'erne.

Kort nyt

## Velbesøgte informationsmøder i Lægemiddelstyrelsen om nye forordninger for medicinsk udstyr

I oktober og november måned inviterede Lægemiddelstyrelsen interessenter til to informationsmøder om medicinsk udstyr. Formålet var at give en god introduktion til de nye forordninger, der træder i kraft på området fra 2020, og samtidig give mulighed for, at interessenterne kunne stille spørgsmål og debattere. Begge møder samlede hver ca. 120 interessenter – herunder fabrikanter, importører og distributører af medicinsk udstyr.



Informationsmøde i Lægemiddelstyrelsen om nye forordninger for medicinsk udstyr

Møderne startede med, at Lægemiddelstyrelsen orienterede om hovedpunkterne i den nye lovgivning. Medicoindustrien præsenterede efterfølgende deres perspektiver på de nye forordninger med oplægget: *Industriens perspektiver på de nye forordninger*. Herefter havde deltagerne mulighed for mere detaljerede temadrøftelser af udvalgte temaer i caféssessioner.

Forordningerne skal styrke patientsikkerheden og sikre, at nyt og innovativt udstyr kan komme patienterne til gode i behandlingen. Forordningerne medfører mange nye krav til både industrien og nationale myndigheder. Derfor er det også centralt for Lægemiddelstyrelsen at holde en tæt dialog og kommunikation med fabrikanter og den øvrige industri på området.

Lægemiddelstyrelsen har efterfølgende fået flere positive tilbagemeldinger på de to møder. Læs mere om de nye forordninger her: [Nye forordninger om medicinsk udstyr](#).

## Håndkøbslægemidler på tagselvhylderne

Den 1. januar 2018 vil en række håndkøbslægemidler være tilgængelige i selvvalg. Det vil sige, at lægemidlerne vil kunne findes i butiksarealerne under særlig skiltning og ikke kun bag disken.

Når de nye regler om håndkøbslægemidler i selvvalg træder i kraft i det nye år, sker det ud fra et ønske om at understøtte borgernes tilgængelighed til lægemidler, så de selv kan vælge, hvilket håndkøbslægemiddel de vil købe. Samtidig forventer man, at den større tilgængelighed vil medvirke til bedre compliance – det vil sige, at borgerne får den medicin, de har behov for efter lægens anbefalinger.

### Lægemidler i selvvalg og undtagelser

Forud for ordningen har Lægemiddelstyrelsen efter ønske fra Sundheds- og Ældreministeriet gennemgået sortimentet af håndkøbslægemidler for at vurdere, hvilke lægemidler der skal være omfattet af selvvalgsordningen, og hvilke lægemidler der skal undtages. Kriterierne for vurdering af sortimentet har været:

- Lægemidler med forventet bedre effekt/compliance på baggrund af bedre tilgængelighed
- Lægemidler, der kan føre til unødvendigt øget forbrug

Lægemiddelstyrelsens vurdering har været forelagt Lægemiddelnævnet og har været i høring hos relevante interessenter og på vores hjemmeside.

Fra den 1. januar 2018 kan alle håndkøbslægemidler i udleveringsgrupperne **HA** og **HF** placeres i selvvalg på apoteket, da der på apotekerne er lægemiddelfaglig rådgivning ved ekspeditionen.

Visse håndkøbslægemidler i udleveringsgruppe **HF** placeres *ikke* i selvvalg i detailhandlen, da der i detailhandlen ikke er lægemiddelfaglig rådgivning ved ekspeditionen. Lægemidler i udleveringsgrupperne **HA18**, **HX** og **HX18** er undtaget fra selvvalg både på apoteket og i detailhandelen.

### [Listen over alle godkendte lægemidler i udleveringsgruppe HF](#)

Denne liste bliver senest 1. januar 2018 opdateret med en kolonne, hvor det er angivet, om et givent HF-lægemiddel må forhandles i selvvalg i detailhandlen eller ej. Listen over godkendte HF-lægemidler opdateres dagligt – dog opdateres kolonnen angående selvvalg kun hver 14. dag samtidig med, at der offentliggøres nye medicinpriser.

Da alle lægemidler i udleveringsgruppe HA og HF kan være i selvvalg på apoteket, vil der ikke være en liste til apotekerne.

### [Lægemidler, der er undtaget selvvalg](#)

#### Opfølgning efter to år

Lægemiddelstyrelsen vil efter 2 år kigge på salgstal for alle lægemidler i selvvalg og vurdere, om der er u hensigtsmæssige stigninger i salg og brug af visse typer lægemidler med baggrund i selvvalgsordningen. Hvis det forekommer, vil Lægemiddelstyrelsen vurdere om det pågældende lægemiddel skal undtages fra selvvalg.

Læs de nye regler på [www.retsinformation.dk](http://www.retsinformation.dk).



## Nye regler for udskrivning af recepter

**Recepter og dosisdispensering skal nu som hovedregel anvises elektronisk. Det fremgår af en ny bekendtgørelse om recepter og dosisdispensering af lægemidler, der trådte i kraft den 1. oktober 2017.**

Når elektronisk ordination af recepter og dosisdispensering er blevet primær anvisningsvej er det fordi, at det forventes at øge sikkerheden for overførsel af korrekte data og minimerer muligheden for at forfalske recepter.

Bekendtgørelsen indeholder ændrede regler for udskrivning af recepter. De væsentligste ændringer følger nedenfor.

**Recepter på følgende typer af lægemidler skal fremover alene anvises elektronisk af læger:**

- Lægemidler til dosisdispensering,
- Lægemidler underkastet særlig overvågning, jf. bekendtgørelsens § 4,
- Lægemidler til brug i praksis.

**Papir, telefax og telefonrecepter kan fortsat anvendes i særlige tilfælde:**

- Det er den enkelte læge, der ved anvisning skal vurdere, om der er tale om et særligt tilfælde.
- Der findes ikke en liste over tilfælde, der kan begrunde brug af papir- telefax- og telefonrecepter.
- Apoteket må kun ekspedere papir- telefax- og telefonrecepter én gang. Ved flergangsrecepter skal elektronisk recept anvendes.
- Der kan ikke anvendes papir- telefax- og telefonrecept ved ordination af lægemidler til dosisdispensering, lægemidler underkastet særlig overvågning, jf. bekendtgørelsens § 4 og lægemidler til brug i praksis.

Den 1. april 2018 bliver det også muligt at anvende elektronisk recept på magistrelle lægemidler.

**Dyrlægers anvisning af lægemidler.**

- Dyrlæger kan fortsat anviser lægemidler ved papirrecept, samt ved telefon- og telefaxrecept.
- Ønsker dyrlæger at anviser lægemidler ved mail, skal det ske i PDF-format via en sikker, krypteret forbindelse
- Dyrlæger skal være opmærksomme på, at de ved anvisning af lægemidler, der er underkastet særlig overvågning, jf. bekendtgørelsens § 4, skal anføre deres cpr-nummer på recepten.

Du finder bekendtgørelsen på Retsinformation: [Bekendtgørelse nr. 1108 af 27. september 2017](#).

## 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:

- **Fingolimod (Gilenya):** Kontraindikationer hos patienter med hjertesygdomme. Udsendt 3. november 2017.
- **Eluxadolin (Truberzi):** Risiko for pancreatitis og spasmer i sphincter Oddi. Udsendt. 9. november 2017.
- **Midazolam (Buccolam):** Meddelelse om potentiel produktfejl på Buccolam (midazolam) forfyldte plastiksprøjter. Udsendt 23. november 2017
- **Daclizumab (Zinbryta):** Restriktioner i anvendelsen på grund af risiko for fulminant leversvigt. Udsendt november 2017.
- **Misoprostol (Misodel vaginalindlæg):** Rapporter om voldsomme tilfælde af uterine takysystolier, som ikke responderer på vehæmmende behandling. Udsendt 24. november 2017.
- **Haloperidol og haloperidoldecanoat (Serenase og Serenase Dekanoat):** Serenase og Serenase Dekanoat, alle doseringsformer (tabletter, oral opløsning, injektionsvæske, opløsning). Udsendt 27. november 2017.
- **Cladribin (Litak, Leustatin):** Risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Udsendt 1. december 2017.
- **Saccharomyces boulardii (Precosa 250 mg kapsler, hårde og Precosa 250 mg pulver til oral suspension, enkelt dosisbeholder):** Ny kontraindikation for Saccharomyces boulardii hos kritiske syge eller immunkompromitterede patienter. Produktet er ikke markedsført i Danmark. Brevet er ikke sendt ud, men kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.
- **Gadolinium-kontrastmidler:** Opdaterede anbefalinger efter undersøgelse af gadoliniums-tilbageholdelse i hjerne- og andet væv.

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