

## Risiko for udvikling af diabetes hos patienter i statinbehandling

Den Europæiske Bivirkningskomité, PhVWP, har afsluttet en undersøgelse vedrørende en mulig risiko for udvikling af diabetes hos patienter i behandling med HMG-CoA reductasehæmmere (statiner).

Konklusionen på undersøgelsen blev, at der er evidens for en kausal sammenhæng mellem brug af HMG-CoA reductasehæmmere og udvikling af diabetes hos patienter, som er i højrisiko for udvikling af diabetes. Konklusionen blev imidlertid også, at fordelene fortsat stærkt opvejer de mulige risici ved behandlingen, også hos patienter, som er i højrisiko for udvikling af diabetes, eller som allerede har diabetes ved initiering af behandlingen.

### Produktinformationen for alle godkendte statiner i EU bliver opdateret med:

- En advarsel om, at HmG-CoA reductasehæmmere kan øge blodsukterniveauet hos patienter, som er i højrisiko for udvikling af diabetes.
- Patienter i statinbehandling, som er i højrisiko for udvikling af diabetes – fx har fasteblodsukker på 5.6-6.9 mmol/l, BMI >30, forhøjede triglycerider eller hypertension, bør monitoreres tæt både klinisk og biokemisk.

Endvidere vil diabetes mellitus blive inkluderet som en almindeligt forekommende bivirkning, det vil sige opstår hos mere end 1 ud 100 patienter og mindre end 1 ud 10 patienter.

Læs mere i [PhVWP's månedsrapport fra december 2011](#).

### Baggrunden for PhVWP's undersøgelse

PhVWP's undersøgelse blev initieret på baggrund af en metaanalyse publiceret i Lancet i februar 2010, som viste, at behandling med HMG-CoA reductasehæmmere er forbundet med en moderat risiko for udvikling af diabetes.

Gennemgangen omfattede alle tilgængelige data, herunder kliniske og non-kliniske studier for følgende HMG-CoA reductasehæmmere: atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin og simvastatin.

## Syrepumpehæmmere (PPI) og risiko for hypomagnesæmi ved langtidsbehandling

Syrepumpehæmmere kan medføre alvorlig hypomagnesæmi ved brug i tre måneder eller der over. Derfor skal magnesiumniveauet monitoreres ved behandlingsstart og under behandlingen.

På baggrund af bivirkningsindberetninger, der beskriver tilfælde af alvorlig hypomagnesæmi i forbindelse med behandling med syre-

pumpehæmmere, har Den Europæiske Bivirkningskomité, PhVWP, foretaget en risikoanalyse. Konklusionen blev, at produktinformationen for alt PPI-holdigt medicin, der er godkendt i EU, bør opdateres med information om risikoen for hypomagnesæmi ved langtidsbehandling.

Produktinformationen for PPI-holdigt medicin vil blive opdateret hurtigst muligt.

Læs mere i [PhVWP's månedsrapport fra december 2011](#).



## Nyt stort nordisk studie bekræfter en sammenhæng mellem behandling antidepressiv medicin af SSRI-typen og øget risiko for persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte

Tidligere studier har vist en øget risiko for persisterende pulmonal hypertension (PPHN) hos nyfødte børn af mødre, der har været behandlet med serotonerg antidepressiv medicin. Dette førte til, at produktresumeerne for al antidepressiv medicin med serotonerg effekt blev opdateret i 2010.

Et nyt nordisk studie, der omfatter 11.000 børn, bekræfter nu denne risiko for antidepressiva af typen SSRI (selektive serotonin genoptagshæmmere). Det nye studie er baseret på 1,6 millioner nyfødte børn i Danmark, Finland, Norge, Island og Sverige og har fulgt de ca. 11.000 børn, hvor moderen har været i behandling med SSRI i sidste del af graviditeten.

Studiet viser, at risikoen for PPHN hos nyfødte, der har været eksponeret for SSRI, er 3 ud af 1000 børn. Forekomsten af denne lidelse blandt ikke-eksponerede børn var til sammenligning 1 ud af 1000 fødte børn.

De nye data giver ikke anledning til yderligere ændringer i produktresumeerne for medicinen.

### Læger bør fortsat følge Lægemiddelstyrelsens tidligere anbefalinger:

- Behandlende læger såvel som jordemødre og fødselslæger bør være opmærksomme på fald i iltmætningen forårsaget af PPHN hos nyfødte af mødre, som har været i behandling med serotonerg antidepressiv medicin.
- Du bør som læge informere gravide patienter i behandling med serotonerg antidepressiv medicin om straks at kontakte hospitalet, hvis der opstår symptomer på PPHN hos deres nyfødte barn – fx hurtigere vejrtrækning og blåfarvning af huden.

De nuværende anbefalinger gælder både for antidepressiva af typen SSRI og for andre antidepressive midler med lignende serotonerg effekt (duloxetin, mirtazapin og venlafaxin).

Læs tidligere meddelelse i [Nyt Om Bivirkninger fra april 2010](#)

Læs det [nordiske studie i BMJ](#)

PPHN er en tilstand, hvor højt blodtryk i lungerne hindrer den normale åbning af barnets lungeblodkar, så der er risiko for alvorligt fald i iltmætning hos barnet lige efter fødslen.

Symptomer på PPHN opstår oftest inden for 24 timer efter fødslen.



## Studie med Rasilez® og Rasilez® HCT (aliskiren) blev stoppet før tid og afstedkommer en revurdering af effekt og sikkerhed

Der er primo januar udsendt et lægebrev, der orienterer om, at et klinisk studie, ALTITUDE, er blevet stoppet før tid på grund af manglende effekt af aliskiren samt en øget forekomst af apopleksi, nyrebivirkninger, hyperkaliæmi og hypotension blandt patienter, der blev behandlet med aliskiren. ALTITUDE-studiet havde til formål at vurdere den potentielt gavnlige effekt af aliskiren med hensyn til reduktion af risiko for kardiovaskulære og renale komplikationer hos type 2-diabetikere med relativt velkontrolleret blodtryk, men med høj risiko for fatale og ikke fatale kardiovaskulære og renale komplikationer. Patienterne var desuden i behandling med ACE-hæmmere eller angiotensin-II-antagonister.

### Læger bør være opmærksomme på følgende, indtil yderligere analyser af ALTITUDEstudiet foreligger:

- Det anbefales at udføre rutineundersøgelser (ikke akut) af patienter, som er i behandling med medicin, der indeholder aliskiren (Rasilez® og Rasilez HCT®).
- Aliskiren bør ikke ordineres til diabetespacienter, som er i behandling med enten ACE-hæmmere eller angiotensin-II-antagonister.
- Behandling med aliskirenholdigt medicin bør stoppes hos patienter med diabetes, som samtidig er i behandling med ACE-hæmmere

Inden for det seneste år har ca. 3000 personer indløst mindst én recept på aliskiren. Mindst 1/3 af disse skønnes at have type-2-diabetes på baggrund af deres køb af antidiabetiske lægemidler i perioden. Hovedparten af disse har også indløst mindst én recept på en ACE-hæmmer og/eller en angiotensin-II-antagonist (inkl. kombinationspræparater) i samme periode. Det skønnes på den baggrund, at der potentielt kan være 1000 patienter, der bør have revurderet deres behandling i henhold til anbefalingerne.

eller angiotensin-II-antagonister. Anden antihypertensivbehandling bør om nødvendigt overvejes.

- Patienter må ikke stoppe behandlingen med aliskiren, uden først at have drøftet det med en læge.

Yderligere analyser af ALTITUDE kan medføre en opdatering af disse anbefalinger.

På baggrund af interimdata fra ALTITUDE-studiet har Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, iværksat

en gennemgang af effekt- og sikkerhedsdata af aliskiren, der skal vurdere, om fordelene stadig opvejer risici i relation til den godkendte indikation. Det vil endvidere blive vurderet, om indikationsområdet kræver yderligere afgrænsning.

Læs mere i EMA's pressemeddelelse [European Medicines Agency starts review of aliskiren-containing medicines following termination of ALTITUDE study](#)

Læs artikel i [BMJ](#).

### Indikation for Rasilez® og kombinationspræparatet Rasilez® HCT

Rasilez® og Rasilez® HCT blev godkendt i henholdsvis 2007 og 2009 og er godkendt til behandling af essentiel hypertension.

Rasilez® HCT er endvidere indiceret til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt behandlet med enten aliskiren eller hydrochlorthiazid, og til patienter, hvis blodtryk er tilstrækkeligt behandlet med en kombination af aliskiren og hydrochlorthiazid på samme dosisniveau som i kombinationen.



## Risiko for depression ved brug af gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-agonister

Efter indberetninger om alvorlig depression og selvmord blandt kvinder med endometriekræft, som er i behandling med GnRH-agonister, har Den Europæiske Bivirkningskomité, PhVWP, foretaget en gennemgang af evidensen for en mulig risiko for depression forårsaget af GnRH-agoni-

ster. Dog er der taget hensyn til, at depressive symptomer kan være almindeligt forekommende hos patienter, som sættes i behandling med GnRH.

Gennemgangen viste en øget risiko for depression hos patienter med endometriekræft og prostatakræft samt en øget risiko for selvmordslignende adfærd hos patienter med prostatakræft.

Produktinformationen bør omfatte en advarsel om øget risiko for depression – muligvis alvorlig hos patienter, der behandles med GnRH-agonister. Derudover skal indlægssedlen indeholde en tekst til patienten med information om denne risiko samt om at kontakte lægen med henblik på behandling af eventuelle symptomer.

Humørsvingninger og depression bør desuden anføres i afsnittet vedrørende bivirkninger med frekvens "almindelig" ved langtidsbehandling og "ikke almindelig" ved korttidsbehandling.

Læs mere i [PhVWP's månedsrapport fra december 2011](#).

### Indikation for GnRH-agonister

GnRH-agonister bliver brugt til behandling af gynækologiske lidelser til suppression af gonadotropinerne for at sænke niveauet af endogent producerede kønshormoner.

### Opdatering af produktinformationen

PhVWP anbefaler derfor en opdatering af produktinformationen med information om risikoen for depression og humørsvingninger. Det gælder for alle produkter, der indeholder GnRH-agonister (buserelin, goserelin, histrelin, leuprorelin, nafarelin og triptorelin).

## Ingen evidens for øget risiko for dødsfald blandt børn i behandling med væksthormonet somatropin

Den europæiske lægemiddelstyrelse, EMA, besluttede at gennemgå alle data om medicin, der indeholder somatropin, efter data fra en endnu ikke offentliggjort fransk epidemiologisk undersøgelse havde givet mistanke om en øget risiko for dødsfald blandt børn, som er i behandling med somatropin, sammenlignet med raske, ubehandlede børn.

EMA's gennemgang af undersøgelsen suppleret med alle øvrige tilgængelige data har imidlertid ikke kunnet påvise en sådan sammenhæng. EMA har således konkluderet, at fordelene ved medicinen fortsat opvejer risiciene.

### Råd til læger

EMA opfordrer læger, som udskriver medicin, der indeholder somatropin, til nøje at følge de godkendte indikationer og doser samt til at tage hensyn til de advarsler og forbehold, som produktinformationen indeholder.

EMA har ensrettet produktinformationen for medicin, der indeholder somatropin, i hele EU i forbindelse med gennemgangen af data.

Læs mere i EMA's pressemeddelelse: [European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of somatropin-containing medicines](#).



## Progressiv multifokal leukoencehalopati (PML) i forbindelse med præparatet Tysabri® (natalizumab)

Lægemiddelstyrelsen har i november måned modtaget en bivirkningsindberetning, der omhandlede en patient, som fik Tysabri® til behandling af dissemineret sklerose.

Patienten havde igennem fire år modtaget omkring 50 doser af præparatet. I efteråret 2011 udviklede patienten tiltagende konfusion og talebesvær. Der blev gennemført en MR-scanning, og resultatet heraf var forenelig med PML. Patientens cerebrospinalvæske blev efterfølgende fundet positiv for JC-virus (polyoma-virus).

Lægemiddelstyrelsen har i alt modtaget to indberetninger om patienter, som udviklede PML i forbindelse med præparatet Tysabri®. Det kan ikke udelukkes, at Tysabri® er årsag til PML i de to tilfælde.

### Læger bør være opmærksomme på følgende:

- Inden behandling med Tysabri® påbegyndes, skal MR-scanning foreligge. MR-scanningen skal gentages en gang om året for at opdatere denne reference.
- Hvis der er mistanke om PML, skal yderligere administration seponeres, indtil PML er blevet udelukket. Lægen bør evaluere patienten for at fastslå, om symptomerne er tegn på neurologisk dysfunktion, og hvorvidt disse symptomer er typiske for dissemineret sklerose eller PML.

Hver af følgende uafhængige risikofaktorer er associeret med en øget risiko for PML:

- Behandlingens varighed, især hvis denne har varet i mere end to år. Der er begrænset erfaring med patienter, hvor behandlingen har varet mere end fire år. Risikoen for PML hos disse patienter kan derfor ikke estimeres på nuværende tidspunkt.

- Brugen af immunsupprimerende midler forud for behandlingen med Tysabri®.
- Tilstedeværelsen af anti-JC-virus-antistoffer

Patienter, som har alle tre risikofaktorer, har den højeste risiko for at udvikle PML – cirka ni ud af 1000 behandlede.

Tysabri® er tilknyttet et risikostyringsprogram, som indeholder særlige betingelser, der skal gennemføres af hensyn til en sikker og effektiv anvendelse af medicinen.

Læs [risikostyringsprogrammet for Tysabri®](#)

## Vurdering af Articain® til bedøvelse ved tandbehandling

Lægemiddelstyrelsen har i en årrække fulgt sikkerheden ved brug af lokalbedøvelsesmidlet Articain® fra firmaet Septodont. Sikkerheden har også været drøftet i danske medier i efteråret 2011. Vi har i Lægemiddelstyrelsen anmodet virksomheden om at udarbejde en ekstraordinær sikkerhedsopdatering. Vi har nu modtaget denne og er gået i gang med vurderingen. Materialet vil også blive vurderet af to udenlandske eksperter. Den samlede vurdering forventes at være afsluttet i marts 2012.

Læs seneste meddelelse om Articain på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [Antal formodede bivirkninger indberettet til Lægemiddelstyrelsen for Articain](#)

Nyt Om Bivirkninger udgives af  
Lægemiddelstyrelsen  
[www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)  
Ansvarshavende redaktør:  
Henrik G. Jensen (HGJ)  
Redaktør:  
Nina Vucina Pedersen (NVP)  
ISSN 1904-0954

