



Nyt om Bivirkninger

Nyt Om Bivirkninger er et elektronisk nyhedsbrev til læger, der skal sikre let adgang til aktuel, opdateret viden om medicin og bivirkninger. Nyhedsbrevet giver et kort overblik over aktuelle problemstillinger inden for lægemiddelsikkerhed med en praktisk anvendelig vinkel til læger.

Ved at sætte fokus på særlige problemstillinger og gældende anbefalinger søger vi at understøtte ordinationspraksis, så risikoen for bivirkninger minimeres.

Nyhedsbrevet sendes ud til abonnenter sidste torsdag i hver måned (dog ikke juli måned) og er tilgængeligt på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside her: [Nyhedsbrevet Nyt om Bivirkninger](#)

I dette nummer

- > [Den europæiske bivirkningskomité, PRAC, anbefaler regulatoriske tiltag – herunder suspendering af markedsføringstilladelsen for visse gadoliniumholdige kontrastmidler](#)
- > [Lægemiddelstyrelsen vil gerne have mere viden om brug af quetiapin til børn og unge](#)
- > [Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger i 4. kvartal 2016](#)
- > [EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler](#)
- > [De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger](#)

Den europæiske bivirkningskomité, PRAC, anbefaler regulatoriske tiltag – herunder suspendering af markedsføringstilladelsen for visse gadoliniumholdige kontrastmidler

Baggrund

Gadoliniumholdige kontrastmidler er diagnostiske produkter, der gives til patienter før eller under MR-scanninger for at få bedre billeder af organer og væv. Efter administration bliver gadoliniumchelatat primært elimineret via nyrerne. Gadolinium kan dog ophobes i visse organer som fx lever, nyrer, muskler, hud, knogler og senest er det vist, at det også kan ophobes i hjernen.

Gadoliniumholdige kontrastmidler opdeles afhængig af strukturen af gadoliniumchelatatet i lineære og macrocykliske produkter. Lineære gadoliniumholdige kontrastmidler har en struktur, der medfører, at gadolinium lettere kan frigives fra chelatmolekylet og kan derved ophobes i kroppens væv. Makrocykliske gadoliniumholdige kontrastmidler er mere stabile, hvorfor meget mindre gadolinium frigives.

Suspendering af fire lineære gadolinium-holdige kontrastmidler til intravenøs brug

Efter gennemgang af materialet på området har den europæiske bivirkningskomité, PRAC, anbefalet suspendering af markedsføringstilladelsen for fire lineære gadolinium-holdige kontrastmidler, da der nu er evidens for, at små mængder gadolinium fra disse produkter aflejres i hjernevæv hos patienter efter MR-scanninger.

PRAC har anbefalet suspendering af følgende intravenøse lineære kontrastmidler: gadobensyre (Multihance®)¹, gadodiamid (Omniscan®), gadopentetinsyre (Magnevist®) og gadoversetamid (Optimark®). Da man i Danmark primært bruger de makrocycliske kontrastmidler til MR-scanninger, vil suspendering af de lineære produkter ikke have så stor betydning. Dog bruges det lineære produkt gadobensyre (Multihance®) i mindre omfang på nuværende tidspunkt i Danmark.

Enkelte lineære kontrastmidler vil forblive tilgængelige på markedet: Det lineære kontrastmiddel gadoxetic-syre (Primovist®) bruges i små doser til MR-scanninger af leveren og har en vigtig diagnostisk funktion hos visse patienter. Yderligere findes der en formulering af gadopentetinsyre (Magnevist®), der injiceres direkte i led i en dosis som er en to hundrededele af de intravenøse formuleringer og er vigtig ved MRI-undersøgelser af led. Begge disse lineære produkter skal bruges i lavest mulig dosis, og kun når MRI uden brug af kontrast ikke er tilstrækkelig. Begge formuleringer bruges i dag i Danmark.

For de macrocycliske kontrastmidler Gadoterinsyre (Dotarem®), gadobutrol (Gadovist®) og gadoteridol (Prohance®) (som forbliver på markedet) anbefaler PRAC, at disse bruges i lavest mulig dosis, og kun når MR-scanning uden brug af kontraststof ikke er tilstrækkelig. Disse produkter bruges i Danmark.

Resultatet af PRACs vurdering af sikkerheden

I vurderingen fandt PRAC overbevisende evidens for, at gadolinium ophobes i hjernen, dels på baggrund af studier, der direkte måler gadolinium i hjernevæv og dels på baggrund af studier, der viser øget signalintensitet i hjernen på MRI-scanningen flere måneder efter den sidste injektion med gadolinium-holdige kontrastmidler. De macrocycliske kontrastmidler forsvinder hurtigt fra hjernen igen, mens de lineære kontrastmidler forbliver i hjernen i op til et år eller mere.

Selvom der indtil nu ikke er set kliniske bivirkninger i relation til ophobning af gadolinium i hjernen, har PRAC anbefalet suspendering af markedsføringstilladelsen ud fra et forsigtighedsprincip, da de data, der belyser langtidskonsekvenserne af ophobning i hjernen, er meget begrænsede.

Ophobning i andre organer og væv har vist sig at være associeret med sjældne bivirkninger som fx skin plaques og nefrogen systemisk fibrose. Disse bivirkninger kan få alvorlige konsekvenser for patienter med nedsat nyrefunktion. Yderligere har prækliniske studier vist, at gadolinium er toksisk og skadeligt i vævene.

Lægemiddelstyrelsen har bidraget aktivt i denne vurdering.

Suspendering er ikke endeligt afgjort

De involverede lægemiddelvirksomheder har mulighed for at anmode om fornyet gennemgang. Beslutning om fornyet gennemgang vil medføre, at den endelige beslutning om en mulig suspendering af de lineære præparater først bliver afgjort, når data er vurderet på ny.

Læs EMA's pressemeddelse: [PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations](#)

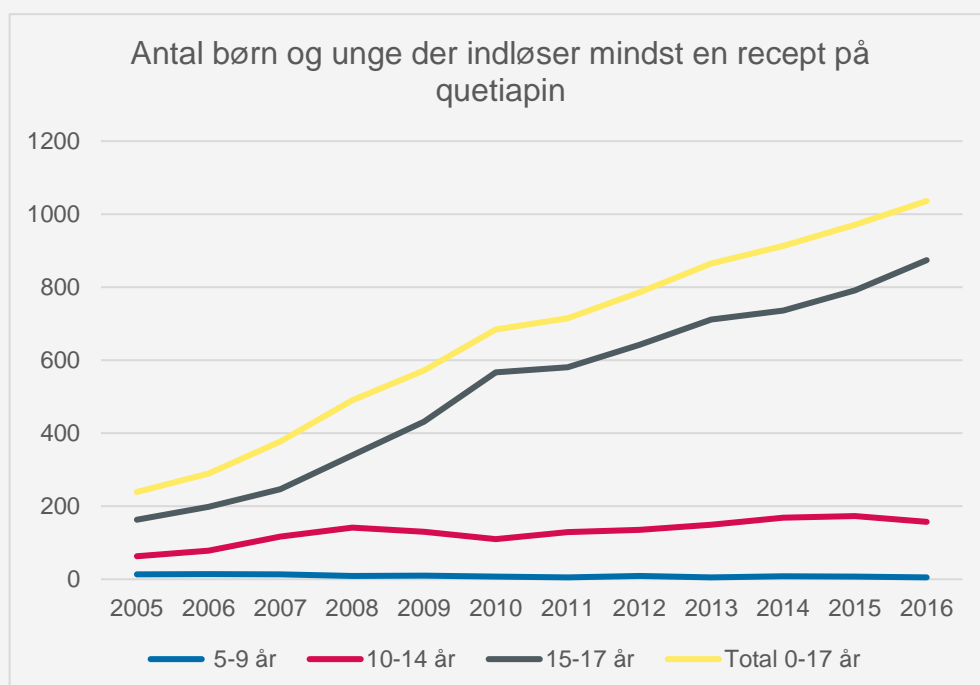
¹ I denne artikel er kun originalpræparaterne nævnt. Der findes yderligere flere forskellige generiske præparater på markedet i EU, som også er dækket af denne anbefaling fra PRAC.

Lægemiddelstyrelsen vil gerne have mere viden om brug af quetiapin til børn og unge

I Lægemiddelstyrelsen har vi over en længere periode haft fokus på antipsykotisk medicin. I den forbindelse er vi blevet opmærksomme på, at forbruget af det antipsykotiske lægemiddel quetiapin er steget markant blandt gruppen af 15-17-årige. Quetiapin er ikke godkendt til børn og unge i Danmark.

I USA er quetiapin godkendt til behandling af børn og unge med bipolar lidelser og skizofreni (henholdsvis over 10 og 13 år), mens det i Europa kun er godkendt til behandling af voksne. Det fremgår af produktresuméerne, at en væsentlig begrundelse for ikke at godkende quetiapin til børn og unge i EU/Danmark er, at der i de få kortvarige studier, der er udført i en pædiatrisk population, er observeret væsentlige bivirkninger, som ikke er observeret hos voksne, og at forekomsten af kendte bivirkninger er højere blandt børn end blandt voksne. Derudover mangler der viden om quetiapins langtidsvirkning på børn og unges vækst og udvikling samt om påvirkningen af den kognitive og adfærdsmæssige udvikling.

> [TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN](#)



Figur 1: Antal børn og unge, der har indløst mindst en recept af quetiapin i perioden 2005 til 2016 (medstat.dk).

Analyse af indberettede formodede bivirkninger om børn og unge i behandling med quetiapin

For at få mere viden om bivirkninger hos børn og unge i behandling med quetiapin har Lægemiddelstyrelsen i samarbejde med en gruppe psykiatere gennemgået indberetninger om formodede bivirkninger hos børn og unge i behandling med quetiapin.

Formålet med gennemgangen var at undersøge forekomsten af formodede bivirkninger blandt børn og unge i behandling med quetiapin og sætte dem i relation til de bivirkninger, der er beskrevet i den danske produktinformation for quetiapin, og til bivirkninger beskrevet i litteraturen.

Undersøgelsen havde fokus på 15 indberetninger om formodede bivirkninger hos drenge og piger i alderen 10-17 år i behandling med quetiapin. Størstedelen af indberetningerne omhandler følgende formodede bivirkninger:

- Endokrine bivirkninger; hyperprolaktinæmi (kendt bivirkning²) og hyperthyreoidisme (ikke kendt bivirkning)
- Kardiovaskulære bivirkninger; takykardi og QT-forlængelse (kendte bivirkninger)
- Neurologiske bivirkninger; kramper og cerebrale blødninger (ikke kendt bivirkning)
- Psykiske bivirkninger; hallucinationer (ikke kendt bivirkning).

Der er tale om indberettede formodede bivirkninger, hvor kausaliteten til medicinen ikke i alle tilfælde er mulig at vurdere.

Undersøgelsen er publiceret i tidsskriftet *International Clinical Psychopharmacology*: [Adverse events in children and adolescents treated with quetiapine: an analysis of adverse drug reaction reports from the Danish Medicines Agency database.](#)

Lægemiddelstyrelsens vurdering

Lægemiddelstyrelsen har yderligere modtaget syv indberetninger om formodede bivirkninger blandt børn og unge, som ikke er beskrevet i den publicerede artikel, hvoraf tre var alvorlige og beskriver forværring af epilepsi, kraftig vægtøgning og takykardi.

Set i forhold til forbruget har Lægemiddelstyrelsen modtaget relativt få indberetninger om formodede bivirkninger hos børn og unge i behandling med quetiapin. Antallet af indberetninger er imidlertid ikke et komplet udtryk for forekomsten af bivirkninger, da det ikke er alle formodede bivirkninger, der bliver indberettet. Det er derfor ikke muligt at konkludere noget om hyppighed eller kausalitet på baggrund af de beskrevne indberetninger.

Husk at indberette formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen

I Lægemiddelstyrelsen vil vi gerne have mere viden om sikkerheden ved off label-brug af quetiapin blandt børn og unge. Derfor opfordrer vi læger til at indberette alle formodede bivirkninger hos børn og unge i behandling med quetiapin til Lægemiddelstyrelsen.

Indberet formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen på: www.meldenbivirkning.dk.

Disclaimer

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

² Når vi skelner mellem kendte og ikke kendte bivirkninger, er det set i forhold til, om bivirkningen står beskrevet i produktinformationen for quetiapin til voksne, og derfor er en kendt bivirkning.

Børnevaccinationer og indberettede formodede bivirkninger i 4. kvartal 2016

Hvert kvartal bliver indberetninger om formodede bivirkninger ved vacciner i det danske børnevaccinationsprogram gennemgået og vurderet af Lægemiddelstyrelsen og et vaccinationspanel, der består af en række eksperter.

Her gennemgår vi resultaterne for 4. kvartal 2016. Gennemgangen omfatter både primære vacciner i børnevaccinationsprogrammet og re-vaccinationer (boostere).

Indberetninger om vacciner i børnevaccinationsprogrammet

Vaccine	Ikke alvorlige	Alvorlige	Total
DITEKIPOL BOOSTER	8	0	8
DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB	0	1	1
DITEKIPOL BOOSTER / DITEKIPOL/ACT-HIB / M-M-RVAXPRO / PREVENAR	1	0	1
DITEKIPOL/ACT-HIB	22	11	33
DITEKIPOL/ACT-HIB / HEXAXIM	0	1	1
DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA	2	1	3
DITEKIPOL/ACT-HIB / INFANRIX HEXA / PREVENAR 13	5	0	5
DITEKIPOL/ACT-HIB / M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13	4	0	4
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR	5	0	5
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13/PREVENAR	66	0	66
DITEKIPOL/ACT-HIB / PREVENAR 13 / PRIORIX	2	0	2
HEXAXIM / PREVENAR 13	1	0	1
HEXYON	3	1	4
HEXYON / PREVENAR 13	5	2	7
INFANRIX HEXA	2	0	2
INFANRIX HEXA / M-M-RVAXPRO	1	0	1
INFANRIX HEXA / PREVENAR 13	5	1	6
M-M-RVAXPRO	3	0	3
M-M-RVAXPRO / PREVENAR 13	1	0	1
PNEUMOVAX	6	0	6
PNEUMOVAX / PREVENAR 13	1	0	1
PREVENAR 13	2	0	2
PRIORIX	1	0	1
CERVARIX	1	1	2
SILGAARD	1	0	1
GARDASIL	12	8	20
I alt	160	27	187

Tabel 1: Antal indberetninger fordelt på vaccine.

Færre indberetninger relateret til børnevaccinationsprogrammet

Lægemiddelstyrelsen modtog færre indberetninger i 4. kvartal i forhold til 3. kvartal 2016 (187/305). Det samlede antal alvorlige indberetninger faldt fra 49 til 27. For HPV-vaccinen alene faldt antallet af alvorlige indberetninger fra 39 til 9. For de øvrige vacciner var antallet af alvorlige indberetninger uændret (18 i sidste kvartal mod 16 i dette kvartal).

> [TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN](#)

Få indberetninger om de nye børnevacciner Hexaxim og Hexyon

Der er få indberetninger om de nye midlertidige vacciner i det danske børnevaccinationsprogram: Hexaxim og Hexyon. Der er skærpet indberetningspligt for disse vacciner, hvilket betyder at alle formodede bivirkninger skal indberettes.

Feber og kramper

To alvorlige indberetninger omhandlede feber og mulige kramper hos henholdsvis en 3 og 5 måneder gammel baby efter vaccination med Hexyon/Prevenar13. Hos en 2 måneder gammel baby vaccineret med Hexyon/Prevenar13 var der mistanke om afebrilt anfald.

Alvorlige bivirkningsindberetninger om HPV-vacciner i 4. kvartal omhandler kvinder, der blev vaccineret før 2015

En alvorlig indberetning om HPV-vaccinen omhandler en patient, der udviklede Guillain Barrés syndrom med debut af symptomer flere år efter vaccination med Gardasil®, hvorfor en sammenhæng blev vurderet som mindre sandsynlig. De øvrige otte alvorlige indberetninger om HPV-vaccination omhandler forskellige symptomer som træthed, føleforstyrrelser, smerter og svimmelhed, der har stået på i længere tid og har påvirket arbejde eller skolegang væsentligt. I to af disse indberetninger er der også diagnosticeret POTS. For fire af de otte skønnes det mindre sandsynligt, at det har sammenhæng med vaccinen, da der ikke er tidssammenfald, eller der er en anden mulig årsag til symptomerne. De sidste fire er uklassificerbare på grund af manglende oplysninger.

Færre indberetninger om granulomer

Antallet af bivirkningsindberetninger om granulomer er næsten halveret fra 3. til 4. kvartal 2016. 119 ikke-alvorlige indberetninger omhandler granulomer eller noduli. I flere af indberetningerne om granulomer er der også indberettet aluminiumsallergi, kløe, sår, forøget behåring mv. De fleste indberetninger om granulomer omhandler børn, der er vaccineret for flere år siden. En indberetning beskriver vaccinationsgranulom hos et barn med efterfølgende abscesdannelse. Barnet var vaccineret med DiTeKiPol Act Hib og Infanrix Hexa. Vaccinationsgranulomer er en kendt bivirkning til de fleste aluminiumsholdige vacciner.

Træthed, hovedpine m.fl.

I de 14 ikke-alvorlige indberetninger om HPV-vacciner er der indberettet symptomer som træthed, hovedpine/migræne, svimmelhed og myalgi.

14 indberetninger om vaccinesvigt efter kighostevaccine

Der er modtaget 14 indberetninger, som omhandler vaccinesvigt og efterfølgende kighoste. Vaccinesvigt er velkendt for kighostevaccinen. Alle børnene var fuldt vaccinerede. Ti af dem var 1 år gamle. 12 af dem var fuldt vaccineret med DiTeKiPol-Act Hib, mens de resterende to var vaccineret dels med DiTeKiPol-Act Hib og henholdsvis Hexaxim og Infanrix Hexa.

Konklusion

I 4. kvartal 2016 modtog Lægemiddelstyrelsen i alt 187 indberetninger om formodede bivirkninger, der vedrørte vacciner fra børnevaccinationsprogrammet. De fleste indberetninger (64%) omhandlede granulomer, hvor vaccinen blev givet flere år tilbage. Den samme tendens gælder for indberetninger om HPV-vaccinen, hvor langt de fleste indberetninger omhandler kvinder, der er vaccineret for år tilbage.

Vi modtog færre indberetninger om granulomer, ligesom der også var et fald i antallet af indberetninger om formodede bivirkninger til HPV-vacciner i dette kvartal. Faldet i antallet af indberetninger til HPV-vacciner skal dog også sammenholdes med, at der over de senere år er sket et markant fald i tilslutningen til HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet.

> [TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN](#)

Lægemiddelstyrelsen modtog i 4. kvartal 2016 flere indberetninger om vaccinesvigt og udvikling af kighoste, hvilket kan have sammenhæng med den kighosteepidemi, der var i 2016 og den generelt høje forekomst af denne sygdom – den højeste forekomst siden 2002.

Der er ingen nye indberetninger, der rykker ved balancen mellem børnevaccinernes fordele og risici.

Disclaimer

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

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 d. 6.-9. februar 2017, drejer sig om:

- **Fluconazol** – Spontane aborter og dødfødsler
- **Nivolumab** – Pemfigoid

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals adopted 6-9 February 2017](#) samt de [danske oversættelser til produktinformationen](#)

Bivirkningssignaler

Et bivirkningssignal er en ny observation, som giver mistanke om, at der kan være en sammenhæng mellem et lægemiddel og en bivirkning eller et nyt aspekt af en kendt bivirkning, fx at bivirkningen forekommer hyppigere end tidligere beskrevet.

Bivirkningssignaler kan komme fra mange kilder fx bivirkningsindberetninger, kliniske studier og videnskabelig litteratur.

Lægemiddelstyrelsen bruger danske bivirkningsindberetninger til at opdage nye bivirkningssignaler. Signaler om nye mulige bivirkninger bliver sendt videre i EU-netværket til den europæiske bivirkningskomité (PRAC). I PRAC vurderes det, om der er tilstrækkelig dokumentation for en sammenhæng, og om der fx skal ændres i lægemidlernes produktinformation.

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:

> [TILBAGE TIL INDHOLDSFORTEGNELSEN](#)

- **Alutard SQ, Aquagen SQ og Pharmalgen (subkutane allergi behandlinger):** Leveringsvanskeligheder for Alutard SQ, Aquagen SQ og Pharmalgen. Udsendt 27. februar 2017
- **DepoCyte (cytarabin):** Meddelelse om forventet leveringssvigt – opdatering. Udsendt 28. februar 2017
- **NULOJIX (belatacept):** Midlertidig begrænsning i forsyningen af NULOJIX og derfor restriktion til patienter, der allerede er i behandling med NULOJIX (fra marts 2017 til slutningen af 2017). Udsendt marts 2017

Udsendte lægebrev kan findes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

[Direkte meddelelser \(DHPC\) sendt ud til sundhedsprofessionelle.](#)