

Multaq® og risiko for alvorlig leverskade

På foranledning af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og de nationale lægemiddelmyndigheder har medicinfirmaet Sanofi-Aventis medio januar udsendt et lægebrev, der orienterer om opdatering af produktresumeeet for Multaq® (dronedaron) med følgende nye anbefalinger omkring brugen:

Afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen":

- Der bør udføres leverfunktionstests, før behandling med dronedaron påbegyndes, og derefter hver måned i 6 måneder efter behandlingsstart, ved 9. og 12. måned efter behandlingsstart, og herefter periodisk.
- Hvis ALAT-niveauet stiger til $\geq 3 \times$ den øvre grænse af referenceintervallet (ULN), skal ALAT-niveauet bestemmes på ny inden for 48 til 72 timer. Hvis det bekræftes, at ALAT-niveauet er $\geq 3 \times$ ULN, skal behandlingen med dronedaron seponeres. Der skal udføres hensigtsmæssige undersøgelser og nøje observation af patienten, indtil ALAT er normaliseret.
- Patienter bør informeres om, at de omgående skal kontakte deres læge, hvis de får symptomer på potentielle leverskader, som fx som vedvarende eller nyligt opståede abdominalsmerter, anoreksi, kvalme, opkastning, feber, utilpashed, træthed, gulsot, mørkfarvning af urin eller kløe.

Punkt 4.8 "Bivirkninger" i produktresumeeet vil blive tilføjet leverbivirkninger (dvs. abnorme leverfunktionstests (hyppighed: almindelig, $\geq 1/100$ til $< 1/10$) og hepatocellulær leverskade, herunder livstruende akut leversvigt (hyppighed: sjældent, $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Årsagen til den opdaterede information er, at der siden godkendelsen af Multaq® i 2009 har været indberetninger om abnorme leverfunktionstests og hepatocellulær leverskade hos patienter i behandling med dronedaron, herunder to tilfælde af transplantationskrævende leverinsufficiens. De to tilfælde af leversvigt opstod $4\frac{1}{2}$ og 6 måneder efter påbegyndelse af behandlingen hos patienter med normal leverfunktion ved behandlingsstart. Begge patienter modtog anden samtidig medicin, men en kausal

sammenhæng med dronedaron har ikke kunnet udelukkes.

I tilfælde hvor det, eventuelt i samråd med en speciallæge i kardiologi, vurderes, at fordelene ved fortsat behandling med Multaq® opvejer risiciene, bør du som læge være opmærksom på følgende punkter i produktresumeeet for Multaq®.

Som læge bør du være opmærksom på følgende:

- For patienter, der er i behandling med dronedaron, bør der udføres leverfunktionstest inden for den næste måned og herefter i henhold til anbefalingerne i produktresumeeet.
- Dronedaron er kontraindiceret hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion.

Dronedaron er indiceret til voksne, klinisk stabile patienter med nuværende eller tidligere ikke-permanent atrieflimren (AF) for at forebygge tilbagefald af AF eller at nedsætte ventrikelaktionen.

Vi har i Danmark ikke fået indberetninger om leverrelaterede bivirkninger i forbindelse med behandling med Multaq®. Siden januar 2010, hvor Multaq® blev markedsført i Danmark, har 810 personer anvendt medicinen.

Se produktresumeeet for Multaq® på EMA's hjemmeside: [Multaq: EPAR – Product Information](#)

Læs mere om Multaq® på EMA's hjemmeside: [Benefit-risk review of Multaq started](#)



Daptomycin (Cubicin®) og risiko for eosinofil pneumoni

Der er indberettet få, men potentielt alvorlige bivirkninger i form af eosinofil pneumoni i forbindelse med brug af daptomycin (Cubicin®). Den nøjagtige forekomst af eosinofil pneumoni, relateret til daptomycin, kendes ikke, men indtil nu er indberetningsfrekvensen meget lav (<1/10.000).

Selvom en stor del af indberetningerne drejer sig om patienter, der er behandlet med daptomycin for ikkegodkendte indikationer, har brugen af daptomycin på godkendt indikation også været forbundet med denne risiko.

Der er ikke indberettet tilfælde af eosinofil pneumoni i Danmark i forbindelse med brug af daptomycin.

Sundhedspersonale bør være opmærksom på følgende:

- De mest almindelige symptomer på eosinofil pneumoni er hoste, feber og dyspnø. Hovedparten af tilfældene er opstået efter to ugers

behandling*. I svære tilfælde kan der opstå respirationssvigt, som kræver mekanisk ventilation.

- Der bør straks reageres på symptomer på pneumoni under daptomycinbehandling. Daptomycin bør straks seponeres og patienten behandles med kortikosteroider, hvis diagnosen eosinofil pneumoni verificeres.
- Genoptag ikke behandling med daptomycin hos patienter med mis-

tanke om eller bekræftet eosinofil pneumoni.

- Indsend enhver formodet bivirkning relateret til brugen af daptomycin til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk.

Produktresumeeet vil snarest blive opdateret, og der er udsendt et lægebrev fra Novartis Healthcare A/S omkring denne sikkerhedsinformation til infektionsmedicinere og mikrobiologer.

Daptomycin (Cubicin®) er indiceret til behandling af komplicerede hud- og bløddelsinfektioner; højresidigt infektiøs endocarditis som følge af *Staphylococcus aureus*; og *Staphylococcus aureus* bakteræmi hvis den er associeret med komplicerede hud- og bløddelsinfektioner eller højresidigt infektiøs endocarditis.

** Diagnostiske fund inkluderer øget antal eosinofile leukocytter i lungevæv eller bronchoalveolær væsken sammen med diffuse infiltrater på røntgenbilleder af thorax. Selvom den kliniske mistanke bør opstå ved et øget perifert antal eosinofile leukocytter i sammenhæng med pulmonære infiltrater, er der set tilfælde af eosinofil pneumoni, hvor det perifere antal er normalt. Normalt perifert antal eosinofile leukocytter udelukker således ikke diagnosen.*

Ny finsk undersøgelse giver mistanke om øget risiko for narkolepsi ved brug af influenzavaccinen Pandemrix®

Siden de første sager om narkolepsi som mulig bivirkning til influenzavaccinen Pandemrix® blev indberettet i blandt andet Finland og Sverige, har de europæiske myndigheder forsøgt at undersøge den mulige sammenhæng mellem narkolepsi og influenzavaccinen.

Nu viser et finsk registerstudie, at der kan være en sammenhæng mellem søvnsygdommen narkolepsi og influenzavaccinen Pandemrix®. I perioden 2009 til 2010 blev ca. 70 procent børn i alderen 4-19 år i Finland vaccineret med Pandemrix®. Interim-analyser viser en overhyppighed af nye narkolepsitilfælde blandt vaccinerede børn i alderen 4-19 år i Finland på ni

gange sammenlignet med gruppen af ikke vaccinerede børn.

Øget antal indberetninger af narkolepsi ved brug af Pandemrix® er også set i Sverige og i Island, men ikke i resten af Europa. I Island og Sverige er der dog også observeret en øgning i antal nydiagnosticerede narkolepsitilfælde blandt ikke vaccinerede.

I Danmark har vi ikke fået indberetninger om narkolepsi, men vi følger naturligvis udviklingen, da vi har anvendt den samme vaccine.

Totalt set er mindst 30,8 millioner personer i EU blevet vaccineret med Pandemrix®. Pr. 15. februar 2011 er der i EU og EØS indberettet i alt 339 tilfælde af narkolepsi som mulig bivirkning ved Pandemrix®.

Narkolepsi er en sjælden sygdom, som viser sig ved pludselige søvnanfald. Incidensen er omkring ti ud af en million hvert år. Årsagen til sygdommen er endnu ukendt, men den menes at være forårsaget af genetiske og miljømæssige påvirkninger, herunder infektioner.



Stadig problemer med peritonealdialysevæsker fra virksomheden Baxter A/S

Lægemiddelstyrelsen meddelte i december 2010, at nogle partier af dialysevæskerne Extraneal Viaflex®, Nutrineal Viaflex® og Dianeal® fra Baxter A/S kan indeholde endotoksin, der kan øge risikoen for bughindebetændelse (aseptisk peritonit) hos patienter. Forureningen er opstået under produktion af dialysevæskerne.

Forureningsproblemet har vist sig sværere at løse end først antaget, og det vil derfor ikke være muligt at garantere endotoksinfrie produkter på nuværende tidspunkt.

De europæiske myndigheder er i gang med at undersøge årsagen til forureningen og arbejder desuden på at sikre forsyningssituationen ved import af dialysevæsker fra lande uden for EU.

Det kommer til at vare nogle uger, før erstatningsprodukterne vil være tilgængelige i tilstrækkelig mængde. Indtil da må de nuværende dialysevæsker bruges på trods af risikoen for, at de kan være forurenede med endotoksin.

Læger skal derfor fortsat være særligt opmærksomme på symptomer på bughindebetændelse, fx uklar væske i udløbsposen efter afsluttet dialyse, mavesmerter, kvalme, opkastninger og eventuelt feber.

Det er vigtigt, at du som læge melder tilfælde af bughindebetændelse elektronisk direkte til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk

Siden risikoen for forurening med endotoksin for nylig blev kendt, har Lægemiddelstyrelsen modtaget en enkelt indberetning om bughindebetændelse hos en patient, der havde brugt Extraneal i december 2010.

Læs Lægemiddelstyrelsens tidligere meddelelser om peritonealdialysevæsker på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

[Anbefaling til læger og dialysepatienter i forbindelse med peritonealdialysevæsker fra virksomheden Baxter A/S](#)

Insulinprodukter og risiko for hjertesvigt ved samtidig brug af pioglitazon (Actos®)

I oktober 2010 vedtog EU's bivirkningskomité at tilføje en advarsel til produktresumeeet for insulinprodukter vedrørende samtidig brug af pioglitazon.

Kliniske studier har nemlig vist en øget risiko for hjertesvigt, ødem og vægtøgning hos patienter med type 2 diabetes, der var i samtidig behandling med insulin og pioglitazon. Advarslen er relevant for samtlige insulinprodukter.

Produktresumeeet for Actos® indeholder allerede en beskrivelse af denne risiko, og derfor har det været

nærliggende ligeledes at opdatere produktresumeeet for øvrige insulinprodukter.

For at få et overblik over de forskellige insulinprodukter, udsendte Lægemiddelstyrelsen i november 2010 en forespørgsel til EU-medlemslandene, som viste, at ingen af produktresumeeerne for de godt 200 godkendte insulinprodukter indeholdt information vedrørende ovennævnte risiko.

Harmoniseringsarbejdet med at opdatere samtlige produktresumeeer forventes at gå i gang snarest.

På trods af de anførte risici betragtes kombinationsbehandling med insulin og thiazolidinedioner (hvoraf pioglitazon er det eneste markedsførte i EU) stadig som en mulighed hos diabetikere, forudsat at der i det enkelte tilfælde foreligger en lægefaglig benefit/risk-vurdering.

Læs mere i [månedssrapporten fra EU's bivirkningskomité](#).



Nye e-formularer til indberetning af bivirkninger

Lægemiddelstyrelsen har for nylig taget en ny bivirkningsdatabase, Sentinel, i brug. I den forbindelse lancerer vi i slutningen af februar en revideret version af vores elektroniske blanketter til indberetning af bivirkninger.

Blanketterne er blevet forbedret og forenklet, og designet er ændret en smule.

Det skal en indberetning indholde

For at der i juridisk forstand er tale om en bivirkningsindberetning, skal fire kriterier være opfyldt. Det betyder, at Lægemiddelstyrelsen skal have mindst én oplysning om hver af følgende:

- Bivirkningen
- Den medicin, der mistænkes for at være årsag til bivirkningen
- Patientens cpr-nr, fødselsdato og/eller initialer
- Indberetters navn og arbejdssted.

Disse felter er obligatoriske og er derfor markeret med en * i formularen. Derudover er det også nødvendigt at vide, om bivirkningen opfyldte ét af de fem alvorligheds-kriterier; hospitalisering, invaliditet, livstruende tilstand, fosterskade eller død.

Det er naturligvis en stor hjælp for vores videre behandling af bivirkningsindberetningen, at vi har så mange oplysninger om forløbet som muligt. Derfor er der flere spørgsmål i blanketten. Nogle af disse er betinget obligatoriske, fx er det obligatorisk at svare på, om der er foretaget obduktion, hvis der er anført, at bivirkningen medførte patientens død.

Nye funktioner

MedDRA termer – internationalt medicinsk opslagsværk

Som en helt ny funktion i blanketten, har du som sundhedsprofessionel mulighed for at vælge en specifik term fra et internationalt medicinsk opslagsværk til at beskrive bivirkning, dødsårsag, indikation og andre sygdomme/tilstande hos patienten.

Opslagsværket kaldes MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) og har ca. 60.000 engelske termer at vælge imellem. Det betyder, at du har mulighed for selv at vælge den term, som bedst beskriver den aktuelle bivirkning/symptom/diagnose.

Rent praktisk fungerer felterne på den måde, at en drop-down-liste med valgmuligheder kommer frem, når du har skrevet tre bogstaver i feltet, hvorefter mulighederne indskrænkes i takt med antallet af bogstaver, der skrives. Du har naturligvis mulighed for at fravælge funktionen, hvis du foretrækker at skrive på dansk i stedet.

Medicinordbog

Når du skal angive navnet på den medicin, du mistænker for at være årsag til bivirkningen, kan du bruge et opslagsværk, der indeholder navne på al medicin, der er markedsført i Danmark. Ligesom med opslag i MedDRA, fungerer medicinordbogen som en drop-down-liste.

Som noget nyt vil valgmulighederne for medicinens form og styrke nu matche den medicin eller det indholdsstof, som du vælger fra medicinordbogen. Du kan også vælge funktionen fra og selv indtaste navne på medicin, der ikke fremgår af medicinordbogen.

Opslag på adresse

Som alment praktiserende læge har du stadig mulighed for at hente oplysninger om dit arbejdssted via dit ydernummer.

Som hospitalsansat kan du som noget nyt hente oplysninger om arbejdssted, afdeling, telefonnummer osv. via afdelingens SKS-kode.

Resumé af din bivirkningsindberetning

Inden du trykker send på din elektroniske indberetning, får du som noget nyt et resumé af det, du har indtastet, så du har mulighed for at tjekke, at du har afgivet korrekte oplysninger.

Kvittering

Fremover vil du som indberetter modtage en kvittering via e-mail, når du angiver din e-mailadresse. Dette giver os mulighed for at give en bedre feedback. Vores nye it-system giver os også mulighed for en mere målrettet tilbagemelding. Vi glæder os til at kunne idriftsætte dette i løbet af 2011.

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

