



SUNDHEDSSTYRELSEN

13-08-2018

SITA, sita@sst.dk

Sagsnr. 4-1015-291/5

+45 93 59 01 60

Høringsvar: Den Nationale Rekommandationsliste for analgetisk behandling af primær dysmenoré

1. GSK Consumer Healthcare Danmark
2. Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)
3. Dansk Selskab for Geriatri (DSG)
4. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG)
5. Lægemiddelstyrelsen (DKMA)
6. Region Hovedstaden
7. Region Midtjylland
8. Region Nordjylland
9. Region Sjælland
10. Region Syddanmark
11. SmerteDanmark (SmDK)

Indsatser for Rationel Farmakoterapi
Sundhedsstyrelsen
Sags nr 4-1015-291/5

København, 24. juli 2018

Vedrørende offentlig høring af baggrundsnotat om analgetisk behandling af primær dysmenoré til brug for Den Nationale Rekommandationsliste

GSK Consumer Healthcare Danmark ønsker hermed at kommentere ovenstående baggrundsnotat om analgetisk behandling af primær dysmenoré til brug for Den Nationale Rekommandationsliste. Vi opfordrer IRF til at rekommandere følgende lægemiddelgruppe til analgetisk behandling af primær dysmenoré:

”Kombinationspræparater med paracetamol og koffein”

Baggrunden for dette uddybes i det følgende:

Koffein anvendes i en række lægemidler som analgetisk adjuvans. I sig selv har koffein tilsyneladende ikke en analgetisk virkning på mennesker, men studier har derimod påvist, at kombinationen af et analgetikum og koffein resulterer i en forøget analgetisk effekt i forhold til det pågældende analgetikum alene.

Kombinationen paracetamol 500 mg og koffein 65 mg er for nylig (17. april 2018) blevet godkendt af Lægemiddelstyrelsen med følgende terapeutiske indikationer¹:

Korttidsbehandling af feber f.eks. i forbindelse med forkølelse og influenza samt milde til moderate smerter f.eks. hovedpine, tandpine, menstruationssmerter samt muskel- og ledsmerter.

De kliniske data, der specifikt omhandler analgetisk effekt af paracetamol + koffein på dysmenoré, gennemgås her og publikationerne er vedlagt.

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie fra 2007² blev den analgetiske effekt af en enkeltdosis af henholdsvis paracetamol alene, koffein alene og paracetamol i kombination med koffein undersøgt i et cross over design. Studiet inkluderede 320 kvinder med moderate til stærke dysmenoré smerter. Følgende doser blev anvendt: 1 g paracetamol (n=310), 1 g paracetamol + 130 mg koffein (n=310), 130 mg koffein (n=155) samt placebo (n=155). Det primære effektmål var smertelindring 2 timer efter administration, angivet som TOTPAR 0-2 timer (skala 0-4). Sekundære effektmål var sum af abdominal

¹ Produktresumé Panodil Extra, filmovertrukne tabletter 500 + 65 mg (17. april 2018).

² Ali, Burnett, Eccles et al. (2007): Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhea, Current Medical Research and Opinion, Vol 23, No 4, p. 841-851

krampeintensitet (sum of abdominal cramp intensity, SACID) 0-2 timer samt sum af rygsmerter intensitetsdifferenser (sum of back pain intensity differences, SBID) 0-2 timer samt TOTPAR 0-3, 0-4 og 0-6 timer.

Der sås en konsistent smertelindring i alle fire grupper, som toppede 4 timer efter administration. TOTPAR 0-2t var statistisk signifikant højere for paracetamol + koffein gruppen sammenlignet med alle de øvrige 3 grupper. Både efter 2, 3, 4 og 6 timer gav kombinationsbehandlingen statistisk signifikant mere smertelindring end paracetamol alene ($p < 0,05$). Kombinationsbehandlingen gav også signifikant mere smertelindring end henholdsvis koffein alene ($p < 0,01$) og placebo ($p < 0,01$).

Forskellen i smertelindring mellem kombinationsbehandlingen og placebo var 0,57 ($p = 0,0003$), hvorimod forskellen i smertelindring mellem paracetamol og placebo var 0,30 ($p = 0,0588$). Forskellen i smertelindring mellem kombinationsbehandlingen og paracetamol var derfor 0,27 ($p = 0,0302$).

Kombinationen af paracetamol og koffein i nævnte doser er dermed signifikant mere effektiv til lindring af dysmenoré smerter end paracetamol alene. Den forøgede smertelindring ved kombinationsbehandlingen var således 10,3%, udtrykt i TOTPAR 0-2t, ($0,27 \times 100/2,62$).

Kombinationsbehandlingen var også konsistent bedre end paracetamol alene på de sekundære effektmål. Således sås statistisk signifikant forskel i reduktion af abdominalkrampe ved både 2, 3, 4 og 6 timer ($p < 0,05$ ved alle tider undtagen 3t hvor $p < 0,01$). Kombinationsbehandlingen var til alle tiderne også statistisk signifikant bedre end placebo ($p < 0,01$). Der var tillige en statistisk signifikant bedre effekt på rygsmerter ratings ved kombinationsbehandlingen efter 3, 4 og 6 timer ($p < 0,05$). Ved 2 timer sås en numerisk forskel, der dog ikke var statistisk signifikant over for placebo ($p = 0,0664$), men til alle tider var forskellen mellem kombinationsbehandlingen og placebo statistisk signifikant ($p < 0,01$).

I et Cochrane review³ publiceret i 2014, er studier vedrørende en række forskellige analgetika i kombination med koffein blevet analyseret. Reviewet indeholder data fra 20 studier med i alt 7.238 patienter. Det konkluderes, at kombinationen af en "standard dosis" analgetikum med ≥ 100 mg koffein gav en lille, men relevant forøgning af den smertelindrende effekt. Antal respondere (patienter, der opnår minimum 50% smertelindring) var 5-10% forøget i de enkelte studier. Effekten var ikke afhængig af hvilken type analgetikum der blev anvendt eller hvilken type smerte, effekten blev undersøgt på. Samlet set var andelen af respondere 41% ved de pågældende analgetika alene og 48% ved de pågældende analgetika i kombination med koffein. Dette gav en risk ratio på 1,2 og NNT på 14 for den forøgede effekt, som koffein bidrager med.

Dette review har også inkluderet førnævnte studie af paracetamol + koffein på primær dysmenoré smerter. Studiets kvalitet er her vurderet til 5/5 på Oxford Quality Score i forhold til den metodologiske kvalitet.

Paracetamol har en velkendt sikkerhedsprofil og anvendt i anbefalede doser, fremkalder det kun sjældent bivirkninger. Koffein i den konkrete dosis (2 tabletter à 65 mg) modsvarer omtrent indholdet i en kop kaffe og vil for mange personer ikke udgøre en risiko. Selv om der kun er identificeret et enkelt studie, der specifikt undersøger den analgetiske effekt af paracetamol og koffein på dysmenoré (Ali et al, 2007), er der tale om et studie, der er vurderet at være af høj kvalitet af Cochrane komitéen, og resultaterne bakkes op af


³ Derry et al (2014) Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults (review), Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12, Art. No.: CD009281. DOI:10.1002/14651858.CD009281.pub3.

tilsvarende studier med kombinationen paracetamol + koffein på andre smertetyper samt de generelle konklusioner i førnævnte Cochrane review, der undersøger data for koffein som adjuvans.

På basis af fremlagte data, samt Lægemiddelstyrelsens godkendelse af Panodil Extra med indikationen menstruationssmerter, finder vi det hensigtsmæssigt, at IRF overvejer at inkludere lægemiddelgruppen paracetamol + koffein i Den Nationale Rekommandationsliste som rekommanderet evt. med følgende kommentar: "Data i evidensgrundlaget understøtter effekt og lægemidlerne har markedsføringstilladelse til indikationen dysmenoré".

Såfremt I har spørgsmål eller ønsker noget uddybet, er I velkomne til at kontakte undertegnede,

Mange hilsner



Lærke Ambo Nielsen
GSK Consumer Healthcare
Nykær 68
2605 Brøndby

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
Cc: 'Lotte Hvas'[lotte.hvas@dadlnet.dk]
From: DSAM
Sent: Tue 31-07-2018 12:17:18
Importance: Normal
Subject: H64-2018 Høring: Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for analgetisk behandling af primær dysmenoré
MAIL_RECEIVED: Tue 31-07-2018 12:17:29

Til IRF/Sundhedsstyrelsen

DSAM takker for muligheden for at afgive høringssvar til dette baggrundsnotat.

I den forbindelse kan vi oplyse, at vi tager det til efterretning uden yderligere kommentarer.

Venlig hilsen

Lotte Hvas

Lægefaglig konsulent, DSAM

(Denne mail er fremsendt på vegne af Lotte Hvas)



Dorthe Pedersen, sekretær

Dansk Selskab for Almen Medicin

Stockholmegade 55, 2100 Kbh Ø

T: 7070 7431 - M: 5150 1676

dp@dsam.dk - www.dsam.dk

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
From: Lotte Sejr Kiring
Sent: Mon 09-07-2018 8:36:50
Importance: Normal
Subject: Høring: Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for analgetisk
behandling af primær dysmenoré
MAIL_RECEIVED: Mon 09-07-2018 8:36:59

Kære IRF

Dansk Selskab for Geriatri har ingen kommentarer.

Mvh Lotte Sejr Kiring, sekretær DSG

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
From: Hanne Brix Westergaard
Sent: Thur 05-07-2018 11:01:27
Importance: Normal
Subject: SV: Høring: Den Nationale Rekommandationsliste - baggrundsnotat for analgetisk behandling af primær dysmenoré
MAIL_RECEIVED: Thur 05-07-2018 11:01:48

Kære Simon Tarp

DSOG har haft høringsudkastet ude til gennemgang hos DSOGs eksperter i dysmenoré, de har ikke yderligere kommentarer.

De finder høringsudkastet relevant og gennemarbejdet!

MH

Hanne

Hanne Brix Westergaard

Formand for Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, overlæge. Ph.d.

Tlf.: +45-21805919

E-mail: hbw@dadlnet.dk

Nordsjællands Hospital, Hillerød

Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, G0111

Dyrehavevej 34

3450 Hillerød

Tlf.: +45-48296364

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
Cc: Maja Gregers Holst DKMA[MAGH@dkma.dk]
From: Troels Mogensen DKMA
Sent: Thur 12-07-2018 7:56:48
Importance: Normal
Subject: Vedr. høring om dysmnenoré
MAIL_RECEIVED: Thur 12-07-2018 7:56:54

Kære Simon Tarp,

Lægemiddelstyrelsen har ingen bemærkninger til jeres høring om Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for analgetisk behandling af primær dysmenoré.

Med venlig hilsen,

Troels Mogensen

Specialkonsulent

T (dir.) +45 4488 9344

trm@dkma.dk

Lægemiddelstyrelsen

T +45 4488 9595

dkma@dkma.dk

Sundhedsstyrelsen

Opgang B
Telefon 38 66 50 00
Direkte 38 66 60 56
Web regionh@regionh.dk

Journal-nr.: 18030767
Ref.: ABAR0067

Dato: 9. august 2018

Hørings svar fra Region Hovedstaden

Region Hovedstaden modtog den 27. juni 2018 høring over udkast til baggrundsnotatet for analgetisk behandling af primær dysmenoré, som indgår i Den Nationale Rekommandationsliste (NRL), fra Sundhedsstyrelsen.

Region Hovedstaden takker for muligheden for at afgive høringssvar. Høringssvaret er udarbejdet med bidrag fra Den Regionale Lægemiddelkomité, Medicinfunktionen for Praksissektoren samt Sundhedsfagligt Råd for Gynækologi og Obstetrik.

Regionen bemærker, at de interaktioner, som nævnes i afsnittet ”Relevante interaktioner” på side 14, fortrinsvist omhandler præparater, der mindre hyppigt anvendes i vejledningens målgruppe. Såfremt man ønsker at redegøre for relevante interaktioner, bør man i så fald også nævne interaktioner med SSRI, der er noget hyppigere anvendt i den omtalte aldersgruppe. Der fundet øget risiko for gastrointestinal blødning ved kombination med SSRI og NSAID [1,2,3,4,5,6].

Af baggrundsnotatet på side 3 fremgår, at den analgetiske behandling kan suppleres af orale antikonceptiva, jf. følgende formulering: ”Såfremt kvinden ikke har et graviditetsønske, kan den analgetiske behandling af primær dysmenoré suppleres med, eller erstattes af, orale antikonceptiva, som dog ikke behandles i dette baggrundsnotat, jf. at der kun ses på primære analgetika”.

Region Hovedstaden bemærker, at behandling af kvinder med primær dysmenoré, både i almen praksis, hos gynækologer i speciallægepraksis og på de gynækologiske afdelinger, overvejende sker ved orale antikonceptiva (p-piller) og hormonspiraler. Derfor mener regionen, at det bør være omvendt: Behandling med orale antikonceptiva eller hormonspiral kan eventuelt suppleres med orale analgetika ved utilstrækkelig effekt af førstnævnte. Dette gælder naturligvis kun for kvinder, der ikke har et graviditetsønske.

Region Hovedstaden bemærker desuden, at det bør være mere tydeligt, at man ved både orale og rektale administrationsformer kan opnå systemisk effekt. I baggrundsnotatet på side 6 fremgår nemlig, at *”både systemisk og lokal administration tages i betragtning og følgende administrationsformer er medtaget i det aktuelle baggrundsnotat: peroral og rektal”*. Rektal administration kan betegnes som lokal administration, men i denne sammenhæng foretages rektaladministration af analgetika udelukkende med henblik på at opnå en systemisk virkning.

Endvidere bemærker Region Hovedstaden, at begrebet ”peroral” bør ændres til ”oral”. Baggrunden for dette er, at Den Europæiske Farmakopé har indført termen ”oral” i stedet for ”peroral”. Termen ”oral” anvendes også i Danske Lægemiddel Standarder (DLS).

Endelig bemærker Region Hovedstaden, at det ikke er hensigtsmæssigt at udkastet til baggrundsnotatet er i høring henover sommerferieperioden.

Med venlig hilsen

Asmah Barzak
Farmaceut
Enhed for Kvalitet og Patientsikkerhed

Referencer

1. Loke YK: Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* Jan 1, 2008; 27(1):31-40.
2. Oka Y, Okamoto K, Kawashita N et al: Meta-analysis of the risk of upper gastrointestinal hemorrhage with combination therapy of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biol Pharm Bull* 2014; 37(6):947-953.
3. Shin JY, Park MJ, Lee SH et al: Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ* Jul 14, 2015; 351:h3517.
4. de Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, et al. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:591-595.
5. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1307-1313.
6. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:175-181.

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
Cc: 'lrw@regioner.dk'[lrw@regioner.dk]; 'Thomas Birk Andersen'[tad@regioner.dk]
From: Ann Dalgaard Johnsen
Sent: Thur 09-08-2018 8:32:18
Importance: Normal
Subject: Høring: Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for analgetisk behandling af primær dysmenoré
MAIL_RECEIVED: Thur 09-08-2018 8:32:35

Til Sundhedsstyrelsen,

Region Midtjylland har modtaget Sundhedsstyrelsens høring over Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for analgetisk behandling af primær dysmenoré.

Region Midtjylland har inddraget de dele af organisationen, der er fundet relevante i forbindelse med afgivelsen af et høringsvar.

Region Midtjylland har ingen bemærkninger til der fremsendt høringsmateriale.

Med venlig hilsen

Ann Dalgaard Johnsen

Farmaceut, Regional Lægemiddelkonsulent

Tel. +45 7841 2061
ann.johnsen@stab.rm.dk

Sundhedsplanlægning

Region Midtjylland

Skottenborg • DK-8800 Viborg

midt
regionmidtjylland

www.rm.dk

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
Cc: 'Laura Winther'[LRW@regioner.dk]; 'Thomas Birk Andersen'[tad@regioner.dk]
From: Rikke Balsløw
Sent: Thur 09-08-2018 8:28:05
Importance: Normal
Subject: Høring vedr. dysmenoré
MAIL_RECEIVED: Thur 09-08-2018 8:43:33

Kære alle

Region Nordjylland har ingen kommentarer til høring vedr. dysmenoré.

God dag

Med venlig hilsen

Rikke Balsløw

AC Fuldmægtig

Tlf.: 29629768

r.balsloew@rn.dk

Region Nordjylland

Patientforløb - Sundhedsplanlægning

Niels Bohrs Vej 30

9220 Aalborg Ø

www.rn.dk

[Her](#) kan du læse om dine rettigheder, når Region Nordjylland behandler personoplysninger.

Til IRF i Sundhedsstyrelsen
Att. Simon Tarp

**Region Sjællands hørings svar vedr. Den Nationale
Rekommandationsliste – Analgetisk behandling af primær
dysmenoré**

Region Sjælland har med interesse læst Sundhedsstyrelsens Nationale
Rekommandationsliste vedr. den analgetiske behandling af primær
dysmenoré, og regionen er enig i behovet for en national
rekommandationsliste på dette område.

Dato: 10. august 2018

KU Kvalitet

Alléen 15
4180 Sorø
Tlf.: 70155000
majat@regionsjaelland.dk

E-mail: majat@regionsjaelland.dk

Region Sjælland bemærker følgende ved rekommandationslisten:

- Det forudsættes at behandlende læge tager stilling til indikationen for behandling af den pågældende kliniske tilstand fx i henhold til en relevant behandlingsvejledning (s. 5). Dog angives ingen relevante behandlingsvejledninger under ” *Relevante danske behandlingsvejledninger*” (s. 26).
- Under kapitlet ” *Kombinationspræparat med kodein og paracetamol*” bør det fremgå, at man skal være forsigtig med kodeinholdige lægemidler til patienter, som mangler fungerende CYP2D6.

Venlig hilsen

Majda Attauabi
Cand.pharm.

To: Sundhedsstyrelsen IRF[IRF@SST.DK]
Cc: lrw@regioner.dk[lrw@regioner.dk]; tad@regioner.dk[tad@regioner.dk]
From: Wiebke Boman Hansen
Sent: Wed 08-08-2018 7:25:21
Importance: Normal
Subject: Region Syddanmarks svar på Høring: Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for analgetisk behandling af primær dysmenoré
MAIL_RECEIVED: Wed 08-08-2018 7:25:37

Fra Region Syddanmarks side takker vi for muligheden for at indgive høringssvar til Den Nationale Rekommandationsliste – baggrundsnotat for analgetisk behandling af primær dysmenoré.

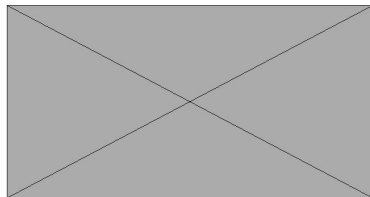
Materialet har været videresendt til medlemmerne af Det Regionale Lægemiddelråd, som blev opfordret til at inddrage relevante personer i høringen.

Region Syddanmark har ingen bemærkninger til udkastet af baggrundsnotatet.

Venlig hilsen

Wiebke Boman Hansen
Lægemiddelkonsulent
Praksis

E-mail: wbh@rsyd.dk
Direkte: 21818092
Mobil: 21818092



Regionshuset
Damhaven 12, 7100 Vejle

Hovednummer: 7663 1000

www.rsyd.dk

Fra: Sundhedsstyrelsen IRF [<mailto:IRF@SST.DK>]
Sendt: 27. juni 2018 13:25

København, den 6. august 2018

Til Sundhedsstyrelsen IRF (irf@sst.dk)

Vedrørende: Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) – Analgetisk behandling af primær dysmenoré: Høringsversion

Høringsvar fra SmerteDanmark (SmDK)

SmDK er enige i rekommandationerne i afgrænsningerne og ligeledes i hvilke stoffer, der kun bør ordineres af specialister.

På vegne af SmerteDanmark



Lona Christrup