

NYT OM BIVIRKNINGER

Indhold



Nyt fra EU

EMA advarer mod at anvende visse typer hepatitis C-lægemidler sammen med amiodaron

side 2

EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler

side 3



Nyt fra Sundhedsstyrelsen

Pregabalin og misbrugspotentiale

side 4

Blodpropper i hjernen som formodet bivirkning til p-piller hos kvinder med højt BMI

side 5

Olanzapin og indberetninger om dødsfald

side 6

Indberetninger om substitutionsproblemer og manglende effekt af Methylphenidat "Sandoz"

side 10



Kort nyt

De seneste breve med sikkerhedsinformation udsendt til læger

side 12



EMA advarer mod at anvende visse typer hepatitis C-lægemidler sammen med amiodaron

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har konstateret, at der kan forekomme tilfælde af svær bradykardi og hjerteblok hos patienter, der tager amiodaron og hepatitis C (HCV)-lægemidlet Harvoni (sofosbuvir+ledipasvir) eller Sovaldi (sofosbuvir) i kombination med Daklinza (daclatasvir).

Råd til læger

EMA anbefaler følgende:

- Patienter i behandling med Harvoni eller Sovaldi + Daklinza bør kun behandles med amiodaron, såfremt alternative antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindiceret.
- Hvis samtidig behandling med amiodaron ikke kan undgås, bør patienten monitoreres tæt. På grund af amiodarons lange halveringstid, bør patienter, der er stoppet med at tage amiodaron inden for de sidste par måneder, også monitoreres i forbindelse med opstart af hepatitislægemidlerne.
- Alle patienter, der får Harvoni eller Sovaldi plus Daklinza i kombination med amiodaron, uanset om de får andre lægemidler, der sænker hjerterytmen, bør advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblok og bør rådes til øjeblikkeligt at søge læge, hvis de får disse symptomer.

Baggrunden for advarslen

Advarslen kommer på baggrund af et review af tilfælde af bradykardi eller hjerteblok hos patienter, der tog amiodaron og startede med den HCV-behandling – herunder et tilfælde af fatalt hjertestop, og to der fik pacemaker. Det blev vurderet, at der var en sandsynlig sammenhæng mellem disse events og lægemidlerne. Der arbejdes videre på en udredning af en eventuelt sammenhæng.

Produktinformationen for disse lægemidler bliver opdateret, og der er udsendt lægebrev (DHPC) med informationen til relevante læger.

Indikationer

Harvoni kan anvendes alene, eller som Daklinza i kombination med andre antivirale lægemidler til behandling af kronisk HCV genotype 1, 3 eller 4 hos voksne.

Sovaldi anvendes i kombination med andre antivirale lægemidler til behandling af kronisk HCV genotype 1-6 hos voksne.



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 signaler, der blev drøftet ved mødet i PRAC april 2015, drejer sig om:

- Daclatasvir; sofosbuvir; sofosbuvir/ledipasvir – Arytmi
- Interferon alfa og beta – pulmonal arteriel hypertension
- Trabectedin – kapillær-lækage-syndrom

Se EU's liste med anbefalinger i forbindelse med sikkerhedssignaler: [PRAC recommendations on signals](#).

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



Pregabalin og misbrugspotentiale

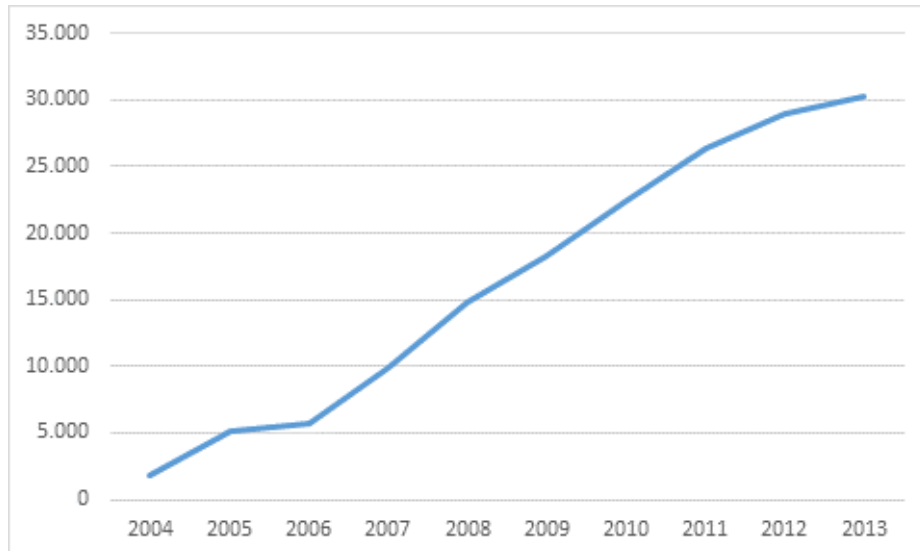
Sundhedsstyrelsen har modtaget i alt 13 indberetninger om misbrug eller potentielt misbrug af pregabalin (Lyrica® m.fl.), siden markedsføringen af lægemidlet i 2004. Indberetningerne beskriver afhængighed af medicinen og/eller abstinenssymptomer.

Samtidig har antallet af brugere af pregabalin været kraftigt stigende i Danmark siden markedsføringen (figur 1).

Sundhedsstyrelsen har derfor fokus på problemstillingen og har været i dialog med Giftlinjen, som også har gennemgået alle henvendelser om misbrug og selvmordsforsøg. I samarbejde med Aalborg Universitetshospital vil Sundhedsstyrelsen udarbejde en grundlig litteraturgennemgang af pregabalin for yderligere at vurdere stoffets misbrugspotentiale og se nærmere på forbruget af pregabalin i Danmark med fokus på, at identificere karakteristika hos de patienter, der har et højere forbrug af medicinen end anbefalet produktresuméet.

Disse studier skal danne grundlag for eventuelle regulatoriske tiltag og for yderligere at skærpe lægernes opmærksomhed på en eventuel risikopopulation.

I Danmark er pregabalin godkendt til behandling af neuropatiske smerter, epilepsi og generaliseret angst.



Figur 1. Antallet af personer, der har indløst mindst én recept på pregabalin opgjort pr år.

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.



Sundhedsstyrelsen opfordrer læger til at være opmærksomme på advarsler og forsigtighedsregler beskrevet i pregabalins produktresumé

Forkert brug, misbrug og afhængighed er beskrevet i medicinens produktresumé på baggrund af indberetninger om tolerans, dosissøgning og stofsøgende adfærd. Derfor opfordres til, at der udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer for forkert brug, misbrug og afhængighed.

Se produktresumeeet for *Lyrica®*.

Gennemgang af Sundhedsstyrelsens indberetninger om misbrug og misbrugspotentiale af pregabalin

I seks af de 13 indberetninger er der beskrevet afhængighed af medicinen. I én indberetning er beskrevet, at patienten øger dosis og oplever humørforandringer og føler sig euforisk. I en anden indberetning oplever patienten, at pregabalin har samme effekt som benzodiazepiner. I en tredje indberetning kan patienten ikke rigtig beskrive en effekt, heller ikke når pregabalin sniffes - patienten har tidligere haft misbrug af narkotika, alkohol og forskellige lægemidler.

I tre indberetninger er det beskrevet, at patienterne har fået pregabalin ordineret ekstra fra anden læge eller på anden vis illegalt. I en af indberetningerne vurderer den indberettede læge, at patienten samlet set har haft et dagligt forbrug svarende til 8,5 g Lyrica® - den maksimale daglige dosis er 600 mg.

I fire indberetninger er beskrevet, at patienterne har haft misbrug af fx alkohol, kokain og diverse lægemidler herunder Ritalin® og Seroquel®.

I seks indberetninger er der beskrevet abstinenssymptomer ved reduktion i dosis eller under udtrapning af medicinen. Der er beskrevet symptomer som indre uro og begyndende angstanfald et par timer inden medicinen skal tages – symptomer, som forsvinder, når medicinen tages. I en anden indberetning beskrives abstinenssymptomerne som psykisk ubehag og forværring af smerter ved forsøg på udtrapning af medicinen.

Blodpropper i hjernen som formodet bivirkning til p-piller hos kvinder med højt BMI

Sundhedsstyrelsen modtog i februar måned to indberetninger om blodpropper i hjernen som formodede bivirkninger til p-piller (Cilest® og Yasmin®). De to kvinder, som indberetningerne omhandlede, havde begge et højt BMI - henholdsvis 34 og 35.

Den ene kvinde havde taget p-piller igennem en årrække, mens den anden kun havde taget p-piller et halvt år.

Der er i indberetningerne ikke oplyst andre risikofaktorer for blodpropper.



Begge kvinder havde på indberetningstidspunktet mén af blodpropperne. Den ene kvinde havde blandt andet nedsat korttidshukommelse, svigtende opmærksomhed og balanceforstyrrelser, mens den anden kvinde blandt andet havde spastiske lammelser i ekstremiteterne.

Som læge bør du være opmærksom på, at:

- Risikoen for tromboemboliske komplikationer hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger væsentlig med stigningen i Body Mass Index².
- Det er især vigtigt at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer (alder over 35 år, rygning, hypertension mv).

Før ordination af præparaterne er det en god idé at benytte Sundhedsstyrelsens [tjekliste](#) og sørge for at informere p-pillebrugerne om de kendte risikofaktorer. I den forbindelse kan p-pillebrugerne med fordel få udleveret et [patientkort](#) med information om præparaterne og symptomer på blodpropper.

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.

Olanzapin og indberetninger om dødsfald

Som led i Sundhedsstyrelsens bivirkningsovervågning har vi blandt andet fokus på antipsykotisk medicin. Vi har modtaget 50 indberetninger om død som formodet bivirkning til olanzapin – 20 af disse har vi modtaget inden for de sidste fem år. Den seneste indberetning modtog vi i juli 2014. I dette nummer af Nyt Om Bivirkninger giver vi et kort overblik over indberetningerne om dødsfald i forbindelse med behandling med olanzapin.

Gennemgang af de 50 indberettede dødsfald i forbindelse med olanzapinbehandling

Alder og kønsfordeling

Køn

- Kvinder (18)
- Mænd (30)
- Ukendt køn (2)

² www.produktresume.dk



Alder

- Ukendt alder (14)
- 19-40 år (17)
- 41-60 år (10)
- Over 61 år (9)

Indberettet dødsårsag for de 50 patienter

Dødsårsag	Antal
Pludselig død (dødsårsag ikke fastlagt)	14
Lægemedelforgiftning (pludselig død)	11
Lungeemboli	10
Ukendt dødsårsag	5
Akut hjertestop	3
Eosinofil myocarditis	2
Pulmonal hypertension	1
Død af overdosis (ordineret overdosis)	1
Cerebellar blødning og sepsis (ordineret overdosis)	1
Utilsigtet overdosis pga. hukommelsestab	1

Indikation indberettet for de 50 patienters brug af Olanzapin:

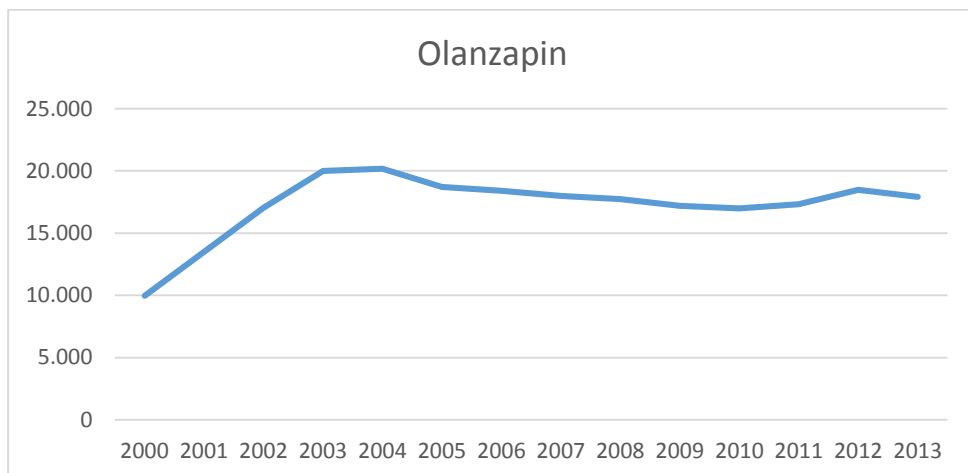
- Skizofreni (17)
- Angst (1)
- Bipolar lidelse (1)
- Hallucinationer (2)
- Depression med selvmordstanker (1)
- Manier (3)
- Psykotisk lidelser (3)
- Ikke angivet (22)

Co-medicinering/polyfarmaci/behandling med flere antipsykotiske lægemidler

27 af de 50 patienter, der døde, blev behandlet med flere forskellige lægemidler. 25 af de 27 blev behandlet med to eller flere antipsykotiske lægemidler samtidig, og 16 af de 27 var i samtidig behandling med benzodiazepiner. 13 ud af de 50 fik en anden type medicin samtidig, mens der for de sidste 10 patienter ikke var beskrevet samtidig brug af anden medicin i indberetningen.

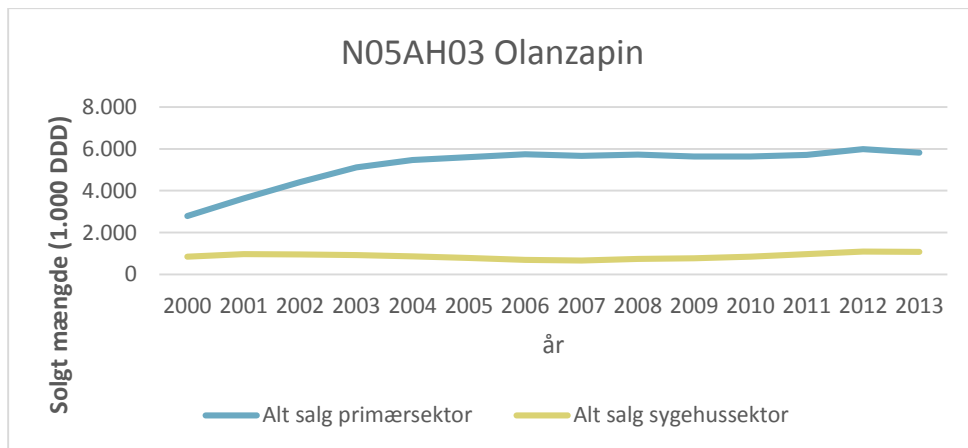
Antallet af olanzapinbrugere og solgt mængde

Antallet af personer, der er i behandling med olanzapin i primærsektoren, har ligget nogenlunde stabilt siden 2005 på omkring 17.000-18.000 personer (18.703 personer i 2005 og 17.905 i 2013) (figur 1).



(Figur 1) Antal personer i behandling med olanzapin fra 2000-2013 (Medstat, primærsektoren).

En mindre andel af patienterne behandles med olanzapin i sygehussektoren – i figur 2 ses solgt mængde olanzapin i Definerede Døgn Doser (x1.000 DDD) for både primær- og sygehussektoren.



Solgt mængde olanzapin Definerede Døgn Doser (x1.000 DDD) fra 2000-2013 (Medstat, primærsektoren + sekundærsektoren).

Konklusion

Halvdelen af de patienter, som døde i forbindelse med behandling med olanzapin, var i samtidig behandling med et andet eller flere andre antipsykotiske lægemidler. Nogle af patienterne fik yderligere behandling med benzodiazepiner. Dette er ikke i overensstemmelse med den gældende vejledning for behandling med antipsykotika. Ikke desto mindre er det en kendt problemstilling, som blev afdækket i Sundhedsstyrelsens rapport *Medicinsk behandling af voksne diagnosticeret med skizofreni*, Sundhedsstyrelsen, 8. oktober 2014, der



blev udarbejdet på baggrund af en større undersøgelse, der viste, at mange af patienterne behandles med mere end et antipsykotisk lægemiddel. Den videnskabelige evidens for antipsykotisk polyfarmaci er begrænset, og for de fleste kombinationer opnås ikke bedre effekt ved polyfarmaci i forhold til monoterapi. Den antipsykotiske polyfarmaci kan være associeret med en øget risiko for bivirkninger.

Regionernes psykiatriske enheder blev i oktober sidste år orienteret om rapportens konklusioner.

Behandlingsvejledning

Det er velkendt, at behandling med antipsykotiske lægemidler kan medføre en lang række bivirkninger, blandt andet arytmier. Mortaliteten øges, når antipsykotiske lægemidler tages sammen med sove- og/eller nervemedicin, og polyfarmaci øger i det hele taget risikoen for bivirkninger.

Danske og internationale data viser, at der er øget risiko for død ved samtidig brug af flere typer psykofarmaka. Allerede i Sundhedsstyrelsens tidligere vejledning nr.9763 af 28.juni 2007 til behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år blev det påpeget, at det er vigtigt, at behandlingseffekt og udvikling af eventuelle bivirkninger nøje monitoreres, og at man undgår samtidig behandling med flere antipsykotiske lægemidler. Sundhedsstyrelsen har ligeledes frarådet samtidig behandling med sove -og nervemedicin.

Ifølge Sundhedsstyrelsens gældende vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser nr.9276 af 6. maj 2014 skal du som læge blandt andet være opmærksom på følgende:

- Undgå samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og benzodiazepiner ud over den akutte fase (1-2 uger), da behandlings kombinationen medfører øget risiko for alvorlige bivirkninger.
- Der er ikke evidens for, at samtidig behandling med flere antipsykotiske lægemidler medfører bedre effekt. Derimod medfører polyfarmaci flere bivirkninger.

Patienten skal monitoreres ved behandlingsstart og efter 2, 4, 8 og 12 uger. Ved længerevarende behandling mindst en gang årligt.

Som ordinerende læge skal du sikre at følgende bliver udført:

- Måling af højde og vægt
- Udregning af BMI
- Måling af taljeomfang
- Måling af blodtryk
- Måling af Hba1c og lipider
- Optagelse af EKG

Efter hver monitorering skal lægen, der aktuelt har patienten i behandling, tage stilling til den fortsatte medikamentelle behandling ud fra vejledningens kriterier.



Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab har udviklet en algoritme med henblik på reduktion af risiko for hjertearytmi og pludselig død ved anvendelse af psykofarmaka *Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka. 2011 N1*.

Indikationer for olanzapin

Olanzapin – oral – voksne

- Behandling af skizofreni.
- Behandling af moderat til svær manisk episode.
- Forebyggelse af tilbagefald af de maniske eller depressive episoder i bipolær lidelse for patienter, hvis maniske episode har responderet på olanzapinbehandling

Olanzapin- depotinjektionsvæske (Zypadhera)

Vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med skizofreni, som er tilstrækkelig stabiliseret med oral olanzapin ved akut behandling.

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.

Indberetninger om substitutionsproblemer og manglende effekt af Methylphenidat "Sandoz"

Methylphenidat "Sandoz" er godkendt til behandling af sygdommen ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) hos børn over 6 år, når andre tiltag alene har vist sig at være utilstrækkelige. Siden dette generikum kom på markedet i Danmark i april 2013 har Sundhedsstyrelsen modtaget 22 bivirkningsindberetninger, hvoraf de 21 omhandler substitutionsproblemer efter skift fra originalpræparatet Concerta® til generikaproduktet Methylphenidat "Sandoz". 15 af indberetningerne beskriver manglende effekt af Methylphenidat "Sandoz".

Det er primært læger, der har indberettet til Sundhedsstyrelsen, og Sundhedsstyrelsen er desuden løbende blevet kontaktet af både læger, patienter og andre europæiske lægemiddelmyndigheder om manglende effekt af Methylphenidat "Sandoz".



Sundhedsstyrelsen har udført analyser af Methylphenidat "Sandoz"

På foranledning af de mange indberetninger og henvendelser har Sundhedsstyrelsens laboratorium udført en række analyser af Methylphenidat "Sandoz", hvor det aktive lægemiddelstof er målt og sammenlignet med det aktive lægemiddelstof i originalpræparatet. Resultaterne viste, at præparaterne ligger meget tæt op ad hinanden, og der ikke var afvigelser fra specifikationerne. På baggrund af laboratoriets resultater kan Sundhedsstyrelsen ikke konkludere, at der er forskel på Methylphenidat "Sandoz" og originalpræparatet.

Problemstillingen er videreformidlet i EU-regi

Sundhedsstyrelsen betragter indberetningerne som et bivirkningssignal¹. Signalet bliver sendt til den engelske lægemiddelstyrelse, der er ansvarlig for overvågning af bivirkninger for alle methylphenidatpræparater i Europa.

Generisk substitution

På Sundhedsstyrelsens hjemmeside kan du finde [Spørgsmål og svar om generisk substitution](#).

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

¹ Et bivirkningssignal er en ny mulig årsagssammenhæng mellem en bivirkning og en bestemt type medicin eller et nyt aspekt af en allerede kendt sammenhæng.



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:

- **Gilenya (fingolimod):** Første tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati hos en patient med multipel sklerose. Udsendt 5/5-2015.
- **Sovaldi (sofosbovir), Harvoni (ledipasvir og sofosbovir) eller Daklinza (daclatasvir) i kombination med amiodaron:** risiko for klinisk signifikante arytmier ved kombination med amiodaron. Udsendt 7/5-2015.

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

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