

Indhold



Nyt fra EU

Ivabradin (Corlentor/Procoralan) og risiko for hjerteproblemer side 2

Ingen entydig evidens for øget risiko for kardiovaskulære hændelser ved testosteronbehandling side 3

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



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Bivirkninger relateret til thyroidea-substitutionsbehandling:
Husk det kliniske billede ved dosisoptimering side 5

Behandling med citalopram og metadon og QT-forlængelse side 6



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger side 7

Nyt Om Bivirkninger fylder 5 år side 8



Nyt fra EU

Ivabradin (Corlentor/Procoralan) og risiko for hjerteproblemer

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en evaluering af Corlentor/Procoralan (ivabradin) efter studiet SIGNIFY er afsluttet.

EMA vurderer at fordelene fortsat opvejer ulemperne i de godkendte indikationer.

Studiet fandt en lille, men signifikant øget risiko for kardiovaskulær død eller hjertetilfælde uden døden til følge hos patienter med symptomatisk angina. EMA har på baggrund af dette udfærdiget en række anbefalinger med henblik på at reducere risikoen for hjerteproblemer – herunder hjertetilfælde og bradykardi.

Opdaterede anbefalinger for ivabradin:

- Hos patienter med koronararteriesygdom uden hjertesvigt kan ivabradin kun anvendes symptomatisk; der er ikke påvist gavnlige effekt på de kardiovaskulære endepunkter.
- Symptomatisk behandling af patienter med kronisk stabil angina pectoris bør kun startes, når hvilepuls er >70.
- Startdosis må ikke overstige 5mg to gange dagligt, og den maksimale vedligeholdelsesdosis er 7,5mg to gange dagligt.
- Behandlingen bør stoppes, hvis der ikke er bedring af anginasymptomerne inden for tre måneder, eller hvis bedring kun er begrænset, og der ikke ses klinisk relevant reduktion i hjertefrekvensen.
- Samtidig behandling med diltiazem eller verapamil er nu kontraindiceret.
- Før opstart af behandling og ved dosisjustering bør man overveje en serie målinger af hjertefrekvens, EKG eller ambulante 24-timers monitorering for at bestemme hjertefrekvensen.
- Der er en forøget risiko for at udvikle atrieflimren ved behandling med ivabradin. Patienterne bør derfor følges for eventuel udvikling af atrieflimren.
- Hvis hjertefrekvensen falder under 50 slag pr. minut i hvile under behandling, eller hvis patienten oplever symptomer på bradykardi, bør dosis sættes ned (laveste dosis er 2,5mg to gange dagligt) eller seponeres, hvis der ikke er bedring.

Baggrunden for anbefalingerne

Studiet SIGNIFY undersøgte, om behandling med ivabradin af patienter med koronar hjertesygdom uden hjertesvigt reducerede antallet af bl.a. hjertetilfælde i forhold til placebo. Studiet viste, at der i en subgruppe af patienter med symptomatisk angina var en lille, men signifikant øget risiko for kardiovaskulær død eller hjertetilfælde uden døden til følge og tegn på højere risiko for bradykardi ved ivabradin i forhold til placebo. I EMA's evaluering indgik også yderligere sikkerheds/effektdata, og her fandt man, at der var en øget risiko for atrieflimren hos patienter i behandling med ivabradin i forhold til kontrolpatienter. Patienterne i SIGNIFY-studiet blev opstartet og behandlet med højere doser end anbefalet, men det blev vurderet, at dette ikke alene kunne forklare tilfældene.



Nyt fra EU

Der vil blive udsendt lægebrev med de nye anbefalinger, og produktinformationen for ivabradin vil blive opdateret.

Læs EMA's pressemeddelelse: [PRAC recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan \(ivabradine\)](#)

Indikation for ivabradin:

Ivabradin anvendes til at behandle symptomer på kronisk stabil angina pectoris og til kronisk hjerteinsufficiens.

Ingen entydig evidens for øget risiko for kardiovaskulære hændelser ved testosteronbehandling

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har afsluttet en gennemgang af balancen mellem fordele og risici ved medicin, der indeholder testosteron. Baggrunden for gennemgangen var bekymring over nye data, der viste en mulig øget risiko for kardiovaskulære hændelser - især myokardie infarkt hos mænd med præ-eksisterende kardiovaskulær sygdom, som også er i behandling med testosteron^{1,2,3}.

Konklusionen på gennemgangen var, at evidensen på området er inkonsistent. Nogle af de tilgængelige studier peger på en øget risiko, mens andre studier ikke gør^{4,5,6,7}. Samtidig er der begrænsninger i studierne, der gør det vanskeligt at drage endelige konklusioner.

Mangel på testosteron kan i sig selv øge risikoen for kardiovaskulære hændelser.

EMA anbefaler på baggrund af gennemgangen følgende:

- Testosteronsubstitutionsbehandling bør kun anvendes, når hypogonadisme er bekræftet ved kliniske symptomer og ved laboratoriemålinger. Testosteronniveauet bør måles med jævne mellemrum under behandlingen. Hæmoglobin, hæmatokrit, leverfunktion og lipidprofil bør også monitoreres løbende.
- Hos patienter, der lider af svær hjerte-, lever- eller nyreinsufficiens eller iskæmisk hjertesygdom, kan behandling med testosteron forårsage svære komplikationer, der er kendetegnet ved ødemer med eller uden kongestivt hjertesvigt. I disse tilfælde skal behandlingen seponeres omgående.
- Testosteron kan forårsage en stigning i blodtrykket og bør anvendes med forsigtighed til patienter med hypertension.
- Der er begrænset erfaring med brug af testosteronsubstitutionsbehandling hos ældre patienter over 65 år. De fysiologiske testosteronniveauer i serum falder med alderen. Der er på nuværende tidspunkt ingen konsensus om aldersspecifikke referenceværdier for testosteron, men brug af testosteron hos raske ældre mænd er ikke en godkendt indikation i EU.

Læs EMA's pressemeddelelse: [No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medicines](#)



Nyt fra EU

- ¹ Finkle et al. "Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men." PLoS One. 2014.
- ² Vigen et al. "Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels." JAMA. 2013 Nov 6;310(17):1829-36.
- ³ Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. BMC Med. 2013;11:108.
- ⁴ Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. Ann Pharmacother 2014; 48: 1138-44.
- ⁵ Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and metaanalysis. Expert Opin Drug Safety 2014; 13: 1327-51.
- ⁶ Tan R, Cook KR, Reilly WG. Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: the low T experience. Abstract Book of the 2014 Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), p. 238, abstract #1353. Available at: <https://www.aace.com/files/late-breaking-abstracts-2014.pdf>
- ⁷ Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, et al. Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1891-1900.

Indikation:

Testosteronsubstitutionsbehandling mod mandlig hypogonadisme, når testosteronmanglen er bekræftet af kliniske tegn og biokemiske prøver.

Testosteron er indiceret til voksne mænd.

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.

Til PRAC-mødet i oktober blev der ikke afgivet nogen nye anbefalinger om ændringer til produktinformation eller andre risikominimeringstiltag for medicin.

Se den samlede rapport med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals](#)

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



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Bivirkninger relateret til thyroidea-substitutionsbehandling: Husk det kliniske billede ved dosisoptimering

Mange henvendelser og bivirkningsindberetninger om Eltroxin og Euthyrox

Sundhedsstyrelsen modtager i perioder en del henvendelser og bivirkningsindberetninger om Eltroxin og Euthyrox (levothyroxin = T4-hormon), der bruges til behandling af hypothyreose. De fleste henvendelser er fra patienter, som beskriver kliniske symptomer, der ligner hyper- eller hypothyreose – i nogle tilfælde i svær grad. Dog fortolkes symptomerne ofte ikke som sådan af patienterne, men som bivirkninger til medicinen, fx forårsaget af indholdsstoffer. Patienterne beskriver ofte, at deres TSH-værdier ligger inden for normalområdet, så hverken patienten selv eller lægen mistænker, at doseringen måske ikke er optimal.

Nogle indberetninger beskriver tilfælde, hvor patienter oplever symptomer på hyper- og hypothyreose samtidig. Her er det mere uklart, hvad årsagen er. Det er dog kendt, at ikke alle patienter oplever fuldstændig restitution af livskvaliteten ved behandling med T4.

Antallet af enslydende indberetninger giver os anledning til at gøre læger opmærksomme på, at det terapeutiske interval for thyroideahormoner er smalt, og at optimal dosering ikke alene er baseret på laboratorieværdier, men også på klinisk vurdering af patienten.

Som læge skal du være opmærksom på:

- Eltroxin har et smalt terapeutisk vindue. Optimal Eltroxin dosering er baseret på en klinisk vurdering og på blodprøver til monitorering af thyroideafunktionen. Under den initiale titreringsperiode er en forsigtig dosistitrering og monitorering nødvendig for at undgå konsekvenserne af en over- eller underbehandling. Symptomerne på for høj dosering kan sammenlignes med mange af de træk, man ser ved endogen tyrotoksikose. [Se Produktresuméet for Eltroxin.](#)
- Hvis behandling med Eltroxin eller Euthyrox ikke viser sig tilstrækkelig til at genskabe klinisk euthyroid tilstand, bør behandlingsalternativer overvejes. For nærmere information henvises til artikel publiceret af IRF i 2013: [Behandling af hyper- og hypothyreose.](#)



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Behandling med citalopram og metadon og risiko for QT-forlængelse

Sundhedsstyrelsen modtog i foråret 2014 en bivirkningsindberetning om en yngre mand, som gennem flere år havde været i behandling med citalopram for angst og gennem nogle måneder også med metadon på grund af et tidligere misbrug.

Under en indlæggelse (regulering af eksisterende sukkersyge) fik patienten et krampeanfald og klinisk hjertestop. Han blev genoplivet, og blev herefter overflyttet til en koronar afdeling. EKG viste forlænget QT-interval. Citalopram og metadon blev seponeret, og QT-intervallet blev normaliseret.

Indberetninger om QT-forlængelse i forbindelse med behandling med metadon og citalopram eller escitalopram

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget ti indberetninger, hvor QT-forlængelse er kodet som mulig bivirkning til metadon og ni indberetninger, hvor QT-forlængelse er kodet som mulig bivirkning til citalopram eller escitalopram.

Ved behandling med citalopram, skal du som læge være opmærksom på:

- Hvis patienter med stabil hjertesygdom behandles, bør EKG evaluering overvejes, inden behandlingen startes.
- Citalopram er kontraindiceret ved samtidig anvendelse af medicin, der er kendt for at kunne forlænge QT-intervallet.
- Citalopram kan forårsage en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet. Tilfælde af QT-intervalforlængelse og ventrikulær arythmi, herunder torsade de pointes, er blevet indberettet efter markedsføring. Dette gælder især for kvindelige patienter, patienter med hypokalæmi, præeksisterende QT-forlængelse eller andre hjertesygdomme.
- Forsigtighed tilrådes hos patienter med bradykardi, eller hos patienter med nylig myokardieinfarkt eller dekomenseret herteinsufficiens .
- Elektrolytforstyrrelser som hypokalæmi og hypomagnesiæmi øger risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres inden behandling startes.
- Hvis der opstår tegn på hjerterythmi under behandling, bør behandlingen seponeres, og der bør tages EKG.

Ved behandling med metadon:

- Der er indberettet tilfælde af QT-forlængelse og torsade de pointes hos personer behandlet med metadon. I de fleste tilfælde er der givet høje doser (> 200 mg daglig). Derfor skal metadon administreres med forsigtighed til personer, der er i risikogruppe for at udvikle QT-intervalforlængelse fx personer med ledningsforstyrrelser i anamnesen, personer med fremskreden hjertesygdom, iskæmisk hjertesygdom og personer i behandling med andre præparater, der er kendt for at kunne forlænge QT-intervallet.
- EKG bør kontrolleres hos alle patienter, som får over 150mg dagligt og i tilfælde af andre risikofaktorer for QT-forlængelse.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Indikationer

Metadon:

Metadonsubstitutionsbehandling og stærke smerter.

Citalopram:

Svære depressive episoder. Panikangst med eller uden agorafobi. Profylakse ved tilbagevendende depressive episoder.



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

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:

- **Ustekinumab (Stelara) til behandling af psoriasis:** Risiko for eksfoliativ dermatitis og hudeksfoliation
- **Leuprorelin (Eligard) til behandling af prostatacancer:** Risiko for manglende effekt på grund af forkert rekonstitutions- og administrationsproces

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

Nyt Om Bivirkninger fylder 5 år

Nyt Om Bivirkninger udkom første gang i november 2009, og i år kan vi fejre nyhedsbrevets 5 års fødselsdag med mere end 3000 abonnenter.

Vi glæder os meget over den store interesse for nyhedsbrevet og ikke mindst for bivirkningsovervågningen, som vi hele tiden bestræber os på at gøre bedre med flere forskellige initiativer.

Nye metoder til behandling af danske bivirkningsdata

Inden for de sidste to år har vi blandt andet fået nyt it-system, der gør det muligt at lave avanceret statistisk data-behandling af de danske bivirkningsindberetninger. Systemet kan sammenligne store mængder af data og hjælpe med at identificere medicin, hvor risikoprofilen ser anderledes ud end forventet. Hver uge laver systemet en liste over mulige nye signaler på baggrund af en række forskellige kriterier, og alle signaler på listen bliver kigget igennem. Vi kigger på op til 300 mulige danske bivirkningssignaler hver uge. Et signal opstår, når vi opdager en ny mulig sammenhæng mellem en hændelse (oftest en bivirkning) og en bestemt type medicin. Et signal kan også være et nyt aspekt af en kendt sammenhæng. Udover at opfange mulige nye signaler har vi også skarpt fokus på korrekt anvendelse af medicin i klinisk praksis. Det vil sige, om en type medicin bliver ordineret til de rigtige patienter, og at kendte forholdsregler om brug af medicinen bliver overholdt, så det ikke giver gener og bivirkninger for patienterne. Bivirkningsindberetninger er vigtige i dette arbejde.

Vi vil fremover i Nyt Om Bivirkninger løbende beskrive nogle af de bivirkningssignaler og problemstillinger om sikker brug af medicin, som vi arbejder med.

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

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