



I dette nummer

- > Selvmordsadfærd og selvmordstanker er indberettet som formodet bivirkning til det dermatologiske lægemiddel Otezla® (apremilast)
- > Fokus på indberettede bivirkninger ved udvalgte biologiske lægemidler
- > De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger
- > EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler
- > Nyt Om Bivirkninger fylder 7 år

Selvordsadfærd og selvmordstanker er indberettet som formodet bivirkning til det dermatologiske lægemiddel Otezla® (apremilast)

Produktinformationen til lægemidlet Otezla® bliver opdateret med en advarsel om depression, selvmordsadfærd og selvmordstanker som mulig bivirkning til medicinen. Det sker, efter flere tilfælde af selvmordstanker og selvmordsadfærd er set i forbindelse med en gennemgang af indberettede formodede bivirkninger og kliniske bivirkningsdata. Der var tilfælde både med og uden tidligere depression med en hyppighed på ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$). De indberettede formodede bivirkninger omfattede også tilfælde af gennemførte selvmord.

Baggrunden for opdateringen af produktinformationen

På verdensplan var der frem til marts 2016 indberettet i alt 65 tilfælde af selvmord og selvmordsadfærd relateret til Otezla® – herunder:

- 5 gennemførte selvmord
- 4 selvmordsforsøg
- 50 tilfælde med selvmordstanker
- 5 tilfælde med depression/selvordstanker
- 1 tilfælde med selvmordsadfærd.

I 32 af de 65 indberetninger er beskrevet en bedring, efter behandlingen med Otezla® blev seponeret. Fra markedsføringen i januar 2015 frem til den 20. marts 2016 blev ca. 105.000 patienter eksponeret for Otezla®.

Råd til læger

- Fordele og risici ved behandling med apremilast skal vurderes nøje hos patienter med tidligere psykiske symptomer og hos patienter, der tager (andre) lægemidler, som kan forårsage psykiske symptomer.
- Hvis patienterne lider af nytillkomne eller forværrede psykiske symptomer, eller hvis der konstateres selvmordstanker eller selvmordsadfærd, anbefales det at seponere behandling med apremilast.

- Patienter, pårørende og plejere skal instrueres i at meddele alle ændringer i adfærd eller humør, eller tegn på selvmordstanker, til det ordinerende sundhedspersonale.

Indberet formodede bivirkninger relateret til Otezla®

Otezla® blev markedsført i januar 2015 og er derfor på [listen over lægemidler med skærpet indberetningspligt](#). Det betyder, at du som læge er forpligtet til at indberette alle formodede bivirkninger til medicinen. Formodede bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk.

Indikation for Otezla®

Den 15. januar 2015 blev Otezla® (apremilast) godkendt i Europa til følgende: Otezla, alene eller i kombination med sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) er indiceret til behandling af aktiv psoriasis (PsA) hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkelig respons, eller har været intolerante over for en tidligere DMARD-behandling. Otezla® er også indiceret til behandling af moderat til svær kronisk plaque psoriasis hos voksne patienter, som ikke responderede på, eller som har en kontraindikation over for, eller er intolerante over for anden systemisk behandling, herunder ciclosporin, methotrexat eller psoralen og ultraviolet-A lys (PUVA).

Der er udsendt et lægebrev (DHPC) til alle relevante læger og patientforeninger.

Fokus på indberettede bivirkninger ved udvalgte biologiske lægemidler

Siden 1. januar 2016 har læger, tandlæger og jordemødre været forpligtede til så vidt muligt at oplyse lægemiddelnavn og batchnummer i bivirkningsindberetninger, der omhandler udvalgte biologiske lægemidler¹ jf. ny bekendtgørelse (nr. 1823 af 15. december 2015).

Der er skærpet indberetningspligt for de udvalgte biologiske lægemidler.

Lægemiddelstyrelsen har i den forbindelse haft særligt fokus på formodede bivirkninger ved biologiske og biosimilære lægemidler – specielt i forbindelse med skift mellem referencelægemidler og biosimilære lægemidler.

Vi har løbende i Nyt om bivirkninger gennemgået de indberetninger, vi har modtaget om disse biologiske lægemidler. Første gang i [Nyt Om Bivirkninger februar 2016](#) og senest i [Nyt Om Bivirkninger august 2016](#).

I dette nummer gennemgår vi indberetninger om udvalgte biologiske lægemidler fra 3. kvartal 2016.

Gennemgang af bivirkningsindberetninger relateret til udvalgte biologiske lægemidler samt forbruget af disse i 3. kvartal

Lægemiddelstyrelsen modtog i 3. kvartal 2016 42 bivirkningsindberetninger* relateret til biologiske/biosimilære lægemidler, der fremgår af [Liste over udvalgte biologiske lægemidler](#)¹. Lidt over halvdelen blev klassificeret som alvorlige (tabel 1).

¹ De udvalgte biologiske lægemidler, der er fokus på, fremgår af en liste, som Lægemiddelstyrelsen løbende opdaterer. Listen kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [Liste over udvalgte biologiske lægemidler](#).

*Disclaimer

Alle sager, der refereres til i artiklen, stammer fra Lægemiddelstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Sagerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudragilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Lægemiddelstyrelsen.

> TILBAGE TIL INDHOLDS-
FORTEGNELSEN

Lægemiddel	Indholdsstof	Antal indberetninger	Antal alvorlige indberetninger	Antal indberetninger med angivelse af batchnummer.
Gonal-F	Follitropin alfa	2	1	1
Nivestim	Filgrastim	1	1	0
Cosentyx	Secukinumab	2	1	0
Benepali	Etanercept	11	2	9
Enbrel	Etanercept	3	3	0
Lægemiddel ikke opgivet	Etanercept	1	1	0
Remicade	Infliximab	9	7	2
Remsima	Infliximab	10	8	6
Lægemiddel ikke opgivet	Infliximab	6	4	0
Total		45² (42)	28 (25)	18

Tabel 1: Bivirkningsindberetninger modtaget i 3. kvartal 2016 om biologiske/biosimilære lægemidler fordelt på lægemiddel/indholdsstof og alvorlighed.

Indberetninger om infliximab

Den største andel af indberetningerne omhandler lægemidler med infliximab – i alt 23 af de 42 indberetninger. Heraf omhandler ni referencelægemidlet Remicade og ti det biosimilære Remsima. I de sidste seks indberetninger er lægemiddelnavnet ikke opgivet (tabel 1). I to af de alvorlige indberetninger er både Remsima og Remicade mistænkt.

I de alvorlige indberetninger om Remicade er bl.a. beskrevet tilfælde af infektioner (laryngitis og abscesser) samt udvikling af maligniteter (Hodgkins sygdom og basalkarcinom). Det er overvejende kendte bivirkninger, som er beskrevet i produktresuméerne. Med den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel ikke udelukkes. Når TNF-blokerende behandling overvejes bør forsigtighed udvises hos patienter med en fortid med maligne sygdomme, eller når fortsat behandling overvejes hos patienter, der udvikler maligne sygdomme³.

Blandt de alvorlige indberetninger vedrørende Remsima er beskrevet forskellige former for allergiske reaktioner, bl.a. urticaria og hævelse og kløe i munden. Allergiske reaktioner er kendte bivirkninger.

² En alvorlig indberetning omhandler både etanercept og infliximab (Remicade). To andre alvorlige indberetninger omhandler både Remicade og Remsima.

³ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

I de ikke- alvorlige indberetninger relateret til infliximab er der ligeledes beskrevet primært kendte bivirkninger, som fx infektioner og kortvarigt synstab. Kortvarigt synstab under infusionen eller inden for to timer efter infusionen er beskrevet i produktresuméet.

Eksponering af fostre

I fem tilfælde har fostre været eksponeret for Remicade. Fire af tilfældene er beskrevet i litteraturen. I to af indberetningerne er beskrevet formodede bivirkninger hos barnet: et nyfødt barn blev diagnosticeret med en dobbeltnyre, et andet med en karanomali.

I produktresuméer for infliximab er beskrevet, at fertile kvinder skal anvende sikker antikonception for at undgå graviditet og fortsætte med anvendelse i mindst seks måneder efter den sidste behandling med lægemidlet. Infliximab passerer placenta og er fundet i serum hos spædbørn op til seks måneder efter fødslen. Spædbørn, der har været eksponeret for infliximab in utero, kan have en øget risiko for infektion.

Den eksisterende kliniske erfaring er for begrænset til at udelukke en risiko, og indgift af infliximab anbefales derfor ikke under graviditet.

Indberetninger i forbindelse med skift fra Remicade til Remsima

Der er ikke indberettet nogen bivirkninger i forbindelse med skift fra Remicade til Remsima i 3. kvartal 2016. Næsten alle patienter, der får infliximab i Danmark, er siden sommeren 2015 blevet behandlet med Remsima (figur 1). Man må derfor forvente, at der fremover kun bliver indberettet meget få formodede bivirkninger relateret til skift.

Indberetninger om etanercept

15 ud af de i alt 42 indberetninger i 3. kvartal omhandler etanercept. Tre af disse beskriver formodede bivirkninger ved referencelægemidlet Enbrel, og 11 indberetninger beskriver formodede bivirkninger ved det biosimilære lægemiddel Benepali. I en indberetning er lægemiddelnavnet ikke opgivet.

I de alvorlige indberetninger (6 ud af 15) er beskrevet formodede bivirkninger som angioødem, multipel sklerose og systemisk lupus erythematosus – alle sammen kendte formodede bivirkninger. Dissemineret sklerose-lignende sygdom er i produktresuméet beskrevet som en sjælden bivirkning, mens lupus-lignende syndrom er beskrevet som en ikkealmindeligt forekommende bivirkning.

De ikke- alvorlige indberetninger beskriver især forskellige former for hovedpine samt kvalme og opkast. Disse bivirkninger er ikke beskrevet i produktresuméet.

Indberetninger i forbindelse med skift fra Enbrel til Benepali

Vi modtog fire indberetninger om bivirkninger ved skift fra Enbrel til Benepali i 3. kvartal.

1. En indberetning beskriver en patient, der to uger efter skift til det biosimilære lægemiddel Benepali fik tiltagende gigtaktivitet med ledsmerter og hævelser. Patienten blev skiftet tilbage til Enbrel, og symptomerne fortog sig igen.
2. En anden indberetning beskriver en patient, der blev skiftet fra Enbrel til Benepali. Umiddelbart efter første indsprøjtning udviklede patienten kvalme og almen utilpashed, som varede omkring en uge. Halveringstiden er 70 timer for etanercept, hvilket svarer til, at eventuelle bivirkningssymptomer vil forsvinde i løbet af en uge. Det kan derfor ikke udelukkes, at symptomerne har sammenhæng med lægemidlet.
3. Den tredje indberetning beskriver en patient, der fik forhøjet blodtryk, svimmelhed, rødme i hovedet og varme ører i forbindelse med skiftet til Benepali. Behandlingen blev stoppet pga. bivirkninger, og patienten blev skiftet tilbage til Enbrel. Det er oplyst, at de formodede bivirkninger ikke forsvandt efter skiftet til Enbrel.

> [TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN](#)

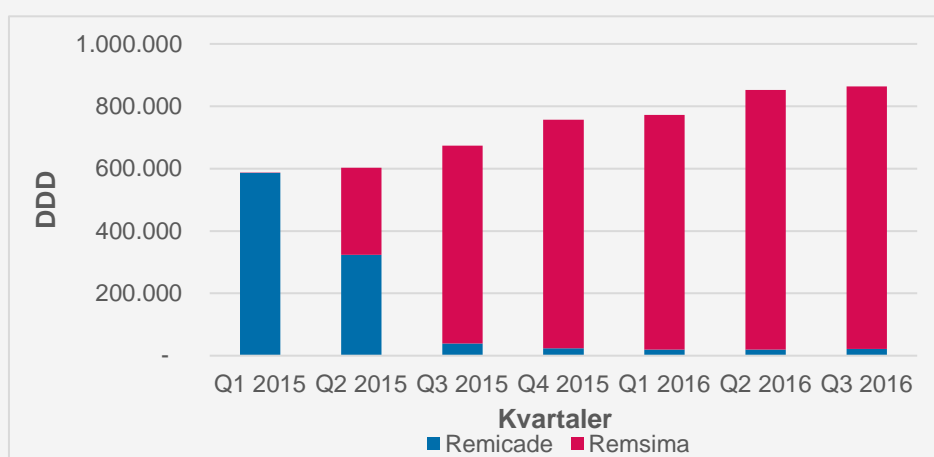
Hypertension er ikke beskrevet i produktresuméet, men der er tidsmæssig sammenhæng mellem administration af lægemidlet og symptomerne, hvorfor det ikke kan udelukkes, at symptomerne har sammenhæng med lægemidlet.

Den sidste indberetning beskriver en gigtpatient, der var symptomfri i kortere tid ved behandling med Benepali end ved behandling med Enbrel. Der er ingen oplysninger om aktiviteten i gigtsygdommen, og det er derfor ikke muligt at afgøre, om det skyldes nedsat effekt af Benepali i forhold til Enbrel.

Utsigtet hændelse rapporteret til Styrelsen for Patientsikkerhedsdatabase

Der er indberettet en utilsigtet hændelse, hvor oplysningen om, at Benepali ikke må anvendes til børn under 18 år, ikke var blevet videregivet til rette sundhedspersoner. Dette kan potentielt medføre fejlordinationer.

Forbrug af lægemidler med infliximab i 2015 og de første tre kvartaler af 2016



Figur 1. Forbrug i DDD af lægemidler med infliximab fordelt på Remicade og Remsima pr. kvartal i 2015 samt 1., 2. og 3. kvartal i 2016. (Lægemiddelstatistikregistret, Sundhedsdatastyrelsen).

DDD = Definerede døgndoser.

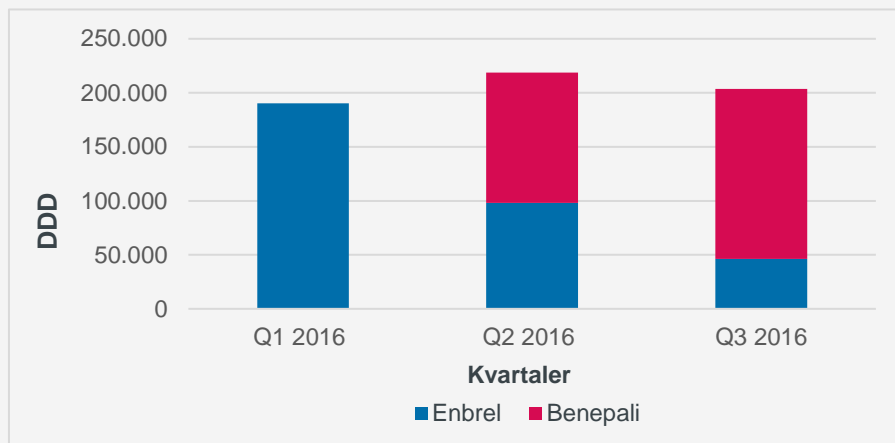
En DDD svarer til, hvad en gennemsnitlig voksen indtager per døgn, hvis den voksne tager lægemidlet mod den sygdom, som lægemidlet i første omgang er godkendt til. DDD afspejler ikke nødvendigvis den anbefalede daglige dosis, og der kan være tilfælde, hvor lægemidlerne skal anvendes i andre doser end den fastsatte DDD. Der findes ingen tal for, hvor stor en del af det solgte, som er brugt. Salgsdata fra sygehuse er ikke personførbart, men indberettes til Lægemiddelstatistikregisteret på afdelingsniveau.

Forbruget af infliximab steg i 2015 og fortsatte med at stige ind i de tre første kvartaler af 2016. I 3. kvartal var forbruget på ca. 850.000 DDD.

Remsima og Remicade må kun anvendes til behandling i sygehusregi.

Remsima blev markedsført i marts 2015. Forbrugsdata viser, at regionerne har fulgt RADS' anbefalinger om at skifte fra Remicade til Remsima. Det øgede totalforbrug skyldes, at infliximab (Remsima) er blevet førstevalg i RADS' vejledninger⁴ for biologisk behandling inden for reumatologi og gastroenterologi. I 3. kvartal 2016 udgjorde forbruget af Remsima 98 % af forbruget af lægemidler med infliximab

⁴ <http://www.regioner.dk/radsdk/behandlingsvejledninger>



Figur 2. Forbrug i DDD af lægemidler med etanercept fordelt på Enbrel og Benepali i 1., 2. og 3. kvartal (Lægemiddelstatistikregistret, Sundhedsdatastyrelsen).

I 1. kvartal 2016 var hele forbruget af etanercept på Enbrel. Sammenlignet med 2. kvartal steg forbruget af Benepali i 3. kvartal og udgjorde med 77 % den største andel.

Etanercept kan anvendes til biologisk behandling af henholdsvis gigt og psoriasis. Lægemidler med etanercept må anvendes til behandling i sygehusregi og i speciallægepraksis (dermatologi og reumatologi).

Benepali blev markedsført i februar 2016. I RADS' behandlingsvejledning til patienter, der behandles med etanercept, fremgår det, at nye patienter og patienter, hvor anden biologisk behandling har svigtet, bør behandles med den billigste version af lægemidlet (Benepali). Benepali må ikke til brug til behandling af børn, da der ikke findes lavdosisformuleringer lægemidlet.

Derudover bør patienter, der er i stabil behandling med etanercept, skiftes til den billigste version af lægemidlet, medmindre der foreligger helt særlige individuelle patientensyn⁵. Forbrugsdata viser, at regionerne i tråd med RADS' vejledning har skiftet fra Enbrel til Benepali.

Konklusion

Ved behandling med biosimilære lægemidler kan man forvente de samme bivirkninger, som man allerede kender fra referencelægemidlet, og denne gennemgang tyder ikke på, at de biosimilære lægemidlers bivirkningsprofil adskiller sig fra referencelægemidlernes bivirkningsprofil. Det er hovedsagelig kendte bivirkninger, der er indberettet. For lægemidlet inflixmab er der modtaget nogenlunde det samme antal indberetninger for referencelægemidlet og det biosimilære lægemiddel, mens der for lægemidler med etanercept er modtaget flest om det biosimilære lægemiddel Benepali.

Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger. Der var kun oplysninger om batchnummer i mindre end halvdelen af indberetningerne, ligesom det har været tilfældet i tidligere opgørelser. Lægemiddelstyrelsen opfordrer til, at batchnummer og lægemidlets handelsnavn oplyses i indberetninger om biologiske lægemidler, der findes på [Liste over udvalgte biologiske lægemidler](#).

⁵ <http://www.regioner.dk/services/nyheder/2016/april/rads-anbefaler-ibrugtagning-af-nyt-biosimilaert-laegemiddel>

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

Nedenfor ses en liste over nye meddelelser med sikkerhedsinformation og opdaterede anbefalinger vedrørende medicin udsendt (eller som snarest udsendes) til relevante læger og andre sundhedsprofessionelle:

- **Myelomatose-midlet lenalidomid (Revlimid):** Nyt vigtigt råd vedrørende viral reaktivering. Udsendt 7. november 2016.
- **Immunsuppressivt virkende middel apremilast (Otezla):** Ny rådgivning vedrørende selvmordstanker og adfærd. Udsendt 7. november 2016
- **Lægemedler med levetiracetam (inkl. Keppra) som 100 mg/ml oral opløsning til behandling af epilepsi:** Risiko for medicineringsfejl, der fører til overdosering. Udsendt 21. november 2016

Udsendte lægebrev kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [Direkte meddelelser \(DHPC\) sendt ud til sundhedsprofessionelle.](#)

> [TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN](#)

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

I forbindelse med den rutinemæssige lægemiddelovervågning i EU vurderer EU's bivirkningskomité (PRAC) hver måned signaler om mulige bivirkninger for at afgøre, om der er behov for iværksættelse af yderligere tiltag for at øge sikkerheden ved medicinen.

Listen over de signaler, hvor PRAC har vurderet, at der skal foretages yderligere tiltag, bliver offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside hver måned.

De væsentligste signaler, der blev drøftet ved mødet i PRAC den 26.-29. september 2016, drejer sig om:

- **Levetiracetam (oral opløsning)** – Medicineringsfejl forbundet med utilsigtet overdosering
- **Metronidazol** – Svær hepatisk og neurologisk toksicitet hos patienter med Cockaynes syndrom.

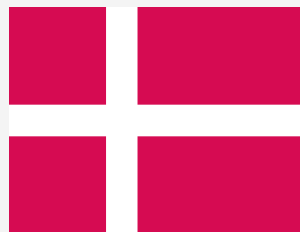
Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals adopted 26-29 september 2016](#) samt de [danske oversættelser til produktinformationen](#).

Nyt Om Bivirkninger fylder 7 år

Vi glæder os over den stadig store interesse, der er for nyhedsbrevet og for vores arbejde med overvågningen af lægemiddelsikkerheden.

For at sikre at indholdet i nyhedsbrevet fortsat er relevant og henvender sig til dig som læser, vil vi i anledning af Nyt Om Bivirkningers fødselsdag foretage en evaluering af nyhedsbrevet.

Resultatet af evalueringen vil vi offentliggøre i et senere nummer af Nyt Om Bivirkninger.



NYT OM
BIVIRKNINGER
NR. 10 • ÅRGANG 7
NOVEMBER 2016

> [TILBAGE TIL INDHOLDS-
FORTEGNELSEN](#)

Nyt Om Bivirkninger udgives af
Lægemiddelstyrelsen
www.laegemiddelstyrelsen.dk
Ansvarshavende redaktør:
Janne Lehmann Knudsen (JALK)
Redaktør:
Nina Vucina Pedersen (NVP)
ISSN 1904-0954