

Indhold



Nyt fra EU

Skærpede anbefalinger for brugen af zolpidem (Stilnoct® m.fl.)

side 2

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

side 3



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Fampridin (Fampyra®) og krampeanfald

side 4

Børnevaccinationer og formodede bivirkninger i andet halvår af 2013

side 5



Nyt fra EU

Skærpede anbefalinger for brugen af zolpidem (Stilnoct® m.fl.)

En ny vurdering af fordele og risici ved brug af medicin med det aktive indholdsstof zolpidem er netop afsluttet i EU. Konklusionen blev, at balancen mellem fordele og risici ved medicinen forsat er positiv. Dog skal advarslerne vedrørende risikoen for dødsghed og nedsat reaktionsevne dagen efter indtagelsen af medicinen skærpes i produktinformationen.

Anbefalingerne for zolpidem er nu:

- Den anbefalede daglige dosis for voksne er fortsat 10 mg, og denne dosis bør ikke overstiges.
- Medicinen bør indtages som en enkelt dosis før sengetid, og man bør ikke indtage yderligere zolpidem i løbet af natten.
- Den anbefalede dosis for ældre patienter samt patienter med nedsat leverfunktion er 5 mg.
- Det anbefales først at køre bil eller udøve andre aktiviteter, der kræver særlig agtpågivenhed, 8 timer efter indtagelse af zolpidem.

- Risikoen for dødsghed og nedsat reaktionsevne dagen efter øges ved samtidig indtagelse af alkohol eller anden medicin, der påvirker det centrale nervesystem.

Mere om vurderingen

Vurderingen i EU blev igangsat efter indberetninger om problemer ved bilkørsel og trafikulykker hos patienter, som anvendte zolpidem. Det er kendt, at der er risiko for dødsghed og nedsat reaktionsevne dagen efter indtagelsen af zolpidem, hvilket kan øge risikoen for ulykker i situationer, der kræver øget opmærksomhed.

Udover de ændrede anbefalinger var konklusionen, at der kun er påvist overbevisende effekt af en dosis på 10 mg zolpidem. I nogle studier har der imidlertid været vist nogen effekt også af en lavere dosis på 5 mg. Zolpidem bør anvendes i lavest mulig dosis, og for nogle patienter kan en dosering på 5 mg være tilstrækkelig effektiv.

Indikation for Stilnoct®

Kortvarig behandling af søvnløshed i situationer, hvor insomnien er alvorlig eller invaliderende, eller udsætter patienten for udtalte problemer.

Læs mere om vurderingen af zolpidem: *PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next-morning impaired driving ability and mental alertness.*



Nyt fra EU

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 medicinen¹.

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 anbefalinger vedrørende signaler efter mødet i PRAC i februar 2014 drejer sig om:

- Amiodarone – carcinogenisitet
- Basiliximab – kardiovaskulær instabilitet med fatalt forløb efter off-label-brug ved hjertetransplantation
- Interferon beta 1^{a/b} – trombotisk mikroangiopati (TMA)
- Mefloquine – mulige permanente neurologiske (vestibulære) bivirkninger
- Paracetamol – lægemiddelinduceret Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)
- Ustekinumab – exfoliativ dermatitis

Se listen på EMA's hjemmeside: [PRAC recommendations on signals](#).

¹ At et signal er blevet undersøgt, er ikke ensbetydende med, at der er fundet en kausal sammenhæng med medicinen.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Fampridin (Fampyra®) og krampeanfald

Sundhedsstyrelsen modtog i januar måned en bivirkningsindberetning om en patient, der efter to måneders behandling med Fampyra® fik krampeanfald. Patienten havde ikke tidligere haft krampeanfald. Lægemidlet blev seponeret, og patienten har ikke haft krampeanfald siden.

Som læge skal du være opmærksom på:

- Fampyra® er kontraindiceret til patienter med krampeanfald i anamnesen.
- Behandling med Fampyra® øger risikoen for krampeanfald.
- Fampyra® bør administreres med forsigtighed ved tilstedeværelse af faktorer, som kan sænke tærsklen for krampeanfald.

Antal brugere af Fampyra® og indberettede bivirkninger

År	2011	2012	2013
Indberettede bivirkninger	–	4	7
Antal brugere*	8	320	398

*Antal brugere, der har indløst mindst en recept på Fampyra®.¹ Fampyra® blev markedsført i 2011.

- Behandlingen med Fampyra® bør afbrydes hos patienter, som får et krampeanfald under behandlingen.

Sundhedsstyrelsen har i alt modtaget 12 bivirkningsberetninger vedrørende Fampyra®. De første 11 indberetninger er modtaget i 2012-2013 og den seneste indberetning er modtaget i januar 2014. Fem af indberetningerne vedrører formodede alvorlige² bivirkninger, og tre af disse indberetninger vedrører udvikling af kramper eller epileptisk

anfald hos patienter, der var i behandling med Fampyra®.

Indikation for Fampyra®

Fampyra® er indiceret til forbedring af gangen hos voksne patienter med multipel sklerose (MS) med gangbesvær.

1 Analyserne vedrørende lægemiddelforbruget er udarbejdet i samarbejde med Dataleverancer og Lægemiddelstatistik på Statens Serum Institut.

2 Ved en alvorlig bivirkning fremkaldt af et lægemiddel til mennesker forstås en bivirkning, som er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade, jf. § 3, stk. 4, i bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler.

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



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Børnevaccinationer og formodede bivirkninger i andet halvår af 2013

Et af fokusområderne i Sundhedsstyrelsen er mulige bivirkninger ved vacciner. Der er etableret et vaccinationspanel, der holder møde hvert kvartal og vurderer indberetninger om formodede bivirkninger ved vacciner, der indgår i det nationale vaccinationsprogram.

Sundhedsstyrelsen offentliggør en separat gennemgang af indberetninger om formodede bivirkninger ved

HPV-vaccinen i maj måned i Nyt Om Bivirkninger. Derfor indgår indberetninger om formodede bivirkninger vedrørende HPV-vaccinen ikke i denne gennemgang.

Indberetninger i andet halvår 2013

I andet halvår 2013 har Sundhedsstyrelsen modtaget i alt 91 indberetninger med i alt 334 formodede bivirkninger. Heraf er 37 indberetninger klassificerede som alvorlige.

I tabel 1a er indberetningerne fordelt på alvorlig/ikke alvorlig. En indberetning, der både indeholder alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger bliver klassificeret som alvorlig.

En indberetning kan indeholde flere formodede bivirkninger. Tabel 1b viser antallet af formodede bivirkninger, der indberettet ved de enkelte vacciner.

>

Vaccine	Alvorlige	Ikke alvorlige	Total
DiTeKiPol	0	1	1
DiTeKiPol booster	1	5	6
DiTebooster/Gardasil	1	7	8
DiTeKiPol/Act-Hib og Prevenar13	5	6	11
Prevenar 13	2	2	4
DiTeKiPol/Act-Hib	16	12	28
DiTeKiPol/Act-Hib og Prevenar	0	2	2
DiTeKiPol booster og Prevenar	1	2	3
Priorix/MMR	7	9	16
Priorix og Gardasil	2	0	2
Pneumovax	1	0	1
MMR vaxpro	1	8	9
Totalt	37	54	91

Tabel 1a. Indberetningernes fordeling på alvorlige og ikke-alvorlige formodede bivirkninger



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Vaccine	Antal bivirkninger
DiTe booster	30
DiTeKiPol Booster	18
DiTeKiPol/Act-Hib	145
DiTeKiPol	2
Prevenar13	47
Prevenar	7
Priorix®/MMR	50
Pneumovax	14
MMR vaxpro	21
Totalt	334

Tabel 1b. Antal formodede bivirkninger indberettet om de enkelte vacciner i andet halvår af 2013. I tabellen er der ikke taget hensyn til, at der kan være givet flere vacciner samtidig – og bivirkningerne evt. kan tilskrives anden vaccine.

Uventede og ikke alvorlige bivirkninger

Sundhedsstyrelsen modtog også indberetninger om uventede² bivirkninger i perioden. Det drejer sig blandt andet om tørst, søvnløshed, negleforandringer og kuldeurticaria – bivirkninger, som er klassificeret som ikke alvorlige.

Af kendte, ikke alvorlige bivirkninger modtog Sundhedsstyrelsen 54 indberetninger. Det drejer sig om forskellige typer af bivirkninger, der er beskrevet i de godkendte produktresuméer. De hyppigst indberettede kendte, ikke-alvorlige bivirkninger er lokale reaktioner på injektionsstedet, almen utilpashed, feber og smerter.

Gennemgang af de indberetninger der blev klassificeret som alvorlige

Sundhedsstyrelsen har, som det fremgår af tabel 1a, modtaget 37 indberetninger om formodede alvorlige.

DiTeKiPol/Act-Hib og Prevenar13

- 3 mdr. dreng udvikler tilfælde af apnø samme dag som vaccination. En sammenhæng skønnes mulig.
- Nu 3-årig dreng med granulom og påvist aluminiumsallergi (Patientforsikringen). En sammenhæng skønnes mulig.

- 3 mdr. gammel pige indlægges med feberkrampe, tachycardi, opkast, neurologisk påvirkning og voldsom gråd samme dag, som hun blev vaccineret. Efterfølgende udskrevet og velbefindende. En sammenhæng skønnes mulig.

- 1 år gammel pige udvikler aluminiumsgranulomer på begge lår (indstiksstederne). Allergitest for aluminium positiv. En sammenhæng skønnes mulig.

- 3 mdr. gammel pige udvikler granulomer på begge lår. Positiv test for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.

DiTeKiPol booster og Prevenar

- En 6-årig dreng udvikler granulom på højre lår efter boostervaccination. Er testet positiv for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.

DiTe Booster og Gardasil

- 22-årig kvinde vaccineres med DiTe Booster og Gardasil. Udvikler efterfølgende mavesmerter, rygsmerter, svimmelhed, ledsmerter, hovedpine, muskelsvaghed, ortostatisk intolerance og flere andre symptomer. Symptomerne kom efter Gardasilvaccinen, men forværredes efter DiTebooster. Opfylder ikke kriterier for POTS. Er udredt med vippelejetest og blodprøver. Da der ikke foreligger en diagnose, er det ikke muligt at vurdere en evt. sammenhæng med vaccinerne.

Prevenar13

- 5 mdr. dreng diagnosticeret med pneumokokpneumoni. Serotype 3 konstateret. Således "vaccine failure" (manglende effekt).
- Pige udvikler i forbindelse med 1 års-vaccination kløende knude (granulom) ved indstikssted ca. 14 dage efter vaccination med Prevenar13. Er ikke undersøgt for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.

DiTeKiPol Booster

- 5-årig dreng får kort tid efter vaccination et ildebefindende – tolket som anafylaksi. En sammenhæng skønnes mulig.

Priorix®/MMR

- Morbilliformt udslæt dag 5. IgM og IgG positiv, PCR positiv for mor-

² Ved en uventet bivirkning forstås en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresuméet, jf. § 3, stk. 6, i bekendtgørelse nr. 826 af 1. august 2012 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

billi i urin, us for om der er vildtype mæslinger. Tilfældet mildt. Sammenhængen mellem vaccinen skønnes mindre sandsynlig pga. tidsfaktor.

- Morbilliformt udslæt (mildt). IgM og IgG positiv, PCR negativ. Skønnes som vaccineraktion og ikke som vaccinesvigt.
- 1-årig pige, der dag 3 efter vaccination får feber 39,5. Dag 12 exanthem, feber og påvirket almentilstand. Indlægges. Ikke taget morbilli serologi. Sammenhængen skønnes mulig.
- 12-årig dreng udvikler Guillain-Barre syndrom godt en måned efter vaccination. Har 2 år tidligere også haft Guillain Barre syndrom. En sammenhæng skønnes mulig.
- 1-årig pige, der umiddelbart efter vaccinationen, udvikler parese af arm, der varer i fire timer. Recidiverer 11 dage senere med feber – varer da tre timer. Ud fra de foreliggende oplysninger er det ikke muligt at vurdere en sammenhæng.
- 12-årig dreng udvikler dagen efter vaccination hovedpine (har tidligere haft dette i mindre omfang). Der påvises senere celler i spinalvæske. MR-scanning normal. Behandlet med immunoglobulin på lille mistanke om encephalitis/meningitis. Der er positiv Mycoplasma titer og billedet er uklart. Af interkurrente mulige årsager til symptomer, skønnes sammenhæng med vaccinen mindre sandsynlig.
- Ukompliceret feberkrampetilfælde hos 1årig dreng fem dage efter vaccination.

En sammenhæng skønnes som mulig.

Priorix og Gardasil

- 12-årig pige vaccineres med Priorix og Gardasil. Samme dag oplever pigen krampetilfælde. En sammenhæng med vaccinen skønnes mulig. I indberetningen står der, at pigen har epilepsi, men denne diagnose er usikker.
- 13-årig pige udvikler perifer fasciisliparese ca.6 mdr. efter vaccination med Priorix og en måned efter sidste vaccination med Gardasil. Blodprøver er normale. Ikke lumbalpunkteret. Pigen er i bedring. Sammenhæng er ikke mulig at vurdere, da der ikke er undersøgt for agens.

MMR vaxpro

- 2-årig dreng indlægges syv dage efter vaccination med status epilepticus (2 t varende) og feber. Kendt med feberkramper. Behandles med Fosfentyoin med svimmelhed, balanceproblemer og styringsbesvær som følge. Ni dage efter vaccination tilkommer morbilliformt udslæt og trombo og leukopeni. Drengen har efterfølgende fået det godt igen. Feber med kramper og ligeledes trombo- og leukopenien efter vaccination er en mulig bivirkning til vaccinen.

Pneumovax

- 31-årig kvinde med kendt diabetes får pneumovax. Sag fra Patientforsikringen. Udvikler udtalt hævelse og rødme af ve OE lokalt og -axillær adenit. Udredt med MR-scanning – angivelig normal. En sammenhæng skønnes mulig.

DiTeKiPol/Act-Hib

- 1-årig pige udvikler Hæmophilus Influenza gr B meningitis trods 3 vaccinationer. Der er tale om "vaccine failure".
- Nu 9-årig pige, der har udviklet autisme på ukendt tidspunkt efter vaccination. Der er venøs anomali i venstre hemisfære. En sammenhæng skønnes mindre sandsynlig.
- En 2-årig pige udvikler udvikler granulom svarende til vaccinationsstedet. Er testet positiv for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.
- 1-årig pige udvikler udvikler granulom svarende til vaccinationsstedet. Er testet positiv for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.
- 3-årig dreng udvikler granulom svarende til vaccinationsstedet. Er testet positiv for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.
- 2-årig dreng udvikler udvikler granulom svarende til vaccinationsstedet. Er testet positiv for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.
- 1-årig dreng udvikler udvikler granulom svarende til vaccinationsstedet. Er testet positiv for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.
- 1-årig pige udvikler kighoste efter 3 vaccinationer med DiTeKiPol-Act Hib. Diagnosen er verificeret ved laboratorietest.

>



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

- Der er tale om vaccinesvigt, hvilket er muligt, da dækningen selv efter selv 3 vaccinationer ikke er 100 %.
- 21 mdr. gammel dreng udvikler kighoste. Diagnosen er antigenverificeret. Har modtaget 3 vaccinationer med DiTeKiPol-Act Hib. Der er tale om vaccinesvigt, hvilket er muligt, da dækningen selv efter selv 3 vaccinationer ikke er 100 %.
 - Ca 1 år gammel dreng udvikler (6 mdr. efter vaccination) granulomer på begge lår. Det fremgår ikke, om der er testet for aluminiumsallergi. Patientforsikringen har tilkendt erstatning. En sammenhæng skønnes mulig.
 - 1-årig dreng udvikler kighoste (PCR verificeret) på trods af 3 vaccinationer med DiTeKiPol-Act Hib vacciner. Der er tale om vaccinesvigt, hvilket er muligt, da dækningen selv efter selv 3 vaccinationer ikke er 100 %.
 - 1-årig dreng udvikler vaccinationsgranulomer ca. 5 mdr. efter vaccination? Test for aluminiumsallergi positiv. En sammenhæng skønnes mulig.
 - 6 mdr. gammel dreng udvikler kløende vaccinationsgranulomer på begge lår. Testet positiv for aluminiumsallergi. En sammenhæng skønnes mulig.
 - 1 år gammel pige udvikler granulomer efter vaccination. Testet positiv for aluminiumsallergi. Er tilkendt erstatning. En sammenhæng skønnes mulig.
 - 2-årig pige udvikler kighoste på trods 3 vaccinationer. Diagnosen er verificeret ved test (dyrkningsverificeret). Der er tale om vaccinesvigt, hvilket er muligt, da dækningen selv efter tre vaccinationer ikke er 100 %.
 - 11 mdr. dreng udvikler granulomer efter vaccination. Ikke testet for allergi. En sammenhæng skønnes mulig.

Konklusion

Vi har sidste halvår af 2013 modtaget i alt 91 indberetninger, der vedrører vacciner fra børnevaccinationsprogrammet, hvoraf 37 blev klassificerede som alvorlige. Indberetninger, der vedrører HPV-vaccinen, vil blive vurderet i en separat opgørelse i maj.

Antallet af indberetninger er stabilt med hovedsageligt kendte bivirkninger, der står beskrevet i produktresuméerne.

Blandt de alvorlige indberetninger er en del tilfælde af granulomer og aluminiumsallergi. I ikke-alvorlige indberetninger er der også tilfælde af granulomer. I de fleste af de alvorlige tilfælde

er indberetningen sket via Patientforsikringen. Stigningen kunne allerede ses i 1. halvår af 2013 og skyldes formentlig, at der er mere fokus på tilstanden nu og ikke, at der opstår flere granulomer nu end tidligere¹. Det kan blandt andet ses ved, at flere af indberetningerne stammer fra tidligere år.

De øvrige indberettede formodede ikke-alvorlige bivirkninger er i vid udstrækning velkendte; først og fremmest med lokale reaktioner på injektionsstedet, almen utilpashed, feber og smerter.

Sundhedsstyrelsen vurderer, at fordelene ved vaccinerne fortsat opvejer de mulige risici.

¹ Læs mere i seneste nummer af *Ugeskriftet.dk* om *Aluminiumallergi og granulomer som følge af vaccination hos børn.*

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