

## Indhold



### Nyt fra EU

**Yderligere begrænsning i anvendelsen af osteoporosemidlet strontiumranelat (Protelos®)**

side 2



### Nyt fra Sundhedsstyrelsen

**Igangværende AK-behandling skal stoppes før start på behandling med de nye orale antikoagulantia**

side 3

**Sundhedsstyrelsen følger fortsat udviklingen i brugen af p-piller**

side 4

**Clozapin (Leponex m.fl.) og myokarditis**

side 5

**Husk journalføring af gadoliniumholdige kontrastmidler i patientjournalen**

side 6

**Udviklingen i antal brugere under 25 af melatonin år i perioden 2007-2013**

side 7



### Kort nyt

**Nyt studie om sammenhængen mellem brug af paracetamol under graviditet og udvikling af ADHD hos barnet**

side 8

**De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger**

side 9



Nyt fra EU

## Yderligere begrænsning i anvendelsen af osteoporosemidlet strontiumranelat (Protelos®)

I april 2013 blev brug af Protelos®, der indeholder strontiumranelat, begrænset til patienter med svær osteoporose med høj risiko for fraktur på grund af risiko for hjertebivirkninger.

En ny analyse af balancen mellem fordele og risici for strontiumranelat foretaget af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er nu afsluttet. Konklusionen blev, at strontiumranelat fortsat skal være tilgængeligt i Europa, men anvendelsen skal begrænses til patienter, der ikke kan behandles med andre osteoporosemidler. Endvidere skal patienterne vurderes løbende og behandlingen stoppes, hvis de udvikler symptomer på kardiovaskulær sygdom.

Der vil blive udsendt brev samt udarbejdet uddannelsesmateriale til de relevante læger for at sikre, at strontiumranelat anvendes i overensstemmelse med de nye anbefalinger.

### Som læge skal du være opmærksom på:

- Strontiumranelat bør kun anvendes til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder og hos mænd i høj risiko for frakturer og bør kun bruges i tilfælde, hvor anden godkendt osteoporosebehandling ikke kan anvendes fx pga. kontraindikation eller intolerance.

- Strontiumranelat må ikke anvendes til patienter, som har eller har haft kardiovaskulær sygdom (såsom koronarinfarkt eller apopleksi), eller til patienter med hypertension, som ikke kan kontrolleres med behandling. Behandling med strontiumranelat skal afbrydes, hvis patienten udvikler kardiovaskulær sygdom, eller hvis hypertension ikke kan kontrolleres.
- Beslutningen om at behandle med strontiumranelat skal fortsat være baseret på en vurdering af den enkelte patients risikoprofil. Patienter i risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom skal vurderes før opstart af behandling og med jævne mellemrum under behandlingen, generelt hver 6-12 måned.
- Læger skal revurdere patienter, der allerede er i behandling med strontiumranelat.

### Analysens resultater

Den endelige anbefaling fra EMA er baseret på en samlet analyse af data fra randomiserede studier i omkring 7500 postmenopausale kvinder med osteoporose. Resultaterne viste en øget risiko for myokardieinfarkt med strontiumranelat sammenlignet med placebo (1,7% versus 1.1%), med en relativ risiko på 1,6 (95% CI, 1,07 til 2,38), og en øget risiko for venøs trombose

og tromboemboli på 1,9% versus 1,3% med en relativ risiko på 1,5 (95% CI, 1,04 til 2,19).

Hos patienter uden nuværende eller tidligere kardiovaskulære sygdom, og hvor blodtrykket var velkontrolleret, sås ingen øget kardiovaskulær risiko. Strontiumranelat har vist effekt på forebyggelse af frakturer – også hos patienter med høj frakturrisiko.

### Danske indberetninger der vedrører strontiumranelat

Sundhedsstyrelsen har modtaget i alt 33 indberetninger om formodede bivirkninger ved strontiumranelat siden markedsføringen af Protelos® i 2004. Heraf er de otte vurderet til at være alvorlige. De alvorlige bivirkninger omhandler to tilfælde af venøs trombose, et tilfælde af atrieflimmer, tre tilfælde af pulmonal emboli samt et tilfælde af retinal veneokklusion.

I 2013 var der 1136 personer i Danmark, der var i behandling med Protelos.<sup>1</sup>

Læs mere i EMA's pressemeddelelse: [European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions](#)

1) Kilde: Statens Serum Institut

Alle sager, der refereres til i artiklen, stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Sundhedsstyrelsen.



## Nyt fra Sundhedsstyrelsen

## Igangværende AK-behandling skal stoppes før start på behandling med de nye orale antikoagulantia

Sundhedsstyrelsen er blevet gjort bekendt med et tilfælde af alvorlig blødning hos en patient i behandling for lungeemboli. Blødningen opstod i forbindelse med skift af AK-behandling fra lavmolekylært heparin til Xarelto® (rivaroxaban), hvor patienten fik ordineret samtidig behandling med begge præparater i flere dage.

I den forbindelse vil Sundhedsstyrelsen understrege, at anden AK-behandling skal seponeres, før patienten starter med behandling med et af de nye orale antikoagulantia (NOAC); Xarelto® (rivaroxaban), Pradaxa® (dabigatran etexilat), Eliquis® (apixaban), som det fremgår af produktresuméerne for disse.

### Som læge skal du være opmærksom på:

- Ved skift fra lavmolekylært heparin til NOAC skal lavmolekylært heparin seponeres. Derefter påbegyndes behandling med NOAC på det tidspunkt, hvor næste dosis lavmolekylært heparin ellers skulle være givet. Xarelto® og Pradaxa® kan dog påbegyndes op til to timer før dette tidspunkt.
- Ved skift fra vitamin K-antagonist til NOAC skal vitamin K-antagonisten seponeres. Behandling med NOAC påbegyndes først, når INR er faldet til et passende niveau. Se produktresuméet for det pågældende NOAC for nærmere detaljer.
- Ved skift fra ét NOAC til et andet NOAC skal nyrefunktionen måles. Hvis nyrefunktionen er normal, kan der skiftes direkte fra ét NOAC til et andet, dog med undtagelse af Xarelto®, hvor der eksempelvis doseres én gang i døgnet. Der skal gå et døgn ved skift til ét af de andre NOAC.

### Baggrund

De tre NOAC, Xarelto®, Pradaxa® og Eliquis®, er kendetegnet ved en hurtigt indsættende virkning. Derfor skal der ikke gives overlappende behandling ved skift fra anden AK-behandling til NOAC.

Ved den klassiske orale AK-behandling med vitamin K-antagonister (fx warfarin) indtræder effekten langsomere. Derfor er det ved skift fra anden AK-behandling til vitamin K-antagonist nødvendigt at give samtidig behandling i nogle dage, indtil INR-niveauet er tilfredsstillende.

Der henvises i øvrigt til anbefalingerne i produktresuméerne for Xarelto®, Pradaxa® og Eliquis® om skift til og fra forskellige typer AK-behandling. Bemærk at INR ikke kan anvendes som mål for den antikoagulerende effekt af NOAC.



## Nyt fra Sundhedsstyrelsen

## Sundhedsstyrelsen følger fortsat udviklingen i brugen af p-piller

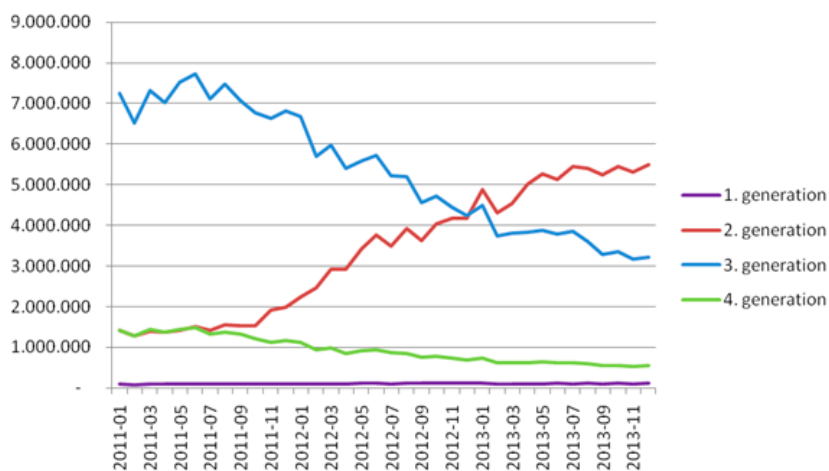
Den seneste opgørelse af p-pilleforbruget viser, at læger og patienter fortsat følger Sundhedsstyrelsens anbefalinger om at bruge 2. generations p-piller som første valg.

Som det ses af tallene fra Statens Serum Institut (figur 1), er forbruget af 2. generations p-piller steget betydeligt siden starten af 2011, mens forbruget af de nye typer p-piller 3. og 4. generation, hvor risikoen for blodpropper er lidt højere, er faldet tilsvarende.

### Som læge skal du være opmærksom på:

- 2. generations p-piller bør som udgangspunkt fortsat være førstevalg.
- Fordele og ulemper skal overvejes for kvinder, som uproblematisk har brugt 3. eller 4. generations-p-piller gennem længere tid – forsigtighedsreglerne skal fortsat være opfyldt.
- Før udskrivning af p-piller skal kvinden have undersøgt og klarlagt sin sygehistorie samt informeres om risikoen for blodpropper – herunder de tidlige symptomer herpå.
- Behandlingen med p-piller skal følges op – særligt i starten, hvor risikoen er størst. Ligeledes skal der tages højde for, at kvindens risiko ændres.

Salg af p-piller (i DDD) fordelt på generationer, 2011-13



Figur 1. Forbruget over p-piller i Danmark i perioden januar 2011 til november 2013.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

## Clozapin (Leponex m.fl.) og myokarditis

Sundhedsstyrelsen modtog i december måned 2013 en bivirkningsindberetning om en yngre kvinde, som i forbindelse med behandling med clozapin udviklede myokarditis.

Efter en måneds behandling med clozapin fik kvinden diagnosen myokarditis. Lægemidlet blev herefter seponeret, og kvinden er i dag rask.

### Indberetninger om myokarditis i forbindelse med behandling med clozapin

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget otte indberetninger om myokarditis i forbindelse med behandling med clozapin.

I 2013 var der 3252 personer i behandling med clozapin i Danmark<sup>1</sup>.

### Som læge skal du være opmærksom på:

- Clozapin er forbundet med øget risiko for myokarditis, som i sjældne tilfælde har været fatalt. Den øgede risiko for myokarditis er størst i de første to måneder af behandlingen.

- Før behandling med clozapin skal patienterne have taget en anamnese og gennemført en fysisk undersøgelse. Patienter med hjertesygdom eller abnorme kardielle resultater af undersøgelser i anamnesen bør henvises til en specialist til yderligere undersøgelser, som kan inkludere et EKG, og patienten bør kun behandles, hvis de forventede fordele klart opvejer risikoen.

- Myokarditis eller kardiomyopati bør mistænkes hos patienter, som oplever vedvarende takykardi under hvile, særligt i de første to måneder af behandlingen, og/eller palpitationer, arytmier, smerter i brystet og andre tegn og symptomer på hjertesvigt (fx træthed, dyspnø, takypnø) eller symptomer, der ligner myokardieinfarkt.

- Ved mistanke om myokarditis eller kardiomyopati, skal behandling med clozapin straks seponeres, og patienten henvises til en kardiolog.

### Indikation for clozapin

Indiceret til behandlingsresistente, skizofrene patienter samt til skizofrene patienter, som oplever svære, ubehandlelige neurologiske bivirkninger ved andre antipsykotiske lægemidler, inklusiv et atypisk antipsykotikum.

Behandlingsresistens defineres som manglende tilfredsstillende klinisk bedring, til trods for brug af tilstrækkelige doser af mindst to forskellige antipsykotiske lægemidler, inklusiv et atypisk antipsykotikum, ordineret igennem en tilstrækkelig periode.

Leponex er også indiceret ved psykotiske forstyrrelser, der opstår i forbindelse med Parkinsons Sygdom, hvis der er manglende effekt ved standardbehandling.

1) Kilde: Statens Serum Institut

Alle sager, der refereres til i artiklen, stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Sundhedsstyrelsen.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

## Husk journalføring af gadoliniumholdige kontrastmidler i patientjournalen

I 2010 blev en stor undersøgelse af MR-kontrastmidler med gadolinium og risiko for nefrogen systemisk fibrose (NSF) afsluttet i EU. Konklusionerne fra undersøgelsen medførte flere ændringer i betingelserne for markedsføringstilladelse for at minimere risikoen for NSF.

En af betingelserne var et krav om, at sikre sporbarheden ved korrekt og ensartet registrering af brugen af kontrastmidler i patientjournalen. I de senere år er anvendelsen af elektroniske patientjournaler blevet udbredt i EU, og anbefalingerne bliver derfor nu opdateret for at afspejle, at tilsvarende registrering også skal foregå i elektroniske journaler jf journalføringsbekendtgørelsen.

### Opdaterede krav til læger:

For at sikre sporbarhed af gadoliniumholdige kontraststoffer skal produktnavn og dosis altid registreres i patientens journal, batch bør også registreres:

- **Ved brug af elektroniske patientjournaler** skal oplysningerne notes heri.
- **Ved brug af fysiske patientjournaler** bør de aftagelige etiketter på hætteglas, injektionsprøjter og flasker klistres ind i patientens journal sammen med en dosisangivelse.

Produktinformationen for gadoliniumholdige kontrastmidler vil blive tilpasset med information om registreringen ved brug af elektroniske patientjournaler.

Sundhedsstyrelsen opdaterede i 2013 retningslinjerne for undersøgelser af nyresyge patienter med gadoliniumholdige kontrastmidler. Der henvises endvidere til Sundhedsstyrelsens notat om det radiologiske område af 11. december 2011. [Notat vedr. radiologi](#).

Læs om EU-undersøgelsen på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [MR-kontrastmidler med gadolinium og risiko for nefrogen systemisk fibrose \(NSF\)](#).

### I Danmark er følgende gadoliniumholdige kontrastmidler til MR-skanning godkendt:

Gadodiamid (Omniscan®)  
Gadobensyre (MultiHance®)  
Gadobutrol (Gadovist®)  
Gadoteridol (ProHance®)  
Gadoterinsyre (Dotarem®)  
Gadoversetamid (Optimark®)  
Gadopentetinsyre (Magnevist®).

Se de opdaterede [Retningslinjer for undersøgelse af nyresyge patienter med gadoliniumholdige kontraststoffer ved MR-skanning](#).

Se den nye tekst til produktinformationen her: [Link skal ind når det kommer fra CMDh](#)

## Udviklingen i antal brugere under 25 af melatonin år i perioden 2007-2013

I december 2013 offentliggjorde Sundhedsstyrelsen en rapport med en analyse af brugere af lægemidler med melatonin (magistrel melatonin og Circadin®) fra 2007 til 2012 blandt unge under 25 år.<sup>1</sup> [Brugere under 25 år af lægemidler med melatonin.](#)

En opgørelse over antallet af brugere af magistrel melatonin og Circadin® for 2013 er nu tilgængelig, og det er derfor muligt at se udviklingen i antallet af brugere under 25 år inden for de sidste to år.

Konklusionen af Sundhedsstyrelsens analyse fra december 2013 var, at det ikke er muligt at angive det eksakte antal brugere i 2011, fordi magistrel melatonin først fik et selvstændigt varenummer i marts 2011, og det varede et par måneder, inden registreringen af det nye varenummer blev fuldt implementeret. Det var derfor ikke muligt at se udviklingen i antallet af brugere af magistrel melatonin fra 2011 til 2012.

Læs mere om opgørelsen fra 2013 i tillægget til den tidligere rapport: [Udviklingen i antal brugere under 25 år af melatonin i perioden 2007-2013.](#)

<sup>1</sup> Analyserne vedrørende lægemiddelforbruget er udarbejdet i samarbejde med Dataleverancer og Lægemiddelstatistik på Statens Serum Institut'



## Kort nyt

## Nyt studie om sammenhængen mellem brug af paracetamol under graviditet og udvikling af ADHD hos barnet

Et nyt dansk studie<sup>1</sup> tyder på en mulig sammenhæng mellem moderens brug af smertestillende medicin med paracetamol under graviditeten og risiko for udviklingsforstyrrelser som ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) hos barnet.

### Sundhedsstyrelsens anbefalinger er indtil videre uændrede

På baggrund af data i studiet vurderer Sundhedsstyrelsen, at der ikke på nuværende tidspunkt er anledning til at ændre anbefalingerne for brug af smertestillende medicin under graviditeten.

### Anbefalet brug af paracetamol under graviditeten:

- Generelt bør kvinder anvende så lidt medicin som muligt under graviditet
- Ved milde og/eller kortvarige smerter under graviditeten bør ikke-medicinsk behandling så vidt muligt vælges.
- For gravide gælder fortsat, at smertestillende midler med paracetamol er førstevalgsbehandling ved smerter og febertilstande.

- Smertestillende midler af NSAID-typen bør på grund af risiko for misdannelser anvendes med forsigtighed i 1. og 2. trimester af graviditeten og må ikke anvendes i graviditetens 3. trimester på grund af risiko for blødning og kredsløbsforstyrrelser hos barnet.

### Videre analyse er nødvendig

Sundhedsstyrelsen er i samarbejde med de europæiske lægemiddelmyndigheder i gang med en vurdering af sikkerheden ved brug af paracetamol under graviditet, og resultaterne fra det nye danske studie vil blive inddraget i analysen sammen med den øvrige viden på området.

### Resultaterne af det nye danske studie

Studiet er et kohortestudie, der inkluderer 64.000 gravide kvinder fra den danske fødselskohorte i perioden 1996-2002. Resultaterne viste, at børn, hvor moderen havde anvendt paracetamol under graviditeten, havde en lidt øget risiko for at blive diagnosticeret med hyperkinetisk forstyrrelse såsom ADHD, for at være i behandling med ADHD-medicin og for at udvise ADHD-lignende adfærd ved 7 års alderen. Risikoen var større jo længere moderen havde brugt paracetamol under graviditeten.

Det danske studie er stort og velgennemført, men da der er en række begrænsninger ved denne type undersøgelser, er det ikke muligt at konkludere, hvorvidt der faktisk er en sammenhæng, eller om andre faktorer hos kvinderne end brugen af paracetamol under graviditeten kan have påvirket resultaterne.

1 Zeyan Liew, Beate Ritz, Cristina Rebordosa, Pei-Chen Lee, Jørn Olsen.

*Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders.* JAMA Pediatr. Published online February 24, 2014.





## Kort nyt

## De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

Nedenfor er en liste over nye direkte meddelelser med sikkerhedsinformation og opdaterede anbefalinger om medicin sendt ud til relevante læger og andre sundhedsprofessionelle:

- **Kvalmestillende middel metoclopramid (Primperan m.fl.):** Indikationer og dosering ændres for at minimere risikoen for bivirkninger, især neurologiske.

Se også artikel, der blev bragt i [Nyt Om Bivirkninger 19. december 2013](#).

- **Cancermedicin paclitaxel formuleret som albuminbundne nanopartikler (Abraxane®):** Synlige strenge i den intravenøse infusionspose.

- **Cancermedicin vismodegib (Erivedge):** Vigtig information om etiketten på Erivedge-beholdere, som foranstaltning for sikker anvendelse af lægemidlet.

- **Hormonelle kontrceptiva:** Information fra Sundhedsstyrelsen om europæisk gennemgang af risikoen for tromboemboli ved brug af p-piller.

Se også artikel, der blev bragt i [Nyt Om Bivirkninger 31. oktober 2013](#).

- **Natriumvalproat (Deprakine og Delepsine) til brug mod epilepsi eller bipolar lidelse:** Orientering om kommende restordre på Deprakine 300 mg og 500 mg enterotabletter og Delepsine 300 mg og 500 mg enterotabletter.

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

Nyt Om Bivirkninger udgives af  
Sundhedsstyrelsen  
www.sundhedsstyrelsen.dk  
Ansvarshavende redaktør:  
Henrik G. Jensen (HGJ)  
Redaktør:  
Nina Vucina Pedersen (NVP)  
ISSN 1904-0954