

Indhold



Nyt fra EU

EU's bivirkningskomité anbefaler at skærpe restriktionerne for brug af epilepsimedicinen valproat (Deprakine m.fl.) til kvinder og piger

side 2

Monitorering af leverfunktionen i forbindelse med behandling med agomelatin (Valdoxan)

side 3

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

side 4



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Ethambutol og påvirkning af synet

side 5

Sikkerheden ved botulinumtoksin (Botox® m.fl.) og fillers til kosmetisk behandling

side 6



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger (DHPC'er)

side 9

Domperidon og nye doseringsanbefalinger – præcisering af DHPC'et

side 9



Nyt fra EU

EU's bivirkningskomité anbefaler at skærpe restriktionerne for brug af epilepsimedicinen valproat (Deprakine m.fl.) til kvinder og piger

Den Europæiske bivirkningskomité (PRAC) anbefaler at skærpe restriktionerne for brug af epilepsimidlet valproat på grund af risikoen for fosterskader og forsinket udvikling hos børn, hvor moderen har været i behandling med valproat under graviditeten.

I Danmark er valproat godkendt til behandling af epilepsi og til behandling af bipolar lidelse. Ifølge de nye anbefalinger bør valproat ikke bruges til disse indikationer til piger eller kvinder, der er eller kan blive gravide, med mindre anden behandling ingen effekt har eller ikke kan tåles. Hvis valproat anses som den eneste behandlingsmulighed, bør kvinden oplyses om de mulige risici og vigtigheden af at anvende prævention. Behandlingen skal opstartes og følges af en specialist.

Kvinder i behandling med valproat

I 2013 var der knap 5000 kvinder i alderen 15-64 år, der var i behandling med valproat¹.

Baggrunden for de nye anbefalinger

Anbefalingerne fra PRAC sker på baggrund af en gennemgang af de tilgængelige bivirkningsdata om valproatbehandling under graviditet. Komiteen rådførte sig også med patienter og familier, der har erfaring med valproatbehandling samt en gruppe eksperter inden for området.

Nyere studier har vist, at 30-40 % af før-skolebørn, hvor moderen har været behandlet med valproat under graviditeten, viser tegn på udviklingsproblemer, som fx forsinkelse i at lære at gå og tale, hukommelsesproblemer, talevanskeligheder og lavere intellektuel formåen.

De tilgængelige data viser også, at børn, hvor moderen har været behandlet med valproat under graviditeten, har øget risiko for at udvikle autisme spektrumforstyrrelser (omkring 3 gange højere end i den generelle befolkning) og infantil autisme (5 gange højere end i den generelle befolkning). Der er også begrænsede data, der tyder på, at disse børn måske i højere grad udvikler symptomer på ADHD.

Børn, hvor moderen har været behandlet med valproat under graviditeten, har desuden omkring 11% risiko for misdannelser ved fødslen (som fx neuralrørsdefekt og ganespalte) sammenlignet med 2-3% risiko hos børn i baggrundsbefolkningen.

Uddannelsesmateriale og information

PRAC har anbefalet, at der bliver udarbejdet uddannelsesmateriale til sundhedsprofessionelle og til kvinder, der får udskrevet valproat for at informere om disse risici. Produktinformationen for medicinen vil også blive opdateret.

Produktinformationen for medicin med valproat, der findes i Danmark, indeholder allerede information om risici vedrørende brug under graviditet, men de bliver nu yderligere opdateret med de nyeste anbefalinger.

¹Antal brugere i primærsektoren er trukket fra Medstat.



Nyt fra EU

Monitorering af leverfunktionen i forbindelse med behandling med agomelatin (Valdoxan)

De Europæiske lægemiddelmyndigheder har afsluttet en evaluering af fordele og risici ved agomelatin (Valdoxan) til behandling af depression. Konklusionen er, at fordelene stadig overstiger risiciene, men der er behov for minimering af risikoen for leverskader. Studier har vist, at leverfunktionen ikke monitoreres, som anbefalet. Derfor bliver anbefalingerne for monitorering af leverfunktionen yderligere indskærpet.

Som læge skal du være opmærksom på følgende:

- Test af leverfunktionen bør udføres hos alle patienter før behandling, og behandlingen må ikke påbegyndes, hvis transaminaserne overskrider 3 x den øvre normalgrænse.
- Test af leverfunktionen bør udføres ca. tre, seks, 12 og 24 uger efter påbegyndt behandling og derefter, når det er klinisk indiceret.
- Behandlingen skal seponeres øjeblikkeligt, hvis transaminaserne overstiger 3 x den øvre normalgrænse, eller der er symptomer eller tegn på mulig leverskade (som fx mørk urin, lys afføring, gulsot, smerter i højre øverste kvadrant af abdomen, længerevarende uforklarlig træthed).
- Patienterne skal informeres om symptomer på leverskade og vigtigheden af leverfunktionstest, og om at de skal stoppe behandlingen med agomelatin øjeblikkeligt og søge læge, hvis disse symptomer opstår.

Valdoxan (Agomelatin) blev godkendt i 2009 til behandling af moderat til svær depression hos voksne. Agomelatin har en anden virkningsmekanisme og sikkerhedsprofil end de andre antidepressiva på markedet. Agomelatin er kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion (dvs. levercirrose eller aktiv leversygdom) eller med transaminaser, der overskrider 3 x den øvre normalgrænse. Der er ikke dokumenteret effekt hos patienter ≥ 75 år, hvorfor agomelatin ikke bør anvendes til patienter i denne aldersgruppe.

Læs EMA's pressemeddelelse:

[*EMA confirms positive benefit-risk for antidepressant Valdoxan/Thymanax \(agomelatine\)*](#)



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 september 2014, drejer sig om:

- Androgen deprivationsbehandling – forlængelse af QT-intervallet ved langtidsbehandling.
- Klorhexidin kutan opløsning – kemisk skade, herunder forbrændinger ved brug til hudinfektion hos præmature spædbørn.
- Imatinib – nedsat estimeret glomerulær filtrationsrate.
- Leuprorelin – medicineringsfejl på grund af forkert klargøringsteknik.

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals](#)

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



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Ethambutol og påvirkning af synet

Sundhedsstyrelsen modtog i august måned en bivirkningsindberetning om en ældre patient, som var blevet behandlet med ethambutol (Myambutol) for en lungeinfektion med atypiske mycobakterier. Efter 10 måneders behandling fik patienten, efter tiltagende synstab, diagnosticeret opticusneuritis. Præparatet blev seponeret, og patienten er i dag i bedring.

Antal indberetninger om formodede bivirkninger ved ethambutol

År	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Antal indberetninger i alt. (Antal indberetninger om opticusneuritis)	1 (0)	3 (1)	3 (1)	0	1 (0)	3 (0)	3 (3) ***

Tabel 1: Antallet af bivirkningsindberetninger i perioden 2008 – 2014 (*Antal indberetninger er optalt til 31. august 2014).

Alle øjenrelaterede bivirkningsindberetninger (i alt fem) i perioden 2008-2014 omhandlede opticusneuritis. I produktresumeeet for medicin, der indeholder ethambutol, er nedsat synsskarphed og opticusneuritis beskrevet som almindeligt forekommende bivirkninger (> 1/100 og <1/10).

Som læge skal du være opmærksom på, at:

- Ethambutol kan forårsage nedsat synsskarphed og nedsat farvesyn, hvilket forekommer som følge af opticusneuritis og/eller retrobulbær neuritis.
- Denne bivirkning er dosisafhængig, men kan optræde allerede ved en dosis på 15 mg/kg kropsvægt, og er afhængig af behandlingens varighed. Bivirkningen er normalt reversibel, hvis behandling med ethambutol ophører ved symptomdebut.
- Synsskarpheden genvindes normalt i løbet af uger til måneder efter seponering af behandling med ethambutol. I sjældne tilfælde kan restitutionen trække ud i op til et år eller mere. Der er indberetninger om irreversibel blindhed.
- Nogle patienter har fået ethambutol igen efter at være restitueret uden at få tilbagefald med tab af synsskarphed.
- Synsskarpheden skal vurderes inden behandlingen påbegyndes og regelmæssigt under behandlingen, mindst én gang om måneden. Lægeundersøgelse af synet bør omfatte oftalmoskopi, synsfeltsundersøgelse (fingerperimetri) og test af evnen til at skelne farver.

Indikationer for ethambutol:

Tuberkulose. Myambutol skal altid kombineres med mindst ét andet tuberkulosemiddel.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Sikkerheden ved botulinumtoksin (Botox® m.fl.) og fillers til kosmetisk behandling

Kosmetisk behandling og sikkerheden ved de produkter, der bruges til denne type behandling, har været diskuteret i medierne i den senere tid. Vi har derfor kigget på, hvor mange og hvilken type bivirkninger vi har fået indberettet, der er relateret til produkter til kosmetisk behandling.

Produkter til kosmetisk behandling:

- **Botulinumtoksin** er et lægemiddel, som virker som et neurotoksin. Det produceres af den anaerobe bakterie *Clostridium Botulinum*. Toksinet virker ved at blokere frigørelsen af acetylkolin og dermed den neuromuskulære transmission, der fører til lokal muskelparalyse. Virkningen er ikke permanent, men reverserer i løbet af nogle måneder.
- **Fillers** er medicinsk udstyr. Fillers er en gruppe stoffer af meget forskellig art, der anvendes til insprøjtning i eller under huden som erstatning for manglende fedtvæv, til udglatning af rynker eller anden vævsmangel og til øget fylde. Fillers opdeles traditionelt i ikke-permanente fillers, der opløses i kroppen og i permanente fillers (herunder semi-permanente fillers), der langsomt opløses eller forbliver i kroppen.

Bivirkningsindberetninger relateret til behandling med botulinumtoksin

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 54 indberetninger om formodede bivirkninger ved produkter, der indeholder botulinumtoksin. Langt størstedelen af disse (43 indberetninger) omhandler brug til medicinske indikationer. I ni indberetninger er det angivet, at det har været brugt til kosmetisk behandling. I to indberetninger er der ikke angivet en indikation.

Ud af de ni indberetninger om botulinumtoksin, der er brugt til kosmetisk behandling, er fire indberetninger alvorlige¹, som fx allergiske reaktioner, glaslegemesammenfald i øjet og øget tendens til infektioner.

Risikoen for allergiske reaktioner er kendt, og behandling er kontraindiceret til personer med kendt overfølsomhed over for botulinumtoksin type A eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Glaslegemesammenfald er ikke beskrevet i medicinens produktinformation.

Risiko for lokale infektioner samt influenzalignende symptomer er velkendt for botulinumtoksin, mens øget tendens til efterfølgende systemiske infektioner ikke er beskrevet i produktresumeeet.

I andre ikke alvorlige indberetninger, hvor botulinumtoksin er brugt kosmetisk, er beskrevet symptomer som lokale reaktioner, udslæt og ødemer, hvilket er forventeligt ved injektioner. Influenzalignende symptomer med hovedpine og feber er også indberettet og beskrevet i produktresumeeet.

Det bliver understreget i produktinformationen, at botulinumtoksin kun må indgives af læger med de rette kvalifikationer og viden om behandlingen² og det fornødne udstyr til rådighed.

¹En alvorlig bivirkningsindberetning er karakteriseret ved: En bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Indberetninger om hændelser relateret til fillers

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 48 indberetninger om hændelser med fillers siden 1998, hvor direktivet om medicinsk udstyr og indberetningssystemet for hændelser med medicinsk udstyr blev implementeret.

De fleste indberetninger beskriver alvorlige hændelser, som fx infektioner samt hævelser og/eller knudedannelser ved behandlingsområdet. Der er også indberettet mindre alvorlige hændelser, som fx feber, lokal rødme og ømhed.

Typisk kendte hændelser ved fillers bliver indberettet

De fleste af de hændelser, som er indberettet til Sundhedsstyrelsen, er beskrevet i produktinformationen til flere af de fillers, som er markedsført.

I produktinformationen til disse fremgår det, at de umiddelbare bivirkninger ved fillers er rødme, lokal hævelse, kløe og ømhed, som oftest forsvinder i løbet af et par dage. Infektioner på injektionsstedet og allergiske reaktioner over for indholdsstofferne kan forekomme. Sene bivirkninger efter behandling med ikke-permanente fillers er sjældne. Kun i få tilfælde er set infektion og udvikling af skæmmende ardannelse.

Alvorlige bivirkninger ses særligt efter behandling med permanente fillers. Disse omfatter bl.a. udviklingen af bindevævsknuder samt skæmmende og vansirende ar. Disse kan forekomme op til år efter behandlingen og skyldes kroppens reaktion på det fremmedlegeme, der er indsprøjet. Problemerne med udviklingen af arvæv er dels, at det er kosmetisk skæmmende, dels at det kan være smertefuldt, samt at det kan hæmme naturlig funktion, fx af læberne. Det vil ofte være nødvendigt med operativ fjernelse.

Der kan optræde infektion i eller omkring den indsprøjtede filler. Dette kan også forekomme mange år efter behandlingen. Det er muligt, at filleren flytter sig fra den lokalisation som den oprindeligt var indsprøjet i som følge af en kombination af fillerens plasticitet og udefrakommende tryk eller muskeltryk.

²¹ I henhold til bekendtgørelsen om kosmetisk behandling § 4 nr. 18, kan du som læge blive registreret til behandling med botox, hvis du har en speciallægeuddannelse i dermato-venerologi, neurologi (nervesystemets sygdomme), oftalmologi eller plastikkirurgi.

Ved årsskiftet 2012/2013 ændrede Sundhedsstyrelsen § 4 i bekendtgørelsen om kosmetisk behandling, så læger nu foruden den relevante speciallægeuddannelse, også skal kunne dokumentere relevante kvalifikationer for at blive registreret til at udføre kosmetisk behandling. Sundhedsstyrelsen har med denne ændring ikke søgt at ændre væsentligt på kravene for registrering. Hvis en speciallæge som led i sin uddannelse lærer at foretage en af de 25 behandlingsformer (der er nævnt i § 4), vil dette som hovedregel være nok til, at lægen kan registreres til at udføre behandlingen uden at fremlægge yderligere dokumentation.

I henhold til § 5, kan "læger med ret til selvstændigt virke og med dokumenterede, relevante kvalifikationer efter en konkret vurdering af kvalifikationerne få tilladelse af Sundhedsstyrelsen til at foretage de i § 4 nævnte kosmetiske behandlinger".

Sundhedsstyrelsen kan hertil oplyse, at dispensationsadgangen i bekendtgørelsens § 5 enten er forbeholdt læger, der ved reglernes ikrafttræden havde kvalifikationer til at udføre den i § 4 forbeholdte behandling, eller læger, der gennem længere tid, fx i udlandet, har opnået tilstrækkelig erfaring og rutine med den behandling, som de søger om. Bestemmelsen er tiltænkt primært som en overgangsordning for de læger, der allerede udførte kosmetisk behandling, da reglerne trådte i kraft, og læger (både danske og udenlandske) med tilstrækkelig erfaring og rutine med den ønskede behandling.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Markedsføring af botulinumtoksin til kosmetisk behandling

I Danmark findes der flere godkendte lægemidler med botulinumtoksin. De første lægemidler med botulinumtoksin til medicinske indikationer blev godkendt i midten af 1990'erne, mens det først blev godkendt til kosmetisk behandling for omkring 10 år siden. De medicinske indikationer for botulinumtoksin er neurologiske sygdomme som spasticitet, blæresygdomme og hyperhidrose.

Markedsføring af fillers:

Fillers markedsføres som medicinsk udstyr. Medicinsk udstyr skal i modsætning til medicin ikke godkendes ved en markedsføringstilladelse fra Sundhedsstyrelsen eller EU-Kommissionen, men certificeres af et bemyndiget organ - jf. reglerne om medicinsk udstyr.

Indikation for medicin til kosmetiske behandlinger, der indeholder botulinumtoksin:

Vistabel®

Når omfanget af følgende ansigtsrynker har en væsentlig psykologisk indvirkning på voksne patienter, er Vistabel indiceret til midlertidig forbedring af udseendet af:

- Moderate til svære lodrette rynker mellem øjenbrynene, der ses ved maksimal panderynken (glabellalinjer)
- Moderate til svære rynker på ydersiden af øjnene (kragetæer/smilerynker), der ses ved maksimalt smil
- Moderate til svære kragetæer, der ses ved maksimalt smil og glabellalinjer, der ses ved maksimal panderynken ved samtidig behandling.

Azzalure®

Midlertidig forbedring af moderate til svære glabella-linjer (lodrette rynker mellem øjenbrynene), der ses ved panderynken, hos voksne under 65 år, når sådanne rynker har en væsentlig psykologisk indvirkning på patienten.

Indikation for fillers:

Det er ikke muligt at angive en liste over produktnavne på de fillers, der bruges, da markedet for disse ændres konstant. Dog er hyaluronsyre det mest anvendte stof i ikke-permanente fillers. Gældende for alle permanente fillers er, at de virkningsmæssigt kan sidestilles med indsættelse af implantater.

- De ikke-permanente fillers anvendes primært ved behandling af mindre rynker og ar samt forstørrelse af læberne. Deres virkning er sædvanligvis tre til seks måneder.
- De permanente/semi-permanente fillers anvendes hovedsageligt ved behandling af større rynker, dybe ar og større defekter i huden.



Kort Nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger (DHPC'er)

Nedenfor er en liste over nye direkte meddelelser med sikkerhedsinformation og opdaterede anbefalinger om medicin sendt ud (eller som snarest udsendes) til relevante læger og andre sundhedsprofessionelle:

- **Parenterale ernæringspræparater med aminosyrer, kulhydrater og fedt (Olimel/Olimel Perifer):**
 - Reduktion af maksimal infusionshastighed per time for børn i alderen 2-11 år
 - Medicineringsfejl: Påmindelse om vigtigheden af korrekt forberedelse og indgivelse.
- **HIV-midlet emtricitabin (Emtriva):**
Risiko for lækage: Anbefaling om at undersøge flaskerne før brug.
- **Kontrastmidlet sulphurhexafluorid (SonoVue):**
Reviderede kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler.

Udsendte lægebrev kan findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: [Liste over DHPC'er, der er sendt ud.](#)

Domperidon og nye doseringsanbefalinger – præcisering af DHPC'et

I august 2014 blev der udsendt et DHPC til læger med nye anbefalinger, der skal begrænse brugen af domperidon på grund af en ny afvejning af fordele og risici. Der er i DHPC'et beklageligvis ikke nævnt en doseringsanbefaling for suppositorier, selv om det fremgår af DHPC'ets overskrift.

Doseringsanbefalingerne for suppositorier er beskrevet i en artikel i [Nyt om Bivirkninger april 2014](#).

Doseringsanbefalingerne er følgende:

- Domperidon bør anvendes med en maksimal dosis for tabletter 10 mg x 3 dagligt eller for suppositorier 30 mg x 2 dagligt til voksne og børn over 35 kg.

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