

## Brug af medicin med risiko for alvorlige og livstruende hudreaktioner

Steven Johnson Syndrom (SJS) og Toksisk Epidermal Nekrolyse (TEN) er alvorlige og i nogle tilfælde livstruende hudreaktioner. Det er velkendt, at bestemte typer medicin i sjældne tilfælde kan fremkalde SJS og TEN, og at prognosen for patienter, der får disse alvorlige bivirkninger, afhænger af, at de bliver opdaget tidligt, så medicinen straks kan seponeres.

EU's bivirkningskomité har gennemgået produktinformationen for en række lægemiddelgrupper – herunder konkrete lægemiddelstoffer med kendt risiko for SJS/TEN og har udarbejdet fælles anbefalinger til disse:

- Læger bør informere deres patienter om at være opmærksomme på hudreaktioner, især inden for de første ugers behandling.
- Ved symptomer på SJS/TEN (progressivt hududslæt ofte med blærer eller læsioner i slimhinder) skal medicinen straks seponeres.
- Hvis en patient tidligere har udviklet SJS/TEN under behandling med en bestemt medicin, bør patienten ikke sættes i behandling med denne medicin igen.

Læs mere i PhVWP's månedsrapport [her](#).

### Medicin med kendt risiko for SJS og TEN, der har været inkluderet i gennemgangen, er:

- Allopurinol
- Epilepsimedicin: carbamazepin, lamotrigin, phenobarbital og phenytoin
- Analgesimedicin: meloxicam, piroxicam og tenoxicam
- Antiviral medicin: nevirapin
- Sulfonamider: sulfadiazin, sulfadoxin, sulfafurazol, sulfamethoxazol og sulfasalazin.

## Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vil undersøge mulig sammenhæng mellem orlistat og sjældne tilfælde af alvorlig levertoksicitet

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er påbegyndt en gennemgang af den mulige sammenhæng mellem orlistat, der bliver brugt til behandling af overvægt, og forekomsten af alvorlige leverskader.

Risikoen for leverreaktioner ved brug af medicin, der indeholder orlistat, er løbende blevet overvåget af Den Videnskabelige Komité for Lægemidler til Mennesker (CHMP), og produktresumeerne indeholder allerede information om visse leverreaktioner.

Den seneste analyse af problemstillingen viste, at der i perioden 1997 til 2011 på verdensplan er set 21 tilfælde af alvorlig levertoksicitet efter brug af orlistat. Antallet af indberetninger skal ses i sammenhæng med et samlet forbrug hos 38 millioner patienter. Der er således ikke tale om noget stærkt signal, men en kausal sammenhæng kan ikke udelukkes.

EMA's undersøgelse vil omfatte Xenical® (orlistat 120 mg) og Alli® (orlistat 60 mg) og en række andre

produkter, der enten allerede er godkendt, eller som er ved at blive det.

I Danmark har vi ikke modtaget indberetninger om alvorlige hændelser vedrørende levertoksicitet ved brug af orlistat.

Læs mere på EMA's hjemmeside [her](#).



## EMA har afsluttet vurdering af peritonealdialysevæsker fra Baxter A/S

Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, har nu færdiggjort en undersøgelse af produktionsprocesserne på Baxters fabrik Castlebar i Irland, efter der i december 2010 blev fundet endotoksin i nogle partier af dialysevæskerne Extraneal Viaflex®, Nutrineal Viaflex® og Dianeal®.

For fremover at minimere risikoen for endotoksin i produktionen af peritonealdialysevæsker er en række tiltag iværksat på Castlebarfabrikken i Irland, der har forbedret produktionen og kvaliteten af dialysevæskerne.

Derudover har EMA udarbejdet nogle anbefalinger, der skal sikre forsyningsmængden med dialysevæskerne i EU, hvis lignende problemer skulle opstå i fremtiden.

Den irske lægemiddelstyrelse vil inspicere Castlebarfabrikken i løbet af oktober, hvorefter fabrikken vil genoptage produktionen af dialysevæsker. Produkterne vil blive testet løbende, og fabrikken vil blive tæt monitoreret.

Læs mere på EMA's hjemmeside [her](#).

## Produktinformationen for Revlimid® bliver opdateret

Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, har afsluttet en undersøgelse af Revlimid®, der blev iværksat på grundlag af data, der viser et højere antal nye kræfttilfælde hos patienter behandlet med Revlimid® sammenlignet med patienter, der ikke har været i behandling med medicinen.

Den Videnskabelige Komité for Medicin til Mennesker, CHMP, konkluderede, at fordelene ved Revlimid® for den godkendte indikation fortsat opvejer de mulige risici – herunder risikoen for nye kræfttilfælde. De anbefalede dog, at produktinformationen bliver opdateret.

Læs mere på EMA's hjemmeside [her](#).

Revlimid® bruges til behandling af myelomatose



## Lægemiddelstyrelsen har modtaget en indberetning om et dødsfald i forbindelse med brug af rygeafvænningsmidlet Champix®

Lægemiddelstyrelsen har i september måned 2011 modtaget en bivirkningsindberetning vedrørende en kvinde i 30'erne, der igennem syv uger havde taget rygeafvænningsmidlet Champix®.

Kvinden blev indlagt akut med bryst smerter. EKG viste, at kvinden havde et akut myokardieinfarkt med døden til følge.

Lægemiddelstyrelsen har lavet opfølgning på indberetningen, som tyder på, at kvinden udover tobaksrygning og p-pillebrug, ikke var yderligere disponeret for hjerte-/karsygdomme.

Det kan ikke udelukkes, men heller ikke bekræftes, at Champix® er årsag til kvindens død.

I produktresumeeet for Champix® er beskrevet, at der er set myokardieinfarkt hos et lille antal personer, men frekvensen er ukendt.

Som beskrevet i Nyt Om Bivirkninger i august 2011, har Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) for nyligt vurderet en ny undersøgelse, der tyder på, at Champix® måske kan være forbundet med en risiko for kardiovaskulære problemer. Konklusionen var, at fordelene ved Champix® fortsat

overstiger de mulige risici, men EMA har bedt markedsføringsindehaveren for medicinen om at tilføje mere information om kardiovaskulære bivirkninger i produktinformationen.

Opdatering af produktresumeeet med yderligere information om mulige kardiovaskulære bivirkninger blev påbegyndt før den aktuelle sag.

Se Nyt Om Bivirkninger fra august [her](#).

## Liste over risikosituationslægemidler skal være med til at minimere risici i medicineringsprocessen

En ny undersøgelse foretaget af en arbejdsgruppe tilknyttet Lægemiddelstyrelsens netværk "Forebyggelse af medicineringsfejl" har vist, at det stort set er de samme grupper af lægemidler, som har været involveret i situationer, der har ført til såkaldte utilsigtede hændelser fra 1970'erne og frem til i dag.

Undersøgelsen viser, at det er brugen af lægemidlerne i bestemte trin af medicineringsprocessen, som kan udgøre en risiko for en utilsigtet hændelse. Det kan fx være, at enheder som mg og ml bliver forvekslet i forbindelse med dosering af lægemidler.

### Et redskab i det daglige arbejde med mediciner af patienter

På baggrund af undersøgelsen er der blevet lavet to lister med lægemidler, der optræder i risikosituationer – henholdsvis sorteret efter indholdsstof og lægemiddelgruppe.

Lægemiddelstyrelsen og arbejdsgruppen bag undersøgelsen håber nu, at listerne kan blive et nyttigt redskab i det daglige arbejde med risici i medicineringen i sundhedssektoren. Et redskab som forhåbentlig kan hjælpe sundhedspersonale med at være opmærksom på de lægemidler, der kræver særlige sikkerhedsforanstaltninger,

og derigennem bidrage til at forbedre patientsikkerheden.

Læs mere i rapporten om risikosituationslægemidler [her](#).

Se listen over risikosituationslægemidler [her](#).



## Nye begrænsninger i anvendelse, yderligere kontraindikationer og advarsler for Multaq® (dronedaron)

Efter flere tilfælde af leverskader hos patienter i behandling med dronedaron – herunder to tilfælde af leversvigt, som krævede transplantation, igangsatte Den Europæisk Videnskabelige Komité for Medicin til Mennesker (CHMP) sidst i januar 2011 en undersøgelse af risici og fordele ved behandling med Multaq® – se *Nyt Om Bivirkninger, februar 2011*.

På baggrund af flere pulmonale- og kardiovaskulære bivirkningsindberetninger blev undersøgelsen udvidet til også at omfatte pulmonal og kardiovaskulær sikkerhed. Indberetningerne vedrørende kardiovaskulære bivirkninger kom i forbindelse med PALLAS-studiet, der undersøgte højrisiko-patienter med kronisk atrieflimren (AF). Studiet blev afsluttet før tid på grund af en signifikant overvægt af hjerterelaterede dødsfald og kardiovaskulære indlæggelser og apopleksitilfælde i dronedarongruppen. Se *Nyt Om Bivirkninger, august 2011*.

Konklusionen på CHMP's undersøgelse blev, at fordelene fortsat opvejer de mulige risici ved brug af Multaq® for en afgrænset patientgruppe under tæt monitorering. Samlet set anbefales nye begrænsninger i indikationsområdet samt yderligere kontraindikationer og advarsler for patienter, der sættes i behandling med medicinen.

### De nye begrænsninger for brugen af Multaq® er følgende:

#### Nye begrænsninger i indikationsområdet

- Multaq er nu kun indiceret til klinisk stabile voksne patienter med paroksysatisk eller kronisk atrieflimren (AF) til opretholdelse af sinusrytme efter vellykket kardioovertering.

- Multaq® bør på grund af bivirkningsprofilen kun ordineres efter andre behandlingsmuligheder er overvejet.
- Behandling med Multaq® bør kun initieres og monitoreres under supervision af en specialist.

#### Nye kontraindikationer – Multaq® er nu kontraindiceret til patienter med:

- Ustabile hæmodynamiske tilstande
- Tidligere eller nuværende hjerteinsufficiens eller venstre ventrikel systolisk dysfunktion
- Kronisk AF (AF med en varighed på  $\geq 6$  måneder eller af ukendt varighed, og hvor forsøg på at genoprette sinusrytmen ikke længere overvejes af lægen)
- Lever- og lungetoksicitet som relateres til tidligere anvendelse af amiodaron.

#### Nye advarsler

- Hvis patienten udvikler en af de tilstande, for hvilke Multaq® er kontraindiceret, bør behandling med Multaq® stoppes.
- Patienter, der i øjeblikket er i behandling med Multaq®, bør få deres behandling vurderet ved næste kontrol for at sikre, at de stadigvæk er egnede til behandling med Multaq® i henhold til det reviderede produktresumé.
- Patienter, som får Multaq®, bør under behandlingen overvåges nøje med jævnlig vurdering af hjerte-, lever- og lungefunktion.
- For at øge sikkerheden ved brug af Multaq® bør ordinerende læger også være opmærksomme på følgende nye krav til monitoreringen:

#### Kardiovaskulær monitorering:

- Der bør foretages jævnlig hjerteundersøgelse, inklusiv EKG, mindst hver 6. måned hos patienter i be-

handling med Multaq®. Hvis AF opstår igen, bør seponering af dronedaron overvejes.

- Hvis patienten udvikler permanent AF, bør behandlingen med Multaq® afbrydes.
- Patienter bør under behandlingen nøje overvåges for symptomer på hjertesvigt.
- Patienterne skal være i passende AK-behandling i henhold til kliniske AF/AK-retningslinjer. International Normaliseret Ratio (INR) bør overvåges nøje efter initiering af dronedaron hos patienter, som får vitamin K-antagonister, i henhold til produktinformationen for disse præparater.

#### Lever monitorering:

- Leverfunktionstest bør udføres henholdsvis før påbegyndelse af behandling med dronedaron, efter en uge samt efter en måned efter påbegyndt behandling og derefter gentages hver måned i seks måneder, efter ni måneder og efter 12 måneder – herefter med jævne mellemrum.

#### Renal monitorering:

- Serumkreatininværdier bør som minimum måles både før og syv dage efter påbegyndt behandling med dronedaron.

#### Pulmonal monitorering:

- Tilfælde af interstitiel lungesygdom, herunder pneumonitis og pulmonal fibrose, er blevet indberettet i forbindelse med brug af Multaq®. Opstået dyspnø eller uproduktiv hoste kan være relateret til pulmonal toksicitet. Hvis der under behandlingen opstår mistanke om pulmonal toksicitet, bør relevante pulmonale undersøgelser overvejes og behandlingen seponeres, hvis mistanken bekræftes.



# Nyt Om Bivirkninger

- > Patienterne skal instrueres i at søge lægehjælp i tilfælde af nyopståede hjerte-, eller lungesyntomer eller ved tegn på leverpåvirkning.

Udover ovenstående bør læger især være opmærksomme på muligheden for interaktioner og behov for dosisjustering, når Multaq® anvendes sammen med anden medicin, inklusiv anti-coagulantia (AK) og digoxin.

Et lægebrev, der informerer om de nye begrænsninger i indikationsområdet, yderligere kontraindikationer og advarsler, er udsendt til relevante læger i oktober.

Produktresumeeet for Multaq® vil snart blive opdateret med ovenstående ændringer.

Læs mere på EMA's hjemmeside [her](#).

Siden januar 2010, hvor Multaq® blev markedsført i Danmark, til med august 2011 har 1171 personer været i behandling med medicinen.

Vi har i Lægemiddelstyrelsen modtaget 21 bivirkningsindberetninger, der drejer sig om brug af Multaq®. Der er ikke set tilfælde af leverskader og lungetoksicitet i Danmark.

## Bivirkninger i forbindelse med børnevaccinationsprogrammet i første halvår af 2011

Hvert kvartal mødes vaccinationspanelet, der er repræsenteret ved Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og Statens Serum Institut, og vurderer de formodede bivirkninger ved vacciner, der er blevet indberettet – primært ved vacciner, der er omfattet af børnevaccinationsprogrammet.

Nedenfor kan du se bivirkningsdata fra det første halvår af 2011.

I første halvår af 2011 har der ikke været ændringer i rutinebørnevaccinationsprogrammet i Danmark. Det anslås, at det uændret er mellem 80 og 90 procent af alle børn, der bliver vaccineret afhængigt af vaccine.

Lægemiddelstyrelsen modtog i perioden 1. januar til 30. juni 2011 i alt 58 indberetninger med i alt 212 mulige bivirkninger, der er relateret til i alt 73 vaccinationer (nogle børn modtog mere end en vaccine samtidig). Af disse blev 33 bivirkninger hos

11 patienter klassificeret som alvorlige\*.

Størstedelen af de indberettede formodede bivirkninger var velkendte, som fx lokale reaktioner på injektionsstedet, feber og almen utilpashed – herunder kvalme og træthed.

Fordelingen af antal ikke alvorlige bivirkninger og antal alvorlige bivirkninger for de forskellige vacciner i første halvår 2011, der er omfattet af børnevaccinationsprogrammet, kan ses i tabellen.

Der var kun to indberetninger, der omhandlede eksem efter vaccinationen med Gardasil® – dette skal ses i forhold til 2009, hvor der var fokus på eksem som formodet bivirkning til Gardasil® og derfor mange indberetninger. Af ukendte bivirkninger, som blev klassificerede som ikke alvorlige, var abnorm hårvækst, vandladnings-

besvær hos tre børn, børnesår hos to børn og brystmerter hos en patient.

### De alvorlige bivirkninger var:

1. Et tilfælde af hjernebetændelse (ADEM) en måned efter MFR-vaccination hos en 13-årig dreng. Drengen er i bedring, men på opfølgningstidspunkt endnu ikke i sin habitualtilstand. En sammenhæng med vaccinen kan ikke udelukkes.
2. Et tilfælde af herpes zoster efter vaccination med MFR og Gardasil® 28 dage efter vaccinationerne. En sammenhæng skønnes som mindre sandsynlig.
3. Et tilfælde af mistænkt erysipelas, hvor et barn efter DiTeKiPol booster udviklede kraftig rødme og hævelse af overarm. Barnet blev indlagt til observation. Blodprøver kunne imidlertid ikke bekræfte, at infektion og rødme/hævelse svandt. >

Vaccine	Antal ikke alvorlige bivirkninger i alt per vaccine	Antal alvorlige bivirkninger, der blev kategoriserede som alvorlige*
Difterivaccine "SSI"	19	0
Pneumovax	1	0
DiTebooster	10	0
DiTeKiPol booster	9	4
DiTeKiPol	1	0
Ditekipol/Act-Hib	29	6
Act-Hib	1	0
Gardasil®	45	4
Prevenar	8	3
Prevenar 13	8	3
Priorix®	16	13
Tetanus®	32	0
<b>Totalt</b>	<b>179</b>	<b>33</b>

### \* Definitionen på en alvorlig bivirkning er:

- Patienten blev hospitalsindlagt eller fik forlænget sit ophold på hospitalet – det vil sige enhver person, der ganske kortvarigt har været hospitalsindlagt med en bivirkning, vil være blevet klassificeret som have en alvorlig bivirkning.
- Patienten var i en livstruende tilstand
- Patienten blev invalid eller fik nedsat sin funktionsevne væsentligt
- Patienten døde
- Misdannelse eller fosterskader, fordi enten moren eller faren er blevet vaccineret.



- > 4. Monoarthritis (ledhævelse) efter Priorix®-vaccination, ingen anden ætiologi blev fundet. Symptomer svandt spontant.
5. Mistanke om infantile spasmer hos et barn på tre måneder, der efter vaccination med Prevenar og DiTeKiPol/Act-Hib udviklede feber samt rykninger, der mindede om infantile spasmer syv timer efter. Ved opfølgning fremgik det, at barnet på udskrivelsestidspunktet havde det godt, og at episoden blev betragtet som et tilfælde af feber forårsaget af vaccinen ledsaget af sitren.
6. Et tilfælde af feberkrampe efter vaccination med Prevenar og DiTeKiPol/Act-Hib. Få oplysninger vedrørende tidsmæssig relation.
7. Et tilfælde hos en dreng på to år med feber og udslæt ti dage efter vaccination med Priorix® og Twinrix®. Der blev konstateret, at koagulationsparametre var forhøjede. Udslæt og feber kan ses efter Priorix®-vaccination, imidlertid er der ikke tidligere beskrevet påvirkning af koagulationsparametre, hvorfor en sammenhæng med dette skønnes mindre sandsynligt.
8. Et tilfælde af rubellalignende udslæt og højresidig parotitis to dage efter vaccination med Priorix® hos en 2-årig dreng. Forstørrelse af spytkirtlen (parotitis) er en kendt bivirkning efter Priorix®-vaccinen, men to dage efter vaccinen synes tidligt, og rubellalignende udslæt ses oftere efter ca. ti dage. Hævelse af spytkirtler og udslæt kan også ses ved virusinfektioner, fx coxsackie virus.
9. Et tilfælde af fascialisparese hos en 12 årig pige opstået samme aften som 1. Gardasil®vaccine og Priorix®vaccine er givet. Ingen mikrobiologisk ætiologi fundet til lammelsen. Er kommet sig helt.
10. Et tilfælde af ukompliceret feberkrampe ti dage efter Ditekipol/Act-Hib+ Prevenar13 hos en 5 mdr gammel dreng. Normalt vil feber og dermed feberkrampe komme inden for de første dage efter vaccination med Ditekipol/Act-Hib+ Prevenar13, og derfor skønnes det i dette tilfælde mindre sandsynligt med en sammenhæng mellem feberkrampene og vaccinationerne.
11. 5½ mdr gammel dreng, der er født præmatur med GA 26 uger modtager vaccination med Ditekipol-Act-Hib og Prevenar13 og udvikler fire dage senere forkølelsessymptomer (nasopharyngitis med slimproduktion), der nødvendiggør indlæggelse. Kom sig. Virusundersøgelser for de mest almindelige vira var negative. Slimsekretion er ikke en kendt bivirkning til vaccinerne.

## Konklusion

I 2010 modtog Lægemiddelstyrelsen til sammenligning 168 indberetninger med i alt 468 formodede bivirkninger i forbindelse med børnevaccinationsprogrammet. Antallet af indberetninger ser således ud til at være stabilt i første halvdel af 2011. Af de formodede bivirkninger, der blev kategoriseret som alvorlige, bemærkes specielt et tilfælde af hjernebetændelse (ADEM) efter Priorix®-vaccination, hvor der fortsat er symptomer. Der har været tale om et isoleret tilfælde. For de øvrige indberetninger, der blev kategoriseret som alvorlige, er alle patienterne blevet raske igen.

