

**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. 1 | Årgang 1 | September 2017

### Indhold

## Leder

EMA, Brexit og nye muligheder for Lægemiddelstyrelsen.....2



## Kort nyt

Problemer med adgang til indsamlede data ifm. kontrol af kliniske forsøg.....15

Ny og forbedret udgave af produktresume.dk.....15

Følg Lægemiddelstyrelsen på sociale medier.....16

## Lægemiddel-sikkerhed

Skærpet indberetningspligt for tramadol .....5

Skærpede anbefalinger skal mindske risikoen for hyponatriæmi ved infusionsvæsker .....8

Nye forholdsregler for sikker brug af epilepsimedicinen Pro-Epanutin.....9

Sikkerhedsinformation udsendt til læger for det lav-molekylære heparinpræparat Klexane .....11

Opdateret og udvidet liste over biologiske og biosimilære lægemidler med særlig registreringspligt .....12

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerheds-signaler .....12

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger .....13

## Leder: EMA, Brexit og nye muligheder for Lægemiddelstyrelsen

Af Thomas Senderovitz, direktør i Lægemiddelstyrelsen

**Det Europæiske Lægemiddelagentur skal finde et nyt hjemland, og i Lægemiddelstyrelsen håber vi selvfølgelig på, at det nye land bliver Danmark. Det vil være godt både for EMA og for København, og der arbejdes fra mange sider på at få det til at lykkes. Men uanset hvilket land EMA lander i, står det klart, at Brexit i sig selv får stor betydning for lægemiddelsamarbejdet i Europa. Alle lægemiddelmyndigheder i Europa er derfor ved at forberede sig på den nye situation.**

Lægemiddelområdet er stærkt forankret i EU. Samarbejdet er solidt og tillidsfuldt og opbygget gennem mange år, og alle EU-lande har klare fordele af muligheden for at trække på de andre landes eksperter og data. I dag bliver langt de fleste lægemidler med nye lægemiddelstoffer godkendt i hele EU på én gang, via det man kalder *den centrale procedure*. Konkret foregår det ved, at ét EU-land laver det grundige faglige vurderingsarbejde (assessments) på vegne af alle de andre lande i EU. Det sparer vigtig tid både for de patienter, som håber på gennembrud i form af ny lægemidler og for myndighederne, som kan fokusere kræfterne og specialisere sig og dermed samle en stærk kritisk masse.

Set fra Lægemiddelstyrelsens perspektiv bliver den allerstørste konsekvens af Brexit, at den engelske lægemiddelmyndighed MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) i større eller mindre grad bliver nødt til at trække sig ud af EU-samarbejdet.



”

Set fra Lægemiddelstyrelsens perspektiv bliver den allerstørste konsekvens af Brexit, at den engelske lægemiddelmyndighed MHRA i større eller mindre grad bliver nødt til at trække sig ud af EU-samarbejdet.

## Leder

Det får formentlig noget større betydning, end selve flytningen af Det Europæiske Lægemiddelagentur.

Hvis MHRA kommer til at stå helt uden for det fælleseuropæiske arbejde bliver der – i hvert fald på kort sigt – tale om et kapacitetsmæssigt og fagligt tab for lægemiddelsamarbejdet i EU. MHRA har mange højt kvalificerede lægemiddelekspertes ansat i organisationen, og de har altid trukket et stort læs og stået for mange opgaver relateret til godkendelse af nye lægemidler, bivirkningsovervågning, inspektionsopgaver m.m. Det vil derfor kunne mærkes i alle EU-landene, når MHRA ikke længere bidrager til opgaveløsningen i samme omfang som nu. MHRAs opgaver vil skulle fordeles ud på andre medlemslande, og det vil naturligvis give en ekstra arbejdsbyrde i de lande, der byder ind. Det er dog også en mulighed for, at lande som fx Danmark kan komme til at spille en endnu større rolle i denne sammenhæng. Derfor er vi både i Danmark og i mange andre lande i gang med at opruste i lægemiddelmyndighederne, og vi ansætter og træner flere medarbejdere. Det er helt centralt, at Lægemiddelstyrelsen kommer i europæiske topklasse, hvis vi vil være med til at sætte dagsordenen fremover. Brexit kan nemlig også ses som en kærkommen mulighed for helt nye tanker om organiseringen af lægemiddelområdet i Europa, og der arbejdes allerede nu på en del nye interessante ideer fx om et endnu stærkere fælleseuropæisk samarbejde, multinationale *assessment teams* og bedre brug af *big data* – et arbejde, som vi i øvrigt er initiativtagere og ledere af, da jeg er formand for den europæiske *task force* for *big data*.



### EMAs nye placering

Så er der spørgsmålet om, hvor Det Europæiske Lægemiddelagentur EMA skal ligge efter den 1. april 2019. EMA er som bekendt et meget attraktivt agentur at huse. Dels på grund af de 900 højt kvalificerede medarbejdere, der til daglig arbejder i agenturet, og som sammen med deres medfølgende familier forventes at styrke *life science*-miljøet i det land,

## Leder

EMA kommer til at ligge i. Dels på grund af den mødeaktivitet som agenturet genererer. Der er ca. 40.000 delegerede årligt, og det afføder selvfølgelig massevis af hotelovernatninger og restaurantbesøg i EMAs hjemby.

EMAs aktiviteter er i meget høj grad forankret i komitéer, netværk og arbejdsgrupper med repræsentanter fra alle EU-landene. Fra Lægemiddelstyrelsens side deltager vi fx i mere en 50 videnskabelige komitéer og arbejdsgrupper i EMA-regi.

Den mest centrale del af EMA er komiteen for lægemidler til mennesker, som indstiller nye lægemidler til godkendelse hos EU-kommissionen. En tilsvarende komité findes for lægemidler til dyr. Derudover er der EU's bivirkningskomité PRAC, som råber vagt i gevær, hvis der er sikkerhedsproblemer med specifikke lægemidler, og som har mulighed for at iværksætte ekstraordinære sikkerhedsundersøgelser, hvis et land rejser tvivl om et lægemiddel. Hertil kommer en lang række andre mere fagspecifikke komiteer og arbejdsgrupper som eksempelvis Komitéen for medicin til børn, Komitéen for plantemedicin, Arbejdsgruppen for kræftlægemidler, Arbejdsgruppen for lægemidler til hjertekarsygdomme osv.

Ingen tvivl om, at det vil gavne Danmark, hvis EMA rykker til Ørestaden, og i Lægemiddelstyrelsen vil vi i den grad også hilse alle de nye kolleger hjerteligt velkommen, hvis det lykkes. Vi ved, at et af de vigtigste kriterier er, at EMAs forretning skal kunne køre videre uforstyrret, selv om de flytter. Danmark har givet et meget flot bud, der vil gøre transitionen så smidig som overhovedet muligt. Men det er der også flere andre lande, der har. I alt har 19 lande meldt sig på banen – og beslutningen bliver uundgåeligt en del af et større politisk spil. Det bliver derfor meget spændende at følge forhandlingerne her i efteråret. Beslutningen forventes at blive truffet på stats- og regeringsledernes møde i november.

Men selv hvis det ikke lykkes at vinde EMA til København, er det fortsat afgørende, at vi i Lægemiddelstyrelsen står så stærkt som overhovedet muligt i det europæiske samarbejde, og at vi fortsat arbejder på at komme i den absolutte europæiske topklasse! Det vil nemlig i sig selv gavne dansk *life science*, medvirke til at sikre bedre vilkår for klinisk forskning her i landet og markere Danmark som en ledende *life science*-nation.

## Skærpet indberetningspligt for tramadol

I den seneste tid har der været en del debat om, i hvor høj grad tramadol er afhængighedsskabende. En række smertelæger er stået frem i medierne med budskabet om, at deres erfaring med stoffet er, at tramadol er langt mere afhængighedsskabende, end det fremgår af produktinformationerne. Lægemedelstyrelsen har derfor besluttet, at tramadol skal være omfattet af skærpet indberetningspligt fra 11. september 2017 og et år frem med henblik på at få et bedre indtryk af problemets omfang med konkrete oplysninger om afhængighed fra lægerne.

Som følge af sommerens debat om tramadol har Lægemedelstyrelsen besluttet, at tramadol sættes på listen over lægemidler med skærpet indberetningspligt i 12 måneder. Beslutningen er begrundet i et ønske om at få flere konkrete data om den afhængighedsproblematik, som en række smertelæger har rejst i medierne. Der er ikke for nuværende data, der begrundet mistanke om særlig farlighed eller afhængighedsskabende virkning af tramadol.

Ændringen gælder fra 11. september 2017, hvor tramadol vil figurere på listen over humane lægemidler med skærpet indberetningspligt på [Lægemedelstyrelsens hjemmeside](#).

Skærpet indberetningspligt betyder, at læger har pligt til at indberette *alle* formodede bivirkninger ved tramadol til Lægemedelstyrelsen<sup>1</sup>. Det gælder så længe, der er skærpet indberetningspligt. Derefter gælder det, at læger skal indberette alvorlige eller uventede formodede bivirkninger. Alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemedelstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen har fået formodning herom.

Lægemedelstyrelsen har siden godkendelsen i 1993 og frem til 15. august 2017 modtaget i alt 49 indberetninger om afhængighed ved tramadol. Det er få set i forhold til forbruget af tramadol, og derfor opfordrer vi også patienter og pårørende til at indberette bivirkninger ved tramadol til Lægemedelstyrelsen på [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk).

### Overvågning er et fælles ansvar

Tramadol overvåges ligesom alle andre lægemidler af både myndighederne og indehaverne af markedsføringstilladelseerne. For tramadols vedkommende består overvågningen blandt andet i, at indehaverne af markedsføringstilladelsen hvert 3. år indsender sikkerhedsrapporter til vurdering hos Det Europæiske Lægemedelagentur. I disse rapporter laves en samlet vurdering af forholdet mellem lægemidlets fordele og risici (benefit-risk-balance) baseret på studier og oplysninger fremkommet under almindelig klinisk brug efter markedsføring. I forhold til tramadol, som er et lægemiddel, der har været på markedet i mange år, spiller bivirkningsindberetninger og henvendelser fra læger og andre fagpersoner en vigtig rolle. Den seneste rapport om tramadol er fra 2014, og den næste indsendes efteråret 2017. De tidligere rapporter har vist et lavt afhængighedspotentiale for tramadol, og at afhængighed primært forekommer

---

<sup>1</sup>Bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl.

## Lægemiddelsikkerhed

blandt personer med tidligere misbrugsproblemer. Samme konklusioner nåede verdenssundhedsorganisationen, WHO, frem til i deres rapport (1) fra 2014.

### Lægemiddelstyrelsens litteraturgennemgang af tramadol og risikoen for afhængighed

I Lægemiddelstyrelsen har vi i første halvdel af 2017 foretaget en gennemgang af den videnskabelige litteratur om tramadol og afhængighed. Overordnet er vores konklusion, at der findes meget lidt evidens for, at tramadol skaber afhængighed hos patienter. Det er dog tydeligt, at tramadol specielt i en række lande i Mellemøsten misbruges i ret stort omfang som rusmiddel (2,3), og vores gennemgang viser også, at tramadol ved længere tids brug og ved brug til patienter med allerede eksisterende misbrugsproblemer er afhængighedsskabende eller fastholder patienter i en allerede eksisterende opioidafhængighed (4,5). Det er ikke muligt at ekstrapolere disse data til en bredere gruppe af patienter. Det er der flere årsager til. For det første er de omtalte studier oftest små med ganske få deltagere. For det andet er forsøgsparticipanterne typisk rekrutteret fra misbrugsklinikker, hvorfor de ikke repræsenterer den patientgruppe, som får tramadol i et typisk smertebehandlingsforløb. For det tredje har forsøgsparticipanterne ofte en historie med langvarige behandlingsforløb og er i en del tilfælde allerede afhængige ved forsøgenes start. Endelig bruger en del af de rekrutterede deltagere tramadol i en dosis, der er langt højere end den maksimale anbefalede daglige dosis.

Der findes nogle få studier baseret på mere repræsentative kohorter. I disse benyttes mere eller mindre præcise metoder til at afdække, hvorvidt patienterne har udviklet afhængighed. Ét studie benytter tramadolbrugeres receptindløsningsmønster (6); to studier benytter sig af spørgeskemaer og telefoninterviews (7,8); og et fjerde (9) kigger på "problematisk brug" tre år efter førstegangsbrug af tramadol. I disse studier estimeres forekomsten af tramadolafhængighed til at være under 1%. De fire studier omhandler brug igennem længere tid (6 måneder til 3 år) og afdækningen om, hvorvidt patienten reelt er afhængig, er ikke baseret på en egentlig klinisk evaluering. Tolkningen af disse data er derfor også vanskelig, og store velkontrollerede undersøgelser mangler ganske enkelt til at belyse emnet.

### Fremadrettet fokus på forbruget af opioider

Fra flere sider er der i disse år fokus på forbruget af opioider. Sundhedsstyrelsen udgav i 2016 rapporten "Kortlægning af opioidforbruget i Danmark", og der arbejdes i øjeblikket på en opdatering af vejledningen om afhængighedsskabende medicin. Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) arbejder på en opdatering af den Nationale Rekommandationsliste og har planlagt en kursus- og artikelrække i 2017 og 2018, der omhandler smertebehandling. Fra Lægemiddelstyrelsens side har vi bedt Lægemiddelnævnet om at drøfte en mulig ændring af udleveringsbestemmelse for tramadol fra A til A\$4 (kopieringspligtig) til deres næstkommende møde i slutningen af september.

## Lægemiddelsikkerhed

Anbefalinger i den gældende produktinformation for den smertestillende medicin Nobligan med tramadol:

- Tramadol bør under ingen omstændigheder anvendes længere end absolut nødvendigt.
- Hvis sygdommen er af en sådan art og styrke, at en langtidssmertebehandling med tramadol er påkrævet, bør det omhyggeligt og regelmæssigt kontrolleres (eventuelt ved pauser i behandlingen), om og i hvilket omfang en fortsat behandling er medicinsk nødvendig.
- Tramadol har et lavt afhængighedspotentiale. Ved lang tids brug kan der udvikles tolerance, fysisk og psykisk afhængighed.
- Hos patienter med tilbøjelighed til lægemiddelmisbrug eller lægemiddelafhængighed skal en behandling med tramadol kun gennemføres over en kort periode og under streng klinisk kontrol.
- Dosis bør tilpasses intensiteten af smerten samt den individuelle patients følsomhed. Den laveste effektive dosis skal generelt vælges. Daglige doser på 400 mg aktiv substans bør ikke overskrides undtagen under særlige kliniske omstændigheder.

### Referencer:

1. World Health Organization, 2014, Tramadol Update Review Report, [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/36thecddmeet/en/index5.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/36thecddmeet/en/index5.html)
2. Bassiony MM, et al, 2015, Adolescent tramadol use and abuse in Egypt, Am J Drug Alcohol Abuse, 41(3):206-211
3. Zabihi E et al, 2011, Potential for Tramadol Abuse by Patients Visiting Pharmacies in Northern Iran, Subst Abuse, 5:11-15
4. Babalonis S et al, 2013, Abuse Liability and reinforcing efficacy of oral tramadol in humans, Drug Alcohol Depend, 129(1-2):116-124
5. Lanier RK et al, 2010, Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans, Psychopharmacology, 211(4):457-66
6. Chenaf C et al, 2016, Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France, Pharmacoepidemiol Drug Saf, 25:1088-1098
7. Adams AH et al, 2006, A Comparison of the Abuse Liability of Tramadol, NSAIDs, and Hydrocodone in Patients with Chronic Pain, J Pain Symptom Manage, 31(5):465-476
8. Roussin A et al, 2015, Evaluation of Abuse and Dependence in Addiction Monitoring Systems: Tramadol as an example, Thérapie, 70(2):213-221
9. Skurtveit S et al, 2011, To what extent does a cohort of new users of weak opioids develop persistent or probable problematic opioid use?, Pain, 152:1555-1561

## Skærpede anbefalinger skal mindske risikoen for hyponatriæmi ved infusionsvæsker

**Nye skærpede anbefalinger skal øge sikkerheden ved behandling af indlagte patienter med infusionsvæsker både med og uden glukose. Det sker, efter der er set tilfælde af hyponatriæmi med alvorlige symptomer til følge hos flere patienter.**

De væsentligste ændringer, som vil fremgå af produktinformationen, er:

- Opmærksomhed ved behandling med fysiologisk hypotone væsker. Især glukoseholdige væsker kan metaboliseres hurtigt, så glukoseholdige væsker bliver ekstremt fysiologisk hypotone efter infusion, hvilket kan medføre hyponatriæmi.
- Visse patienter har særlig risiko for hyponatriæmi. Dette gælder patienter med ikke-osmotisk vasopressinfrigivelse fx ved smerter, stress, infektioner, forbrændinger eller sygdomme i centralnervesystemet; patienter med hjerte-, lever- og nyresygdomme samt patienter som samtidig behandles med vasopressinagonister.
- Hyponatriæmi kan føre til hjernødem, der giver risiko for skade på hjernen. Kvinder i den fødedygtige alder, børn og patienter med øget følsomhed for trykpåvirkning af hjernen (fx pga. meningitis, intrakraniell blødning eller cerebral kontusion) har særlig risiko for hjernødem som følge af hyponatriæmi.

### En anæstesilæge gjorde Lægemiddelstyrelsen opmærksom på problemet

Det var en anæstesilæge, der i efteråret 2015 rettede henvendelse til Lægemiddelstyrelsen og gjorde opmærksom på problemet. Anæstesilægen havde set tilfælde af hyponatriæmi med svære cerebrale symptomer efter brug af hypotone infusionsvæsker og var bekymret for, om lægerne var tilstrækkeligt opmærksomme på problematikken i klinikken.

I samarbejde med lægen skrev Lægemiddelstyrelsen en artikel i Lægemiddelstyrelsens nyhedsbrev [Nyt om Bivirkninger](#) i marts 2016, der skulle gøre lægerne opmærksomme på problemstillingen. På grund af problemstillingens karakter rejste Lægemiddelstyrelsen det også som et bivirkningssignal i EU's bivirkningskomité og foretog en gennemgang af litteraturen og af indberettede formodede bivirkninger i den fælles europæiske bivirkningsdatabase.

Gennemgangen viste dokumentation for, at hospitaliserede patienter, der rutinemæssigt får infusionsvæsker fx ved planlagte småoperationer eller almindelige infektionssygdomme, kan risikere at udvikle betydelig hyponatriæmi, der kan føre til hjernødem og have meget alvorlige følger.

Kvinder i den fødedygtige alder og børn har særlig risiko for alvorlige følger af hyponatriæmi.

I mange af de indberettede tilfælde havde sundhedsprofessionelle ikke initialt mistanke om, at lavt natrium var årsag til patientens alvorlige symptomer, eller at symptomerne



## Lægemiddelsikkerhed

kunne være relateret til væskebehandlingen, hvilket i nogle tilfælde medførte, at den rette behandling blev iværksat for sent.

Opdateringen af produktinformationen for infusionsvæsker både med og uden glukose blev besluttet i EU's bivirkningskomité i juli 2017. De samlede ændringer i produktresuméerne kan findes her: [Ny ordlyd af produktinformation – uddrag af PRAC's anbefalinger vedrørende signaler](#) (se s.5).

## Nye forholdsregler for sikker brug af epilepsimedicinen Pro-Epanutin

**Flere medicineringsfejl med epilepsimedicinen Pro-Epanutin har givet anledning til at indføre en række nye forholdsregler for brugen i produktinformationen.**

Pro-Epanutin indeholder fosphenytoin, som først ved indgift omdannes til det aktive stof phenytoin, men omdannelsen sker ikke i forholdet 1:1. 1 ml Pro-Epanutin indeholder 75 mg fosphenytoindinatrium, hvilket svarer til 50 mg PÆ (phenytoinnatriumækvivalenter) = 50 mg phenytoinnatrium.

Pro-Epanutin bruges i akutte situationer ved fx feberkrampe hos børn eller ved epileptiske anfald. Pro-Epanutin bruges meget sjældent, og nogle afdelinger har ikke præparatet som standardsortiment, da det ikke er førstevalg ved akutte krampe. En del personale kender derfor ikke præparatet, hvilket øger risikoen for fejldosering.

Problemer med medicineringsfejl er dog ikke kun set i Danmark, men også i en række andre europæiske lande.

## Lægemiddelsikkerhed

Det Europæiske Lægemedielagentur har besluttet at indføre følgende forholdsregler:

- Pro-Epanutin er ikke beregnet til brug hos børn under 5 år og må ikke gives til denne patientgruppe. Internationale erfaringer fra spontane indberetninger viser, at medicineringsfejl har medført dødelige overdoser i alle aldersgrupper, og at der er observeret en uforholdsmæssig større andel af dødelige tilfælde, når Pro-Epanutin bruges off-label til patienter under 5 år.
- Der er indrapporteret medicineringsfejl for Pro-Epanutin: Pro-Epanutin er indgivet i for høje doser, infusionshastigheder har været for høje, vedligeholdelsesdosis er indgivet for tidligt. I nogle tilfælde har disse medicineringsfejl resulteret i hjertestop og/eller død.
- Det er meget vigtigt, at der anvendes den korrekte dosis af Pro-Epanutin, at den indgives med den korrekte infusionshastighed (i forbindelse med i.v. infusioner), samt at vedligeholdelsesdosis først administreres efter det tidsinterval, som fremgår af produktresuméet.
- Pro-Epanutin skal altid ordineres og dispenseres i phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ).
- Risikoen for kardiovaskulær toksicitet stiger, hvis Pro-Epanutin administreres med for høj infusionshastighed. Til akut behandling af status epilepticus må infusionshastigheden for bolusdosis ikke overstige 150 mg PÆ/min hos voksne. Hos børn (5 år og derover) skal Pro-Epanutin administreres i.v. med en hastighed på højst 3 mg PÆ/kg/min. eller 150 mg PÆ/min., afhængigt af hvad der er langsomst.
- Når Pro-Epanutin bestilles, opbevares og indføres i IT-systemer, ordinationer og databaser for automatiserede dispenseringskabiner, bør man angive det totale lægemiddelinhold (500 mg PÆ/10 ml) i mg per ml, for at sikre at det totale lægemiddelinhold kan identificeres tydeligt.

Ud over de nye forholdsholdregler, der er tilføjet produktinformationen for Pro-Epanutin, er der udsendt breve til relevante læger om ændringerne. Der er også udarbejdet doseringshjælp for behandling af patienter med status epilepticus, som kan ses sammen med brevet på lægemiddelstyrelsens hjemmeside, og som vil findes i pakningerne fra 2018.

Brev til læger og doseringsvejledninger kan findes her: [Fosphenytoindinatrium. Pro-Epanutin® 75 mg/ml \(50 mg/ml phenytoinnatriumækvivalenter \(PÆ\), koncentratopløsning til infusionsinjektionsvæske: Medicineringsfejl og off-label brug hos børn under 5 år.](#)

Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed informerede også i 2014 om en række utilsigtede hændelser, hvor der var sket doseringsfejl med Pro-Epanutin:

[Tvivl om dosering af Pro-Epanutin \(fosphenytoindinatrium\)](#)

[Fokus på korrekt dosering af Pro-Epanutin](#)

## Sikkerhedsinformation udsendt til læger for det lav-molekylære heparinpræparat Klexane

Som følge af en opdatering af produktresuméet for enoxaparin er der udsendt breve til relevante læger og andre sundhedsprofessionelle. Opdateringen er sket, fordi der var afgørende forskelle i anbefalingerne mellem de enkelte EU-lande med hensyn til styrkeangivelse af enoxaparin, det godkendte dosisregime ved dyb venetrombose/lungeemboli og ved svært nedsat nyrefunktion. Derfor blev det besluttet at udarbejde ét ensartet produktresumé i EU, der gælder for alle produkter, der indeholder enoxaparin.

De væsentligste ændringer vedrører:

- Styrken af enoxaparin, som tidligere blev angivet i mg, bliver nu angivet både i internationale enheder (IE) anti-Xa-aktivitet og milligram (mg): Et mg enoxaparinatrium svarer til 100 IE anti-Xa-aktivitet.
- Dosering ved behandling af dyb venetrombose og lungeemboli er blevet præciseret.
- Anvendelse af enoxaparinatrium frarådes hos patienter med terminal nyresygdom (kreatininclearance <15 ml/min) udover ved profylakse mod trombose hos dialysepatienter.
- Kontraindikationer blev harmoniseret, så det på en ensartet måde afspejler følgende:
- Anamnese med immunmedieret heparin-induceret trombocytopeni (HIT) inden for de seneste 100 dage eller tilstedeværelse af cirkulerende antistoffer.
- Aktiv, klinisk signifikant blødning og tilstande med en høj blødningsrisiko, inklusive nylig hjerneblødning, gastrointestinalt ulcus, malign neoplasme med høj blødningsrisiko, nylig hjerne-, spinal- eller øjenkirurgi, kendte øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer og større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Spinal- eller epiduralanæstesi eller locoregional anæstesi, når enoxaparinatrium anvendes til behandling de foregående 24 timer.

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

## Opdateret og udvidet liste over biologiske og biosimilære lægemidler med særlig registreringspligt

**Lægemiddelstyrelsen har opdateret og udvidet den liste over udvalgte biologiske lægemidler, hvor læger så vidt muligt skal oplyse lægemidlets navn og batchnumre ved indberetning af formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen.**

Tidligere var kriterierne for, at et biologisk lægemiddel kom på listen, at det skulle være et nyt biologisk lægemiddel eller et biologisk lægemiddel, hvor der både findes et referencelægemiddel og et biosimilært lægemiddel. Både referencelægemidlet og det biosimilære lægemiddel var inkluderet på listen. Undtaget var de biologiske lægemidler, der kun var godkendt til behandling af en kræftsygdom samt vacciner, hvor der ikke var markedsførte biosimilære lægemidler.

### Udvidet fokus

Fra august måned 2017 er listen blevet udvidet til også at omfatte cancerlægemidler, mens vacciner fortsat er undtaget.

Lægemiddelstyrelsen vil som hidtil vurdere, om lægemidlerne skal blive på listen. Når der i en længere periode ikke er set signaler og/eller vi kun har modtaget meget få bivirkningsindberetninger til trods for et vist forbrug, vil lægemidlerne blive taget af listen – dog tidligst to år efter første markedsføringsdato.

På den opdaterede liste er der således både tilføjet nye biologiske lægemidler – herunder cancerlægemidler – mens andre biologiske lægemidler er blevet fjernet. I alt 29 lægemidler fremgår på nuværende tidspunkt af [liste over udvalgte biologiske lægemidler](#).

## 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 Lægemedelagenturs hjemmeside hver måned.

**Det væsentligste signal, der blev drøftet ved møderne i PRAC 6.-9. juni og 3.-6. juli 2017, drejer sig om:**

- **Gabapentin** – respirationsdepression uden ledsagende brug af opioider

## Lægemiddelsikkerhed

- **Amoxicillin; amoxicillin, clavulansyre** – lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
- **Ciprofloxacin; meropenem** – uforligelighed, der fører til mulig udfældning ved samtidig intravenøs indgivelse
- **Darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; methoxypolyethylenglycol-epoetin beta** – svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
- **Fulvestrant** – anafylaktisk reaktion
- **Intravenøse (IV) væsker, som indeholder elektrolytter og/eller kulhydrater** – hyponatræmi
- **Prednisolon; prednison** – induceret sklerodermisk nyrekrise

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals](#) samt de [danske oversættelser til produktinformationen fra juni 2017](#) og [danske oversættelser til produktinformationen fra juli 2017](#)

### Sikkerhedssignal

Et bivirkningssignal er en ny observation, som giver mistanke om, at der kan være en sammenhæng mellem et lægemiddel og en bivirkning eller et nyt aspekt af en kendt bivirkning, fx at bivirkningen forekommer hyppigere end tidligere beskrevet.

Bivirkningssignaler kan komme fra mange kilder fx bivirkningsindberetninger, kliniske studier og videnskabelig litteratur.

Lægemiddelstyrelsen bruger danske bivirkningsindberetninger til at opdage nye bivirkningssignaler. Signaler om nye mulige bivirkninger bliver sendt videre i EU-netværket til den europæiske bivirkningskomité (PRAC). I PRAC vurderes det, om der er tilstrækkelig dokumentation for en sammenhæng, og om der fx skal ændres i lægemidlets produktinformation.

## De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

Nedenfor ses en liste over nye meddelelser med sikkerhedsinformation og opdaterede anbefalinger vedrørende medicin udsendt til relevante læger og andre sundhedsprofessionelle:

- **Bendamustin:** Øget dødelighed observeret i nylige kliniske forsøg med bendamustin. Udsendt maj 2017.
- **Uptravi (selexipag):** Anvendelse i kombination med stærke CYP2C8-hæmmere (fx gemfibrozil) er nu kontraindiceret. Udsendt 14. juni 2017.

## Lægemedelsikkerhed

- **INOmax (nitrogenoxid) cylindere:** Risiko for stop af levering af gas i udløbsmåned når anvendt sammen med INOmax DSIR udstyr. Udsendt 23. juni 2017.
- **Cinryze (C1-inhibitor (human)):** Information til sundhedspersonale vedrørende forventet midlertidig leveringssvigt af: Cinryze, 500 enheder pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Udsendt 27. juni 2017.
- **Pro-Epanutin (Fosphenytoindinatrium):** Fosphenytoindinatrium, Pro-Epanutin 75 mg/ml (50 mg/ml phenytoinnatriumækvivalenter (PÆ), koncentrat opløsning til infusions-/injektionsvæske): Medicineringsfeil og off-label brug hos børn under 5 år. Udsendt 29. juni 2017.
- **DepoCyte (cytarabin):** Opfølgingsbrev til sundhedspersoner vedrørende leveringsproblem i EU. Udsendt juli 2017.
- **Klexane (enoxaparin):** Opdatering af styrkeangivelsen, dosisregime ved dyb venterombrose/lungeemboli og anvendelsen til patienter med svært nedsat nyrefunktion. Udsendt 4. juli 2017.
- **Ibrotinib (Imbruvica):** Risiko for reaktivering af hepatitis B-virus: Status for hepatitis B-virus skal fastslås inden behandling med Imbruvica. Udsendt 17. juli 2017.
- **Flolan (epoprostenol):** To forskellige sterile solvenser for Flolan er midlertidigt tilgængelige, hver med forskellig instruktion til rekonstitution, opbevaring og administration af Flolan opløsning. Udsendt august 2017.
- **Trisenox (arsentrioxid):** Leveringsproblemer med Trisenox (arsentrioxid, 1mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning): Alternative behandlingsmuligheder skal overvejes til patienter med nydiagnosticeret lav til intermedier risiko akut promyelocyt-leukæmi (APL). Udsendt 1. august 2017.
- **Lægemedler der indeholder methylprednisolon og laktose:** Ny kontraindikation for lægemidler, der indeholder methylprednisolon og laktose, til behandling af allergiske reaktioner hos patienter, der er overfølsomme over for komælkproteiner. Udsendt 30. august 2017.

Udsendte lægebrev kan findes på Lægemedelstyrelsens hjemmeside: [Direkte meddelelser \(DHPC\) sendt ud til sundheds-professionelle.](#)

## Problemer med adgang til indsamlede data ifm. kontrol af kliniske forsøg

For at sikre kvaliteten af data og forsøgspersonernes sikkerhed i forbindelse med kliniske forsøg skal Lægemiddelstyrelsen og den lægemiddelvirksomhed eller investigator, der sponsorerer det kliniske forsøg, ifølge komiteloven og lægemiddeloven have direkte adgang til forsøgspersoners patientjournal. I takt med indførelsen af de elektroniske sygehusjournaler har Lægemiddelstyrelsens inspektører imidlertid oplevet stigende problemer med at få den lovsikrede adgang til forsøgspersonernes sygehusjournal i forbindelse med overvågning af de kliniske forsøg på sygehusene.

Lægemiddelstyrelsens inspektører er desuden stødt på andre udfordringer i form af manglende eller meget sene svar på annoncering af inspektioner, manglende tid/uvillighed til at acceptere inspektioner og/eller at levere dokumenter forud for inspektionen.

I starten af 2017 har Sundheds- og Ældreministeriet rettet henvendelse til regionerne med påmindelse om deres forpligtelse til at sikre adgang til de indsamlede data – herunder forsøgspersoners helbredsoplysninger – til Lægemiddelstyrelsen, lægemiddelvirksomhederne, som sponsorerer forsøgene, samt investigator.

Lægemiddelstyrelsen har nu fulgt op på Sundheds- og Ældreministeriets henvendelse til regionerne med en henvendelse til sygehusledelserne for at få løst problemerne med adgang til journaler og accept af inspektioner.

## Ny og forbedret udgave af produktresume.dk

Det er nu blevet nemmere for sundhedsprofessionelle at finde de gældende anbefalinger for lægemidler godkendt i Danmark. Produktresume.dk er blevet opdateret med nye søgemuligheder og et nyt layout, der gør siden mere brugervenlig.

Med opdateringen af produktresumé.dk er det nu muligt at filtrere på publiceringsdato i ugeintervaller, ligesom opdateringerne af produktresuméerne nu fremgår af et diagram.

Læs mere under "Hjælp til søgning" på [produktresume.dk](http://produktresume.dk) for orientering om de nye søgemuligheder.

Produktresuméer for centralt godkendte lægemidler i EU findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

Kort nyt

## Følg Lægemedelstyrelsen på sociale medier

Med udgangspunkt i de moderne mediestrømme og borgernes øgede brug af sociale medier er vi i Lægemedelstyrelsen nu begyndt at bruge sociale medier i vores kommunikation. I dag er vi aktive på Facebook, LinkedIn, YouTube, Snapchat og har også både en dansk og engelsk twitterprofil. Vi bruger de forskellige kanaler til at understøtte faktuel information til borgere om aktuelle emner inden for lægemiddelområdet og skriver med det udgangspunkt, at det skal oplyse i øjenhøjde og være tilgængeligt, der hvor patienterne og de sundhedsfaglige er.

Emnerne er som oftest information om lægemidler, medicinsk udstyr, vores arbejdsgange, jobmuligheder, god forskning og det europæiske og internationale samarbejde m.m. Men Facebook har især også vist sig effektivt i forbindelse med de tilbagekaldelsessager, vi har haft i år. Her har det været tydeligt at se, at brugerne er hurtige til at dele informationerne i de relevante patientfora og videresende informationerne til specifikke patienter, når vi har lagt informationerne på Facebook. Derudover bruger vi også Facebook til at gå i aktiv dialog med borgere om komplekse emner som f.eks. HPV-vaccinen og medicinsk cannabis. Senest har vi oplyst om loppe- og flåtmidlet, Bravecto, der for mange mennesker fyldte meget og blev diskuteret og delt flittigt i diverse hundefora på Facebook.

Følg Lægemedelstyrelsen på de sociale medier

