

NYT OM BIVIRKNINGER

Indhold



Nyt fra EU

Ny advarsel om hjertesvigt ved brug af Xalkori (crizotinib) side 2

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler side 3



Nyt fra Lægemiddelstyrelsen

Interaktion mellem miconazol og warfarin side 4



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger side 6

Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen på Lægedage i november side 6



Ny advarsel om hjertesvigt ved brug af Xalkori (crizotinib)

Produktresumeeet for Xalkori (crizotinib) er blevet opdateret med en advarsel om hjertesvigt, efter en gennemgang af data fra kliniske studier og fra praksis har vist, at der er risiko for hjertesvigt.

Xalkori anvendes til ALK-positiv fremskreden ikke-småcellet lungecancer.

I kliniske studier, hvor patienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) (n=1669) blev behandlet med crizotinib, udviklede i alt 19 (1,1%) af patienterne hjertesvigt af enhver grad, 8 (0,5%) af patienterne udviklede hjertesvigt af 3 eller 4 grad, og 3 (0,2%) af patienterne fik hjertesvigt med dødelig udgang.

Det estimeres, at der efter markedsføring er behandlet mere end 14.700 patienter med crizotinib (per 25. februar 2015). Der er indberettet tilfælde af hjertesvigt hos 40 patienter (0,27%), størstedelen forekom i løbet af den første måned. Der var 15 tilfælde med dødelig udgang.

Ingen danske indberetninger om hjertesvigt relateret til crizotinib

Vi har i Lægemiddelstyrelsen ikke modtaget indberetninger om hjertesvigt som følge af crizotinib. Der er indberettet et enkelt tilfælde af atrieflimmer relateret til crizotinibbehandling, hvilket er en kendt årsag til hjertesvigt.

Hvad skal du som læge være opmærksom på:

- Der er set alvorlige, og i nogle tilfælde dødelige tilfælde af hjertesvigt hos patienter med ALK-positiv NSCLC, som er blevet behandlet med crizotinib.
- Hjertesvigt er set hos patienter med og uden præ-eksisterende hjertesygdom.
- Patienter skal monitoreres for symptomer på hjertesvigt (åndenød, ødemer, hurtig vægtøgning).
- Hvis nævnte symptomer opstår, bør det overvejes midlertidigt at pausere behandlingen, nedsætte dosis eller seponere behandlingen.

Indikation for crizotinib

Crizotinib er indiceret til behandling af voksne med tidligere behandlet anaplastisk lymfom-kinase-positiv (ALK-positiv) fremskreden ikke småcellet lungecancer (NSCLC).



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 møder i PRAC i september 2015, drejer sig om:

- **Bisfosfonater** – Osteonekrose af øregangen
- **Leflunomid** – Pulmonal hypertension
- **Alfa-liponsyre/Thioctinsyre** (produkter på det danske marked er vurderet som kosttilskud og ikke lægemidler) – Insulin autoimmun syndrom
- **Trabectedin** – kapillærlækage-syndrom

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals September](#) samt de [danske oversættelser til produktinformationen](#).



Interaktion mellem miconazol og warfarin

Inden for de seneste fem år har Lægemiddelstyrelsen modtaget flere indberetninger om farmakokinetisk interaktion mellem warfarin (fx Marevan) og miconazol (fx Brentan), der er ført til forhøjet INR. I et enkelt tilfælde var INR-stigningen forbundet med livstruende blødninger i mave-tarmkanalen. Derfor er der grund til større opmærksomhed fra læger og tandlæger på interaktionen mellem warfarin og miconazol.

Bivirkningsindberetninger og rapporter vedrørende interaktion mellem warfarin og miconazol

I Sundhedsstyrelsen har vi modtaget ni indberetninger¹ om interaktionen, mens Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) har modtaget syv rapporter².

Indberetningerne omhandler typisk patienter, som er i fast AK-behandling og har fået ordineret Brentan mundhulegel på grund af en candidainfektion i mundhulen³. I flere af indberetningerne er der er bekrevet tilfælde af langvarige blødninger efter 3-7 dages behandling med Brentan, eller der er set INR-stigning ved et rutinetjek. Der er beskrevet blødning fra tandkødet, fra slimhinder eller fra huden, hæmaturi, hæmatomer eller blødning ved defæcation. En enkelt patient fik dobbeltsyn som eneste symptom på den høje INR. INR-værdierne var i flere tilfælde over 8, og i et enkelt tilfælde gik der flere uger, før INR kom under kontrol.

Kendt interaktion

Det er kendt, at warfarin interagerer med mange typer lægemidler. Interaktionen med de tre antimykotika fluconazol, voriconazol og miconazol skyldes, at de hæmmer enzymet CYP2C9, der er det klinisk mest betydningsfulde enzym i metabolismen af warfarin. Hermed øges plasmakoncentrationen af warfarin.

På baggrund af disse kasuistikker og prospektive studier, der er beskrevet i litteraturen, anbefales det at foretage hyppig kontrol af INR under kombinationsbehandlingen med warfarin og disse antimykotika.

Interaktionen mellem miconazol og warfarin er beskrevet i det godkendte produktresumé for Brentan mundhulegel. Desuden er den nævnt i indlægssedlen og på Pro.medicin.dk. Det er måske overraskende, at der er tale om en så kraftig og hurtigt indsættende interaktion mellem warfarin og et svampemiddel, der appliceres topikalt. Men Brentan mundhulegel optages systemisk, og plasmahalveringstiden er 20-25 timer, så interaktioner kan forventes. Modsat gælder det for Brentan creme 2%, som miconazolnitrat administreret på huden, ikke giver målelige koncentrationer i blodet (biotilgængelighed <1%).

¹ De ni bivirkningsindberetninger, der refereres til i artiklen, stammer fra Sundhedsstyrelsens egen bivirkningsdatabase. Indberetningerne er udsendt til alle relevante lægemiddelvirksomheder og til Eudravigilancedatabasen. Lægemiddelvirksomheder skal derfor ikke indberette disse sager til Sundhedsstyrelsen.

² Der er mange faktuelle overlap mellem oplysningerne i fem af indberetningerne/rapporterne, og vi har derfor vurderet, at der er tale om dubletter – herefter har vi taget udgangspunkt i 11 indberetninger/rapporter.

³ I et enkelt tilfælde er der brugt Brentan creme 2% mod svamp i lysken. Cremen fås i håndkøb i modsætning til mundhulegelen.



Råd til læger og tandlæger

Hvis Brentan mundhulegel bruges samtidig med warfarin, skal den antikoagulerende effekt overvåges nøje og titreres. Alternativt kan der vælges et andet svampemiddel, som ikke interagerer med warfarin, og som har aktivitet mod de relevante mikroorganismer.

Estimat af antal personer i samtidig behandling med warfarin og miconazol mundhulegel

Sundhedsstyrelsen har i samarbejde med Dataleverancer & Lægemiddelstatistik på Statens Serum Institut undersøgt, hvor mange personer der i 2014 var i samtidig behandling med warfarin og miconazol mundhulegel. Dosis af warfarin for den enkelte patient er individuel, og den justeres ved måling af INR- værdier. For at lave et sådan estimat har det derfor været nødvendigt at gøre nogle antagelser⁴.

Under disse antagelser er der i alt 92.152 personer med receptindløsning af et warfarin-produkt i perioden oktober 2013 til december 2014. Af disse har 697 personer i 2014, og inden for tre måneder efter receptindløsning på warfarin, indløst en recept på miconazol mundhulegel.

⁴ Vedligeholdelsesdosis for warfarin er ifølge produktresumeeet 1-3 tabletter dagligt á 2,5 mg. Der er 100 tabletter i en pakke warfarin. Det er i analysen antaget, at personen tager 1 tablet dagligt, og at patienten indløser recept på én pakke warfarin ad gangen. I så fald vil vedkommende indløse en recept på warfarin hver 3. måned. En person, der pr. 1. januar 2014 bruger warfarin, vil altså have indløst den seneste recept tidligst cirka 1. oktober 2013. For lægemidler med warfarin er data derfor trukket fra 1. oktober 2013 til 31. december 2014. Der er udtrukket data for receptindløsninger på miconazol mundhulegel for hele 2014. Da doseringen er individuel, og man kan indløse flere pakker ad gangen, er det estimerede antal af personer, der er i samtidig behandling med de to lægemidler et meget groft skøn og må tages med forbehold.



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:

- **Zelboraf (vemurafenib)** – Potentiel stråletoksicitet associeret med Zelboraf. Der er set alvorlige stråleskader, nogle fatale, efter behandling med Zelboraf.
- **Xalkori (crizotinib)** – Alvorlige, livstruende eller fatale hjertebivirkninger set i kliniske studier og post marketing med crizonib. Produktresummeet opdateres i afsnit 4.4 og 4.8.

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



Lægemiddelstyrelsen og Sundhedsstyrelsen på Lægedage i november

Sammen med Sundhedsstyrelsen (inkl. IRF) vil vi igen i år deltage i Lægedage i Bella Center 9.-13. november med vores stand. Vi glæder os til at få en god dialog med læger. Vi vil særligt gerne sætte fokus på følgende emner på vores stand:

Lægemiddelstyrelsen:

- Hvordan vi kan gøre det lettere og mere overskueligt for læger at indberette formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, så vi fortsat sikrer den bedst mulige patient-sikkerhed.
- Revurdering af tilskud til svage smertestillende lægemidler, som træder i kraft til februar 2016. Automatisk kronikertilbud til berettigede borgere fra årsskiftet. Læs mere her: [Sundhedsstyrelsen ændrer medicintilskuddet til visse svage smertestillende lægemidler](#) og [Automatisk kronikertilskud til berettigede borgere fra 1. januar 2016](#)



Sundhedsstyrelsen:

- IRF vil på Lægedage præsentere den opdaterede rød-gul-grøn-liste over lægemidler, der hos ældre med fordel kan seponeres, eller hvor indikationen bør revurderes jævnlgt. Herudover medbringes substitutionslisten over lægemider, hvor der er en økonomisk gevinst i at skifte fra ét lægemiddel til et andet og en samlet oversigt over konklusionerne fra de seneste publicerede præparatanmeldelserne. Se også www.irf.dk.
- Sundhedsstyrelsen har udviklet en række materialer omkring sygdomsforebyggelse i almen praksis og på sygehuse. Materialet er blevet lanceret i oktober 2015. Det vil blandt andet være muligt at få eksemplarer af disse materialer på Lægedage. Læs mere her: [Sygdomsforebyggelse i almen praksis og på sygehuse](#).

Nyt Om Bivirkninger udgives af
Lægemedelstyrelsen
www.sundhedsstyrelsen.dk
Ansvarshavende redaktør:
Henrik G. Jensen (HGJ)
Redaktør:
Nina Vucina Pedersen (NVP)
ISSN 1904-0954