



NYT OM BIVIRKNINGER

Indhold



Nyt fra EU

SGLT2 (Sodium glucose co-transporter 2) -inhibitorer og udvikling af livstruende atypisk ketoacidose hos patienter med type 2-diabetes	2
Nye anbefalinger til monitorering for at minimere risikoen for PML ved behandling med natalizumab (Tysabri)	3
EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler	4



Nyt fra Lægemiddelstyrelsen

Særligt fokus på indberettede bivirkninger ved biologiske og biosimilære lægemidler	5
Udviklingen i antal unge brugere under 25 år af lægemidler med melatonin i perioden 2007-2015	12
Vær opmærksom på interaktion mellem miconazol og warfarin – nye alvorlige indrapporteringer	14



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger	15
--	----



SGLT2 (Sodium glucose co-transporter 2) -inhibitorer og udvikling af livstruende atypisk ketoacidose hos patienter med type 2-diabetes

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har nu færdiggjort gennemgangen og evalueringen af SGLT2-inhibitorer og opfordrer sundhedsprofessionelle til at være ekstra opmærksomme på risikoen for udvikling af diabetisk ketoacidose hos patienter i behandling med et af disse lægemidler.

Diabetisk ketoacidose – en alvorlig og livstruende tilstand

Diabetisk ketoacidose er en alvorlig og ofte livstruende tilstand, som typisk udvikles hos patienter med type 1-diabetes, som samtidig har høje koncentrationer af glukose i blodet (>13.9 mmol/l eller 250 mg/dl).

Diabetisk ketoacidose er nu også set hos type 2-diabetespatienter. Karakteristisk for disse patienter er, at de alle er i behandling med SGLT2-inhibitorer, og at blodsukkeret typisk ikke er ret højt.

Fordi blodsukkeret ikke er højt, når type 2-diabetespatienter i behandling med SGLT-2 inhibitorer udvikler diabetisk ketoacidose, kan det potentielt forsinke diagnosen og dermed behandlingen.

På nuværende tidspunkt er der tre SGLT2-inhibitorer markedsført i EU (canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin), og disse findes alene eller i kombination med metformin med følgende produktnavne: Ebymect, Edistride, Forxiga, Invokana, Jardiance, Synjardy, Vokanamet og Xigduo.

EMA's anbefalinger til sundhedsprofessionelle:

- Patienter i behandling med SGLT2-inhibitorer skal informeres om symptomerne på diabetisk ketoacidose. Symptomerne kan være hurtigt vægttab, kvalme og opkastning, mavesmerter, stor tørst, vejrtrækningsproblemer, forvirring, usædvanlig træthed, sødlig ånde, sød eller metallisk smag i munden eller urin og sved, der lugter anderledes end normalt.
- Patienterne skal kontakte deres læge, hvis de har nogle af ovenstående symptomer.
- Hvis der er mistanke om diabetisk ketoacidose skal behandling med SGLT2-inhibitorer stoppes øjeblikkeligt.



- Sundhedsprofessionelle skal være ekstra opmærksomme ved behandling af patienter med risikofaktorer for udvikling af ketoacidose, såsom: a) lille reserve af insulin-producerende celler, b) forhold, der fører til dehydrering og/eller lavt madindtag, c) pludselig reduktion i insulin eller d) øget behov for insulin pga. sygdom, operation eller alkohol misbrug.
- Behandling med SGLT-2 inhibitorer bør midlertidigt stoppes hos patienter, der er indlagt på hospital pga. operationer eller alvorlige livstruende sygdomme.

Læs EMA's pressemeddelelse: [SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis.](#)

Indikation

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2)-inhibitorer anvendes sammen med kost og motion til behandling af patienter med type 2-diabetes, enten alene eller i kombination med anden diabetesmedicin.

Nye anbefalinger til monitorering for at minimere risikoen for PML ved behandling med natalizumab (Tysabri)

EU's bivirkningskomité har afsluttet en vurdering af risikoen for udviklingen af den sjældne hjerneinfektion progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) ved anvendelsen af natalizumab til behandling af multipel sklerose og har på denne baggrund besluttet at opdatere anbefalingerne for anvendelsen.

Nye studier tyder på, at tidlig diagnosticering og behandling af PML, mens sygdommen stadig er asymptomatisk, er af afgørende betydning for begrænsning af hjerneskaden og efterfølgende mén af sygdommen. Asymptomatiske tilfælde af PML kan identificeres ved MRI-scanning.

Risikofaktorer for PML er:

- Tilstedeværelse af JCV-antistof.
- Behandling med natalizumab i over 2 år.
- Brug af immunsuppressive lægemidler inden behandling med natalizumab.

Patienter med alle nævnte risikofaktorer er i høj risiko for PML.

Hos patienter, der ikke tidligere har været i behandling med immunsuppressive lægemidler før opstart på natalizumab, er der en sammenhæng mellem JCV-antistof niveauet (index) og risikoen for PML. Risikoen for PML er således lav og mindre end hidtil antaget ved antistof index-værdier på 0,9 eller mindre, mens den øges markant hos patienter med index-



værdier over 1,5, især hvis de samtidig har været i behandling med natalizumab i over 2 år. Disse patienter anses derfor også for at være i høj risiko for PML.

Råd til læger

- Ved mistanke om PML, skal yderligere administration af natalizumab suspenderes, indtil PML er blevet udelukket.
- Bivirkningskomiteens anbefaling er, at man bør overveje hyppigere MRI-scanninger (fx hver 3-6 md.) af patienter i høj risiko for PML.
- Hos patienter med høj risiko for PML bør behandling med natalizumab kun fortsættes, hvis fordelene ved behandling overstiger risiciene.
- For patienter med lavt antistof index, der ikke tidligere har været i immunsuppressiv behandling, anbefales antistoftest hver 6 måned, når behandlingsvarigheden for natalizumab overskrider 2 år.
- For patienter, der tidligere er testet negative for JCV-antistof, anbefales ny antistof test hver 6. måned.

Læs EMA's anbefalinger: [Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tysabri.](#)

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. Det væsentligste signal, der blev drøftet ved mødet i PRAC i januar 2016, drejer sig om:

- **Oxybutynin (Kentera)** – psykiske forstyrrelser

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



Særligt fokus på indberettede bivirkninger ved biologiske og biosimilære lægemidler

I efteråret 2015 blev *handlingsplanen for bedre overvågning af biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler og vacciner* implementeret.

I henhold til planen er bivirkninger ved biologiske og biosimilære lægemidler udtaget som et særligt fokusområde, specielt med fokus på formodede bivirkninger ved skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler.

Et biologisk lægemiddel adskiller sig fra andre typer lægemidler ved at være fremstillet af et biologisk materiale (fra mennesker, dyr eller planter) eller ved hjælp af gen-teknologiske metoder. Et biosimilært lægemiddel er en ny version af et allerede eksisterende biologisk lægemiddel (referencelægemidlet), som skal have været godkendt (i EU) i mindst 10 år.

Handlingsplanens gennemførelse varetages af Lægemiddelstyrelsen i samarbejde med en arbejdsgruppe bestående af repræsentanter fra patientforeninger, lægemiddelindustriforeninger, regioner m.fl. Handlingsplanen løber frem til slutningen af 2016.

Øget overvågning af biologiske og biosimilære lægemidler

Den 1. januar 2016 trådte en ny bekendtgørelse (nr. 1823 af 15. december 2015) om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. i kraft. Bekendtgørelsen ophæver den gamle bekendtgørelse nr. 381 af 9. april 2014 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. Den nye bekendtgørelse indeholder en ny regel om, at en bivirkningsindberetning fra en læge, tandlæge eller jordemoder så vidt muligt skal indeholde oplysninger om lægemidlets navn og batchnummer, når indberetningen vedrører et biologisk lægemiddel, der fremgår af en liste, som er udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen.

Det drejer sig om biologiske lægemidler, hvor der findes et biosimilært lægemiddel på substansen – i dette tilfælde vil både det biologiske og biosimilære lægemiddel fremgå af listen. Biologiske lægemidler, der udelukkende har en cancerindikation, forekommer ikke på listen – se listen i tabel 1.

Lægemiddelstyrelsen opdaterer listen løbende og kan findes på www.lmst.dk.

Handelsnavn	Aktivt indholdsstof	Markedsføringsdato
Eprex®	Erythropoietin	01-01-1991
Retacrit	Erythropoietin	11-01-2010
Bemfola	Follitropin alfa	09-06-2014
Gonal-F®	Follitropin alfa	12-04-2004
Genotropin®	Somatropin	26-03-1990
Omnitrope®	Somatropin	05-11-2007
Neupogen®	Filgrastim	22-04-1991
Nivestim	Filgrastim	05-09-2011
Zarzio	Filgrastim	11-07-2011



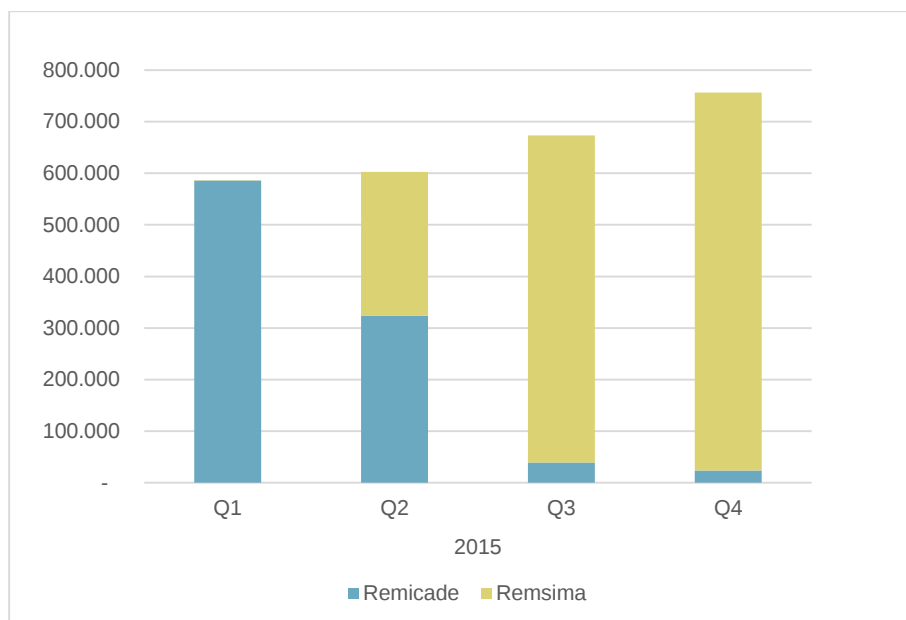
Remicade	Infliximab	22-09-1999
Inflectra	Infliximab	16-02-2015
Remsima	Infliximab	02-03-2015

Tabel 1: Handelsnavn, aktivt indholdsstof og markedsføringsdato for godkendte biosimilære lægemidler og referencelægemidler

Forbrug af lægemidler med infliximab

Blandt de biologiske lægemidler nævnt i tabel 1, var der i 2015 mest fokus på lægemidler, der indeholder infliximab, hvor der i Danmark blev markedsført et biosimilært lægemiddel; Remsima. Vi har derfor i denne gennemgang valgt at kigge nærmere på forbrug og bivirkninger ved infliximab.

Data fra Lægemiddelstatistikregisteret, leveret af Sundhedsdatastyrelsen, viser, at forbruget i DDD¹ af infliximab har været stigende i 2015, og at det fra 3. kvartal langt overvejende er Remsima, der er blevet anvendt.



Figur 1: Forbrug i DDD af lægemidler med infliximab fordelt på Remicade og Remsima på kvartaler i 2015.

Remsima er et biosimilært lægemiddel til det biologiske lægemiddel Remicade. Remsima blev markedsført i Danmark i marts 2015. Forbrugsdata viser således, at regionerne har fuldt RADS' anbefaling om at skifte fra Remicade til Remsima. På grund af den reducerede pris er infliximab (Remsima) blevet førstevalg i RADS' vejledninger² for biologisk behandling inden for reumatologi og gastroenterologi.

¹ 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.

² <http://www.regioner.dk/medicinsite/rads/behandlingsvejledninger>



Indberettede bivirkninger om biologiske og biosimilære lægemidler i 2015

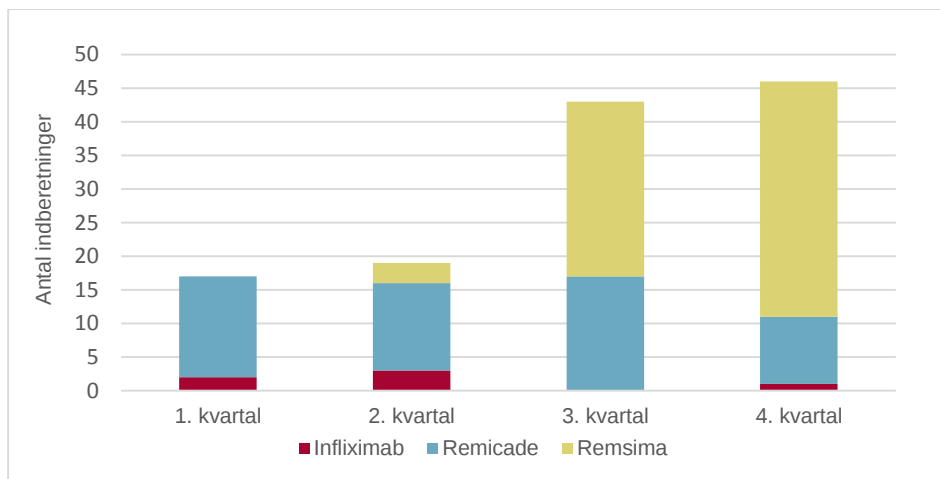
I 2015 modtog vi i alt 132 indberetninger om formodede bivirkninger ved de lægemidler, der er nævnt i tabel 1.

Indberetningerne fordelte sig på lægemidlerne således:

Handelsnavn	Aktivt indholdsstof	Antal indberetninger
Omnitrope®	Somatropin	2
Neupogen®	Filgrastim	2
Gonal-F®	Follitropin alfa	3
Ikke angivet	Infliximab	6
Remicade	Infliximab	55
Remsima	Infliximab	64
Total		132

Tabel 2. Fordeling af indberetningerne på handelsnavne.

Indberetninger i 2015 om formodede bivirkninger ved infliximab er vist i figur 2.



Figur 2 Indberetninger om lægemidler med infliximab fordelt på handelsnavn og kvartaler.

Antallet af indberetninger var stigende i løbet af året – og særligt indberetninger vedrørende Remsima. Sammenligner man med forbruget, er der sammenhæng mellem det stigende antal indberetninger og et stigende forbrug.

En anden forklaring på det øgede antal bivirkningsindberetninger om Remsima er sandsynligvis, at det er et nyt lægemiddel, og der derfor generelt er øget fokus på bivirkninger og effekt.



Indberetninger om Omnitrope®, Neupogen og Gonal F®

- Vi modtog to indberetninger relateret til præparatet Omnitrope®. Den ene omhandler et barn, som udviklede en række modernærker, og en anden omhandler et barn, der oplevede smerte og snurrende fornemmelse ved injektionsstedet.
- To andre indberetninger omhandlede velkendte bivirkninger som feber og allergisk reaktion ved præparatet Neupogen.
- Vi modtog tre indberetninger om Gonal F®. I to af indberetningerne er beskrevet kendte bivirkninger som hovedpine og ødem. Den tredje indberetning omhandler en voksen, som pludselig døde af myokarditis. Patienten var i fertilitetsbehandling med en række forskellige lægemidler. Der er i litteraturen ikke fundet dokumentation for en sammenhæng mellem myokarditis og Gonal F®.

Indberetninger om infliximab, hvor der ikke er angivet handelsnavn

Vi modtog seks indberetninger om infliximab, hvor handelsnavn ikke var angivet. Alle disse indberetninger er såkaldte litteratursager, som er indberettet af firmaerne, der markedsfører lægemidlerne med infliximab. Firmaerne er forpligtede til at overvåge litteraturen og har lokaliseret artikler, der omhandler formodede bivirkninger som følge af behandling med infliximab.

Der var blandt andet indberettet et dødsfald som følge af encephalitis efter Varicella Zoster virus (VZV) reaktivering. Infektion – herunder reaktivering af VZV – er en kendt bivirkning ved TNF-alfa-hæmmere. Der er i denne gruppe også indberettet udvikling af malign lidelse som formodede bivirkninger. En risiko for udvikling af malign lidelse hos patienter behandlet med TNF-blokkere kan ikke udelukkes³.

Indberetninger vedrørende Remicade

Vi modtog 55 indberetninger vedrørende Remicade, og 19 (35%) blev klassificeret som alvorlige⁴.

Blandt de alvorlige er beskrevet forskellige infektioner og udvikling af maligne sygdomme. Dette er bivirkninger, der er beskrevet i produktresumet.

Blandt de 36 ikke-alvorlige indberetninger er beskrevet kendte bivirkninger, som infusionsrelaterede symptomer, reaktioner på huden, symptomer fra nervesystemet som svimmelhed og hukommelsesbesvær, almene reaktioner som feber og ubehag og infektioner.

³ Produktresumé for lægemidler indeholdende infliximab:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_se-arch.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&source=homeMedSearch&keyword=infliximab&category=human&isNewQuery=true

⁴ En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.



Indberetninger om Remsima

Vi modtog 64 indberetninger om Remsima, hvoraf 36 blev klassificeret som alvorlige (56%). De hyppigste bivirkninger beskrevet i de alvorlige indberetninger er allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner og hypersensitivitet) og reaktioner på huden som fx urticaria og angioødem. Der er i denne gruppe også indberettet infektioner som fx pneumoni som formodet bivirkning.

En gennemgang af de allergiske reaktioner viser, at der var indberetninger om behandlingskrævende akutte infusionsreaktioner efter opstart af biologisk behandling med infliximab – både blandt patienter, der ikke tidligere var blevet behandlet med infliximab og blandt dem, der havde været i behandling med Remicade tidligere.

Forekomsten af allergiske reaktioner skal ses i forhold til det relativt store antal patienter, der i løbet af 2015 er kommet i behandling med infliximab. Når nye lægemidler, som Remsima, bliver markedsført, vil der også være øget opmærksomhed på forekomst af bivirkninger og bivirkningsindberetninger.

Anafylaktiske reaktioner er en kendt bivirkning til behandling med biologiske lægemidler, der kan opstå når som helst i et behandlingsforløb, men dog hyppigst i starten af behandlingen. Det kan desuden ikke afvises, at en patient, der ikke har oplevet allergiske reaktioner ved behandling med Remicade, vil opleve det med Remsima grundet små forskelle i fremstillingsprocessen. Det vil dog være usædvanligt.

I de 28 ikke-alvorlige indberetninger var beskrevet almene symptomer som feber, træthed, udslæt og gener fra mave-tarm-kanalen, fx kvalme.

Indberetninger i forbindelse med skift fra Remicade til Remsima

Som omtalt ovenfor er der i handlingsplanen særskilt fokus på bivirkninger ved skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler.

I 2015 registrerede vi i 11 tilfælde, at der er opstået bivirkninger i forbindelse med skift fra Remicade til Remsima. Det drejer sig om følgende:

- En patient i tidligere behandling med Remicade, fik en allergisk reaktion ved overgang til behandling med Remsima.
- En patient oplevede opblussen af grundsygdom (rheumatoid arthritis) et par uger efter skift til Remsima.
- En patient oplevede opblussen af sygdom (hævede og ømme led) umiddelbart efter skift til Remsima.
- En patient oplevede forværring af symptomer på Crohns sygdom (umiddelbart efter skift til Remsima). Behandlingen blev fortsat og bivirkningerne aftog lidt.
- En patient udviklede erythema nodosum (knuderosen) to-tre dage efter skift til Remsima. Knuderosen er ikke beskrevet i produktresuméet for lægemidler indeholdende infliximab, men vi har tidligere modtaget indberetning om knuderosen efter behandling med Remicade.



- En kvinde udviklede forskellige symptomer som muskel- og senesmerter i armene, bradykardi og sår i vagina kort tid efter skift til Remsima.
- En patient fik bihulebetændelse, sår og udslæt en uge efter skift til Remsima.
- En patient fik udslæt umiddelbart efter skift til Remsima.
- En patient blev indlagt til udredning for hududslæt og synsforstyrrelser efter skift til Remsima.
- En patient fik hovedpine, hævede hænder og fødder samt ledsmerter i arme og ben i cirka tre dage efter behandlingsskift til Remsima. Patienten oplevede det samme efter anden infusion. Patienten havde ikke haft bivirkninger ved Remicade behandlingen.
- En patient med Crohns sygdom fik tiltagende mavesmerter 1-1½ måned efter skiftet fra Remicade til Remsima.

Konklusion på de samlede indberetninger

Der er beskrevet forskellige problematikker ovenfor som blandt andet opblussen af den aktuelle sygdom umiddelbart efter skift fra et biologisk til et biosimilært lægemiddel og formodede bivirkninger som allergiske reaktioner og infektioner.

Immunogenicitet er forventet for alle biologiske lægemidler. Hos nogle patienter opfatter immunforsvaret lægemidlet som "fremmed", hvorfor der dannes antistoffer. Disse antistoffer kan medføre manglende effekt eller bivirkninger, fx infusionsreaktioner. Det er derfor helt normalt og forventet, at dette også vil forekomme med et biosimilært lægemiddel. Ved godkendelsen foreligger der kliniske data, hvor immunogenicitet af det biosimilære og det originale lægemiddel er direkte sammenlignet. En højere immunogenicitet af et biosimilært lægemiddel accepteres ikke.

Ved behandling med biosimilære lægemidler kan man forvente de samme bivirkninger, som man allerede kender fra referencelægemidlet, og der henvises til de aktuelle produkt-resumeer.

Batchnummer bliver ikke oplyst i indberetningerne i tilstrækkelig grad

Som nævnt tidligere indeholder den nye bekendtgørelse en ny regel om, at en bivirkningsindberetning fra en læge, tandlæge eller jordemoder så vidt muligt skal indeholde oplysninger om lægemidlets navn og batchnummer, når indberetningen vedrører et biologisk lægemiddel, der fremgår af listen, som er udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen.

I denne opgørelse er batchnummeret angivet i 1 af 3 indberetninger om Gonal-F®, ingen af de to indberetninger om Neupogen®, begge indberetninger om Omnitrope®, 51 af de 64 indberetninger om Remsima, men kun i én af de 55 indberetninger om Remicade.

Utsigtede hændelser med lægemidler med infliximab

Udtræk fra Styrelsen for Patientsikkerheds database med utsigtede hændelser viste, at der i løbet af 2015 blev modtaget rapporter om utsigtede hændelser, hvor præparaterne Remicade og Remsima var involveret.



Der var blandt andet rapporter om patienter, der blev behandlet med Remicade få dage efter at være blevet vaccineret. Dette medførte i et tilfælde influenzalignende symptomer, som varede en uges tid.

I produktresumeeet for Remicade er det angivet, at anvendelse af levende vacciner kan medføre kliniske infektioner, herunder disseminerede infektioner. Samtidig administration af levende vacciner og Remicade frarådes derfor.

Der var tre rapporter om hændelser, hvor patienters og personalets usikkerhed i forbindelse med skift mellem Remicade og Remsima blev beskrevet. I to tilfælde var patienten ikke blevet informeret om, at Remicade var blevet udskiftet med Remsima. Patienterne følte sig utrygge, da de efterfølgende opdagede skiftet. I den tredje hændelse er beskrevet, at sygeplejersken, som administrerede infliximab, først efter infusionen opdagede, at det var Remsima og ikke Remicade, hun havde givet.

Rapporterne peger på, at såvel patienter som personale mangler information omkring biosimilære lægemidler.

Konklusion

Langt de fleste formodede bivirkninger, der er indberettet i relation til brug af de beskrevne biologiske og biosimilære lægemidler, er kendte bivirkninger beskrevet i produktresumeeerne. Ud fra bivirkningsindberetningerne modtaget i 2015 er der intet, der tyder på, at der er forskel i bivirkningsprofilen mellem de biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler.

For at imødekomme ønsket om mere information har Lægemiddelstyrelsen i efteråret 2015 udarbejdet en liste med ofte stillede spørgsmål i forbindelse med behandling med biosimilære lægemidler⁵.

Desuden vil vi i løbet af foråret 2016 lancere informationsmateriale målrettet hhv. sundhedsprofessionelle og patienter. Sidstnævnte udarbejdes i samarbejde med de relevante patientforeninger.

Lægemiddelstyrelsen vil fortsat monitorere indberetninger om bivirkninger ved biologiske og biosimilære lægemidler og vil kvartalsvist gennemgå indberetningerne i Nyt Om Bivirkninger.

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.

⁵ <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/biologiske-og-biosimilaere-laegemidler/ofte-stillede-spoergsmaal>



Udviklingen i antal unge brugere under 25 år af lægemidler med melatonin i perioden 2007-2015

I december 2013 offentliggjorde Lægemiddelstyrelsen (tidl. Sundhedsstyrelsen) en rapport med en analyse af antal brugere af lægemidler med melatonin (magistrel melatonin og Circadin®) fra 2007 til 2012 blandt unge under 25 år.

I Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser⁶ er beskrevet, at melatonin bl.a. kan anvendes til behandling af søvnforstyrrelser, der optræder komorbid til børne- ungdomspsykiatriske lidelser. I ovennævnte rapport fra 2013 blev det konkluderet, at langt de fleste brugere under 25 år af lægemidler med melatonin havde en diagnose, der er omfattet af denne vejledning.

Lægemiddelstyrelsen har løbende fulgt op på denne analyse vedrørende antallet af brugere.

Stigning i antallet af brugere under 25 år fra 2007-2015

Tabel 1 viser antallet af brugere under 25 år, der har indløst mindst en recept på magistrel melatonin eller Circadin® i perioden 2007-2015.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Magistrel melatonin	-	-	-	-	3.818	5.221	6.089	6.943	8.501
Circadin®	80	898	1.643	2.323	2.899	3.354	3.471	4.017	4.809
Melatonin brugere i alt ⁷	80	898	1.643	2.323	6.391	8.078	9.031	10.279	12.381

Tabel 1. Antal brugere i alderen 0-24 år af magistrel melatonin og Circadin® i perioden 2007-2015. (Lægemiddelstatistik, Sundhedsdatastyrelsen)

Antallet af brugere under 25 år af magistrel melatonin er steget med 1.558 fra 2014 til 2015; stigningen på 22% er større end året før, hvor det var 14%. Også antallet af brugere af Circadin® er steget i samme periode med 20%.

Antallet af melatoninbrugere under 25 år er fra 2014 til 2015 steget med 2.102. Stigningen er størst blandt unge i aldersgrupperne 15-19 år og 20-24 år. (Data er ikke vist).

Indberettede formodede bivirkninger i 2015 vedrørende lægemidler med melatonin

I 2015 modtog Lægemiddelstyrelsen ni indberetninger om formodede bivirkninger til melatonin. Én indberetning beskriver formodede bivirkninger hos et barn, som efter start af behandling med melatonin, viste øget irritabilitet, vredsladenhed og hidsighed både i skolen og i hjemmet. Behandlingen blev efter få uger seponeret, og symptomerne forsvandt.

⁶ Vejledning nr. 9194 af 11. april 2013

⁷ Totalen er ikke lig summen af brugere af magistral melatonin og Circadin®, da nogle børn/unge har fået udskrevet både magistrel melatonin og Circadin®.



I produktresumeeet for Circadin® er aggression og agitation nævnt som kendte bivirkninger.

Som læge skal du være opmærksom på:

- At ordination af melatonin til børn og unge er forbeholdt speciallæger i børne- og ungdomspsykiatri, neurologi eller pædiatri⁹.
- At der for magistrelle lægemidler gælder en skærpet indberetningspligt, hvor læger er forpligtede til at indberette alle formodede bivirkninger hos personer, de har i behandling eller har haft i behandling. Det gælder dog ikke formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl¹⁰.

Konklusion

Antallet af brugere under 25 år af medicin med melatonin er fortsat stigende, mens antallet af bivirkningsindberetninger, vi modtager, er lavt.

Bivirkninger kan indberettes elektronisk til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk.

Lægemiddelstyrelsen vil gentage analysen fra 2013 med data fra 2015 for at se, om størstedelen af brugerne under 25 år stadig har en diagnose, som er omfattet af Sundhedsstyrelsens vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiatriske lidelser.

Vi vil i et senere nummer af Nyt Om Bivirkninger gennemgå den litteratur, der er om sikkerheden ved brug af melatonin til børn og unge.

Læs tidligere analyse fra 2013: [Brugere under 25 år af lægemidler med melatonin](#).

Indikation for melatonin

Circadin® er godkendt til indikationen monoterapi ved korttidsbehandling af primær søvnløshed kendetegnet ved dårlig søvnkvalitet hos patienter i alderen 55 år eller derover.

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.

⁸ www.produktresume.dk

⁹ Vejledning nr. 9194 af 11. april 2013

¹⁰ Bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015



Vær opmærksom på interaktion mellem miconazol og warfarin – nye alvorlige indrapporteringer

Efter flere indberetninger om forhøjet INR – herunder et tilfælde af livstruende blødninger efter samtidig brug af det blodfortyndende lægemiddel warfarin og svampemidlet miconazol - gjorde vi i Nyt Om Bivirkninger oktober 2015 opmærksom på denne kendte interaktion.

Nye alvorlige tilfælde

I januar måned i år modtog Styrelsen for Patientsikkerhed to nye rapporter om patienter, der blev indlagt med bivirkninger forårsaget af interaktionen mellem warfarin og miconazol. Også i Lægemiddelstyrelsen har vi siden oktober 2015 modtaget to nye indberetninger, som omhandler bivirkninger som følge af interaktion mellem disse to lægemidler.

Kendt interaktion

Det er kendt, at warfarin interagerer med mange typer lægemidler. Interaktionen med de tre antimykotika fluconazol, voriconazol og miconazol skyldes, at de hæmmer enzymet CYP2C9, der er det klinisk mest betydningsfulde enzym i metabolismen af warfarin. Herved øges plasmakoncentrationen af warfarin.

Interaktionen mellem miconazol og warfarin er beskrevet i det godkendte produktresumé for Brentan mundhulegel. Desuden er den nævnt i indlægssedlen og på Pro.medicin.dk.

Det er måske overraskende, at der er tale om en så kraftig og hurtigt indsættende interaktion mellem warfarin og et svampemiddel, der appliceres topikalt. Men Brentan mundhulegel optages systemisk, og plasmahalveringstiden er 20-25 timer, så interaktioner kan forventes. Modsat gælder det for Brentan creme 2%, som miconazolnitrat administreret på huden, ikke giver målelige koncentrationer i blodet (biotilgængelighed <1%).

Råd til læger og tandlæger

Hvis Brentan mundhulegel bruges samtidig med warfarin, skal den antikoagulerende effekt overvåges nøje og titreres. Alternativt kan der vælges et andet svampemiddel, som ikke interagerer med warfarin, og som har aktivitet mod de relevante mikroorganismer.

Læs også [Nyt Om Bivirkninger oktober 2015](#).



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:

- **TachoSil (humant fibrinogen/humant thrombin)** – nye anbefalinger for at mindske risikoen for tarmobstruktion. Udsendt 27. januar 2016.

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

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