

Cerebral blødning i forbindelse med behandling med methylphenidat (Ritalin® m.fl.)

I februar måned modtog Sundhedsstyrelsen en bivirkningsindberetning vedrørende en midaldrende patient, der siden medio 2012 havde været i behandling med methylphenidat for ADHD, og som fik en hjerneblødning og efterfølgende svær afasi. Der var ikke angivet kendte risikofaktorer for cerebrovaskulær sygdom.

Patienten er i dag udskrevet fra hospitalet og i gang med et genoptræningsforløb.

Sundhedsstyrelsen har ikke modtaget andre indberetninger om cerebral blødning som mulig bivirkning i forbindelse med behandling med methylphenidat.

Hvad skal du som læge være opmærksom på

- Før methylphenidat ordineres, er det nødvendigt at udføre en baseline-evaluering af patientens kardiovaskulære status, herunder blodtryk og hjertefrekvens.

- **Blodtryk og puls skal kontrolleres og anføres på en percentil kurve ved hver dosisjustering og efterfølgende minimum hver 6. måned.**
- Methylphenidat er kontraindiceret ved allerede eksisterende kardiovaskulære lidelser inklusiv alvorlig hypertension, hjertesvigt, arteriel okklusiv sygdom, angina pectoris, hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, kardiomyopati, myokardieinfarkt, potentielt livstru-

ende hjertearytmier og kanalopatii (sygdomme som skyldes dysfunktion af ionkanaler) samt ved allerede eksisterende cerebrovaskulære sygdomme, vaskulære abnormaliteter inklusive vaskulitis eller slagtilfælde.

Cerebrovaskulære sygdomme, herunder cerebral blødning, er beskrevet i produktresumeeet for methylphenidat, men frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Indikation for Ritalin®

ADHD: Methylphenidat anvendes som del af et omfattende behandlingsprogram for sygdommen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) til børn over 6 år, når afhjælpende tiltag alene er utilstrækkelige. Behandlingen skal foretages under tilsyn af en læge med speciale i adfærdssygdomme hos børn [*yderligere informationer om indikation for methylphenidat behandling af ADHD findes i produktresumeeet*]

Narkolepsi: Symptomerne inkluderer søvnighed i dagstimerne, upassende søvnperioder og pludseligt tab af muskeltonus. Behandlingen bør styres af læger med speciel erfaring med narkolepsi.

Methylphenidat (Ritalin® m.fl.) – bivirkninger og antal børn og voksne i behandling i perioden 2003-2012

På baggrund af de alvorlige indberetninger, Sundhedsstyrelsen har modtaget i forbindelse med brug af methylphenidat hos voksne og som opfølgning på en tidligere rapport om methylphenidat¹, har vi opgjort bivirkningsindberetninger og antal personer i behandling i perioden 2003-2012.

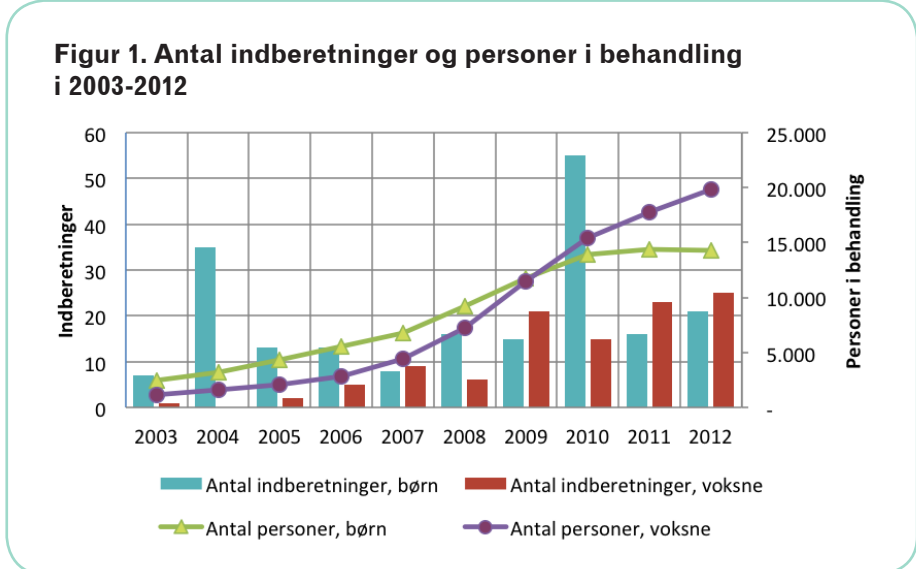
Sundhedsstyrelsen har i perioden 1. januar 2003 til 31. december 2012 modtaget i alt 343 indberetninger vedrørende bivirkninger efter behandling med lægemidler, der indeholder methylphenidat.

199 af indberetningerne omhandler bivirkninger opstået hos børn (0-17 år), mens 107 indberetninger omhandler bivirkninger opstået hos voksne (18 år og opefter). Desuden har vi modtaget i alt 37 indberetninger, hvor det ikke er muligt at fastslå alderen.

Figur 1 viser udviklingen i antallet af indberetninger og antal personer i behandling i perioden 2003-2012 for hhv. børn og voksne.

Børn i behandling med methylphenidat

For børn i behandling med methylphenidat har der været et nogenlunde stabilt antal bivirkningsindberetninger i perioden 2003-2012. Dog modtog vi i 2010 et usædvanligt højt antal indberetninger (55). Det høje antal skyldtes først og fremmest en række indberetninger fra én børne-



Kilde: Forbrugstal er leveret af Lægemiddelstatistiskregisteret, SSI.

læge, som havde haft særligt fokus på emnet og indberettede på baggrund af en bagudrettet gennemgang af en række journaler. I perioden 2003-2012 har der været et stigende antal børn i behandling med methylphenidat. Antallet af brugere har dog været næsten konstant de seneste tre år. I 2003 var 2.466 børn i behandling med methylphenidat og i 2012 var tallet steget til 14.330 børn.

Voksne i behandling med methylphenidat

For voksne i behandling med methylphenidat er der sket en stigning i antallet af bivirkningsindberetninger pr. år i perioden 2003-2012. I 2003 modtog vi én indberetning og

i 2012 modtog vi 25 indberetninger. I samme periode er der også set en stigning i antallet af voksne brugere af methylphenidat – fra 1.150 voksne i behandling i 2003 til 19.829 i 2012.

Lægemiddelstatistiskregisteret, SSI har i juni 2011 undersøgt forbruget nærmere og har fundet frem til, at en ud af otte voksne i behandling med methylphenidat har været i behandling med ADHD-medicin, siden de var børn eller unge². Det betyder, at der er en del, som først kommer i behandling med methylphenidat som voksne. Læs mere om voksnes forbrug af ADHD-medicin på SSI's hjemmeside; [ADHD: Nu kommer de voksne også i behandling](#)

1) Nyt om Bivirkninger, *Nyeste data vedrørende sikkerheden ved methylphenidat (Ritalin m.fl.) til behandling af ADHD*, februar 2012,

2) Sundhedsdata og IT, Lægemiddelforbrugsanalyser, SSI *ADHD vokser man da fra!*, juni 2011

Mulig udvikling af narkolepsi i forbindelse med vaccination med Pandemrix®

Sundhedsstyrelsen har i marts og april måned modtaget de første to bivirkningsindberetninger om mulig udvikling af narkolepsi i forbindelse med vaccination med Pandemrix®.

Den ene indberetning omhandler et barn med let mitralinsufficiens, som første gang blev vaccineret med Pandemrix® i november 2009. Efter den første dosis var der ingen bivirkninger, men i foråret 2010 blev patienten vaccineret igen, og 10-14 dage efter ændrede vedkommende adfærd og havde svært ved at holde sig vågen. Speciallæger inden for området stillede diagnosen narkolepsi med katapleksi. Det har siden vist sig, at der er familiær forekomst af lignende symptomer.

Den anden indberetning omhandler ligeledes et barn. Patienten havde astma og blev vaccineret i november 2009. Der er ikke oplysninger om flere vaccinationer. Først på sommeren 2010 udviklede patienten narkolepsi og faldt i søvn flere gange om dagen og faldt ned fra bl.a. stole. Diagnosen narkolepsi er også hos denne patient stillet af speciallæger. Patienten er efterfølgende sat i behandling med methylphenidat.

Sundhedsstyrelsen kan ikke udelukke, at der er sammenhæng mellem udvikling af narkolepsi og Pandemrix® vaccinationen i de indberettede sager.

Svensk registerstudie viser en forøget risiko for narkolepsi efter vaccination med Pandemrix® hos børn og unge voksne

Et omfattende registerstudie er blevet udført i Sverige med henblik på at undersøge risikoen for udvikling af narkolepsi hos børn og unge (20 år og yngre) efter vaccination med Pandemrix®. Studiet sammenligner 3,3 millioner vaccinerede og 2,5 millioner uvaccinerede personers risiko for at udvikle 50 forskellige neurologiske og immunrelaterede/autoimmune lidelser efter vaccination med Pandemrix®. Undersøgelsen dækker perioden fra 1. oktober 2009 til 31. december 2011.

Studiet bekræfter, at der er en øget risiko for narkolepsi hos børn og unge og også blandt unge voksne (21-30 år). Risikoen falder gradvist med alderen. For en lang række andre undersøgte sygdomme fandtes ingen signifikant øget risiko.

Tre gange højere risiko for udvikling af narkolepsi hos børn og unge

Undersøgelsen viser en tre gange højere risiko for narkolepsi hos børn og unge (20 år og yngre) efter vaccination med Pandemrix®. Det er en lidt lavere risiko-forøgelse end i en tidligere registerundersøgelse. Årsagen kan være, at antallet af diagnosticerede tilfælde af narkolepsi er steget også blandt uvaccinerede børn og unge på grund af en øget opmærksomhed på narkolepsi. Den øgede risiko svarer til omkring fire ekstra tilfælde af narkolepsi per 100.000 vaccinerede personer i den pågældende undersøgelsesperiode.

Fordobling af risiko for udvikling af narkolepsi hos unge voksne

Blandt unge voksne (21-30 år) viser studiet en fordoblet risiko for narkolepsi efter vaccination med Pandemrix®. Den forhøjede risiko falder gradvist med alderen. Risikoen i aldersgruppen 31-40 år er ikke signifikant forhøjet i forhold til risikoen blandt uvaccinerede. Der ses ingen stigning i risikoen for personer over 40 år.

Du kan læse mere på den svenske Lægemiddelstyrelses, [Läkemedelsverkets, hjemmeside](#).

Vær opmærksom på kontraindikationer for dabigatran (Pradaxa®)

Sundhedsstyrelsen modtog i marts en bivirkningsindberetning vedrørende en patient, som blev behandlet med dabigatran for atrieflimren. Patienten havde non-alkoholisk levercirrose med en forventet levetid på to år. I forbindelse med at patienten skulle have indopereret kunstige hjerteklapper blev behandlingen seponeret, men den blev genoptaget umiddelbart efter operationen. Patienten udviklede blødning og multiorgansvigt og afgik senere ved døden.

Hvad skal du som læge være opmærksom på

Dabigatran er (bl.a.) kontraindiceret

- ved nedsat leverfunktion eller lever sygdom, som forventes at påvirke overlevelsen.

- hos patienter med hjerteklapperteser, der kræver behandling med antikoagulans.

Sundhedsstyrelsen gør opmærksom på vigtigheden af forsigtig brug af blodfortyndende lægemidler generelt, og tilråder at anvisningerne i produktinformationen følges nøje.

Der blev i januar 2013 udsendt et brev til læger og andet sundhedspersonale med information om den nye kontraindikation hos patienter med kunstige hjerteklapper (se brevet [her](#)).

Se produktinformationen for pradaxa® [her](#).

Indikation for Pradaxa®

Anvendes til at forebygge venøs tromboemboli hos voksne patienter efter knæ- og hofteprotesekirurgi og til at forebygge apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med atrieflimren (forkammerflimmer).

Nyt dansk studie viser, at Pradaxa® er ligeså effektivt som Marevan®

Siden markedsføring af det blodfortyndende lægemiddel Pradaxa® (dabigatran) i august 2011 har Sundhedsstyrelsen i samarbejde med lægefaglige eksperter fra Forskningens Hus ved Aalborg Universitetshospital fulgt udviklingen i forbruget og gennemgået bivirkninger indberettet til Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase.

På baggrund af de mange alvorlige indberetninger, næsten udelukkende indberettet af læger, igangsatte vi et "real-life" studie på den danske population, der kunne sammenligne sikkerheden og effekten ved Pradaxa® med den klassiske Marevan® behandling. Studiet viser, at Pradaxa® er ligeså effektivt som Marevan® – og på en række områder mere sikkert.

Studiet er netop publiceret i *Journal of the American College of Cardiology*.

To tilfælde af svære kutane reaktioner (SCAR) ved brug af telaprevir (Incivo®) i kombinationsbehandling

Efter markedsføring af Incivo® i Japan blev der for nylig indberettet to tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse (TEN), hvoraf det ene var med dødelig udgang.

Tidligere er der indberettet "lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer" (DRESS) samt Steven-Johnsons syndrom (SJS) med en forekomst på henholdsvis 0,4 % og <0,1 % i forbindelse med den kliniske udvikling af lægemidlet.

Hvad bør du som læge være opmærksom på

- Produktresuméet for Incivo® indeholder specifik vejledning for overvågning og behandling af kutane reaktioner, som bør følges rutinemæssigt. Alvorlige udslæt kræver omgående og permanent seponering af præparatet.
- Da tilfældene af TEN er set i forbindelse med kombinationsbehandling med Incivo®, pegyleret interferon-alfa og ribavirin, bør pegyleret interferon-alfa og ribavirin også seponeres omgående i tilfælde af udslæt ledsaget af systemiske symptomer.

Produktresuméet for Incivo® opdateres nu med information om forekomsten af TEN. Derudover er der udsendt et brev til læger og andet sundhedspersonale med information (se brevet [her](#)).

Indikation for Incivo®

Anvendes i kombination med pegyleret interferon-alfa og ribavirin til behandling af kronisk hepatitis C af genotype 1 hos voksne patienter med kompenseret leversygdom.

Rituximab (MabThera®) og alvorlige hudreaktioner

Der er på verdensplan meget sjældent indberettet tilfælde af svære hudreaktioner som toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS) hos patienter med autoimmune sygdomme, som behandles med rituximab. Et tilfælde af TEN havde dødelig udgang.

Disse alvorlige hudreaktioner er allerede kendt inden for den hæmatologiske indikation og er inkluderet i produktinformationen. Nu vil produktinformationen blive opdateret med disse bivirkninger for den autoimmune indikation – rheumatoid arthritis.

Tilfælde set ved såvel første infusion som senere infusioner

Tilfældene af TEN og SJS blandt patienter med autoimmune lidelser er indberettet i forbindelse med såvel første infusion som senere infusioner. Nogle af tilfældene opstod på infusionsdagen, andre inden for få dage efter. I andre tilfælde opstod reaktionen flere uger og helt op til fire måneder efter infusionen. I flere af tilfældene blev der samtidig med rituximab givet anden behandling, der har været associeret med TEN og SJS.

Årsagen til disse reaktioner er stadig ukendt.

Hvis svære tilfælde af hudreaktioner opstår, skal behandling med rituximab afbrydes straks og permanent.

Der er udsendt brev til relevante læger med information. Brevet kan også ses [her](#).

Indikation for MabThera®

Anvendes til at behandle voksne med Non-Hodgkin-lymfom, kronisk lymfatisk leukæmi og rheumatoid arthritis.

Risiko for anden hæmatologisk primær malignitet hos patienter i behandling med thalidomid (Thalidomide Celgene®)

En gennemgang af et igangværende studie af patienter med tidligere ubehandlet myelomatose, der får melphalan, prednison og thalidomid, viser en signifikant forøget risiko for anden hæmatologisk primær malignitet (akut myeloid leukæmi og myelodysplastiske syndromer). Studiet sammenligner disse patienter med patienter i behandling med lenalidomid og dexamethason.

Studiet viser, at risikoen for udvikling af anden hæmatologisk primær malignitet som følge af behandling med thalidomid øges med tiden, og er ca. 2 % efter to år og 4 % efter tre år.

Hvad skal du som læge være opmærksom på

- Før behandling med thalidomid i kombination med melphalan og prednison indledes, bør fordele og risici ved behandlingen overvejes nøje.
- Patienterne skal omhyggeligt evalueres før og under behandlingen ved hjælp af standard-cancerscreening, og relevant behandling skal iværksættes.

Produktinformationen for Thalidomid Celgene® er opdateret med information om den øgede risiko. Derudover er der udsendt et brev til læger og andet sundhedspersonale med information (se brevet [her](#)).

Indikation for Thalidomide Celgene®

Anvendes i kombination med melphalan og prednison som førstevalgsbehandling af patienter med ubehandlet myelomatose i alderen >65 år eller som er uegnede til højdosis kemoterapi.

Nyt dansk studie om valproat og sikkerheden ved brug under graviditet

Et nyt dansk studie har undersøgt, om der er en sammenhæng mellem autisme spektrum forstyrrelser hos børn og moderens brug af medicin med valproat under graviditeten. Valproat anvendes primært til behandling af epilepsi, men kan også bruges til behandling af fx mani hos personer med bipolar sygdom. Studiet er netop publiceret i [JAMA](#).

Sundhedsstyrelsen er opmærksom på de nye data og EU's bivirkningskomité er i øjeblikket i gang med at lave en gennemgang af brug af valproat under graviditet og risikoen for neuroudfviklingsforstyrrelser, hvor det nye studie også vil blive vurderet.

Indberetning af dødsfald som følge af svær hypocalcæmi i et klinisk forsøg med børn, der fik cinacalcet (Mimpara®)

Der har været et dødeligt tilfælde af svær hypocalcæmi i et klinisk forsøg med børn, hvor en patient fik cinacalcet (Mimpara®). Indehaveren af markedsføringstilladelsen har derfor indstillet alle kliniske forsøg med børn, hvor cinacalcet indgår og undersøger nu dødsfaldet nærmere med henblik på, om der skal gøres yderligere.

Hvad skal du som læge være opmærksom på

- Mimpara® er kun godkendt til voksne.
- I produktinformationen advares der om risikoen for hypocalcæmi ved brug af cinacalcet, og patienterne skal derfor overvåges nøje.

Læger og andet sundhedspersonale er blevet informeret om indberetningen per brev (se brevet [her](#)).

Du kan finde yderligere information i [produktresumeeet for Mimpara®](#).

Indikation for Mimpara®

Behandling af sekundær hyperparathyroidisme (HPT) hos patienter med "slutstadium af nyresygdom" (ESRD) i vedligeholdelsesdialyseterapi.

Mimpara kan bruges som en del af en terapeutisk behandling, som omfatter fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler efter behov.

Reduktion af hypercalcæmi hos patienter med:

- cancer i parathyroidea,
- primær HPT hos patienter, hvor der ville være indikation for parathyroidektomi på grundlag af serumcalciumniveauerne (som angivet i relevante behandlingsretningslinjer), men hos hvem parathyroidektomi ikke er klinisk mulig eller er kontraindiceret.

Sundhedsstyrelsens årsrapport for overvågning af bivirkninger 2012

Vores årsrapport for 2012 er nu offentliggjort på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Her kan du blandt andet læse om udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger, se listen over hvilke lægemidler der hyppigst indbe-

rettes bivirkninger for samt få et indblik i forskellige kampagner, fokusområder og det europæiske samarbejde på bivirkningsområdet.

Læs hele årsrapporten [her](#).

Den europæiske sikkerhedskomiteé anbefaler begrænset brug af strontiumranelat (Protelos®)

Den europæiske lægemiddelmyndigheds sikkerhedskomiteé, PRAC, anbefaler begrænset brug af Protelos®, som indeholder strontiumranelat. Protelos® bruges til at behandle osteoporose.

Behandling med Protelos® vil blive undersøgt nærmere, da en rutinemæssig vurdering af sikkerhedsdata for produktet har vist en risiko for hjerte-/karbivirkninger, inklusiv hjerteinfarkt.

Læs mere på vores hjemmeside: [PRAC anbefaler begrænset brug af Protelos®](#).

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