



I dette nummer

- > Fokus på indberettede bivirkninger ved udvalgte biologiske lægemidler
- > Allopurinol og alvorlige bivirkninger
- > Hormonale nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel (Norlevo, Levodonna) og interaktion med leverenzyminducerende medicin
- > Forveksling mellem lægemidlers batchnummer og ATC-kode
- > De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger
- > EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

Fokus på indberettede bivirkninger ved udvalgte biologiske lægemidler

Siden 1. januar 2016 har læger, tandlæger og jordemødre været forpligtede til så vidt muligt at oplyse lægemiddelnavn og batchnummer i bivirkningsindberetninger, der omhandler udvalgte biologiske lægemidler¹ (jf. ny bekendtgørelse (nr. 1823 af 15. december 2015)).

Lægemeddelstyrelsen har i den forbindelse haft særligt fokus på formodede bivirkninger ved biologiske og biosimilære lægemidler – specielt i forbindelse med skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler.

Vi har løbende i Nyt Om Bivirkninger gennemgået de indberetninger, vi har modtaget om disse biologiske lægemidler – første gang i [Nyt Om Bivirkninger februar 2016](#) og senest i [Nyt Om Bivirkninger juni 2016](#).

I dette nummer gennemgår vi indberetninger om udvalgte biologiske lægemidler fra 2. kvartal 2016.

Gennemgang af bivirkningsindberetninger og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler i 2. kvartal

Lægemeddelstyrelsen modtog i 2. kvartal 2016 87 bivirkningsindberetninger om biologiske/biosimilære lægemidler, som fremgår af [Liste over udvalgte biologiske lægemidler](#). Godt halvdelen blev klassificeret som alvorlige (tabel 1).

¹ De udvalgte biologiske lægemidler, der er fokus på, fremgår af en liste, som Lægemeddelstyrelsen løbende opdaterer. Listen kan findes på Lægemeddelstyrelsens hjemmeside: [Liste over udvalgte biologiske lægemidler](#).

Lægemiddel	Indholdsstof	Antal indberetninger	Antal alvorlige indberetninger	Antal indberetninger med angivelse af batchnr.
Omnitrope	Somatropin	1	0	0
Cosentyx	Secukinumab	5	2	2
Repatha	Evolocumab	2	1	0
Enbrel	Etanercept	7	3	2
Lægemiddel ikke opgivet	Etanercept	2	1	0
Remicade	Infliximab	34	13	1
Remsima	Infliximab	39	25	32
Lægemiddel ikke opgivet	Infliximab	1	1	0
TOTAL		91² (87)	46³ (44)	37

Tabel 1: Bivirkningsindberetninger modtaget i 2. kvartal 2016 om biologiske/biosimilære lægemidler fordelt på lægemiddel/indholdsstof og alvorlighed.

Indberetninger om infliximab

Som i den forrige opgørelse omhandler den største andel af indberetningerne lægemidler med infliximab, i alt 72 af de 87 indberetninger. Heraf omhandler 34 referencelægemidlet Remicade og 39 det biosimilære Remsima (i én indberetning er lægemidlet ikke opgivet) (Tabel 1).

28 af de 34 indberetninger om Remicade er fra et studie, hvor patienter med colitis ulcerosa blev behandlet med Remicade ([Study P04808AM3](#)).

I de indberetninger om Remicade, der blev klassificeret som alvorlige, er beskrevet infektioner og infusionsreaktioner. Det er overvejende kendte bivirkninger, som er beskrevet i produktresuméerne. Blandt de alvorlige indberetninger om Remsima er bl.a. beskrevet tilfælde af infektioner, neuropati samt depression.

De ikke-alvorlige indberetninger relateret til infliximab beskrev ligeledes primært kendte bivirkninger, som fx træthed, hovedpine og infektioner.

Indberetninger i forbindelse med skift fra Remicade til Remsima

Det er kun for lægemidler med infliximab, at der er indberettet bivirkninger i forbindelse med skift fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel.

Vi modtog to indberetninger (1 alvorlig og 1 ikke-alvorlig) i 2. kvartal, der beskrev formodede bivirkninger ved skift:

1. Efter skift fra Remicade til Remsima udviklede en patient hypertension og polycytæmi og fik transient cerebral iskæmi (TCI). Patienten var også i behandling med methotrexat. Både Remsima og methotrexat blev indberettet som formodet årsag til bivirkningerne.
2. I en anden indberetning fik en patient en øvre luftvejsinfektion i forbindelse med skiftet fra Remicade til Remsima.

Hypertension er en kendt bivirkning ved infliximab, og i produktresuméet for methotrexat er cerebrale tromboembolier angivet som en sjælden bivirkning. TCI kan også være relateret til polycytæmi. Polycytæmi er ikke en kendt bivirkning til nogen af lægemidlerne, men kan ses ved øget sygdomsaktivitet.

Øvre luftvejsinfektioner er en almindelig kendt bivirkning til lægemidler med infliximab.

² En alvorlig indberetning omhandler både Cosentyx, Enbrel og Remicade.

³ To af de alvorlige indberetninger omhandler både Remicade og Remsima.

Indberetninger om etanercept

Ni ud af de i alt 87 indberetninger i 2. kvartal omhandler etanercept – syv af disse beskriver bivirkninger ved referencelægemidlet Enbrel, og i to indberetninger er lægemidlet ikke opgivet (Tabel 1).

I de alvorlige indberetninger (fire ud af syv) er beskrevet formodede bivirkninger som infektioner (urosepsis og peritonsillær absces) samt udvikling af maligne sygdomme (hud- og lungekræft). Infektion er en kendt bivirkning til behandling med etanercept. I produktresuméet for Enbrel står beskrevet, at der er indberettet tilfælde af forskellige maligne sygdomme i forbindelse med brugen heraf.

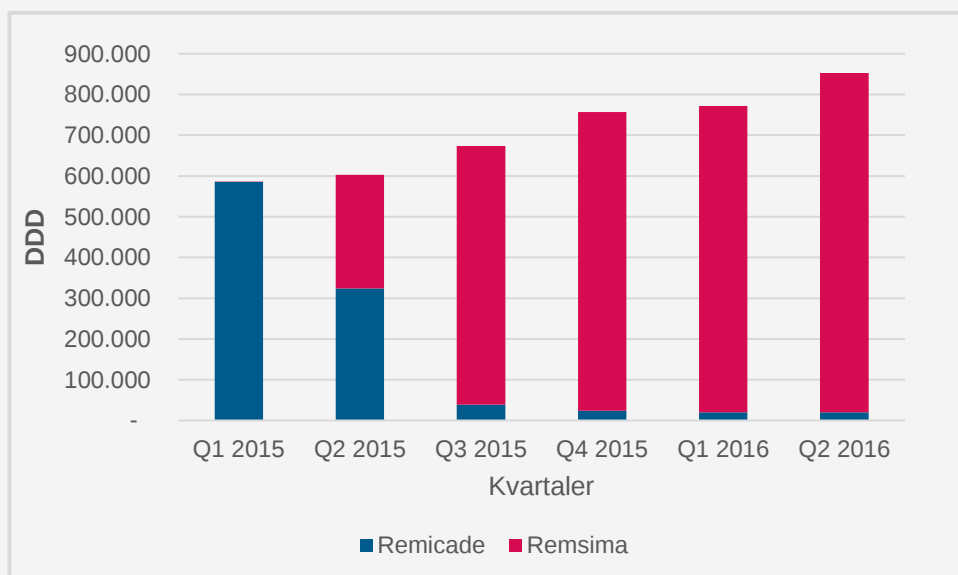
De ikke-alvorlige indberetninger beskrev ligeledes hovedsagelig kendte bivirkninger som fx infektioner og (smerte)reaktioner på injektionsstedet.

Vi modtog ingen bivirkningsindberetninger om Benepali i 2. kvartal 2016.

Forbrug af lægemidler med infliximab

Som beskrevet, modtog vi flest indberetninger om lægemidler med infliximab.

Figur 1 viser forbruget af lægemidler med infliximab i 2015 samt i 1. og 2. kvartal af 2016.



Figur 1. Forbrug i DDD⁴ af lægemidler med infliximab fordelt på Remicade og Remsima pr. kvartal i 2015 og 1. og 2. kvartal 2016. (Data fra Sundhedsdatastyrelsen)

Forbruget af infliximab er steget i 2015, og stigningen fortsætter ind i 1. og 2. kvartal 2016.

Remsima og Remicade må kun anvendes til behandling i sygehusregi.

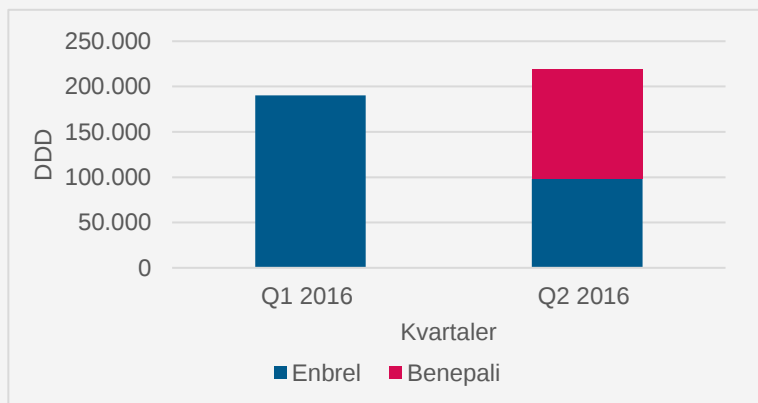
Remsima blev markedsført i marts 2015. Forbrugsdata viser, at regionerne har fuldt RADS' anbefalinger om at skifte fra Remicade til Remsima. Det øgede forbrug skyldes også, at infliximab (Remsima) er blevet første valg i RADS' vejledninger⁵ for biologisk behandling inden for reumatologi og gastroenterologi. I 2. kvartal 2016 udgjorde forbruget af Remsima 98 % af forbruget af lægemidler med infliximab.

⁴ DDD = Defineret Daglig Dosis. En DDD svarer til, hvad en voksen indtager per døgn, hvis den voksne tager lægemidlet mod den sygdom, som lægemidlet i første omgang er godkendt til. Der findes ingen tal for, hvor stor en del af det solgte, som er brugt. Salgsdata fra sygehuse er ikke personhenførbart, men indberettes til Lægemiddelstatistikregisteret på afdelingsniveau.

⁵ <http://www.regioner.dk/radsdk/behandlingsvejledninger>

Forbrug af lægemidler med etanercept

I figur 2 vises forbruget af lægemidler med etanercept i 1. og 2. kvartal af 2016.



Figur 2. Forbrug i DDD af lægemidler med etanercept fordelt på Enbrel og Benepali i 1. og 2. kvartal 2016. (Tal fra Sundhedsdatastyrelsen)

I 1. kvartal 2016 lå hele forbruget af etanercept på Enbrel. I 2. kvartal var der en stigning i forbruget af lægemidler med etanercept, og forbruget af Benepali udgjorde 55 %.

Etanercept kan anvendes i biologisk behandling af henholdsvis gigt og psoriasis. Lægemidler med etanercept må anvendes til behandling i sygehusregi og i speciallægepraksis (dermatologi og reumatologi).

Benepali blev markedsført i februar 2016. RADS har offentliggjort, at nye patienter og patienter, hvor anden biologisk behandling har svigtet, der i henhold til RADS' behandlingsvejledninger skal behandles med etanercept, bør behandles med den billigste version af lægemidlet (Benepali). Derudover bør patienter, der er i stabil behandling med etanercept, skiftes til den billigste version af lægemidlet, med mindre der foreligger helt særlige individuelle patienthensyn⁶. Forbrugsdata viser, at regionerne har igangsat skiftet fra Enbrel til Benepali.

Konklusion

Ved behandling med biosimilære lægemidler kan man forvente de samme bivirkninger, som man allerede kender fra referencelægemidlet, og denne gennemgang tyder ikke på, at Remsimas bivirkningsprofil adskiller sig fra referencelægemidlet Remicade. Det er hovedsageligt kendte bivirkninger, der er indberettet.

Lægemiddelstyrelsen udsendte i april 2016 information om den nye bekendtgørelse, hvor indberetning af formodede bivirkninger om udvalgte biologiske lægemidler så vidt muligt skal indeholde oplysninger om lægemiddelnavn og batchnummer. Vi har en forventning om, at relativt flere indberetninger om biologiske/biosimilære lægemidler på listen indeholder oplysning om batchnummer fremadrettet, og vi vil følge udviklingen. Der er ikke set en sammenhæng mellem hidtil beskrevne bivirkninger og de enkelte batches af præparatet Remsima.

Allopurinol og alvorlige bivirkninger

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 20 indberetninger om alvorlige hudreaktioner i forbindelse med allopurinolbehandling i perioden 1979-2015. Indberetningerne beskriver bivirkninger som generaliseret exfoliativ dermatitis, reaktioner med eosinophilia og systemiske symptomer, erythema multiforme, erythema nodosum,

⁶ <http://www.regioner.dk/services/nyheder/2016/april/rads-anbefaler-ibrugtagning-af-nyt-biosimilaert-laegemiddel>

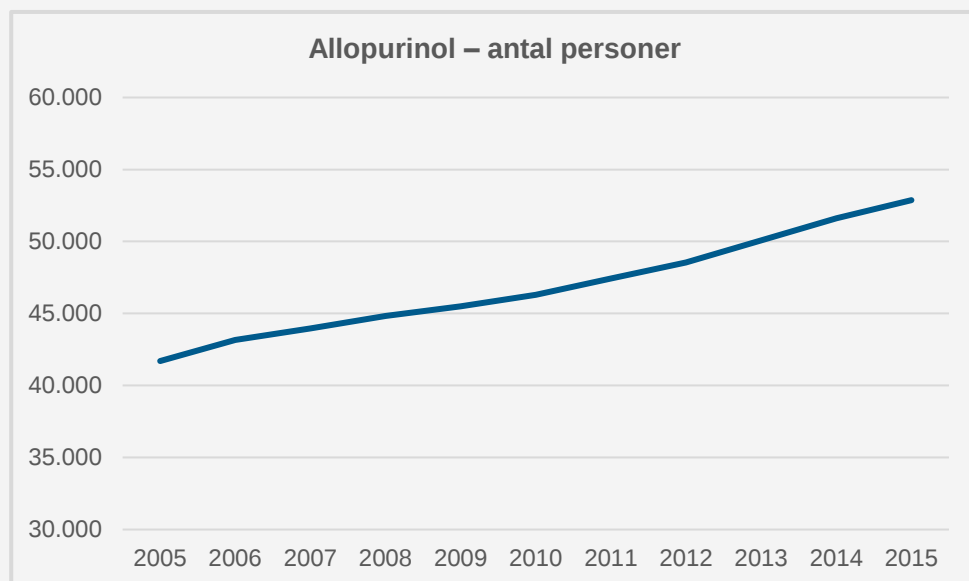
Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, som alle står beskrevet i produktinformationen for allopurinol.

Allopurinol skal anvendes med særlig forsigtighed til ældre patienter og nyrepatienter

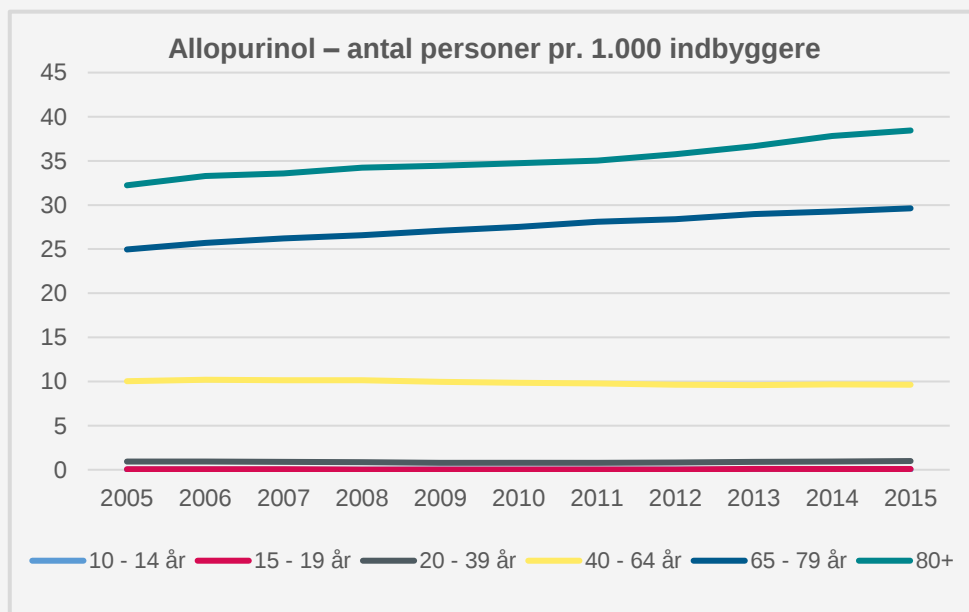
Ud af de 20 indberetninger er indberettet tre dødsfald som følge af alvorlige hudlidelser⁷. Det seneste tilfælde af død i forbindelse med allopurinolbehandling blev indberettet i 2015, mens de andre tilfælde er indberettet år tilbage. Den seneste indberetning omhandler en ældre mand, som udviklede exfoliativ hudlidelse – en kendt, men sjælden bivirkning ved behandling med allopurinol. Patienten var i behandling med anden medicin, bl.a. diuretisk medicin, antihypertensiv medicin og benzodiazepiner mm. Patienten havde nefropati og var i hæmodialyse.

Forbrug af allopurinol

Antallet af personer i behandling med allopurinol har været stigende de seneste 10 år, og i 2015 var der 52.871 personer, som indløste mindst én recept på allopurinol (se figur 1). Flere mænd end kvinder er i behandling med allopurinol.



Figur 1: Antal personer, der har indløst mindst én recept på allopurinol 2005-15 (medstat 2016).



Figur 2: Antal personer, der indløste mindst én recept på allopurinol fordelt på alder (medstat 2016).

⁷ Lægemiddelstyrelsen har i alt modtaget otte indberetninger om dødsfald i forbindelse med allopurinolbehandling, hvoraf der i tre indberetninger var beskrevet tilfælde af alvorlige hudlidelser forinden.

Som det fremgår af figur 2 bliver allopurinol primært brugt til behandling af personer over 65 år, hvor forekomsten af nedsat nyrefunktion generelt er højere i forhold til yngre personer.

Som læge skal du være særligt opmærksom på følgende:

- Allopurinol kan forårsage alvorlige grad 4 hudreaktioner, som fx Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatitis og toxic epidermal nekrolyse.
- Allopurinol er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion med kreatininclearance under 0,33 ml/s (20 ml/min).
- Ældre og nyresyge patienter skal behandles med allopurinol med forsigtighed, da eliminationen af oxypurinol (den aktive metabolit af allopurinol) kan være nedsat.

Indikation for allopurinol

Forebyggelse og behandling af arthritis urica (urinsyreigt).

Disclaimer

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

Hormonale nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel (Norlevo, Levodonna) og interaktion med leverenzym-inducerende medicin

Den svangerskabsforebyggende virkning af hormonale kontraceptiva, der indeholder levonorgestrel, kan blive svækket ved samtidig brug af visse enzyminducerende lægemidler og naturlægemidler. Det gælder for samtidig brug af lægemidler mod svamp, epilepsi, tuberkulose og HIV samt naturlægemidler, der indeholder perikon.

Den laveste effektive dosis af levonorgestrel i nødpræventionsmidler er ikke fastsat, men for personer, der tager disse enzyminducerende midler, er det vigtigt at sikre, at kontraceptionen er tilstrækkelig.

Råd til læger

- Kvinder, der har behov for postcoital svangerskabsforebyggelse, og som har indtaget et enzyminducerende lægemiddel inden for de seneste 4 uger, rådes til at bruge et ikke-hormonalt nødpræventionsmiddel, dvs. en kobberspiral.
- Kobberspiraler (Cu-IUD) kan bruges som et ikke-hormonalt nødpræventionsmiddel. En kobberspiral kan, såfremt den sættes op i livmoderen inden for 5 døgn efter ubeskyttet samleje, forhindre graviditet.
- Hvis brug af kobberspiral ikke er muligt, anbefales kvinderne at fordoble den almindelige dosis levonorgestrel fra 1,5 mg til 3 mg for at kompensere

for reduktionen i plasmakonzentrationen af levonorgestrel. Tabletten bør tages hurtigst muligt og helst inden for 12 timer efter det ubeskyttede samleje og ikke senere end 72 timer.

Der forventes ikke at være en øget risiko for bivirkninger på grund af den højere dosis for kvinder, der indtager en dobbeltdosis af Norlevo eller Levodonna i disse tilfælde. Kombinationen af en dobbeltdosis af levonorgestrel og et enzyminducerende middel er dog ikke undersøgt. Brugere og sundhedspersonale opfordres til at indberette bivirkninger, der måtte opstå som følge af en dobbeltdosis.

- Eksponering for visse enzyminducerende lægemidler under graviditet er blevet forbundet med fosterskader. I disse tilfælde er det derfor særligt vigtigt at udelukke en evt. graviditet samt rådgive kvinder, der bruger disse lægemidler, om prævention.

Baggrund for anbefalingerne

Baggrunden for anbefalingerne kommer fra EMA på baggrund af interaktionsstudier. Data fra undersøgelser af hormonale kontrceptiva med levonorgestrel viser, at plasmaniveauerne konsekvent reduceres ved samtidig brug af leverenzyminducerende midler, primært CYP3A4-enzymet. En nylig undersøgelse af nødpræventionslægemidler, der indeholder levonorgestrel⁸, viste, at samtidig administration af efavirenz reducerer plasmaniveauerne af levonorgestrel (AUC) med ca. 50 %. Andre leverenzyminducerende lægemidler kan fremkalde lignende reduktioner i plasmaniveauerne. Reduktionen i plasmaniveauerne af levonorgestrel kan nedsætte den svangerskabsforebyggende virkning af hormonelle nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel.

Læs mere i lægebrevet, der er offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

[Hormonale nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel \(Norlevo, Levodonna\)](#)

Nødpræventionsmidler med levonorgestrel

Nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel, er tabletter, der skal tages inden for 72 timer efter ubeskyttet samleje eller efter svigt af anden svangerskabsforebyggende metode. Virkningen er størst, hvis tabletten indtages umiddelbart efter ubeskyttet samleje, og falder ved senere indtagelse (fra 95 % inden for 24 timer til 58 %, hvis den indtages inden for 48 til 72 timer).

Lægemidler, der påvirker niveauet af levonorgestrel

- Visse lægemidler til behandling af epilepsi (fx barbiturater, primidon, fenytoin eller carbamazepin)
- Visse lægemidler til behandling af tuberkulose (fx rifampicin, rifabutin)
- Visse lægemidler til behandling af HIV (fx ritonavir, efavirenz)
- Visse lægemidler til behandling af svampeinfektioner (fx griseofulvin)
- Naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*)

⁸ Carten ML, et al, (2012) Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, article ID:137192

Vi har i Lægemiddelstyrelsen modtaget flere indberetninger, hvor lægemidlets batchnummer (produktionsnummeret) er blevet forvekslet med lægemidlets ATC-kode (klassifikationsnummer).

For visse typer lægemidler er det særligt vigtigt, at lægemidlets batchnummer bliver registreret og oplyst i bivirkningsindberetningen. Batchnumre bliver brugt til at identificere mulige sikkerheds- og kvalitetsproblemer mellem de enkelte produktioner af et lægemiddel. Særligt er der i øjeblikket fokus på registrering af batchnummer for biologiske/biosimilære lægemidler. Også i forbindelse med indberetning af formodede bivirkninger ved vacciner er det vigtigt at oplyse om batchnummer.

Forskellen på batchnummer og ATC-kode

ATC-koden er unik for lægemidlet, mens batchnummeret er unikt for lægemidlets produktion. Batchnummeret vil således altid variere for hver ny produktion af et bestemt lægemiddel, mens ATC-koden altid vil være den samme for samme lægemiddel(stof).

Kun batchnummer skal så vidt muligt oplyses i indberetninger om bivirkninger

ATC-systemet anvendes til klassifikation af lægemidler efter deres indholdsstof og virkeområde. Hvert lægemiddel har en unik ATC-kode. ATC-koden er opbygget efter et bestemt klassifikationssystem udarbejdet af WHO. Der er ikke krav om, at ATC-koden skal fremgå af lægemiddelpakningen. ATC-koden fremgår af medicinens produktresumé. Der er dog ingen krav om, at ATC-koden skal oplyses i indberetninger om bivirkninger.

Batchnummeret bruges til at identificere en specifik produktion af et lægemiddel. Når en virksomhed producerer et lægemiddel, får den specifikke produktion et batchnummer. Hver gang der bliver produceret en ny produktion af et bestemt lægemiddel får det et nyt batchnummer.

Batchnummeret fremgår altid af lægemiddelpakningen. Opbygning og længde af nummeret kan variere meget, men betegnes oftest som batch eller lot på pakningen. For biologiske og biosimilære lægemidler samt vacciner skal sundhedspersoner så vidt mulig oplyse lægemidlets batchnummer i forbindelse med indberetning af en formodet bivirkning.

[> TILBAGE TIL INDHOLDS-
FORTEGNELSEN](#)

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

NYT OM
BIVIRKNINGER
NR. 7 • ÅRGANG 7
AUGUST 2016

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

- **Riociguat (Adempas) til behandling af pulmonal hypertension:** Ny kontraindikation hos patienter med pulmonal hypertension associeret med idiopatiske, interstitielle pneumonier. Udsendt 4. juli.
- **Hormonale nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel (Norlevo, Levodonna):** Nye råd til brugere af leverenzyminducerende midler. Udsendt 5. august.
- **Antineoplastisk middel idelalisib (Zydelig):** Opdateret rådgivning efter EMA's konklusion på sikkerhedsgennemgang. Udsendt 22. august.

> [TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN](#)

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

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

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

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

De væsentligste signaler, der blev drøftet ved møderne i PRAC i juni og juli 2016, drejer sig om:

- **Riociguat** – Øget mortalitet og alvorlige hændelser i visse patientgrupper i et klinisk forsøg
- **Ferrosulfat** – mundsår
- **Protonpump hæmmere** – forhøjet chromogranin A i blodet

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

Nyt Om Bivirkninger udgives af
Lægemiddelstyrelsen
www.laegemiddelstyrelsen.dk
Ansvarshavende redaktør:
Janne Lehmann Knudsen (JALK)
Redaktør:
Nina Vucina Pedersen (NVP)
ISSN 1904-0954