

Indhold



Nyt fra EU

EMA skærper retningslinjerne for brugen af medicin, der indeholder hydroxyzin (Atarax® m.fl.) for at minimere risikoen for hjerterytmeforstyrrelser

side 2

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

side 3



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Vær opmærksom på risiko for udvikling af lungefibrose ved længerevarende behandling med nitrofurantoin (Nitrofurantoin DAK) – ny gennemgang og analyse fra Sundhedsstyrelsen

side 4

Antallet af brugere under 25 år, der får melatonin, stiger fortsat

side 5

Sundhedsstyrelsen har fokus på isotretinoin til behandling af acne

side 5

Sundhedsstyrelsen har fokus på ADHD-medicin og kardiovaskulære forstyrrelser

side 6

Tramadol (Mandolgin® m.fl.) og kramper

side 7

Vær opmærksom på patientens nyrefunktion før og under behandling med non-vitamin-K antagonisterne Pradaxa®, Eliquis og Xarelto®

side 8



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

side 10



Nyt fra EU

EMA skærper retningslinjerne for brugen af medicin, der indeholder hydroxyzin (Atarax® m.fl.) for at minimere risikoen for hjerterytmeforstyrrelser

EMA's bivirkningskomité (PRAC) har for nyligt afsluttet en større gennemgang af medicin, der indeholder antihistaminet hydroxyzin. Undersøgelsen blev initieret på grund af en mistanke om en øget risiko for hjerterytmeforstyrrelser ved brug af medicinen.

PRAC fastslår, at brugen af hydroxyzin indebærer en lille, men klart forhøjet risiko for at udvikle forlænget QT-interval og dermed for torsade de points.

PRAC's nye anbefalinger for hydroxyzin:

- Hydroxyzin bør bruges i den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 100 mg hos voksne.
- Hydroxyzin anbefales ikke til ældre. Hvis anvendelse hos ældre ikke kan undgås, bør den daglige dosis ikke overstige 50 mg.
- Hos børn, der vejer mindre end 40 kg, bør den maksimale daglige dosis højst være 2 mg per kg legemsvægt.
- Brug af hydroxyzin skal undgås til patienter, der allerede har risikofaktorer for hjerterytmeforstyrrelser eller tager anden medicin, der øger risikoen for QT-forlængelse.
- Hydroxyzin bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der tager medicin, der nedsætter hjerterefrekvensen eller sænker niveauet af kalium i blodet, da disse også øger risikoen for hjerterytmeforstyrrelser.

I 2013 var der 7659 personer, der var i behandling med hydroxyzin i Danmark¹.

Indikation for hydroxyzin

Medicin, der indeholder hydroxyzin, er godkendt til en række forskellige indikationer i de europæiske lande, men PRAC vurderer, at risikoen for forstyrrelser i hjerterytmen ikke er afhængig af indikationen.

I Danmark er hydroxyzin godkendt til symptomatisk behandling af angst hos voksne og symptomatisk behandling af pruritus.

¹Kilde: Medstat.



Nyt fra EU

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 medicinen¹.

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

De væsentligste signaler, der blev drøftet ved mødet i PRAC i januar 2015, drejer sig om:

- Statiner – Immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM)
- Gadodiamid, gadopentetinsyre, gadoversetamid – Nefrogen systemisk fibrose hos patienter med akut nyreskade
- Lithium – Renale tumorer
- Paroxetin – Aggression
- Valproat og relaterede stoffer – Mitokondriel toksicitet

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: *PRAC's anbefalinger om signaler til ajourføring af produktinformationen.*

¹At et signal er blevet undersøgt, er ikke ensbetydende med, at der er fundet en kausal sammenhæng med medicinen.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Vær opmærksom på risiko for udvikling af lungefibrose ved længerevarende behandling med nitrofurantoin (Nitrofurantoin DAK) – ny gennemgang og analyse fra Sundhedsstyrelsen

Flere indberettede bivirkninger end forventet

Sundhedsstyrelsen har modtaget et stigende antal bivirkningsindberetninger fra læger om lungefibrose i forbindelse med det ældre antibiotikum nitrofurantoin til behandling af urinvejsinfektioner. Det tyder på, at incidensen af lungefibrose i forbindelse med behandling med nitrofurantoin er højere i Danmark, end beskrevet i medicinens produktresumé.

Vi har derfor gennemgået og analyseret de indberettede bivirkninger og har drøftet problemstillingen med bivirkningsmanagerne¹ i Region Hovedstaden og med specialister fra Klinisk Mikrobiologisk afdeling på Rigshospitalet og Lungemedicinsk Afdeling på Gentofte Hospital.

Læs hele gennemgangen og analysen af nitrofurantoin og udviklingen af lungefibrose på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Vær opmærksom på risiko for udvikling af lungefibrose ved længerevarende behandling med nitrofurantoin](#).

Råd til læger

Viden om langtidsbehandling med nitrofurantoin og risikoen for lungefibrose er stadig mangelfuld, og det er derfor særligt vigtigt, at du som læge er opmærksom på, at langvarig behandling med nitrofurantoin kan forårsage irreversibel lungefibrose.

Alle patienter i længerevarende behandling med nitrofurantoin skal screenes for dyspnø og tør hoste, og lungefunktionen bør monitoreres. Nitrofurantoin skal seponeres ved de første tegn på forandringer:

- Der skal foretages en lungefunktionsundersøgelse (spirometri) ved behandlingsstart og derefter 3-4 gange om året.
- Vær opmærksom på, at symptomer helt kan udeblive, indtil sygdommen er væsentligt fremskreden og forandringerne i lungerne er irreversible
- Ved ændringer i lungefunktionen (10% eller mere fald i forceret vital kapacitet (FVC)) eller ved kliniske tegn på nedsat lungefunktion, skal nitrofurantoin seponeres.

I perioden 2004-2013 indløste 229.635 personer mindst én recept på nitrofurantoin. I samme periode modtog vi 31 bivirkningsindberetninger, der omhandlede udvikling af lungefibrose.

Indikation for nitrofurantoin

Urinvejsinfektioner forårsaget af nitrofurantoinfølsomme bakterier.

¹En regional bivirkningsmanager hjælper læger med at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. I dag er det kun Region Hovedstaden og Region Sjælland, som har en bivirkningsmanager.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Antallet af brugere under 25 år, der får melatonin, stiger fortsat

En ny opgørelse over, hvor mange unge under 25 år der får lægemidler med melatonin, viser en fortsat stigning. Læs mere i den nye opgørelse fra Sundhedsstyrelsen: [Udviklingen i antal brugere under 25 år af melatonin i perioden 2007-2014](#).

Se også Sundhedsstyrelsens tidligere opgørelser over melatoninbrugere under 25 år. [Brugere under 25 år af lægemidler med melatonin](#).

[Udviklingen i antal brugere under 25 år af melatonin år i perioden 2007-2013](#).

Sundhedsstyrelsen har fokus på isotretinoin til behandling af acne

En anbefaling vedrørende brug af isotretinoin i publikationen 'Rationel Farmakoterapi' fra oktober 2014 kan medføre et ændret forbrugsmønster af lægemidler med isotretinoin, så flere personer vil blive behandlet med lægemidlet. Sundhedsstyrelsen har derfor øget fokus på forbrugsmønstret af isotretinoin og på indberetninger om formodede bivirkninger relateret til lægemidler, der indeholder isotretinoin.

Publikationen omhandler behandling af acne med fokus på antibiotika og resistens, og hvordan forbruget kan reduceres. Det understreges, at systemisk antibiotikabehandling bør være så kortvarig som muligt og kombineret med lokalbehandling. Forfatterne anbefaler desuden tidligere behandling med isotretinoin, eventuelt i lave doser, hvilket vil kunne spare megen langvarig antibiotikabehandling.

Særlig opmærksomhed på behandling med isotretinoin af kvinder i den fertile alder

Anbefalingen kan medføre et ændret forbrugsmønster, så flere personer vil blive behandlet med isotretinoin, herunder også kvinder i den fertile alder. Isotretinoin er teratogent og er derfor kontraindiceret til fertile kvinder medmindre alle forebyggende forholdsregler, som er beskrevet i præventionsprogrammet, er opfyldt.

Sundhedsstyrelsen vil derfor følge forbrugsmønstret for isotretinoin med særligt fokus på kvinder i den fertile alder.

Stigning i antallet af kvindelige brugere i den fertile alder

Brugen af isotretinoin blandt kvinder i alderen 15-39 år har været stigende de seneste par år. I 2013¹ var der 1083 kvinder i denne aldersgruppe, der fik udskrevet mindst en recept på lægemidlet. Det er en stigning på 10% i forhold til året før.

Bivirkningsindberetninger om isotretinoin og teratogen effekt

Sundhedsstyrelsen har modtaget en indberetning om teratogenicitet som formodet bivirkning ved isotretinoin hos en kvinde, der blev behandlet med isotretinoin i de første uger af graviditeten. Senere i graviditeten blev der påvist hjernemisdannelser hos fosteret.

Derudover har vi modtaget en indberetning om kromosomfejl som formodet bivirkning til behandling med isotretinoin. En mand blev, mens han var i behandling med isotretinoin, far til et barn med kromosomfejl. Der er dog ingen viden om, at børn til mandlige patienter, der tager isotretinoin, vil blive påvirket (se nedenfor).

¹Kilde: Medstat.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Som læge bør du være opmærksom på:

- Oralt administrerede retinoider har været forbundet med kongenitale anormaliteter.
- Når topikalt administreret isotretinoin bruges i henhold til anbefalet dosering, er der negligerbar systemisk absorption.
- Dog kan risikoen ikke udelukkes, da der er andre faktorer, der kan bidrage til en øget systemisk eksponering, som fx samtidig brug af andre produkter, hudbarrierens tilstand mv. Derfor anbefales topikal isotretinoin ikke under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender sikker prævention.
- Der er ikke noget, der tyder på, at fertiliteten eller børnene til mandlige patienter vil blive påvirket, hvis de tager isotretinoin. Mandlige patienter skal dog mindes om, at de ikke må dele deres medicin med andre, specielt ikke med kvinder.

Se også præventionsprogrammet i produktresumet for isotretinoin.

Indikationer for isotretinoin

Svær acne (som fx nodulær acne eller acne conglobata eller acne, som indebærer risiko for permanent ardannelse), som er resistent over for adækvat standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling.

Sundhedsstyrelsen har fokus på ADHD-medicin og kardiovaskulære forstyrrelser

Sundhedsstyrelsen har fokus på medicin til behandling af ADHD – herunder også methylphenidat. I løbet af de sidste fire år har vi modtaget tre indberetninger om dødsfald i forbindelse med behandling med metylphenidat. De tre indberetninger beskriver alle forudgående kardiovaskulære forstyrrelser. Derudover har vi modtaget en indberetning om en dreng, der i forbindelse med behandling med Concerta®, fik hjertestop med varige mén til følge. Han overlevede, men fik anlagt en pacemaker. Drengen har senere fået tildelt erstatning fra Patientforsikringen.

Sundhedsstyrelsen har derfor igen øget fokus på medicin mod ADHD og mulige bivirkninger – med særligt fokus på mulige kardiovaskulære bivirkninger.

Tidligere fokus på ADHD-medicin

Sundhedsstyrelsen har tidligere haft skærpet fokus på medicin mod ADHD. Se mere på Sundhedsstyrelsens hjemmeside og i Nyt Om Bivirkninger: www.sundhedsstyrelsen.dk



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Tramadol (Mandolgin® m.fl.) og kramper

Sundhedsstyrelsen modtog i januar måned en indberetning om en patient, som fik Mandolgin® for hofte smerter.

Patienten fik to krampeanfald (tonisk –kloniske kramper) efter at have indtaget lægemidlet - det første ca. 8 timer efter, og det sidste ca. 12 timer efter indtagelsen. Lægemidlet blev seponeret, og patienten fik ikke flere krampeanfald.

Patienten havde ti måneder tidligere fået lægemidlet i forbindelse med en hofteoperation, og havde ikke haft kramper, men otte år tidligere havde patienten haft et krampeanfald uden forbindelse til et lægemiddel. Patienten var ikke blevet udredt for epilepsi.

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 16 indberetninger, hvor patienterne fik kramper, spasmer eller epileptiske anfald som formodet bivirkning til tramadol.

Som læge bør du være opmærksom på:

- Der er indberettet kramper hos patienter, som er behandlet med tramadol inden for det anbefalede doseringsinterval. Risikoen kan forøges, hvis dosis af tramadol overskrider den anbefalede øvre grænse på 400 mg daglig.
- Tramadol kan tillige forøge risikoen for kramper hos patienter, som tager anden medicin, der sænker krampe-tærsklen (fx MAO-hæmmere, tricykliske antidepressiva og selektive serotoningenoptagelseshæmmere).
- Patienter med epilepsi eller med anden risiko for krampeanfald bør kun behandles med Mandolgin®, hvis der er tvingende omstændigheder.

Indikation for tramadol

Moderate til stærke smerter.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Vær opmærksom på patientens nyrefunktion før og under behandling med non-vitamin-K antagonisterne Pradaxa®, Eliquis og Xarelto®

Sundhedsstyrelsen modtog i januar 2015 en bivirkningsindberetning om en 85-årig patient med kendt nefropati. Patienten havde i flere år været i behandling med vitamin-K-antagonisten Marevan®, men i efteråret 2014 ændres behandlingen til Xarelto® og senere til Pradaxa® 110 mg to gange dagligt for indikationen atrieflimren. Patienten fik flere gange ordineret Pradaxa® blandt andet fra en Nefrologisk Afdeling i oktober 2014.

I slutningen af april 2014 blev patientens kreatinin clearance målt til 16 ml/min.

I januar 2015 blev patienten indlagt med respirationsbesvær. Der var tegn på organsvigt (leverpåvirkning, nedsat pumpefunktion og anuri). Patienten blødte fra indstikssteder, APTT var stærkt forhøjet og tromboelastografisk analyse viste, at der ikke var nogen koagulation, og på grund af blødningsrisikoen kunne der hverken lægges dialysekateter eller opereres. Patienten afgik ved døden i det første døgn efter indlæggelsen.

Pradaxa®, Xarelto® og Eliquis er kontraindiceret ved stærkt nedsat nyrefunktion

Som læge skal du være opmærksom på, at disse lægemidler er kontraindiceret ved stærkt nedsat nyrefunktion, og grænsen er forskellig for de tre non-vitamin-K antagonist (NOAK-præparater):

- Pradaxa® er kontraindiceret til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$.
- Xarelto® og Eliquis er kontraindiceret til patienter med $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$.

Nyrefunktionen skal altid måles før opstart med et af de tre NOAK-præparater.

Anbefalinger fra Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab anbefaler at alle patienter får kontrolleret nyrefunktionen hver 3. måned i det første år, og herefter efter individuel vurdering afhængig af blandt andet forløbet, nyrefunktion, co-morbiditet og anden mediciner. Nyrefunktionen skal vurderes ved en beregning/vurdering af kreatinin clearance.

Nyrefunktionen skal desuden vurderes i særlige kliniske situationer, hvor der er mistanke om et fald i nyrefunktionen. Hos ældre patienter kan der opstå kliniske situationer som f.eks. gastroenteritis med opkastning og/eller diaré medførende dehydrering, som igen kan føre til fald i nyrefunktionen og dermed forhøjet koncentration af antikoagulantia i blodet. I sådanne tilfælde skal nyrefunktionen monitoreres og dosis af det antikoagulerende præparat reduceres om nødvendigt for at undgå alvorlige blødninger.

Læs mere på Dansk Cardiologisk Selskabs hjemmeside: [Peroral antikoagulationsbehandling med vitamin-K-antagonister](#).

Øget fokus på sikkerheden i forbindelse med behandling med NOAK-præparaterne

Sundhedsstyrelsen har løbende haft skærpet fokus på sikkerheden i forbindelse med behandling med de tre NOAK-præparater. Denne seneste indberetning og nye data fra Trombosecenter Aalborg giver anledning til at gøre læger opmærksomme på, at kontrol af nyrefunktionen i forbindelse med behandling af disse lægemidler er yderst vigtig.

Nye data fra Trombosecenter Aalborg om behandling med NOAK-præparater og patienter med nyresygdom

Helt nye data fra Trombosecenter Aalborg viser, at der er en klar tendens til, at læger skelner til nyrefunktionen, når der vælges mellem Xarelto® og Pradaxa® til patienter med atrieflimren, og som første gang sættes i AK-behandling. Andelen af patienter med en nyresygdom (diagnosticeret før behandlingsopstart), som starter op på Xarelto®, er større end for Pradaxa®. I perioden februar 2012 til august 2014 var der 1,1 % (60 patienter) registreret med en nyresygdom, der startede behandling med Pradaxa® 150 mg og 2,5 % (88 patienter), der startede behandling med Pradaxa® 110 mg, mens der var 1,5 % (25 patienter) ved 20 mg og 10,1 % (78 personer) ved 15 mg, der startede behandling med Xarelto®¹.

¹Kilde. Landspatientregistret.

Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Det er dog endnu ikke muligt at få oplyst patienternes kreatinin clearance i de nationale sundhedsregistre, og dermed vides det ikke, i hvor stor udstrækning nyrefunktionen er nedsat ved registreret nyresygdom i Landspatientregisteret. Det er dog potentielt bekymrende, at 10,1 % af brugerne af Xarelto® 15 mg er registeret med en nyresygdom sammenlignet med 6,5 %, der er opstartet behandling med warfarin, set i lyset af, at warfarin kan anvendes til patienter uanset nyrefunktion.

Læs mere på Dansk Cardiologisk Selskabs hjemmeside: [AK-behandling](#).

Tidligere udsendte meddelelser om NOAK-præparaterne

Sundhedsstyrelsen og Patientombuddet har siden markedsføring af NOAK-præparaterne løbende udsendt meddelelser med beskrivelser af indberettede cases, hvor der har været hændelser med blødningskomplikationer til følge, fordi forholdsreglerne i produktresumeerne ikke har været fulgt.

Læs de andre meddelelser:

[Patienter med mekaniske hjerteklapper må ikke behandles med de nye orale antikoagulantia](#)

[Sundhedsstyrelsen advarer om blodfortyndende medicin](#)

[Patientombuddets OBS-meddelelser](#)



Kort nyt

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:

- **Glukokortikoid præparaterne Solu-Medrol (methylprednisolonnatriumsuccinat) og Solu-Cortef (hydrocortisonnatriumsuccinat):** Solu-Medrol og Solu-Cortef bør anvendes straks efter rekonstitution

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