



# NYT OM BIVIRKNINGER

## Indhold



### Nyt fra EU

Foreliggende data peger ikke på en sammenhæng mellem HPV-vaccination og syndromerne POTS og CRPS viser ny gennemgang fra EMA side 2

Alvorlig risiko for for teratogenicitet ved brug af mycophenolat mofetil – ny vejledning om svangerskabsforebyggelse hos kvinder og mænd side 3

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler side 4



### Nyt fra Lægemiddelstyrelsen

2. analyse af indberetninger om formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelse af vestimulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler side 5

Clarithromycin og kardiovaskulære risici side 6



### Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger side 8

Nyt Om Bivirkninger fylder 6 år side 8



## Foreliggende data peger ikke på en sammenhæng mellem HPV-vaccination og syndromerne POTS og CRPS viser ny gennemgang fra EMA

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har netop afsluttet en undersøgelse af HPV-vaccinernes sikkerhedsprofil med særligt fokus på de to syndromer POTS<sup>1</sup> og CRPS<sup>2</sup>. Undersøgelsen blev igangsat på anmodning fra de danske myndigheder, fordi Lægemiddelstyrelsen har modtaget et stigende antal indberetninger om formodede bivirkninger især POTS og POTS-lignende symptomer.

### Baggrunden for EMA's konklusion

EMA's konklusion er baseret på en grundig gennemgang af de publicerede forskningsartikler, data fra firmaernes kliniske forsøg og indberetninger om formodede bivirkninger fra patienter og læger samt yderligere data leveret af medlemslandene, herunder Danmark. PRAC har endvidere rådført sig med en gruppe førende eksperter inden for vacciner, POTS og CRPS og vurderet detaljerede oplysninger modtaget fra en række patientgrupper.

Samlet set har EMA konkluderet, at den tilgængelige viden ikke giver belæg for, at CRPS og POTS skyldes HPV-vacciner. Der er derfor ikke anledning til at ændre vaccineres anvendelsesmåde eller den gældende produktinformation.

Se den danske oversættelse af konklusionerne på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [HPV-vacciner: EMA bekræfter – intet belæg for at HPV-vacciner forårsager CRPS eller POTS.](#)

Læs også EMA's vurderingsrapport: [Rapport fra EMA om HPV-vaccinerne offentliggjort.](#)

### Fortsat fokus på overvågningen af HPV-vaccinerne

Vaccinernes sikkerhed vil fortsat blive overvåget nøje både af EMA og af Lægemiddelstyrelsen. Lægemiddelstyrelsen offentliggør hvert kvartal en samlet oversigt over indberetninger om formodede bivirkninger til vacciner, der indgår i børnevaccinationsprogrammet, herunder HPV-vaccinen. Den næste kvartaloversigt udkommer i december måneds Nyt Om Bivirkninger.

<sup>1</sup> POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) er et klinisk syndrom karakteriseret ved en stigning i hjertefrekvens ved ændring fra liggende til opret stilling (over 30bpm efter mere end 30 sekunder) uden samtidig ortostatisk hypotension. Samtidig ses kliniske symptomer i stående stilling som fx svimmelhed, palpitationer, tremor, svaghed og træthed (Samtlige diagnostiske kriterier ses i fx Harden (2010)).

<sup>2</sup> CRPS (complex regional pain syndrome) på dansk betegnet refleksdystrofi er et komplekst regionalt smertesyndrom i en ekstremitet med symptomer som fx hyperæstesi, vasomotoriske ændringer eller motorisk dysfunktion (som tremor eller svaghed). (Samtlige diagnostiske kriterier kan ses i fx Sheldon 2015).



## Alvorlig risiko for teratogenicitet ved brug af mycophenolat mofetil – ny vigtig vejledning om svangerskabsforebyggelse hos kvinder og mænd

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har ved en rutinemæssig sikkerhedsgennemgang af fordele og risici ved mycophenolat mofetil fundet, at mycophenolat mofetil er et potent teratogent stof, som øger risikoen for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet. EMA har derfor udsendt en advarsel om, at mycophenolat mofetil ikke må bruges under graviditet. Samtidig er produktresumeeet for mycophenolat mofetil blevet opdateret med en ny vejledning om svangerskabsforebyggelse for patienter, som skal behandles med medicinen.

Mycophenolat mofetil anvendes til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte-, eller levertransplantater.

### Data bekræfter mycophenolat som potent teratogent stof

Der er indberettet tilfælde af spontan abort hos 45 til 49% af gravide, der blev behandlet med mycophenolat mofetil, mens der til sammenligning blev indberettet spontane aborter hos 12 til 33 % af organtransplanterede kvinder behandlet med anden immunsupprimerende medicin. Derudover viser litteraturen, at der forekommer misdannelser hos 23 til 27% af levendefødte børn, hvor moderen har været eksponeret for mycophenolat mofetil under graviditeten. Til sammenligning er forekomsten af misdannelser blandt levendefødte børn i den samlede population 2 til 3 % og ca. 4 til 5 % hos organtransplanterede patienter behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolat mofetil.

De hyppigst indberettede misdannelser hos børn født af mødre eksponeret for mycophenolat mofetil, er abnormale ører, medfødte hjertesygdomme, misdannelser i ansigtet, abnormale øjne, misdannelser af fingre, tracheo-øsofageale misdannelser, misdannelser i nervesystemet samt nyrerabnormaliteter.

Vi har i Lægemiddelstyrelsen ikke modtaget indberetninger om mycophenolat mofetil og teratogene bivirkninger.

### Produktresumeeet er opdateret med følgende nye kontraindikationer:

- Mycophenolat bør ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes anden passende alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantat.
- Mycophenolat bør ikke anvendes til fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention.
- Mycophenolat behandling bør ikke initieres til fertile kvinder uden at negative graviditetstests forefindes for at udelukke uønsket anvendelse under graviditet.

**Råd til læger:**

- Informér altid kvinder og mænd, som tager mycophenolat, om risikoen for skader hos børn, nødvendigheden af sikker prævention og om straks at kontakte lægen ved mistanke om graviditet.
- Anbefal seksuelt aktive mænd at bruge kondom under behandling med mycophenolat og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør. Samtidig skal kvindelige partnere til mænd i mycophenolatbehandling anbefales at anvende højeffektiv prævention.
- Patienter bør ikke donere blod under behandling med mycophenolat og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Samtidig skal mænd i behandling med mycophenolat gøres opmærksomme på, at de ikke bør være sæddonorer under behandling og i mindst 90 dage efter ophør med mycophenolatbehandling.

**Risikominimeringstiltag**

Der vil blive udarbejdet uddannelsesmateriale til sundhedspersonale om risikoen for teratogenicitet ved brug af mycophenolat samt en vejledning om antikonception før, under og efter behandling og om nødvendigheden af graviditetstest.

---

## 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 oktober 2015, drejer sig om:

- **Anakinra** – Trombocytopeni

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



## 2. analyse af indberetninger om formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelse af vestibulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler

På anmodning fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse udarbejdede Sundhedsstyrelsen i 2013 en *Plan for overvågning og tilsyn med regionernes brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler*.

Hovedformålet med planen er at øge kvaliteten, sikkerheden og trygheden ved medicinsk igangsættelse af fødsler. I henhold til planen gennemføres i 2014-2016 tværgående analyser af indberettede formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med medicinsk igangsættelse af fødsler.

Den første analyse blev offentliggjort i Nyt Om Bivirkninger december 2014 og omhandlede indberettede formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser relateret til dinoprostol, misoprostol og oxytocin modtaget i 2013. Sammen med Styrelsen for Patient-sikkerhed har Lægemiddelstyrelsen som en opfølgning på den første analyse udarbejdet den 2. analyse af indberettede formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser modtaget i 2014.

### Resultatet af 2. analyse

Antallet af fødselsforløb i 2014 (28), hvor der blev indberettet formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, er på samme niveau som i 2013 (30).

I 2013 blev 20% af bivirkningsindberetningerne i analysen indsendt af jordemødre, mens det i denne er 60%. Dette skyldes sandsynligvis, at jordemødre i april 2014 blev underlagt samme bekendtgørelse som læger om indberetning af formodede bivirkninger.

Størstedelen af de bivirkningsindberetninger, Lægemiddelstyrelsen modtog i 2014, omhandlede kendte bivirkninger til lægemidlerne, som fx hyperstimulation, hypertonisk uterus/vestorm og hurtig fødsel. I ca. en fjerdedel af indberetningerne er beskrevet komplikationer for moderen eller barnet.

Antallet af rapporter om utilsigtede hændelser modtaget i 2014 var 60, og steg således i forhold til 2013, hvor antallet var 37. Denne stigning er ikke nødvendigvis tegn på, at der sker flere fejl, men kan lige så vel være tegn på en øget patientsikkerhedskultur og et øget fokus på området.

De oftest rapporterede utilsigtede hændelser omhandlede igangsættelse af fødsel hos kvinder, der tidligere havde født ved kejsersnit, igangsættelse af tvillingefødsel med lægemidler med misoprostol i stedet for dinoprostol samt hændelser i forbindelse med dosering/administration af oxytocin. Langt de fleste hændelser medførte ikke komplikationer for mor eller barn. En enkelt af de rapporterede hændelser havde alvorlige konsekvenser, da kvinden efter igangsættelsen fik hyppige veer, fosteret blev påvirket, og der blev udført kejsersnit.



## Overordnet konklusion af analysen

Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed vurderer fortsat, at fordelene ved brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler opvejer de mulige risici.

Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed vil fortsat have fokus på problematikker omkring lægemidler til igangsættelse af fødsler og vil i fornødent omfang informere herom i 'Nyt Om Bivirkninger' og på Styrelsen for Patientsikkerheds hjemmeside.

Læs hele analysen: [Anvendelse af vestimulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler](#).

---

## Clarithromycin og kardiovaskulære risici

En eventuel sammenhæng mellem Clarithromycin og øget dødelighed blandt personer med hjertekarsygdomme har været diskuteret gentagne gange både herhjemme og i udlandet, men det er endnu ikke lykkedes at konkludere noget endeligt, da forskning på området har vist divergerende resultater. En ny analyse fra 2015 har åbnet op for debatten igen.

### Claricor-studiet viste øget dødelighed

Tilbage i 2005 publicerede en dansk forskergruppe (CLARICOR-gruppen) et randomiseret, placebo-kontrolleret klinisk forsøg, som viste, at dødeligheden 2,6 år efter et 14-dages behandlingsforløb med clarithromycin var signifikant højere (hazard ratio: 1.27, 95% sikkerhedsgrænser: 1.03 – 1.54;  $P = 0,03$ ) sammenlignet med placebogruppen, blandt personer med hjertekarsygdomme.

### Clarithromycin er kontraindiceret hos patienter i statin-behandling

Yderligere analyser af data fra CLARICOR-studiet har efterfølgende vist, at dødeligheden var signifikant forhøjet alene blandt ikke-statin-behandlede patienter. Efterfølgende er behandling med clarithromycin til patienter i statin-behandling dog blevet kontraindiceret på grund af øget risiko for myopati inklusiv rhabdomyolyse. Det er fortsat Lægemiddelstyrelsens anbefaling at denne kombination af lægemidler ikke anvendes.

### Ny analyse af kardiovaskulære risici ved brug af clarithromycin

I 2015 blev en omfattende europæisk analyse af kardiovaskulære risici ved brug af clarithromycin afsluttet. Analysen omfattede en evaluering af de publicerede studier på området (inklusiv flere artikler fra CLARICOR-gruppen) samt en analyse af firmaets kliniske data. På baggrund af analysen blev det vurderet, at der på nuværende tidspunkt ikke er grundlag for yderligere restriktioner for brugen af clarithromycin til patienter med hjertekarsygdomme.



Nyt fra Lægemiddelstyrelsen

Det er velkendt og velbeskrevet i produktinformationen, at clarithromycin kan forårsage QT-forlængelse, hvilket kan resultere i alvorlige hjerterytmeforstyrrelser, men denne bivirkning er kun kortvarig. Med hensyn til langtidssigtede bivirkninger er en endelig konklusion fortsat ikke mulig. En af grundene er blandt andet, at der ikke er påvist en biologisk mekanisme, som skulle kunne forklare de langsigtede bivirkninger ved clarithromycin. Risikoen for kardiovaskulære bivirkninger ved clarithromycin vil fortsat blive overvåget.

### **Indikation for clarithromycin**

Clarithromycin er et antibiotikum af makrolidgruppen som anvendes mod infektioner forårsaget af clarithromycinfølsomme mikroorganismer blandt andet i luftvejene og i hud og bløddele. Derudover anvendes det til eradikationsbehandling af *Helicobacter pylori* i kombination med syrehæmmende behandling.



## 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:

- Bactroban nasal - Forsyningsproblemer – alternative præparater indtil Bactroban er tilbage på lager nævnes i brevet. Udsendt 16. oktober 2015.
- Morfin DAK – Leveringsproblemer. Udsendt 20. oktober 2015
- Cellcept (mycophenolat mofetil) - Alvorlig risiko for teratogenicitet – vigtig ny vejledning vedrørende svangerskabsforebyggelse hos kvinder og mænd. Udsendt 10. november 2015.
- Thalidomid (Thalidomide Celgene) - Startdosis for thalidomid i kombination med melphalan bør reduceres hos patienter over 75 år. Udsendt 10. november 2015.

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



## Nyt Om Bivirkninger fylder 6 år

I år er vi glade for at kunne fejre Nyt Om Bivirkningers 6 års fødselsdag med mere end 4000 abonnenter.

Vi glæder os over den store interesse for nyhedsbrevet og ikke mindst interessen for vores arbejde med bivirkningsovervågningen, som vi hele tiden bestræber os på at gøre endnu bedre med forskellige tiltag og initiativer.

Vi håber på, at interessen for Nyt Om Bivirkninger fortsat vil brede sig. Tilmeld dig [Nyt Om Bivirkninger](#).

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