



NSAID – NON-STEROIDE ANTI- INFLAMMATORISKE LÆGEMIDLER

– opgørelse af forbrug, indberettede
bivirkninger og utilsigtede hændelser
i Danmark

2013



NSAID – non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler - opgørelse af forbrug, indberettede bivirkninger og utilsigtede hændelser i Danmark

© Sundhedsstyrelsen, 2013. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides gade 1

2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: NSAID, bivirkninger, mavegener, hjerte, kar, gastrointestinale, kardiovaskulære

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.0

Versionsdato: 14.08.2013

Format: pdf

ISBN online: 978-87-7104-543-7

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, august 2013.

Indhold

1	Resumé	4
2	Konklusion	5
3	Indledning	5
4	Viden om bivirkninger ved anvendelse af NSAID'er	8
4.1	Gastrointestinale bivirkninger	8
4.2	Kardiovaskulære bivirkninger	9
5	Information om risiko for gastrointestinale og kardiovaskulære (og eventuelt andre) bivirkninger i produktinformationen	11
6	Forbrugsmønster for NSAID	12
7	Generelt om indberetninger af bivirkninger	17
8	Indberetninger om formodede bivirkninger ved NSAID	17
8.1	Beskrivelse af de indberettede bivirkninger	19
8.2	Udvalgte bivirkninger	23
8.2.1	Symptomer fra mave-tarm kanal	23
8.2.2	Kardiovaskulære symptomer	23
8.2.3	Andre hyppigt indberettede bivirkninger	24
8.3	Indberetninger med fatal udgang	25
9	Indberetning af utilsigtede hændelser	26
9.1	Generelt om indberetning	26
9.1.1	Klassificering	26
9.2	Indberetning af utilsigtede hændelser med NSAID	27
9.2.1	Medicineringsprocessen og problemkategorier	28
9.2.2	Alvorlige utilsigtede hændelser med NSAID'er	29
10	Referencer	29
11	Bilagsfortegnelse	31

1 Resumé

Non-steroidale anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), der er de mest anvendte lægemidler i Danmark, bruges som smertelindrende, anti-inflammatoriske og febernedsettende lægemidler. En dansk undersøgelse har vist, at over en 8-årig periode havde næsten 60 % af den voksne danske befolkning indløst en eller flere recepter på NSAID-præparater.

NSAID kan have flere forskellige typer af bivirkninger. Ud fra et alvorligheds-kriterium er de gastrointestinale (mave-tarm) og kardiovaskulære (hjerter-kar) bivirkninger de væsentligste. Talrige undersøgelser har afdækket risikoen for disse bivirkninger. Undersøgelser af den kardiovaskulære sikkerhedsprofil for de non-selektive NSAID'er viser, at diclofenac har en større risiko for kardiovaskulære bivirkninger i forhold til naproxen og ibuprofen, og at denne svarer til den risikoprofil, der er observeret ved de selektive COX-2 hæmmere. I den forbindelse har EU's Bivirkningskomité (PRAC) lavet en yderligere undersøgelse af diclofenacs kardiovaskulære sikkerhedsprofil. Denne undersøgelse er netop afsluttet og resulterede i indførelse af en kontraindikation for brug hos hjertepatienter samt yderligere ændringer i produktinformationen.

Nuværende gennemgang af forbruget af NSAID'er i perioden 2003-12 viser, at 3.012.582 unikke personer har indløst mindst en recept på NSAID.

Fra 2004 og frem er der et generelt fald i antallet af brugere af NSAID'er. Dette fald gælder for både de specifikke COX-2 hæmmere og for de enkelte grupper inden for de non-selektive NSAID'er bortset fra gruppen "propionsyre-derivater", hvor der ses en markant stigning. I denne gruppe er det især ibuprofen, der udskrives, efterfulgt af et mindre antal brugere af naproxen og dexibuprofen. Den markante stigning i forbruget ses ligeledes i salget af NSAID'er som håndkøbsmedicin. I Danmark sælges kun ibuprofen i håndkøb.

Antallet af bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen følger generelt forbruget for de forskellige NSAID'er. De oftest indberettede bivirkninger er symptomer fra mave-tarm kanalen, symptomer fra nervesystemet, generelle symptomer samt symptomer fra hjertet. En gennemgang af indberetningerne vedrørende symptomer fra nervesystemet (cerebrovaskulære hændelser -blodkarsygdomme som rammer hjernen), blodprop i hjernen samt cerebralt infarkt (hjerneblødning) viser, at det i 48 ud af de 56 sager er lægemidlet Vioxx (rofecoxib), der er mistænkt. De fleste bivirkninger (27/48) er indberettet på baggrunden af en retssag, der blev ført i 2007 mod indehaveren af markedsføringstilladelsen for Vioxx (rofecoxib) i USA. Denne retssag inkluderede sager fra hele verden, også Danmark.

Rapporten gennemgår ligeledes utilsigtede hændelser, der er indberettet på NSAID. I perioden 1. september 2010 til og med 28. maj 2013 har patientombudet modtaget 1107 medicineringshændelser, som har tilknyttet et NSAID-holdigt lægemiddel. Størsteparten af hændelserne (knapt 90 %) blev klassificeret som ingen eller kun lettere forbigående skade. Ingen af hændelserne medførte død, og syv hændelser blev klassificeret som alvorlige.

2 Konklusion

Forbrugsdata viser, at der er et relativt mindre antal brugere af naproxen. Dette er interessant i forhold til viden fra litteraturen, hvor der oftest konkluderes, at naproxen har en mindre risiko for arterielle blodpropper i forhold til både de selektive COX-2 hæmmere og de øvrige NSAID'er. Denne problemstilling vil blive behandlet i en separat analyse.

En gennemgang af de hyppigst indberettede gastrointestinale bivirkninger viser, at disse er velkendte symptomer, der er beskrevet i produktinformationerne for lægemidlerne. For de kardiovaskulære bivirkninger er den hyppigst indberettede bivirkning myokardieinfarkt (blodprop i hjertet), og Rofecoxib (vioxx), som er en selektiv COX-2 hæmmer, er det mistænkte lægemiddel i 87 % af indberetningerne. Myokardieinfarkt er velbeskrevet i de selektive COX-2 hæmmers produktinformation.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at læger, andet sundhedspersonale samt borgere følger de kontraindikationer, advarsler og forholdsregler nævnt i de enkelte substansers produktinformationer.

3 Indledning

Formålet med denne rapport er at gennemgå status for viden om bivirkninger og forbrug ved NSAID'er med særlig fokus på de gastrointestinale (GI) og kardiovaskulære (CV) bivirkninger, da specielt disse bivirkninger har været diskuteret gentagne gange af både forskere og myndigheder.

Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID) hører til de mest anvendte lægemidler i Danmark. En dansk undersøgelse har vist, at over en 8-årig periode havde næsten 60 % af den voksne danske befolkning indløst en eller flere recepter på NSAID-præparater¹.

NSAID anvendes for deres smertelindrende, anti-inflammatoriske og febernedsettende effekt.

NSAID'ers primære virkningsmekanisme er hæmning af enzymet cyclooxygenase (COX), et enzym der fremmer syntesen af prostaglandiner fra arakidonsyre, og som derved spiller en central rolle i den inflammatoriske proces. COX-enzymet har hovedsageligt to isoformer COX-1 og COX-2. COX-1 findes i normale celler og væv, og spiller en rolle i opretholdelse af vævs ligevægt samt dannelsen af de "gode" prostaglandiner, der også medvirker i blodets evne til at størkne, samt beskyttelse af maveslimhinden. Derimod er COX-2 ansvarlig for produktion af de prostaglandiner, der medvirker i inflammationsreaktionen². De individuelle NSAID'er har forskellige evner til at hæmme disse to isoformer.

I tabel 1 ses alle NSAID'er inddelt efter deres kemiske struktur (WHO's inddeling). Acetylsalicylsyre er ikke medtaget i denne rapport, da den ifølge WHO's inddeling ikke hører under gruppen NSAID.

Tabel 1 Alle NSAID, undtagen glucosamin, som er på markedet i Danmark.

Indholdsstof	Dato for godkendelse af første lægemiddel
Eddikesyre-derivater	
Indometacin	1980
Diclofenac	1978
Etodolac	1989
Ketorolac	1992
Diclofenac i kombination med misoprostol	1996
Oxikam-derivater	
Piroxicam	1985
Tenoxicam	1987
Lornoxicam	1997
Meloxicam	1995
Propionsyre-derivater	
Ibuprofen	1977
Naproxen	1981
Tiaprofensyre	1987
Dexibuprofen	1995
Dexketoprofen	2008
Naproxen i kombination med esomeprazol	2012
Fenamsyre-derivater	
Tolfenamsyre	1977
Selektive COX-2 hæmmere	
Celecoxib	2000
Parecoxib	2002
Etoricoxib	2003

Andre NSAID	
Nabumeton	1988
Pyrazolon-derivater	
phenylbutazon	1978

I Danmark er alle systemiske NSAID'er, bortset fra ibuprofen tabletter (200 mg), receptpligtige.

4 Viden om bivirkninger ved anvendelse af NSAID'er

Information om bivirkninger ved behandling med NSAID'er indsamles i forbindelse med de kliniske studier af lægemidlerne, og denne information indføres i medicinens produktinformation.

De kliniske studier er dog begrænsede i både antallet af personer, der undersøges, og i sammensætningen af studiepopulationen. Sammensætningen af studiepopulationen kan til tider være anderledes og ikke fuldt ud repræsentativ for de personer, der senere behandles med lægemidlerne efter markedsføring. Derfor overvåger Sundhedsstyrelsen hele tiden nye data om medicinens sikkerhed både fra nye studier og fra bivirkningsindberetninger fra sundhedsprofessionelle og almindelige borgere. Disse data bliver løbende evalueret og kan resultere i opdatering af produktinformationen.

De danske myndigheders lægemiddelovervågning sker i tæt samarbejde med de øvrige myndigheder i Europa og med det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), hvor beslutninger drøftes i både EU's bivirkningskomité (PRAC) og Den Videnskabelige Komité for Lægemidler til Mennesker (CHMP). I de seneste år har der været flere gennemgange af de forskellige mulige bivirkningsproblematikker for NSAID'er.

4.1 Gastrointestinale bivirkninger

Brugen af NSAID præparater kan give både alvorlige og mindre alvorlige gastrointestinale (GI) bivirkninger. Blandt de mindre alvorlige bivirkninger er nedsat appetit, kvalme, opkastning, mavesmerter, forstoppelse og flatulens (luft i maven). Dyspepsi forekommer for eksempel dobbelt så hyppigt hos NSAID brugere sammenlignet med ikke brugere med en frekvens på mellem 15 % og 60 %³. De mere alvorlige bivirkninger, med en årlige incidens på 2,5 % til 4,5 % hos NSAID brugere, inkluderer ulcus (mavesår) med eller uden perforation og maveblødning³. Disse alvorlige bivirkninger udgør en vigtig årsag til ophør med NSAID behandling.

Netop de gastrointestinale bivirkninger er årsag til, at man har udviklet NSAID af typen specifikke COX-2 hæmmere, eftersom deres specifikke hæmning af COX-2 enzymet forbedrer den gastrointestinale sikkerhed og tolerabilitet. Denne fordel har dog været meget omdiskuteret. Men både i CLASS- og VIGOR- undersøgelserne⁴⁻⁶ samt National Institut for Health and Clinical Excellence (NICE) retningslinjer står beskrevet, at COX-2 hæmmere har færre gastrointestinale bivirkninger.

Et projekt under EU's 7 rammeprogram om sikkerheden ved NSAID'er (SOS) har også gennemgået GI bivirkninger ved brugen af NSAID'er. Denne metaanalyse, som havde til formål at udregne den relative risiko (RR) for udvikling af GI bivirkninger ved brugen af de forskellige NSAID'er, inkluderede observationelle studier i perioden 1. januar 1980 til 31. maj 2011. Man fandt, at ibuprofen og celecoxib havde de laveste relative risici (RR) for GI bivirkninger. Piroxicam og ketorolac havde de højeste RR værdier, mens de resterende NSAID'er havde en intermedier

RR. Der var ingen forskel i den samlede relative risiko mellem de overvejende COX-2 selektive NSAID'er (diclofenac og piroxicam) og de overvejende COX-1 selektive substanser⁷.

En del af de undersøgelser, der indgik i meta-analysen, viste, at risikoen for GI bivirkninger var højest i begyndelsen af behandlingen, fordi følsomme patienter påvirkes tidligt i behandlingen⁷.

Ligeledes fandt man, at høje daglige doser NSAID var associeret med en 2-3 gange øget relativ RR for mavesår med eller uden perforation og blødninger sammenlignet med lave og moderate doser NSAID⁷.

Dog var data ikke tilstrækkelige til beregning af den relative risiko i forhold til behandlingsvarighed samt ved sambehandling med gastrobeskyttende lægemidler (Protonpumpehæmmere), og derfor var det ikke muligt at vurdere, om disse faktorer påvirkede risikoen for GI bivirkninger ved de enkelte NSAID'er⁷.

Alle resultaterne skal dog tages med forbehold, da der var signifikante forskelle mellem studierne, ligesom der ikke kunne tages højde for medvirkende årsager såsom varierende doser NSAID, varierende beskrivelse af bivirkninger, forskelle i definition og validering af GI bivirkninger og andet⁷.

Resultaterne af meta-analysen var i overensstemmelse med andre undersøgelser indenfor de sidste ti år og bekræftede, at der er forskelle med hensyn til risikoen for perforation, ulcus og blødning (PUB) ved anvendelse af de forskellige NSAID⁸⁻¹⁰.

4.2 Kardiovaskulære bivirkninger

NSAID'ers kardiovaskulære sikkerhedsprofil har ligeledes været gennemgået gentagne gange over årene.

Man har længe været opmærksom på, at NSAID øger salt- og væskeretention i kroppen og derved kan forværre hjerteinsufficiens. Dette har resulteret i, at det "Europæiske Kardiologiske Selskab" i deres retningslinjer anbefaler, at man udviser forsigtighed eller helt undgår at behandle patienter med hjerteinsufficiens med NSAID¹¹. Imidlertid har to danske undersøgelser vist, at omkring 35 % af patienterne med kendt hjerteinsufficiens eller tidligere myokardieinfarkt havde indløst recept på NSAID^{12,13}.

I 2004 blev man i forbindelse med et større klinisk studie opmærksom på den øgede risiko for akut myokardieinfarkt ved behandling med den selektive COX-2 hæmmer rofecoxib (Vioxx). Dette resulterede i, at Vioxx blev trukket fra markedet¹⁴.

Denne tilbagetrækning af rofecoxib samt observationen af alvorlige kardiovaskulære (CV) bivirkninger ved behandling med celecoxib resulterede i flere undersøgelser omkring den kardiovaskulære sikkerhed ved de selektive COX-2 hæmmere. CHMP gennemgik ligeledes de selektive COX-2 i 2004. CHMP konkluderede, at den øgede risiko for CV bivirkninger er en klasseeffekt, og at denne risiko afhænger af dosisstørrelsen samt behandlingsvarigheden. Disse konklusioner blev også inkluderet i den relevante produktinformation¹⁵.

I 2005 diskuterede CHMP den gastrointestinale og kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved alle non-specifikke NSAID'er. I denne gennemgang inkluderede man ligeledes de observerede hudreaktioner ved brug af NSAID, som toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Steven-Johnsons syndrom. Konklusionen var, at der ikke var nogen nye bekymringer omkring sikkerheden ved anvendelse af NSAID. Derudover konkluderede man, at der var stor forskel på, hvordan den kendte viden omkring disse emner var beskrevet i de forskellige lægemidlers produktinformation i Europa. Derfor var der behov for at udforme en mere ensartet tekst, som skulle inkluderes i alle relevante produktinformationer. Endeligt blev det konkluderet, at der var behov for en separat gennemgang af sikkerhedsprofilen for piroxicam, ketoprofen og ketorolac¹⁶.

Som følge af ny klinisk og epidemiologisk viden omkring NSAID'er og deres kardiovaskulære sikkerhed udførte CHMP i 2006 en gennemgang af de kliniske og epidemiologiske studier omhandlende den kardiovaskulære sikkerhed ved de non-selektive NSAID'er. CHMP konkluderede, at når præparaterne anvendes i overensstemmelse med produktinformationen og under hensyntagen til patientens individuelle risikofaktorer, så er den samlede balance mellem fordele og risici for anvendelse af NSAID'er positiv. En let øget absolut risiko for blodpropper især ved langvarig behandling i høje doser med NSAID'er kan dog ikke udelukkes. Ud fra de kliniske og epidemiologiske studier blev det yderligere konkluderet, at der kan være en øget risiko for blodpropper ved især høje daglige doser diclofenac (150 mg) og ibuprofen (2400 mg), men ikke ved lave doser ibuprofen (f.x. ≤1200 mg dagligt). Naproxen har en lavere risiko for blodpropper end de selektive COX-2 hæmmere, men man kan dog ikke helt udelukke en lille risiko for blodpropper også ved brug af naproxen. For de resterende non-selektive NSAID'er er datamaterialet omkring risikoen for blodpropper utilstrækkeligt, og man konkluderede derfor, at patienter bør behandles med NSAID i laveste effektive doser og i kortest mulig tid¹⁷. I forbindelse med denne gennemgang blev der ligeledes vedtaget en ordlyd, som skulle tilføjes i produktinformationen for alle de non-selektive NSAID'er, omkring den kardiovaskulære sikkerhed.

I 2012 blev der i CHMP igangsat en opfølgende gennemgang af den kardiovaskulære sikkerhed ved de non-selektive NSAID'er. Konklusionerne af denne gennemgang var, at med hensyn til naproxen og ibuprofen var der overensstemmelse med konklusionerne fra 2006, nemlig at naproxen har en mindre risiko for arterielle blodpropper i forhold til både de selektive COX-2 hæmmere og de andre NSAID'er, men det kan ikke udelukkes, at der er en lille risiko for blodpropper. Ibuprofen har en øget risiko for blodpropper ved høje doser, men ikke ved lave doser. Yderligere konkluderede CHMP, at den kendte viden omkring CV bivirkninger var beskrevet tilstrækkeligt i produktinformationerne¹⁸.

De tidligere gennemgange af den kardiovaskulære sikkerhed ved NSAID'er viste, at diclofenac, især i høje doser, kunne være forbundet med en øget risiko for blodpropper inklusiv myokardieinfarkt (MI) og cerebrovaskulære hændelser (CVE). Undersøgelsen fra 2012 fandt, at diclofenac måske har en større risiko for CV bivirkninger i forhold til naproxen og ibuprofen, og at denne svarer til den risikoprofil, der er observeret ved de selektive COX-2 hæmmere¹⁸. I den forbindelse startede man i PRAC yderligere en undersøgelse. Denne er for nyligt afsluttet og hovedudfaldet blev, at produktinformationen for diclofenac skulle sidestilles med produktinformationen for de selektive COX-2 hæmmere med hensyn til de kardiovaskulære risici og bivirkninger.

Endeligt konkluderede man, at datamaterialet for de resterende non-selektive NSAID var mangelfuldt, så CHMP gentog sin konklusion fra 2006 om, at en øget risiko for blodpropper ved NSAID'er som klasseeffekt ikke kan udelukkes¹⁸.

En forskergruppe fra Oxford¹⁹ har for nyligt publiceret en metaanalyse, der analyserede 280 randomiserede kliniske forsøg med NSAID'er mod placebo og 475 kliniske forsøg med en NSAID behandling mod en anden NSAID behandling. Det primære effektmål ved disse forsøg var major kardiale og vaskulære hændelser (såsom non-fatal myokardie infarkt, non-fatal slagtilfælde, vaskulære eller koronar død), slagtilfælde, død, hjertheinsufficiens, hjertesvigt og øvre gastrointestinale komplikationer (perforation, blødning eller obstruktion). De tre non-selektive NSAID'er der hovedsagligt blev analyseret, var højdosis diclofenac (150 mg.), ibuprofen (2400 mg.), og naproxen (1000 mg.). Man fandt, at højdosis diclofenac har samme risiko for vaskulære hændelser som de selektive COX-2 hæmmere. Højdosis ibuprofen forøger muligvis også risikoen for vaskulære hændelser, mens dette ikke blev observeret ved højdosis naproxen. Både de selektive COX-2 hæmmere og de non-selektive NSAID'er, øgede risikoen for øvre gastrointestinale komplikationer med varierende grad¹⁹.

5 Information om risiko for gastrointestinale og kardiovaskulære (og eventuelt andre) bivirkninger i produktinformationen

Som førnævnt besluttede CHMP i 2005, at der var behov for ensartet produktinformation i EU med hensyn til den kendte viden om gastrointestinale (GI), kardiovaskulære (CV) og hud bivirkninger forbundet med brug af NSAID'er. Derudover blev der vedtaget en ordlyd om den kardiovaskulære sikkerhed i 2006.

I Bilag 1 præsenteres hovedelementerne i ordlyden fra 2005 og 2006, der som minimum skal være inkluderet i de relevante produktinformationer. Der kan sagtens være inkluderet yderligere viden i de relevante områder i produktinformationerne på et senere tidspunkt, da disse løbende bliver opdateret med ny viden fra kliniske studier og bivirkningsindberetninger.

Yderligere er tilføjet den ordlyd der blev vedtaget som følge af PRACs gennemgang af diclofenacs kardiovaskulære sikkerhed (2013).

6 Forbrugsmønstre for NSAID

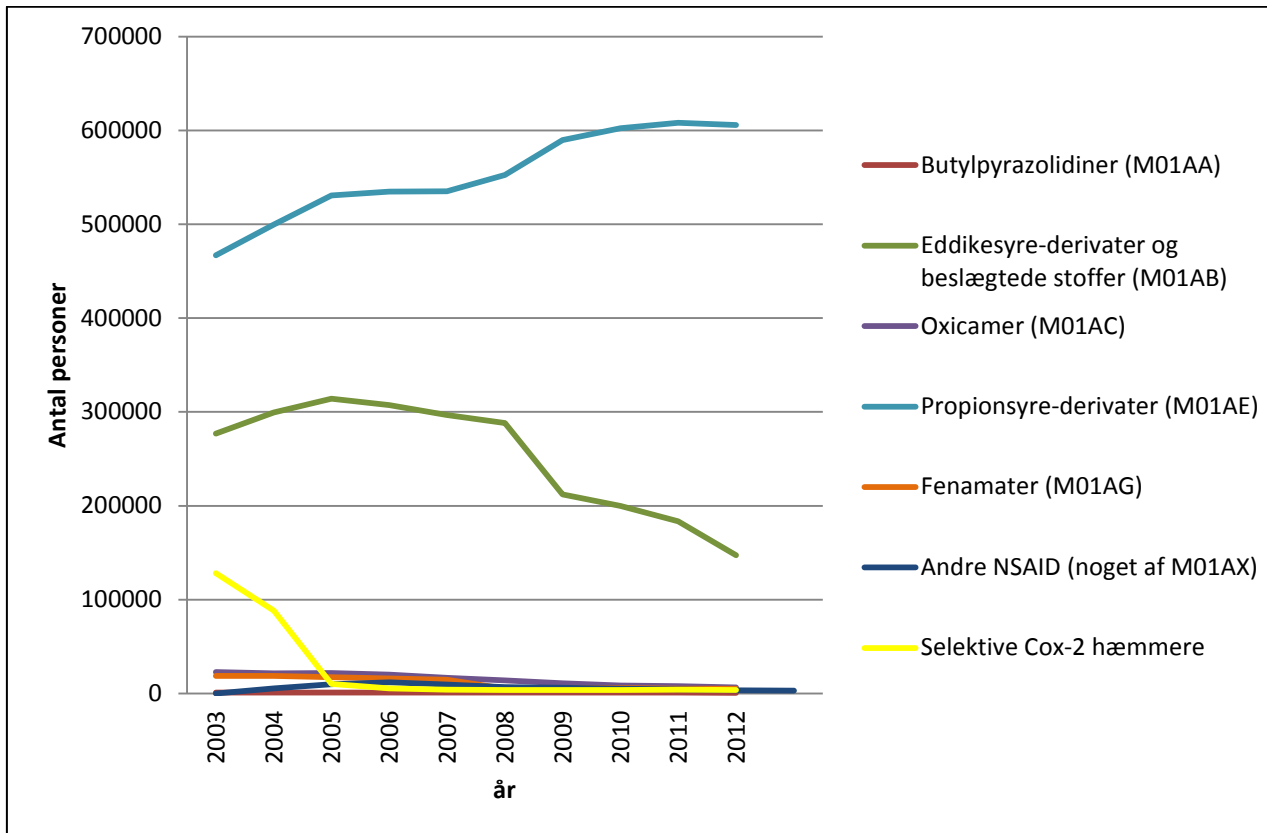
I det følgende præsenteres data vedrørende forbrug og indberettede bivirkninger for NSAID'er for de seneste ti år (perioden 2003-2012). Baggrunden for den afgrænsede periode for bivirkningsdata er, at indberetninger af ældre dato ofte kun indeholder få supplerende oplysninger om bivirkningens opståen og konsekvenser, samt at den nuværende elektroniske transmission af bivirkningsdata først rigtig er etableret og slået igennem inden for de senere år. Dette betyder, at lægemidler, der ikke længere er i brug, eller kun sjældent bruges i dag, ikke vil optræde i analysen.

Som allerede nævnt hører NSAID'er til de mest anvendte lægemidler i Danmark. Data fra lægemiddelstatistikregisteret, SSI, viser, at der i perioden 2003-12 er 3.012.582 personer, som har indløst mindst en recept på NSAID. Fra 2004 og frem ses et generelt fald i antallet af brugere af NSAID'er fra 836.043 brugere i 2004 til 731.717 brugere i 2012.

Figur 1 viser antallet af personer, der i det aktuelle år har indløst mindst en recept på en specifik COX-2 hæmmer og eller et lægemiddel indenfor en af grupperne af non-specifikke NSAID'er (WHO's inddeling). Der ses et markant fald i antal brugere af de specifikke COX-2 hæmmere. I 2004 var der således 88.434 personer, der havde indløst mindst en recept på en specifik COX-2 hæmmer, mens tallet var 3.729 i 2012. Dette fald kan forklares ved, at COX-2 hæmmeren Vioxx (rofecoxib) blev trukket fra markedet i 2004. Tilbagevæksten skete efter, at et klinisk forsøg viste, at behandling med Vioxx medførte en uventet høj risiko for blodpropper i hjerte og hjerne.

Indenfor de enkelte grupper under de non-selektive NSAID'er der et fald i antal brugere i alle grupper, bortset fra gruppen "propionsyre-derivater" (inkluderer blandt andet ibuprofen). I denne gruppe ses en markant stigning.

Figur 1. Antallet af personer der har indløst mindst en recept på en specifik COX-2 hæmmere og eller et lægemiddel indenfor en af grupperne af non-specifikke NSAID'er i perioden 2003 til 2012. Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut

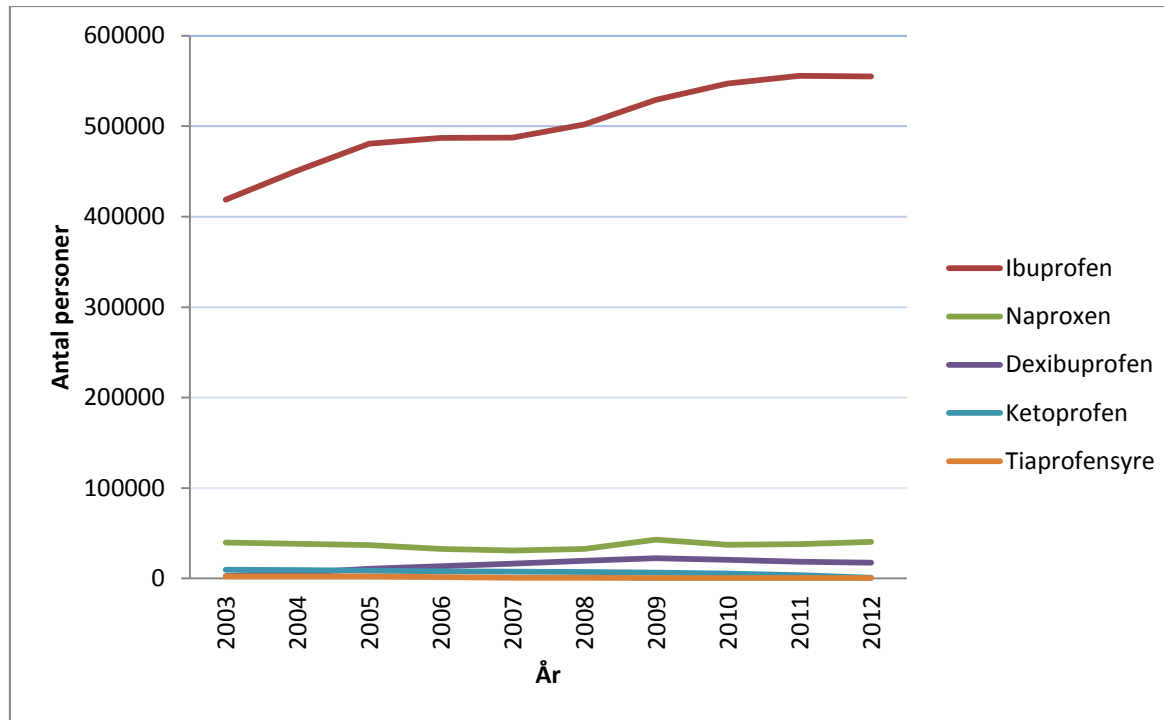


Indenfor de enkelte substanser i gruppen ”eddikesyre-derivater og beslægtede stoffer” er det især diclofenac, der udskrives. I perioden 2003-2012 udgør andelen af diclofenac-brugere i forhold til hele ”eddikesyre-derivater og beslægtede stoffer” gruppen ca. 75 % (data ikke vist).

I gruppen ”propionsyre-derivater” er det hovedsagligt ibuprofen, der udskrives efterfulgt af et markant mindre antal brugere af naproxen og dexibuprofen (figur 2). Det relative mindre antal brugere af naproxen er interessant i forhold til litteraturen, hvor der oftest konkluderes, at naproxen har en mindre risiko for arterielle blodproper i forhold til både de selektive COX-2 hæmmere og de andre NSAID'er.

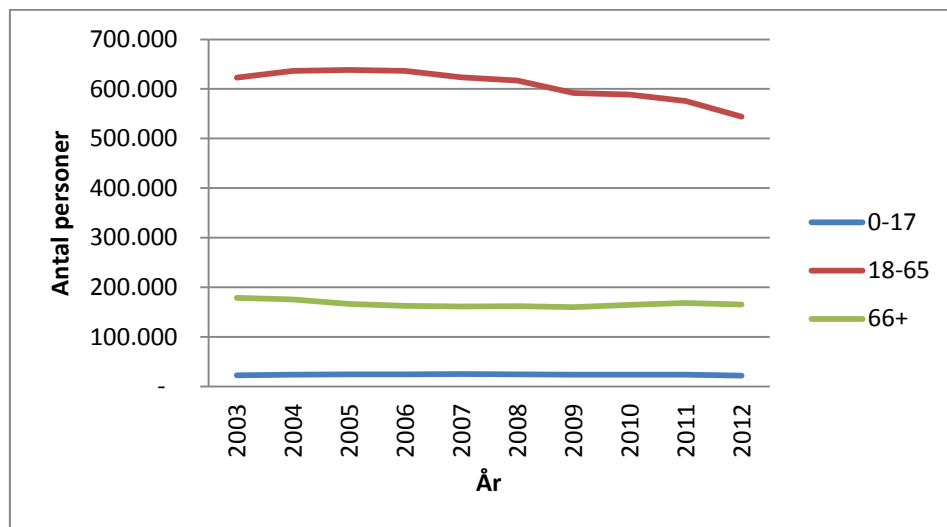
Som allerede nævnt er det kun ibuprofen (200 mg.), der kan købes som håndkøbsmedicin i Danmark. Den markante stigning i forbruget af ibuprofen observeres både i den receptpligtige medicin og i håndkøbsmedicinen. Når man specifikt ser på håndkøbssalget af ibuprofen i forhold til den totale mængde solgte ibuprofen (receptpligtig og håndkøbsmedicin), så er andelen af håndkøbt ibuprofen steget fra 13 % i 2003 til 23 % i 2012.

Figur 2. Antallet af personer der har indløst mindst en recept på et præparat indenfor gruppen propionsyre-derivater. Vi har valgt ikke at inkludere substanser, der er godkendt eller afregistreret i løbet af den valgte periode (2003-12), da de ikke kan indgå i hele perioden. De substanser, der ikke indgår i figuren, er dexketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen og kombinationsproduktet naproxen og esomoprazol. Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut



Figur 3 viser antallet af personer, der har indløst mindst en recept på et NSAID fordelt på aldersgrupper. Vi har valgt at præsentere dette, da det jævnligt diskuteres, om forbruget af receptpligtig NSAID i gruppen 0-17 år er stigende. I perioden 2003 til 2012 er antallet af personer, der har indløst mindst en recept på NSAID faldet hovedsagligt i gruppen 18-65 årige (-13 %), dernæst i aldersgruppen 66+ (-8 %), mens salget er relativt stabilt over hele perioden i gruppen for de 0-17 årige.

Figur 3. Antallet af personer der har indløst mindst en recept på et NSAID inddelt i aldersgrupper. Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut



7 Generelt om indberetninger af bivirkninger

Læger har pligt til at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen¹. I de første to år efter en ny medicin er kommet på markedet, skal alle formodede bivirkninger² indberettes. Efter to år på markedet skal alle formodede alvorlige bivirkninger³ samt de formodede bivirkninger, som ikke er beskrevet i medicinens produktinformation, indberettes. Andet sundhedspersonale end læger samt patienter og pårørende har også mulighed for at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen.

En bivirkningsindberetning i Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase er ikke ensbetydende med, at der er en sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Bivirkninger indberettes til og registreres i databasen, hvis blot der er en formodet sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Databasen indeholder derfor indberetninger om formodede bivirkninger. En indberetning kan indeholde flere bivirkninger, samt flere mistænkte lægemidler. Dette betyder, at en indberetning også kan inkludere flere mistænkte NSAID'er. Dette kan resultere i, at det totale antal indberetninger i de forskellige figurer og tabeller vil være højere end det modtagne antal indberetninger.

8 Indberetninger om formodede bivirkninger ved NSAID

Sundhedsstyrelsen har i perioden 2003 til 2012 modtaget 718 indberetninger om formodede bivirkninger ved brug af NSAID. Heraf var 279 ikke alvorlige bivirkninger, mens 439 var alvorlige.³

I denne rapport har vi valgt kun at medtage spontane indberetninger. Indberetninger på baggrund af kliniske og andre studier er ikke inkluderet.

Figur 4 viser antal bivirkningsindberetninger på både receptpligtig og håndkøbsmedicin sammenholdt med antallet af personer, der har indløst mindst en recept på et NSAID det pågældende år. Det ses, at antallet af brugere toppede i 2004, hvorefter der er et jævnt fald. Når man ser på antal indberetninger, er der et fald fra 2003

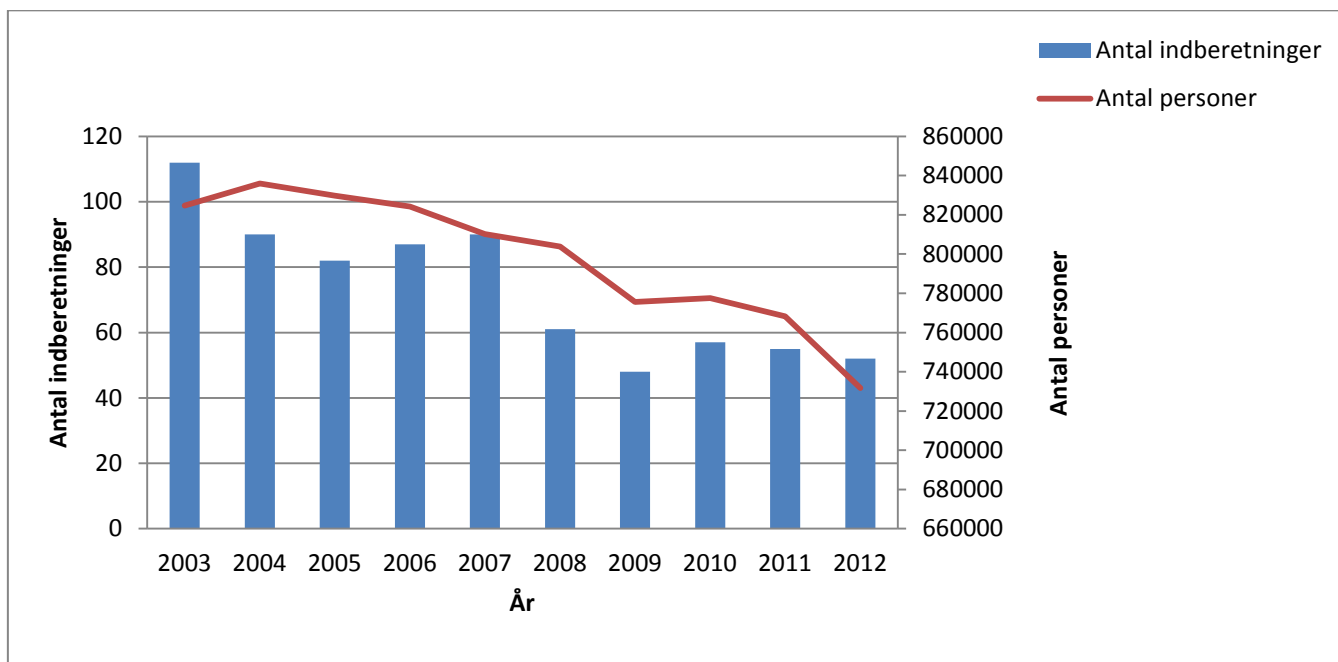
¹ Bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012

² En bivirkning defineres som en skadelig og utilsigtet reaktion af et lægemiddel, der indtræder ved normalt anvendte doser og/eller som følge af medicineringsfejl, forkert brug, misbrug og off-label brug.

³ En alvorlig bivirkning defineres i bekendtgørelsen 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.

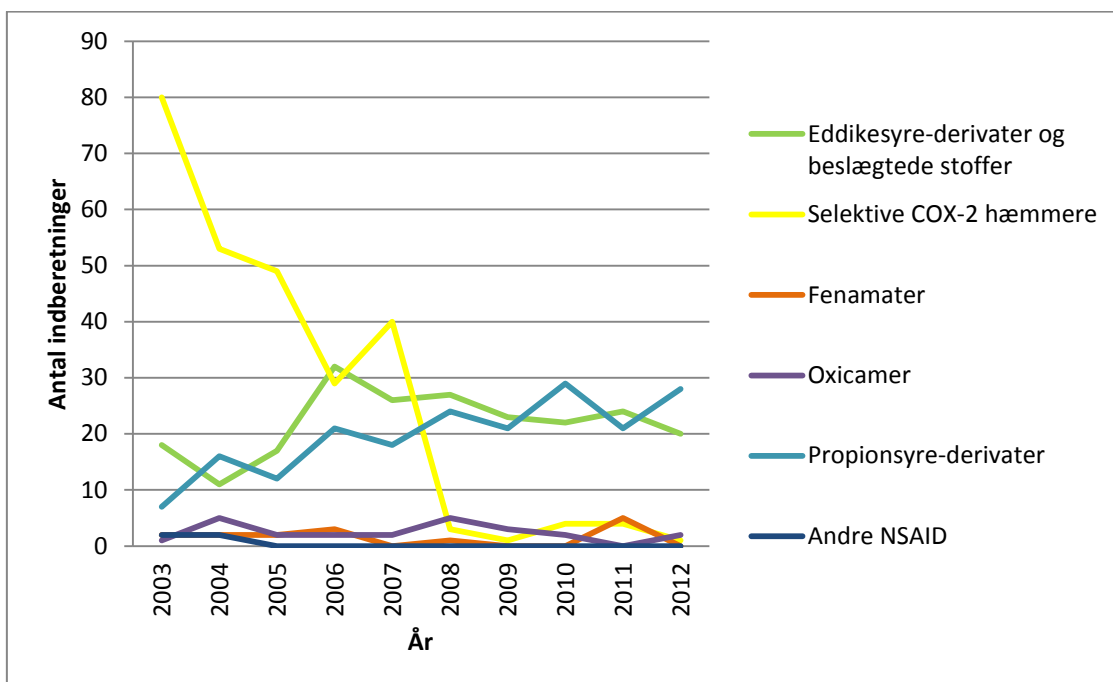
med en lille stigning i 2007. Baggrunden for denne stigning er, at Sundhedsstyrelsen i 2007 modtog et stort antal indberetninger i forbindelse med en retssag, der blev ført mod indehaveren af markedsføringstilladelsen for Vioxx (rofecoxib) i USA. Denne retssag inkluderede sager fra hele verden, også Danmark.

Figur 4 Sammenhængen mellem antal bivirkningsindberetninger (pr. år) og antallet af personer, der har indløst mindst en recept på et NSAID det pågældende år. Både bivirkningsdata og forbrugsdata dækker perioden 2003-12. Kilde til forbrugsdata: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut



Figur 5 viser fordelingen af bivirkningsindberetninger på de selektive COX-2 hæmmere samt på de forskellige grupper under de non-selektive NSAID'er. I gruppen af selektive COX-2 hæmmere ses et jævnt fald i indberetninger fra 2003, med en enkelt stigning i 2007. Denne stigning skyldes den allerede beskrevne retssag i 2007. I de enkelte grupper under de non-specifikke NSAID grupper er der overordnet set sammenhæng mellem antallet af bivirkningsindberetninger og antallet af brugere (figur 2). For eksempel ses et fald i antal af indberetninger i gruppen eddikesyre-derivater og samtidigt ses også et fald i forbruget i denne gruppe. Derimod er der en stigning i indberetninger i gruppen propionsyre-derivater, og her er der samtidigt en markant stigning i forbruget. Vi har meget få indberetninger i gruppen "andre NSAID" (4 indberetninger) og ingen i gruppen butylprazolindiner, hvor forbruget også har været meget lavt i hele perioden.

Figur 5. Antal bivirkningsindberetninger på de selektive COX-2 hæmmere og de forskellige grupper under de non-selektive NSAID.



8.1 Beskrivelse af de indberettede bivirkninger

Bivirkninger kan inddeles i typer afhængigt af, hvilke dele af organismen de påvirker. I tabel 2 er de indberettede formodede bivirkninger i Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase ordnet efter organklasser.

Tabel 2. Formodede bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsen ved brug af NSAID i perioden 2003-12. Bivirkningerne er inddelt efter organklasse.

Organklasse	Antal bivirkninger
Symptomer fra mave-tarm kanalen, fx mavesår, mavesmerter, kvalme og diarre	220
Symptomer fra nervesystemet, fx cerebrovaskulære hændelser og hovedpine	159
Generelle symptomer, fx træthed og feber	103
Symptomer fra hjertet, fx myokardieinfarkt	87
Symptomer fra huden, fx hævelser i ansigtet og udslæt	66
Ændringer i laboratoriesvar og undersøgelsesresultater, fx fald i hæmoglobin, øget blod kreatinin, og alanin-aminotransferase	62
Symptomer fra respirationsvejene, fx dyspnø (besværet vejrtrækning) og blodprop i lungerne	51
Symptomer fra urinvejene, fx nyresvigt og nyresvækkelse	37
Infektioner, fx urinvejsinfektion	28
Symptomer fra kar-systemet, fx hypertension (forhøjet blodtryk) og dyb vene trombose (DVT)(blodprop)	23
Symptomer fra immunsystemet, fx anafylaktisk reaktion og anafylaktisk chok	22
Symptomer fra muskler og led, fx muskelkramper	21
Psykiatriske symptomer, fx medicinmisbrug og sindsforvirring	20
Skader, forgiftning og komplikationer, fx overdosering	20
Stofskifte- og ernæringsbetingede symptomer, fx dehydrering og hyperkaliæmi (forhøjet kalium i blodet)	19

Symptomer fra blod og det lymfatiske system fx anæmi (blodmangel) og hævede lymfekirtler	20
Symptomer fra øjet, fx sløret syn og forringelse af synet	18
Sygdomme i leveren, fx hepatotoksisitet (leverskader) og gulsot	17
Symptomer knyttet til graviditeten, fx spontane aborter og for tidlig fødsel	13
Symptomer fra forplantningssystemet og bryster, fx erektil dysfunktion og vaginal blødning	11
Symptomer fra øret, fx tinnitus, nedsat hørelse og døvhed	9
Medfødte familiære og genetiske sygdomme, fx anomalier	5
Kirurgiske og medicinske procedurer, fx gastrointestinal kirurgi	4
Sociale årsager, fx invaliditet	2
God - og ondartede tumorer, fx hjernetumor og blodkræft	2

I tabel 3 er beskrevet de hyppigst indberettede bivirkninger for NSAID'er i perioden 2003-12. Da der som allerede nævnt oftest er flere bivirkninger i en indberetning, kan samme indberetning optræde flere gange i denne tabel.

Tabel 3. De hyppigst indberettede formodede bivirkninger ved brug af NSAID'er.

Bivirkning	Antal indberetninger
Cerebrovaskulær hændelse	34
Myokardieinfarkt	32
Hovedpine	19
Dyspnø	18
Hævelse i ansigtet	19
Mavesår	15
Mavesmerte	15
Kvalme	14
Diarre	14
Opkast	13
Træthed	12
Svimmelhed	12
Blodprop i hjernen	12
Udslæt	12
akut myokardieinfarkt	11
Feber	11
Blødende mavesår (Duodenal ulcer haemorrhage)	10
Cerebralt infarkt	10

Som det fremgår af tabel 2 og 3, er de oftest indberettede bivirkninger for NSAID'er symptomer fra mave-tarm kanalen, symptomer fra nervesystemet, generelle symptomer samt symptomer fra hjertet. En nærmere gennemgang af indberetningerne vedrørende symptomer fra nervesystemet (cerebrovaskulære hændelser, blodprop i hjernen samt cerebralt infarkt) viser, at i 48 ud af de 56 sager er det mistænkte lægemiddel Vioxx (rofecoxib), og 27/48 er indberettet på baggrund af retsagen i 2007.

I følgende afsnit er de hyppigst indberettede bivirkninger gennemgået.

8.2 Udvalgte bivirkninger

Som allerede beskrevet har myndigheder og forskere over de senere år hovedsageligt gennemgået de gastrointestinale og kardiovaskulære bivirkninger ved anvendelse af NSAID'er. Forekomsten af disse bivirkninger i den danske bivirkningsdatabase vil blive beskrevet i det følgende.

8.2.1 Symptomer fra mave-tarm kanal

Det er velkendt, at NSAID'er kan forårsage både alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger i mave-tarm kanalen (også kaldt gastrointestinale (GI) bivirkninger). Som det ses i tabel 2., er GI bivirkninger også de hyppigst indberettede bivirkninger.

I tabel 4. ses de GI bivirkninger, som Sundhedsstyrelsen har modtaget ti eller flere indberetninger på. De 81 GI bivirkninger stammer fra 58 unikke indberetninger. Dette betyder, at den enkelte indberetning i mange tilfælde indeholder flere GI bivirkninger, fx en indberetning på mavesmerter, kvalme og blødende mavesår.

Diclofenac alene eller i kombination med andre lægemidler er det mistænkte lægemiddel i 19 ud af 58 indberetninger, mens celecoxib og ibuprofen alene eller i kombination med andre lægemidler er det mistænkte lægemiddel i 13 indberetninger hver. Derudover er patienterne i fire tilfælde i samtidig behandling med en selektiv COX-2 hæmmer (3 celecoxib og 1 rofecoxib) og acetylsalicylsyre.

Tabel 4. De hyppigst indberettede GI bivirkninger

Bivirkning	Antal indberetninger
Mavesår	15
Mavesmerter	15
Kvalme	14
Diarre	14
Opkast	13
Blødende mavesår (Duodenal ulcer haemorrhage)	10

En gennemgang af informationerne om risikoen for GI bivirkninger i de relevante produktinformationer viser, at emnet er velbelyst i produktinformationerne, og at alle ovennævnte bivirkninger er nævnt (se sektion GI sikkerhed ved NSAID'er).

8.2.2 Kardiovaskulære symptomer

Det er velkendt, at NSAID'er kan forårsage både alvorlige og ikke alvorlige bivirkninger i hjerte-kar systemet, og som det ses i tabel 2., er det også den fjerde hyppigste indberettede form for bivirkninger.

I tabel 5. ses de CV bivirkninger, som Sundhedsstyrelsen har modtaget ti eller flere indberetninger på. De 43 CV bivirkninger stammer fra tilsvarende 43 unikke indberetninger.

Tabel 5. De hyppigst indberettede kardiovaskulære bivirkninger.

Bivirkning	Antal indberetninger hvor Vioxx ikke er det mistænkte lægemiddel	Antal indberetninger hvor Vioxx er det mistænkte lægemiddel	Total antal indberetninger
Myokardieinfarkt	3	29 (28 fra retssag i 2007)	32
Akut myokardieinfarkt	3	8 (1 fra retssag i 2007)	11

I de resterende indberetninger er det mistænkte lægemiddel en selektiv COX-2 hæmmer i to sager (celecoxib og etoricoxib) og et non-selektivt NSAID i fire sager (diclofenac 3 og 1 ibuprofen).

En gennemgang af informationen om risiko for kardiovaskulære bivirkninger i produktinformationerne for de selektive COX-2 hæmmere viser, at emnet er velbelyst i produktinformationerne, og at ovennævnte bivirkninger er nævnt. Der er i produktinformationerne for både etoricoxib og parecoxibs nævnt, at kliniske undersøgelser tyder på, at gruppen af selektive COX-2 hæmmere kan være forbundet med en risiko for thrombotiske hændelser (specielt myokardieinfarkt (MI) og apopleksi), i forhold til placebo og nogle NSAID. Da den kardiovaskulære risiko ved anvendelse af disse kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Endeligt bør patientens behov for symptomlindring samt behandlingsrespons genovervejes med jævne mellemrum.

Med hensyn til diclofenac så er der netop afsluttet en gennemgang af diclofenacs kardiovaskulære sikkerhed i den "Europæiske Bivirkningskomité". Her besluttede man, at produktinformationen for diclofenac skulle sidestilles med produktinformationen for de selektive COX-2 hæmmere med hensyn til de kardiovaskulære risici og bivirkninger.

8.2.3 Andre hyppigt indberettede bivirkninger

Med hensyn til de andre hyppigt indberettede bivirkninger som dyspnø, hævelse i ansigtet og udslæt er disse ofte indberettet som anafylaktiske reaktioner og eller anafylaktisk chok. Det er kendt, at man kan få allergisk reaktion ved brug af medicin, og dette er ligeledes beskrevet i de relevante produktinformationer.

En gennemgang af de resterende hyppigst indberettede bivirkninger, som hovedpine, træthed og svimmelhed, viser, at der ofte er andre mulige medvirkende årsager til de beskrevne bivirkninger i disse indberetninger. Som fx hovedpine og cerebrovaskulær hændelse.

8.3 Indberetninger med fatal udgang

I perioden 2003-12 har Sundhedsstyrelsen modtaget 30 indberetninger, hvor det mistænkes, at patienten er død som følge af bivirkningen (indberetninger med fatal udgang). Tabel 6. viser fordelingen på de enkelte NSAID substanser.

Tabel 6. Fordelingen af de fatale sager på de enkelte NSAID substanser.

Selektive COX-2 hæmmere	
Celecoxib	3
Etoricoxib	2
Rofecoxib	8 (3 fra retssagen i 2007)
Non-selektive NSAID	
Lornoxicam	1
Meloxicam	1
Tenoxicam	1
Ibuprofen	7
Diclofenac	5
Etodolac	2

I 16 af de 30 indberetninger dør patienterne af **mavesår med eller uden perforation**. Diclofenac alene eller i kombination med andre lægemidler er det mistænkte lægemiddel i 5 ud af de 16 indberetninger. De indberettede bivirkninger er alle nævnt i produktinformationerne.

I 5 af de 30 indberetninger dør patienten af **hjertestop, akut myokardieinfarkt eller hjertesvigt**. En selektiv COX-2 hæmmer alene eller i kombination med andre lægemidler er det mistænkte lægemiddel i 3 ud af de 5 indberetninger.

En indberetning omhandler en mor, der under **graviditeten** tog et non-specifikt NSAID. En scanning viste manglende fostervand (anhydramnion). Barnet havde atrofiske (formindsket) nyrer og lever og dør kort efter fødslen. I produktinformationen står, at prostaglandinsyntesehæmmere, som f. eks. NSAID, er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten, da dette kan udsætte fosteret for kardiopulmonær toksicitet (skader på hjerte og lunger), som for tidlig lukning af ductus arteriosus (hjertefejl) og pulmonær hypertension (forhøjet blodtryk i lungerne) og nyre-dysfunktion, som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.

I 2 indberetninger er der beskrevet **præmaturo børn** med persisterende ducti arteriosus, som fik injektioner med ibuprofen, og som efterfølgende udviklede nekroti-

serende enterocolitis (tarmbetændelse) og døde. I produktinformationen er nekrotiserende enterocolitis beskrevet som en kendt bivirkning.

De resterende indberetninger omhandler **cerebrovaskulær hændelse** (rofocoxib), blodprop i lungerne, som er beskrevet i de relevante mistænkte lægemidlers produktinformationer, pneumoni, samt uventet død.

9 Indberetning af utilsigtede hændelser

9.1 Generelt om indberetning

Utilsigtede hændelser er defineret som kendte og ukendte hændelser og fejl, som ikke skyldes patientens sygdom, og som enten er skadevoldende eller kunne have været skadevoldende. Sundhedspersonalet på sygehusene har siden januar 2004 haft pligt til at indberette disse hændelser. I 2010 blev denne pligt udvidet til også at omfatte praksissektoren, den kommunale sundhedssektor, apotekerne og det præ-hospitale område.

Samtidig blev kredsen af personer med pligt til at indberette også udvidet fra kun at omfatte sundhedspersoner til også at omfatte enhver person, som handler på en autoriseret sundhedspersons ansvar samt apotekere, apotekspersonale og ambulancebehandlere. Derudover har patienter og pårørende også mulighed for at indberette utilsigtede hændelser.

Formålet med indberetningen af utilsigtede hændelser er læring, og der er lagt vægt på, at der ikke kan eller skal tages stilling til kritik eller sanktioner.

9.1.1 Klassificering

Eftersom klassificeringen i databasen er baseret på frivillig indberetning, afspejler antallet af hændelser ikke det virkelige antal hændelser i praksis.

WHO's ICPS-klassifikation

Ved indberetning i Dansk Patientsikkerhedsdatabase skal hændelsen klassificeres efter en obligatorisk hændelsestypeklassifikation. Desuden skal hændelserne videre klassificeres i en udvidet ikke obligatorisk proces- og problemklassifikation. Klassifikationen af sagerne foregår efter en dansk tilpasset version af WHO's ICPS-klassifikation²⁰. Hver hændelse kan tildeles flere kategorier. Dette kan resultere i, at det totale antal indberetninger i de enkelte figurer og tabeller, vil være højere end det egentlige antal hændelser.

En hændelse kan også tildeles flere lægemidler, og derfor er det ikke altid muligt at vurdere, om den utilsigtede hændelser skyldes fx et NSAID-præparat.

Alvorlighedsklassifikation

Man klassificerer alle utilsigtede hændelsers alvorlighed efter den faktuelle skade og dennes konsekvens efter nedenstående skala.

Alvorlighed	Skade
Ingen skade	Ingen skade
Mild	Lettere forbigående skade, som ikke kræver øget behandling eller øget plejeindsats
Moderat	Forbigående skade, som kræver indlæggelse eller behandling hos praktiserende læge eller øget plejeindsats eller for indlagte patienter øget behandling.
Alvorlig	Permanent skade, som kræver indlæggelse eller behandling hos praktiserende læge eller øget plejeindsats eller for indlagte patienter øget behandling, eller andre skader, som kræver akut livreddende behandling.
Dødelig	Dødelig

Klassificeringen foretages af de kommunale, regionale eller private risikomanagere/ sagsbehandlere.

9.2 Indberetning af utilsigtede hændelser med NSAID

Patientombuddet har i perioden 1. september 2010 til og med 28. maj 2013 modtaget 1107 medicineringshændelser, som har tilknyttet et NSAID-holdigt lægemiddel.

9.2.1 Medicineringsprocessen og problemkategorier

En opgørelse af de moderate og alvorlige NSAID-hændelser i medicineringsprocessen viser, at de fleste utilsigtede hændelser er kategoriseret i administrationstrinnet. Det vil sige det trin i medicineringen, som omhandler uddeling og indtagelse af medicinen.

Table 7. Fordelingen af de moderate og alvorlige NSAID-hændelser på medicineringsprocessen.

Indholdsstof	WHO Proces											I alt
	Ordination	Recepthåndtering	Receptkontrol	Håndtering af doseringskort	Dispensering	Administration	Dokumentation	Emballering og navngivning	Levering	Opbevaring	Andet	
dexibuprofen			1		4	1						6
diclofenac	5	1	1	1	5						1	15
etodolac				2	2				1			7
ibuprofen	9	2	2	5	6	44	1	1			4	76
ketorolac	1				3							4
nabumeton				1								1
naproxen	1											1
I alt	17	2	3	7	10	58	1	1	1	1	5	111

De hyppigste problemer indenfor administrationskategorien er, at lægemidlet ikke er givet til patienten, og dernæst at lægemidlet gives i en for høj dosis. I sidstnævnte kategori var fx følgende hændelser: to tilfælde hvor patienter på trods af nedsat nyrefunktion får NSAID i normal dosis, to tilfælde hvor børn får for høj dosis i forhold til deres alder, tre tilfælde hvor patienten enten ubevidst (dement) eller bevidst tager for store mængder medicin, og endeligt en patient der får udskrevet flere typer af NSAID samtidigt. Derudover ses syv tilfælde, hvor NSAID gives trods kendt CAVE (risiko).

9.2.2 Alvorlige utilsigtede hændelser med NSAID'er

Som før nævnt var syv sager klassificeret som alvorlige hændelser. En nærmere gennemgang af disse syv sager viser, at udfaldet kunne have været alvorligt i fire hændelser, men var i stedet ingen til mild skade. Alle fire sager fandt sted under medicineringsprocessen, og involverede en patient, som ikke fik sin medicin, og tre patienter som enten fik forkert medicin eller forkert dosis af medicin.

I de sidste tre sager var ibuprofen involveret i to sager og naproxen i en sag. I en sag fik en patient med kendt acetylsalicylsyreoverfølsomhed ordineret ibuprofen, hvilket resulterer i en anafylaktisk reaktion. I en anden sag fik en patient ordineret ibuprofen, selvom lægen ikke kender patientens samtidige medicinforbrug, hvilket resulterer i interaktioner med nyrepåvirkning som konsekvens. Endelig fik et barn udskrevet for høj dosis naproxen af lægen, hvilket ikke opdages på apoteket. Drenge blev efterfølgende indlagt med blødende mavesår.

10 Referencer

1. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Sørensen R, Rasmussen JN, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17: 822-33.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flowers RJ. Rang and Dale's pharmacology. Churchill Livingstone 2007.
3. Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32(3 Suppl 1): 25-32.
4. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
5. FDA AAC. Briefing Information: NAD 21-042/S007 Vioxx (Rofecoxib). 2001.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
7. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012 ; 35: 1127-46.

8. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003;135:43-9.
9. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000 24;160:2093-9.
10. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010;626:1592-601.
11. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:1115-40.
12. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006 27;113:2906-13.
13. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med.* 2009;169:141-9.
14. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet.* 2004;364:2021-9.
15. CHMP gennemgang af de selektive COX-2 hæmmere i 2004:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/01/WC500059088.pdf06.
16. CHMP gennemgang af den gastrointestinale og kardiovaskulære sikkerhedsprofil ved de non-specifikke NSAID'er
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500014403.pdf
17. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). EMEA/CHMP/442130/2006.
18. Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk 2012.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.
19. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013 May 29. pii: S0140-6736(13)60900-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. [Epub ahead of print]
20. Klassifikation af utilsigtede hændelser:
http://www.dpsd.dk/upload/who_hændelsesklassifikation_v2.pdf.

11 Bilagsfortegnelse

Bilag 1. Gastrointestinale sikkerhed ved NSAID'er

Bilag 2. Kardiovaskulære sikkerhed ved NSAID'er

Bilag 3. Hudreaktioner ved NSAID

Bilag 1. Gastrointestinale sikkerhed ved NSAID'er

Sektion 4.3 kontraindikationer

- Gastrointestinale blødninger eller perforationer i anamnesen i forbindelse med tidligere NSAID-behandling.
- Aktivt eller tilbagevendende gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (dvs. to eller flere særskilte episoder af diagnosticeret ulcus eller blødning).

Sektion 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Samtidig brug af <præparat navn> med andre NSAID-præparater, inklusive selektive cyclooxygenase-2 (COX-2) hæmmere bør undgås.
- Bivirkninger kan minimeres ved at symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt.
- Ældre får oftere bivirkninger ved brug af NSAID-præparater, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatale.
- Der er rapporteret gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale, ved behandling med alle NSAID'er. Disse bivirkninger er opstået på ethvert tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarende symptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.
- Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget ved højere doser af NSAID, hos patienter med ulcus i anamnesen (særligt med samtidig blødning eller perforation), (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis. Kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5).
- Patienter, særligt ældre, med gastrointestinal toksicitet i anamnesen bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase.
- Patienter, der samtidig bruger medicin, som øger risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).
- Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med <præparat navn>, skal behandlingen seponeres.

- Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser i anamnesen (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID- præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

For ketorolac er der yderligere tilføjet:

- Epidemiologiske studier tyder på, at ketorolac kan være forbundet med stor risiko for alvorlig gastrointestinal toksicitet i forhold til nogle andre NSAID-præparater, især når det bliver brugt udenfor godkendt indikation og/eller i længere perioder (se pkt. 4.1, 4.2 og 4.3).

For piroxicam er der yderligere tilføjet:

- Epidemiologiske studier tyder på, at piroxicam kan være forbundet med stor risiko for alvorlig gastrointestinal toksicitet i forhold til nogle andre NSAID-præparater (se pkt. 4.1, 4.2 og 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

- *kortikosteroider*: Øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller blødning (se pkt. 4.4).
- *antikoagulantia*: NSAID-præparater kan forstærke effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4).
- *trombocythæmmende midler og selektive serotonin reuptake inhibitor (SSRI)*: Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

- De mest almindelige observerede bivirkninger er gastrointestinalt relaterede. Der er set peptisk ulcus, perforation eller gastrointestinal blødning, som kan være fatal, især hos ældre (se pkt. 4.4). Der er rapporteret kvalme, opkast, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, mavesmerter, melæna, hæmatemese, ulcerøs stomatit, forværring af colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se sektion 4.4) som følge af administrationen. Gastritis er observeret med en mindre frekvens.

Bilag 2. Kardiovaskulære sikkerhed ved NSAID'er

Sektion 4.2

- Symptomerne behandles i så kort tid og med så lav dosis som muligt for at minimere bivirkningerne (se pkt. 4.4).

Sektion 4.3 kontraindikationer

- Alvorlig hjerteinsufficiens

For piroxicam står specifikt:

- moderat eller alvorlig hjerteinsufficiens

Sektion 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hypertension og/eller hjerteinsufficiens i anamnesen, da væskeretention og ødemer er rapporteret i forbindelse med brug af NSAID
- Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af visse typer NSAID. Denne risiko øges ved brug af høje doser og ved langtidsbehandling. Der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at udelukke en sådan risiko for <substans>.
- Patienter med ukontrolleret hypertension, hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertelidelse, perifer arteriel lidelse og/eller cerebrovaskulær lidelse bør kun behandles med <substans> efter nøje overvejelse. Ligeledes bør langtidsbehandling af patienter med risiko for kardiovaskulære lidelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning) kun ske efter nøje overvejelse.

For naproxen har man tilpasset teksten i 4.4 til følgende

- Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af visse typer NSAID, specielt i høje doser og ved langtidsbehandling. Selvom data antyder, at brug af naproxen (1000 mg daglig) er forbundet med en mindre risiko, kan risikoen ikke udelukkes helt.

4.8 Bivirkninger

- Der er rapporteret ødem, hypertension og hjerteinsufficiens i forbindelse med behandling med NSAID.
- Kliniske forsøg og epidemiologiske data antyder, at der er en let forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og slagtilfælde) ved brug af visse typer NSAID (se pkt. 4.4).

For diclofenac og receptpligtig ibuprofen har man udspecificeret begrebet "høje doser" i sektion 4.4 og 4.8. For diclofenac er der tale om 150 mg dagligt, for ibuprofen 2400 mg dagligt.

Som følge af PRAC's gennemgang af diclofenacs kardiovaskulære sikkerhed blev det besluttet at opdatere diclofenacs produktinformation, så det svarer til teksten i de selektive COX-2 hæmmere. Derfor blev følgende ændret:

4.2 Dosering og indgivelsesmåde (står der i forvejen)

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis i så kort tid som muligt til at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV), iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med væsentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med diclofenac efter nøje overvejelse. Da de kardiovaskulære risici ved brug af diclofenac kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingsvarighed og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring og behandlingsrespons bør evalueres med jævne mellemrum.

4.8 Bivirkninger (ændret teksten)

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at der er en øget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt og apopleksi) ved brug af diclofenac, især ved brug af høje doser (150 mg) og ved langtidsbehandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Bilag 3. Hudreaktioner ved NSAID

Sektion 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

- Alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID-præparater, bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med <præparat navn> bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

For piroxicam står der:

- Alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, er rapporteret meget sjældent i forbindelse med brugen af NSAID-præparater, omfatter bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8). Epidemiologiske studier tyder på, at brugen af piroxicam kan være forbundet med en større risiko for alvorlige hudreaktioner i forhold til nogle andre NSAID-præparater. Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med <præparat navn> bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

4.8 Bivirkninger

- Bulløse reaktioner inklusiv Stevens Johnson Syndrom and Toxic Epidermal Necrolysis er meget sjældent observeret