

Bivirkningsoversigter med data fra mere end 14.000 danske bivirkningsindberetninger tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside

Sundhedsstyrelsen offentliggjorde i februar de første 14 af i alt ca. 1.000 bivirkningsoversigter, kaldet Drug Analysis Prints (DAP), med information om bivirkningsindberetninger fra læger, patienter og pårørende.

Den 9. maj blev de resterende oversigter lagt på hjemmesiden:

[Drug Analysis Prints: Indberettede bivirkninger.](#)

Hver bivirkningsoversigt indeholder en liste over, hvor mange indberettede bivirkninger der har været for et bestemt aktivt indholdsstof.

De knap 1.000 oversigter indeholder data fra godt 14.000 bivirkningsindberetninger, som samlet indeholder mere end 39.000 specifikke reaktioner.

En hjælp til at sætte fokus på sikkerhedsproblemer

Bivirkningsoversigterne kan først og fremmest give et overblik over de formodede bivirkninger, der er indberettet til Sundhedsstyrelsen, samt hvordan omfanget af indberetninger udvikler sig. De indeholder kun information om formodede bivirkninger, og det er dermed ikke dokumenteret, at bivirkningerne skyldes medicinen. Sundhedsstyrelsen vurderer imidlertid, at dokumenterne kan hjælpe fx forskere med at få sat fokus på sikkerhedsproblemer, der skal undersøges nærmere.

En læge vil også kunne bruge bivirkningsoversigterne til at se, om der tidligere er indberettet en bivirkning på et indholdsstof, som han eller hun har en mistanke om kan give en bivirkning.

Bivirkningsoversigter er anonymiserede udskrifter fra Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase. I oversigterne er bivirkningsindberetningerne fordelt efter system- og organklasse. Det betyder, at formodede bivirkninger, der fx vedrører psykiske lidelser, er grupperet sammen.

Oversigterne er på engelsk og indeholder indberetninger fra Danmark fra 2007 og frem.

Dokumenterne opdateres månedligt.

Isotretinoin (Roaccutan® m.fl.) til behandling af svær akne og bivirkningsindberetninger, der omhandler psykiske symptomer

En søgning i Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase for perioden fra september 1985 til april 2012 viser, at vi har modtaget 276 bivirkningsindberetninger, der vedrører isotretinoin (Roaccutan®*) til udvortes og systemisk brug. Sundhedsstyrelsen har foretaget en nærmere analyse af indberetninger for isotretinoin, der omhandler psykiske bivirkninger.

Størstedelen af indberetningerne omhandler psykiske bivirkninger

Indberetninger af psykiske bivirkninger udgør 120 af de 276 modtagne indberetninger. Alle indberetninger af psykiske bivirkninger – på nær otte for hvilke lægemiddelformuleringen ikke er angivet – vedrører isotretinoin kapsler til oral brug. 94 af de 120 psykiske bivirkningsindberetninger er indberettet af læger og resten er indberettet af borgere og ikke sundhedsprofessionelle.

Den hyppigst indberettede bivirkning er depression, som står for 80 ud af 174 psykiske bivirkninger omfattet af de 120 indberetninger. De ti hyppigst indberettede bivirkninger ses i tabel 1.

Psykiske bivirkninger er beskrevet i produktresuméet for isotretinoin

Typen af de indberettede psykiske bivirkninger, se tabel 1, stemmer overens med de bivirkninger, der er beskrevet i produktresuméet for isotretinoin.

- Produktinformationen oplyser, at der er rapporteret om depression, dybere depression, angst, aggressive tendenser, humørsvingninger, psykotiske symptomer og i meget sjældne tilfælde selvmordstanker,

Tabel 1: Indberettede psykiske bivirkninger

	Antal
Depression	80
Angst	10
Aggression	8
Depressive symptomer	6
Selvmodsforsøg	6
Deprimeret sindsstemning	5
Selvmodstanker	5
Affektlabilitet	4
Forvirringstilstande	3
Humørsvingninger	3
Psykotiske symptomer	3

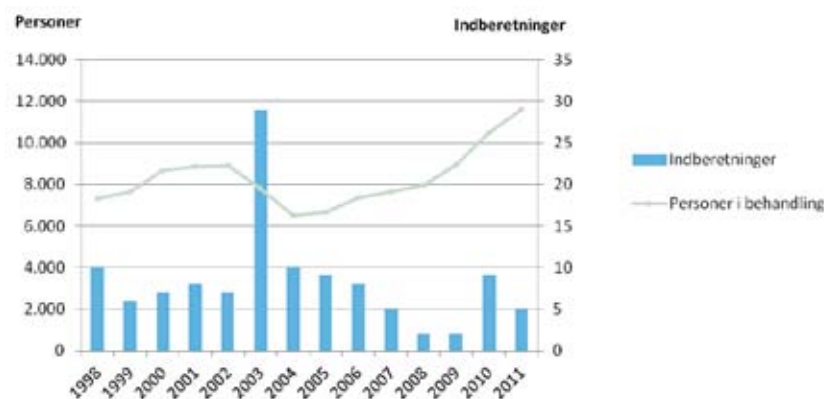
selvmordsforsøg og selvmord hos patienter, som er behandlet med isotretinoin.

- Der skal udvises særlig forsigtighed i forhold til patienter med tidligere depression. Alle patienter bør kontrolleres for symptomer på depression og om nødvendigt henvises til passende behandling. Det er dog ikke sikkert, at afbrydelse af behandlingen med isotretinoin vil bedre symptomerne, og det kan derfor blive nødvendigt med yderligere psykiatrisk eller psykologisk udredning.

Indberetninger af psykiske bivirkninger og antal brugere af isotretinoin

Fra 1998 og frem til 2011 holder indberetningsfrekvensen sig konstant på højst 10 indberetninger om året med undtagelse af 2003. I 2003 modtog vi >

Figur 1. Indberetninger af psykiske bivirkninger og antal brugere af isotretinoin



> 29 indberetninger, der omhandlede psykiske bivirkninger og antallet af brugere af isotretinoin faldt, se figur 1.

Det store antal indberetninger af psykiske bivirkninger i 2003 kan skyldes, at produktinformationen for isotretinoin blev opdateret med information om psykiske bivirkninger. Det kan have stimuleret en øget rapportering af netop denne type bivirkninger.

Antallet af brugere af isotretinoin har været stigende siden 2004. Siden 2008 er antallet af brugere steget med 46 % fra 7.956 brugere i 2008 til 11.580 brugere i 2011.

Over halvdelen af de modtagne indberetninger af psykiske bivirkninger omhandler unge mellem 15-25 år

Mere end halvdelen af de modtagne indberetninger af psykiske bivirknin-

ger, 74 ud af 120 (62 %), er fra brugere i aldersgruppen 15-25 år, se figur 2. Dette afspejler, at det især er i denne aldersgruppe lægemidlet anvendes. I 2011 var 64 % af alle brugere i denne aldersgruppe, og aldersfordelingen for indberetninger af psykiske symptomer giver således ikke anledning til bekymring.

Produktinformationen er fortsat fyldestgørende

En nærmere analyse af det forholdsvis store antal af psykiske bivirkninger for isotretinoin, viser ikke noget alarmerende signal i antallet eller typen af bivirkningerne. Informationen i produktresumeeet om psykiske bivirkninger ved isotretinoin vurderes fortsat at være fyldestgørende.

Psykiske problemstillinger og akne er i sig selv en kompleks problematik. Psykiske faktorer som f.eks. dårligt velbe-

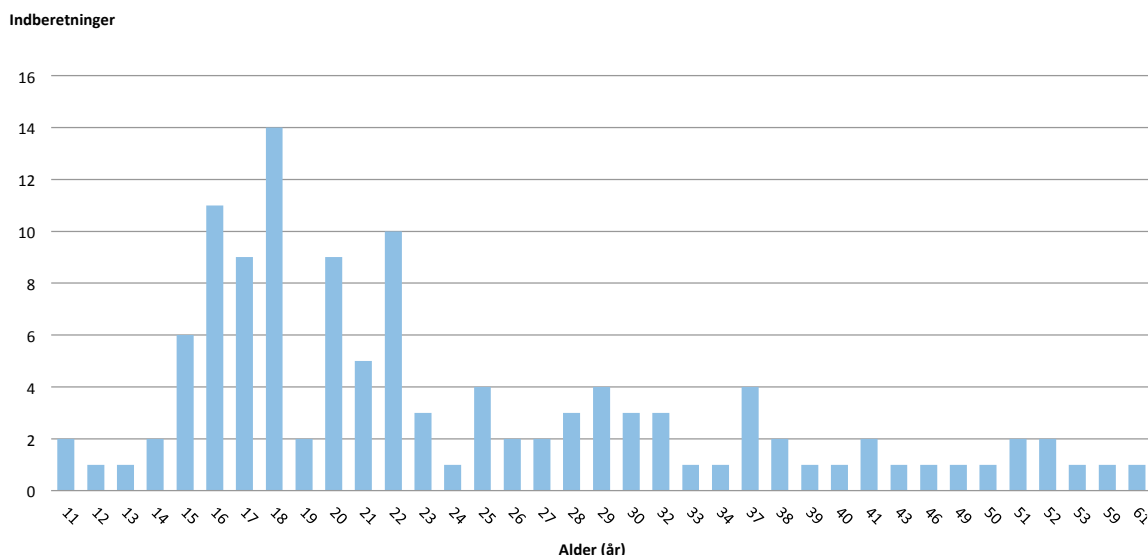
findende kan forværre akne på grund af emotionel stress, og omvendt kan ubehandlet akne og de mulige sociale konsekvenser heraf, medføre forskellige psykiske symptomer.

Selv om adskillige videnskabelige undersøgelser ikke har kunnet bekræfte, at der er en sammenhæng mellem behandling med isotretinoin og psykiske bivirkninger, så er det heller ikke på baggrund af disse studier muligt fuldstændigt at afvise en sammenhæng. Derfor bevares informationen i produktresumeeet i nuværende form.

Råd til læger

Sundhedsstyrelsen ønsker at skærpe opmærksomheden på et stigende forbrug af oral isotretinoin, og vil fortsat følge udviklingen vedrørende bivirkninger og forbrug nøje. Det er derfor vigtigt, at læger og patienter fortsat melder bivirkninger.

Figur 2. Aldersfordeling af indberetninger af psykiske bivirkninger



> Læger skal nøje vurdere fordele og ulemper ved opstart af behandling med isotretinoin til patienter med tidlige depression.

Du kan melde bivirkninger på www.meldenbivirkning.dk.

Du kan finde et produktresumé for isotretinoin kapsler på www.produktresume.dk.

* Produktet Roaccutan® er afregistreret i Danmark, men der findes markedsførte generiske isotretinoin produkter.

Isotretinoin har været godkendt siden september 1985 i Danmark. Det findes som orale kapsler til systemisk brug og som gel til udvortes brug.

Indikation for isotretinoin

Isotretinoin gel er indiceret til behandling af acne vulgaris, mens isotretinoin kapsler er indiceret til behandling af svær acne (som f.eks. nodulær acne eller acne conglobata eller acne, som indebærer risiko for permanent ardannelse), som er resistent overfor adækvat standardbehandling med systemiske antibakterielle midler og lokal behandling.

Risiko for udvikling af akutte og kroniske lungeforandringer ved behandling med Nitrofurantion®

I marts 2012 har Sundhedsstyrelsen modtaget en indberetning om en ældre patient, der udviklede lungefibrose efter behandling med Nitrofurantion®.

Patienten havde haft gentagne urinvejsinfektioner og var sat i langvarig (18 måneder) behandling med nitrofurantion®. Patienten udviklede lungefibrose, som blev verificeret ved en CT scanning af lungerne.

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 73 indberetninger, hvor patienter i forbindelse med nitrofurantionbehandling udviklede fibrose.

Det er vigtigt, at alle patienter i længevarende behandling med nitro-

furantoin monitoreres for ændringer i lungefunktionen, og nitrofurantoin bør seponeres ved de første tegn på forandringer.

I produktresumeeet for præparatet er beskrevet, at det kan forårsage akutte og kroniske lungeforandringer:

- Akutte lungeforandringer er uafhængige af dosis. Sensibilisering sker

tidligst en til to uger efter behandlingsstart. Efter seponering forsvinder de kliniske symptomer normalt hurtigt.

- Kroniske lungeforandringer er langt sjældnere end akutte og ses hyppigst hos ældre patienter. Kroniske lungeforandringer er ikke altid reversible.

Indikation for Nitrofurantion®

Nitrofurantions indikation er urinvejsinfektioner forårsaget af nitrofurantionfølsomme bakterier.

Risiko for udvikling af atrioventrikulært blok ved behandling med Gilenya®

Sundhedsstyrelsen har i april 2012 modtaget to indberetninger på præparatet Gilenya®, hvor patienter samme dag, som de fik den første dosis af præparatet, udviklede et atrioventrikulært blok (AV blok).

Den ene patient udviklede et 1. grads AV blok, den anden et AV blok af 2. grad. Ifølge indberetningerne er begge patienter kommet sig helt.

Sundhedsstyrelsen har ikke fået andre indberetninger om patienter, der fik AV blok i forbindelse med administration af Gilenya®. Dog har vi tidligere modtaget to indberetninger, hvor patienter umiddelbart efter administrationen af præparatet fik nedsat hjertefrekvens.

Da det er kendt og beskrevet i produktinformationen, at Gilenya® kan være forbundet med risiko for AV blok, har Den videnskabelige komite for lægemidler til mennesker (CHMP) under Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, på sit møde 16.-19. april 2012

opdateret anbefalingerne om anvendelsen af Gilenya (fingolimod). Læs mere om dette på vores hjemmeside: [Gilenya \(fingolimod\) – nye anbefalinger med henblik på at reducere risikoen for hjertebivirkninger.](#)

Indikation for Gilenya®

Gilenya har været godkendt siden marts 2011 til behandling af patienter med dissemineret sklerose, som har høj sygdomsaktivitet trods behandling med beta-interferon, eller til patienter som har svær hurtigudviklende recidiverende-remitterende dissemineret sklerose.

Tacrolimus (Protopic®) og risiko for maligne tilstande

Nyligt publicerede epidemiologiske studier(1,2,3) har påpeget en potentiel risiko for kutant T-celle lymfom hos patienter, som er i behandling med topikale calcineurin hæmmere herunder tacrolimus salve (Protopic®).

Langvarig systemisk eksponering for intensiv immunosuppression efterfulgt af systemisk administration af calcineurin hæmmere – i kombination med andre systemiske immusuppresiver – er forbundet med en øget risiko for udvikling af lymfomer og hud-maligniteter. Der er endvidere rapporteret tilfælde af maligne tilstande, herunder andre typer af lymfomer og hudkræft, hos patienter, som behandles med Protopic®.

I enighed mellem Det Europæiske Lægemiddelagentur og firmaet er der planlagt et studie med henblik på yderligere undersøgelse af disse risici.

Sundhedsstyrelsen har modtaget i alt 16 indberetninger om formodede bivirkninger ved anvendelse af Protopic®, men ingen af indberetningerne omhandler maligne tilstande.

Antallet af patienter i behandling med henholdsvis Protopic® 0,03 % og 0,1 % inden for forskellige aldersgrupper er vist i tabellen herunder. Det fremgår her, at behandlingen også anvendes til børn under 2 år, samt at den højeste dosis Protopic® 0,1 % også anvendes til behandling af børn.

På baggrund af den nuværende viden gør Sundhedsstyrelsen opmærksom på følgende risikoreducerende foranstaltninger for behandling med Protopic®:

- Protopic® bør kun anvendes til patienter med moderat til svær atopisk dermatitis, der ikke responderer tilfredsstillende på, eller ikke tåler,

Antal patienter i behandling med Protopic® 0,03 % og 0,1 %

Lægemiddelnavn	Aldersgruppe	Antal brugere
Protopic® (0,03 %)	0-1 år	272
Protopic® (0,03 %)	2 år	230
Protopic® (0,03 %)	3-16 år	1.113
Protopic® (0,03 %)	17+	1.652
Protopic® (0,1 %)	0-1 år	85
Protopic® (0,1 %)	2 år	98
Protopic® (0,1 %)	3-16 år	1.524
Protopic® (0,1 %)	17+	9.414

konventionelle behandlinger så som topikale kortikosteroider.

- Protopic® bør ikke ordineres til patienter under to år. Effekten af behandling med Protopic® på udviklingen af immunsystemet hos børn under to år er ikke fastslået.
- Kun den lave styrke af Protopic®, dvs. 0,03 % salve, bør anvendes til børn i alderen 2 til 16 år.
- Protopic® salve bør ikke påsmøres læsioner, som anses for at være potentielt maligne eller præmaligne.

Læger bør endvidere være opmærksomme på følgende anbefalinger:

- Når Protopic® anvendes til at behandle aktive udbrud (to gange dagligt), bør behandlingen ikke fortsætte i længere tid. Hvis der ikke er tegn på forbedring efter to ugers behandling bør alternative behandlingsmuligheder overvejes.
- Ved vedligeholdelsesbehandling (to gange ugentligt) bør behandlings-

respons samt behovet for fortsat behandling vurderes. Efter 12 måneders behandling bør patientens kliniske tilstand evalueres med henblik på at vurdere om vedligeholdelsesbehandlingen skal fortsættes. Hos børn i alderen 2 til 16 år bør behandling med Protopic® seponeres efter 12 måneder for at vurdere barnets behov for fortsat behandling.

- Forekomst af lymfadenopati ved initiering af behandlingen skal undersøges og holdes under opsyn. Patienter, som behandles med Protopic®, og som udvikler lymfadenopati, bør overvåges for at sikre, at lymfadenopatien forsvinder. I tilfælde af vedvarende lymfadenopati skal ætiologien for lymfadenopati udredes. Hvis der ikke foreligger en klar ætiologi for lymfadenopati, eller i tilfælde af at der opstår akut infektiøs mononucleose, bør seponering af Protopic® overvejes.
- Protopic® bør ikke anvendes til patienter med medfødte eller erhvervede immundefekter eller hos patienter i behandling, der forårsager >

- > immunsuppression. Eksposering af huden for sollys bør minimeres og brug af ultraviolet (UV) lys (solarium, behandling med UVB eller PUVA) bør undgås. Der bør rådgives omkring passende solbeskyttelse under behandlingen med Protopic.

Primo maj er der til relevante læger udsendt et brev, der orienterer om ovenstående vigtige risikoreducerende foranstaltninger og anbefalinger i forbindelse med behandling med Protopic®.

Referencer:

1. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother* 2009 Dec;43(12):1956-1963
2. Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, Funch D, Schlienger RG, Fernandez-Vidaurre C, Seeger JD. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology* 2009; 219(1): 7-21
3. Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis treated with topical corticosteroids (TCS) and/or topical calcineurin inhibitors (TCIs). Presented at the annual meeting of the International Society for Pharmacoepidemiology. Brighton, UK 2010.

Indikation for Protopic 0,1 % og 0,03 %:

Protopic 0,1 % salve er indiceret til voksne og unge (16 år og derover), mens Protopic 0,03 % salve er indiceret til voksne, unge og børn fra to år.

Både Protopic 0,1 % og Protopic 0,03 % er godkendt til:

Behandling af eksemudbrud

Voksne og unge (16 år og derover)

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne, der ikke responderer tilfredsstillende på, eller ikke tåler, konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider.

Vedligeholdelsesbehandling

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis til forebyggelse af eksemudbrud og forlængelse af sygdomsfrie intervaller hos patienter, som oplever hyppige eksacerbationer af sygdommen (dvs. forekommer fire gange eller mere om året), og som har haft et initialt respons på maksimalt seks ugers behandling med tacrolimussalve to gange daglig (læsioner hele, næsten hele eller kun mildt afficeret).

Det er kun **Protopic 0,03 %**, der er godkendt til behandling af børn:

Børn (to år og derover)

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos børn, der ikke har responderet tilfredsstillende på konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider.

Risiko for blodpropper ved brug af hormonal prævention

Et nyt stort dansk registerstudie har undersøgt risikoen for blodpropper hos kvinder, der behandles med forskellige typer af hormonal prævention. Undersøgelsen konkluderer blandt andet, at risikoen for blodpropper er højest hos kvinder, der anvender p-ring (Nuvaring®) og p-plaster (Evra®).

Læs mere om dette på vores hjemmeside: [Risiko for blodpropper ved brug af hormonal prævention](#).

På baggrund af studiet vil Sundhedsstyrelsen tage emnet op til drøftelse i EU's bivirkningskomite. Her vil det blive vurderet, hvorvidt der er behov for yderligere tiltag og skærpselser i produktinformationen for medicinen.

Fokus på forbrugsudviklingen, indberettede bivirkninger, alder og dosis-rekommandationer i forbindelse med Pradaxa®

I marts publicerede Sundhedsstyrelsen i samarbejde med Trombosecenter Aalborg i Nyt om Bivirkninger en evaluering af alle bivirkningsindberetninger fra 22. august 2011 til og med 23. februar 2012 i forbindelse med en ny indikation (forebyggelse af apopleksi hos patienter med non-valvulær atrieflimmer) for Pradaxa® (dabigatran etexilat).

Nu retter vi igen fokus på forbrugsudviklingen, indberettede bivirkninger, alder og dosis-rekommandationer i forbindelse med Pradaxa®. Læs mere om dette på vores hjemmeside: [Pradaxa – tag hensyn til alder og følg dosis-rekommendationerne](#).

Nyt Om Bivirkninger udgives af
Sundhedsstyrelsen
www.laegemiddelstyrelsen.dk
Ansvarshavende redaktør:
Henrik G. Jensen (HGJ)
Redaktør:
Louise Benner (LOBE)
ISSN 1904-0954