

Risiko for overdosering af methotrexat i forbindelse med behandling af reumatoid artrit og psoriasis

Overdosering med døden til følge

I perioden fra januar 2009 til august 2011 er der i EU blevet indberettet adskillige tilfælde af overdosering med methotrexat på grund af dagligt indtag i stedet for ugentligt. I flere tilfælde med døden til følge.

I indberetningerne er der beskrevet fejl både i forbindelse med ordination og administration samt i forbindelse med patienternes selvadministration.

Methotrexat til oral brug mod reumatoid artrit og psoriasis skal kun tages én gang om ugen.

Den europæiske bivirkningskomité (PhVWP) har vurderet, hvordan risikoen for overdosering kan minimeres

Efter en vurdering af indberetningerne sammenholdt med konklusionerne i lægevidenskabelige publikationer er PhVWP blevet enige om, at produktinformationen for medicin, der indeholder methotrexat til oral anvendelse, skal have tilføjet ensartet information om, at medicinen skal tages ugentligt på en bestemt ugedag samt advarsel om risici forbundet med overdosering, når den bliver brugt til behandling af reumatoid artrit og psoriasis.

Pakningen skal derudover mærkes med information om ugentlig dosering ved behandling af reumatoid artrit og psoriasis.

Indikationer for methotrexat

Methotrexat tabletter er godkendt til behandling af reumatoid artrit og psoriasis hos voksne samt til behandling af forskellige typer kræft.

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

Gilenya (fingolimod) – øget monitorering af hjerterytme og blodtryk ved initiering af behandling

Det er kendt og beskrevet i produktinformationen, at Gilenya kan give forbigående bradycardi og kan være forbundet med atrioventrikulær blok (AV-blok) efter indtagelse af den første dosis.

Den europæiske lægemiddelstyrelse (EMA) anbefaler nu en øget monitorering af hjerterytme og blodtryk i de første 6 timer hos patienter, som sættes i behandling med Gilenya, og at overvågningen udvides, hvis det vurderes nødvendigt.

Årsagen til de nye anbefalinger er flere bivirkningsindberetninger, der omfatter kardiovaskulære bivirkninger, heriblandt et dødsfald hos en 59-årig kvinde, som indtraf inden for 24 timer efter indtagelse af den første dosis af

Gilenya. Kvinden var i behandling med metoprolol og amlodipin for hypertension. Den eksakte dødsårsag er endnu ikke fastslået.

Monitorering de første 6 timer efter opstart med Gilenya bør omfatte:

- Et EKG i 12 afledninger under initiering af behandling og 6 timer efter indtagelse af den første dosis
- Kontinuerlig 6-timers EKG-monitorering
- Måling af blodtryk og hjerterytme hver time.

For patienter, som oplever klinisk betydende kardiovaskulære bivirkninger de første timer, skal monitoreringen fortsætte, indtil symptomerne ophører.

På foranledning af EMA er Novartis ved at gennemgå alle kardiovaskulære bivirkninger fra kliniske forsøg og erfaringer fra post-marketing.

Læs mere i [EMA's pressemeddelelse](#).

Indikation for Gilenya

Gilenya har været godkendt siden marts 2011 til behandling af patienter med dissemineret sklerose, som har høj sygdomsaktivitet trods behandling med beta-interferon, eller til patienter som har svær hurtigt udviklende recidiverende-remitterende dissemineret sklerose.



Nyeste data vedrørende sikkerheden ved methylphenidat (Ritalin m.fl) til behandling af ADHD

Lægemiddelstyrelsen offentliggjorde i 2010 en rapport om sikkerheden ved medicin med stoffet methylphenidat, som bruges til behandling af ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).

Lægemiddelstyrelsen har siden rapporten modtaget mere end 100 nye indberetninger om formodede bivirkninger ved methylphenidat, det vil sige, at der nu er i alt 302 indberetninger i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase om medicinen.

Størstedelen af de nye indberetninger handler om børn, hvilket også var tilfældet i Lægemiddelstyrelsens tidligere rapport. Derudover er typen af de indberettede bivirkninger samlet set i overensstemmelse med det, der er beskrevet tidligere. De hyppigst indberettede bivirkninger er psykiske symptomer og symptomer fra nervesystemet. Størstedelen af indberetningerne er desuden velkendte bivirkninger, der allerede er beskrevet i produktresumeeet.

Nogle af de indberettede bivirkninger, der har været særligt fokus på er nærmere beskrevet i afsnittene herunder.

Nye bivirkningsindberetninger, der omhandler voksne

To dødsfald indberettet

Da den tidligere rapport blev skrevet i 2010, var der ikke indberettet dødsfald i forbindelse med behandling med methylphenidat. Siden er der imidlertid indberettet to dødsfald med mulig relation til methylphenidat. I begge tilfælde er der tale om voksne mænd, der har været i behandling for ADHD.

Begge tilfælde har været vurderet i Lægemiddelstyrelsen og er beskrevet i nyhedsbrevene *Nyt Om Bivirkninger december 2010* og *Nyt Om Bivirkninger marts 2011*.

Lægemiddelstyrelsen har fremhævet, at methylphenidat ikke er godkendt til behandling af ADHD hos voksne og har understreget de forholdsregler, der bør tages. Det gælder især, at læger bør vurdere risikoen for bivirkninger i hjerte-/karsystemet, inden de eventuelt vælger at udskrive medicinen.

Indberetninger om misbrug

Da data til Lægemiddelstyrelsens fokusrapport blev udtrukket, var der i databasen i alt syv indberetninger om misbrug af methylphenidat.

Siden da er der indberettet yderligere seks tilfælde af muligt misbrug af methylphenidat. De nye tilfælde omhandler primært misbrug hos patienterne selv. I to tilfælde åbner patienterne depotkapsler for at sniffe indholdet, og i et tilfælde er der tale om bevidst dagligt overforbrug hos patienter af tablet- og kapselindtag.

Der er også indberettet ét tilfælde, hvor methylphenidat tabletter har været misbrugt med henblik på at forbedre koncentrationen og kunne holde sig vågen længere.

De sidste to tilfælde drejer sig om en indberetning om overdosis, hvor lægen, der har indberettet, ikke har beskrevet, hvorvidt der var mistanke om bevidst overdosering, samt et tilfælde hvor en patient kort efter opstart af behandling med en normal dosis methylphenidat følte sig afhængig og utilpas af medicinen.

Da methylphenidat er et centralstimulerende stof, er risikoen for misbrug velkendt, og Lægemiddelstyrelsen har allerede underlagt medicinen en række skærpede bestemmelser for import og udlevering.

Indberettede bivirkninger i forbindelse med graviditet

Ifølge produktresumeeet frarådes methylphenidat som udgangspunkt under graviditet, da der kun foreligger begrænsede data om brugen hos gravide kvinder.

Lægemiddelstyrelsen har siden udgivelsen af rapporten i 2010 modtaget to indberetninger om brug af methylphenidat under graviditet. Det ene af de to seneste indberetninger omhandler en spontan abort i første trimester hos en kvinde i behandling med methylphenidat og valproat. I det andet tilfælde udviklede en kvinde svangerskabsforgiftning og indberettede en mistænkt sammenhæng med faderens brug af methylphenidat på undfangelsestidspunktet.

Forbrug og bivirkninger indberettet for små børn

Methylphenidat er godkendt til børn fra 6-års alderen. Den tidligere rapport fra Lægemiddelstyrelsen havde særligt fokus på brug af methylphenidat hos voksne udenfor indikationen, fordi forbruget her var stort.

Forbrugsdata viser imidlertid, at methylphenidat i nogle tilfælde også bliver brugt til behandling af børn under 6 år. En opgørelse fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister viser, at knap



- > 300 børn under 6 år var i behandling med methylphenidat i 2010. Heraf var størstedelen 5-årige.

Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase indeholder seks indberetninger, hvori der er beskrevet bivirkninger, der er opstået hos børn under 6 år. Der er tale om fem børn på 5 år og et barn på 3 år. Tre af børnene har oplevet psykiske symptomer i form af tics, tvangshandlinger, angst, hallucinationer og forvirring. De tre sidste har oplevet, at medicinen ikke virkede, og den ene har desuden haft ufrivillige øjenbevægelser.

Psykiske reaktioner ved behandling med methylphenidat er velkendte og beskrevet i produktresumeeet, hvor det også er beskrevet, at læger bør overvåge patienterne for at holde øje med eventuelle tegn på udvikling eller forværring af psykiske sygdomme, så behandlingen kan afbrydes, hvis det bliver nødvendigt. Produktresumeeet omfatter imidlertid kun den sikker-

hedsprofil, man kender fra den godkendte aldersgruppe, og det kan ikke udelukkes, at bivirkninger og effekt af medicinen kan være anderledes for de helt små børn.

De nye data ændrer ikke på Lægemiddelstyrelsens tidligere konklusioner

Lægemiddelstyrelsen har i de seneste år modtaget et stort antal indberetninger om formodede bivirkninger ved behandling med methylphenidat, hvilket sandsynligvis skyldes den store stigning i forbruget såvel som øget opmærksomhed på denne type medicin – herunder også omtale i medierne.

De nye bivirkningsindberetninger ændrer dog ikke på konklusionerne i den tidligere rapport, og bør efter Lægemiddelstyrelsens vurdering heller ikke føre til ændringer i produktinformationen.

Lægemiddelstyrelsen vil fortsat have fokus på sikkerheden ved

methylphenidat, herunder især langvarig behandling og særlige risici forbundet med behandling af patientgrupper uden for den godkendte indikation.

Læs Lægemiddelstyrelsens rapport fra 2010: *Rapport om vurdering af sikkerheden ved brug af methylphenidat til behandling af ADHD.*



Risiko for tromboemboli eller død efter afbrydelse af AK-behandling hos patienter med atrieflimren

Af Torben Bjerregaard Larsen, Specialeansvarlig overlæge, Lektor, PhD. Trombosecenter Aalborg, Kardiologisk Afdeling S, Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital.

Patienter i behandling med blodfortyndende medicin i Danmark

Det fremgår af data fra Lægemiddelstyrelsens statistikregister, at mindst 100.000 personer i Danmark er i antikoagulationsbehandling (AK-behandling) med warfarin (Marevan®) eller phenprocoumon (Marcoumar®), de såkaldte vitamin K-antagonister, og mindst tre gange så mange i behandling med trombocytffunktionshæmmere som hjertemagnyl og clopidogrel.

Omkring halvdelen af disse personer er ældre borgere med atrieflimren, og er stigende på grund af alderssammensætningen i befolkningen. Warfarin og phenprocoumon har været brugt mere end et halvt århundrede og hører til den gruppe af lægemidler, der har været mest opmærksomhed omkring på grund af risikoen for alvorlige bivirkninger, først og fremmest alvorlig blødning.

Risikovurdering og behandling med blodfortyndende medicin

Blodfortyndende behandling hører til en af de mest risikofyldte medicinske behandlingsformer, vi kender, derfor er det tvingende nødvendigt, at indikationen for anvendelsen er nøje afvejet mod eventuelle kontraindikationer og risikofaktorer. Denne risikovurdering skal inddrage risiko for såvel blødning samt risikoen for blodpropper og død.

Hypigheden af atrieflimren er stigende, og det anslås, at omkring 2 % af befolkningen får atrieflimren. Denne andel vil i 2020 være steget til 8 % af befolkningen på grund af den

stigende gennemsnitsalder. Atrieflimren er forbundet med en betydelig risiko for dødelighed og sygelighed i form af apopleksi og trombose. Etablerede risikofaktorer for slagtilfælde hos denne patientgruppe er fremskreden alder, hjerteinsufficiens, hypertension, diabetes, anden hjertesygdom og tidligere slagtilfælde¹.

I 2010 blev to risikoscoringsalgoritmer sammenlignet i Euro Heart Survey kaldet henholdsvis CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc², der kan anvendes til at inddele patienterne i høj og lav risiko for død og trombose (tabel 1). Disse algoritmer anbefales både fra europæisk og dansk side som grundlag for at inddele patienter med atrieflimren efter behov for antitrombotisk behandling.

Risiko for tromboemboli eller død efter afbrydelse af AK-behandling

Afbrydelse af AK-behandling kan være begrundet i flere forhold. I et stort canadisk studie med akronymet AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), fandt man, at årsagerne til afbrydelse af AK-behandling skyldtes opnåelse af sinusrytme efter kardioversion (45%), blødningskomplikationer (21%), kirurgisk behandling (13%), lægelig vurdering og manglende ønske om at fortsætte behandlingen (12%), manglende accept fra patienten (8%), og patienter, der blev vurderet uegnede til AK-behandling på grund af faldtendens mv. (7%)³. Dette illustrerer, at afbrydelse af AK-behandling kan være lægeligt begrundet (kirurgi og efter DC-konvertering eller være begrundet af patientrelaterede faktorer (blødning, compliance, uvilje).

Vores viden om risikoen for tromboemboliske komplikationer ved af-

brydelse af AK-behandling, har vi først og fremmest fra kliniske randomiserede studier. Problemet med disse observationer er, at de i sagens natur er få, patienterne er under konstant overvågning af trænedede læger og sygeplejersker og opfølgningstiden er ofte ganske kort.

Et nyt dansk kohortestudie har undersøgt risikoen for tromboemboliske komplikationer eller død efter afbrydelse af AK-behandling med warfarin hos patienter med atrieflimren. Undersøgelsen tager bl.a. udgangspunkt i receptdata fra Det Danske Lægemiddelregister og oplysninger om indlæggelser via det danske Landspatientregister⁴.

Knap 50.000 patienter i AK-behandling med warfarin er fulgt i perioden 1997 til 2008 med en gennemsnitlig observationstid på 3,5 år. Af disse havde 35 % en periode, hvor AK-behandling var afbrudt i kortere (mindre end 90 dage) eller længere tid (op til 360 dage). Gruppen, der pauserede, blev delt op i fire grupper (ud over ovennævnte, også i 91-180 og 181-270 dage). I observationstiden så man på det kombinerede endepunkt tromboemboli (apopleksi, TCI, lungeemboli eller arteriel emboli) og død.

Undersøgelsen viste, at antallet af blodpropper eller dødsfald blev tredoblet de første 90 dage efter, at AK-behandlingen blev afbrudt, for derefter at falde og stabiliseres til samme niveau efter 180 dage. Undersøgelsen viste også, at man hos patienter i AK-behandling ser ca. tre blodpropper pr. 100 patientår. Det svarer til risikoen for patienter uden atrieflimren, hvilket viser, at behandlingen er ganske effektiv. I den gruppe, hvor patienterne holder en pause, stiger risikoen derimod til det tredobbelte de første 90 dage, >



Tabel 1. CHADS₂ & CHA₂DS₂VASC risiko scores

CHADS ₂ acronym	Score	CHA ₂ DS ₂ -VASC acronym	Score
Hjerteinsufficiens	1	Hjerteinsufficiens	1
Hypertension	1	Hypertension	1
Alder ≥75 år	1	Alder ≥75 år	2
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
Apopleksi/TIA/TE	2	Apopleksi/TIA/TE	2
Maksimum score	6	Karsygdом	
		(tidl AMI, PAD, eller aorta plaque)	1
		Alder 65-74 år	1
		Kvindeligt køn	1
		Maksimum score	9

> det vil sige ni tilfælde pr. 100 patientår, for så at falde igen. Det umiddelbart overraskende var, at denne risiko var uafhængig af patienternes co-morbiditet og aktuelle risikoscore.

De seneste amerikanske og europæiske guidelines anbefaler, at AK-behandlingen kan pauseres eller ophøre fire uger efter succesfuld DC-konvertering og i op til en uge, når patienten skal have foretaget kirurgiske indgreb^{5,6}. Dette danske studie viser derimod, at man skal være tilbageholdende med denne strategi, fordi det må formodes, at fordelingen af patienter, der pauserer på grund af DC-konvertering, kan sammenlignes med det, vi så i AFFIRM-studiet. Det skal understreges, at det danske studie ikke havde adgang til oplysninger om årsagen til pausering, ligesom det heller ikke var muligt at se effekten af evt. kortere pauser i forbindelse med planlagt kirurgi.

Den samlede konklusion er, at læger skal være tilbageholdende med ukri-

tisk at holde pause eller afbryde behandlingen hos patienter med atrieflimren, men nøje overveje og afveje risikoen for henholdsvis blødning og tromboemboliske komplikationer hos den enkelte patient. Alle, der udøver kontrol med patienter i AK-behandling, eller som eksempelvis foretager indgreb på patienter i AK-behandling, bør have kendskab til risikoen for tromboemboli eller død efter afbrydelse af AK-behandling hos patienter med atrieflimren, ligesom de bør have kendskab til, hvordan man kan sikre patienten bedst muligt, bl.a. ved brug af såkaldt "bridging terapi" med heparin eller lavmolekylært heparin, når AK-behandlingen pauseres. I den forbindelse henvises til retningslinjer og guidelines fra Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. Patienter, der har mekaniske hjerteklapper, skal altid behandles med "bridging terapi", både når de holder pause i relation til kirurgi, men også når de falder udenfor terapeutisk interval⁷.

Referencer

- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342(1468-5833 (Electronic)):d124.
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(1931-3543 (Electronic)):263-72.
- Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, Dimarco JP, Hart RG, et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Archives of internal medicine*. 2005 May 23;165(10):1185-91.
- Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlott MG, Olsen A-MS, Bretler D-M, et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2011 Dec 23;
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Jan 11;57(2):223-42.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur.Heart J*. 2010 Oct;31(1522-9645 (Electronic)):2369-429.
- Spyropoulos AC, Turpie AGG, Dunn AS, Kaatz S, Douketis J, Jacobson A, et al. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anti-coagulants (from the REGIMEN Registry). *The American journal of cardiology*. 2008 Oct 1;102(7):883-9.



Risiko for venøs tromboemboli ved brug af 4. generations p-piller (Yasmin® m.fl.)

EU's bivirkningskomité har vurderet to nye studier^{1,2} af risikoen for venøse tromboemboli (VTE) ved brug af p-piller af 4. generationstypen, der indeholder drospirenon.

Konklusionerne fra de nye studier er i overensstemmelse med den tidligere vurdering fra maj 2011, og giver ikke anledning til yderligere skærper i produktresumet for medicinen.

Konklusionen fra bivirkningskomiteen er derfor stadig, at risikoen for VTE ved brug af p-piller med drospirenon er højere end for p-piller, der indeholder levonogestrel (såkaldte 2. generations p-piller), og risikoen kan være den samme som for p-piller, der indeholder desogestrel og gestoden (såkaldte 3. generations-p-piller).

Læs mere i *PhVWP's månedsrapport fra januar 2012*.

1 Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. Can Med Assoc J. 2011; 183: E1319-1325.

2 Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Staffa JA. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. Available under: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf>; accessed 15 December 2011.

Ny rapport fra Lægemiddelstyrelsen om brug af p-piller og risiko for tromboser

Lægemiddelstyrelsen har i en ny rapport gennemgået den vigtigste litteratur omkring p-piller og risikoen for blodpropper samt de nyeste data om forbrug og indberettede bivirkninger i Danmark.

Konklusionen er, at de eksisterende produktresumeer og indlægssedler

allerede indeholder den nyeste viden om sikkerheden ved medicinen.

Gennemgangen bekræfter, at den enkelte kvindes risiko for blodpropper ved brug af p-piller generelt er lav, samt at de ældre typer p-piller – de såkaldte 1. og 2. generations p-piller

– medfører den laveste risiko for blodpropper.

Forbruget viser imidlertid, at danske kvinder oftest bruger p-piller af 3. generationstypen, og at det også oftest er den type p-piller, lægerne udskriver til kvinder, som ikke har taget p-piller før.

P-pilletyper (markedsførte præparater pr. januar 2012):

- 1. Generation:** Indeholder gestagenerne norethisteron eller dienogest – handelsnavne: Trinovum®, Qlaira®.
- 2. Generation:** Indeholder gestagenerne norgestrel, levonorgestrel og norgestimant – handelsnavne: Cilest®, Femicept®, Malonetta®, Microgyn®, Triminetta®, Trinordiol® "Paranova", Triquilar®.
- 3. Generation:** Indeholder gestagenerne desogestrel og gestoden – handelsnavne: Daisynelle®, Desorelle®, Femelle®, Femigen®, Gestinyl®, Gestodilat®, Gestonette®, Harmonet®, Lindynette®, Marvelon®, Mercilon®, Milna®, Minero®, Minulet®, Modina®, Novynette®, Gracial®, Milligest®, Milvane®.
- 4. Generation:** Indeholder gestagenet drospirenon – handelsnavne: Yasmin 28®, Yasmin®, Yasminelle 28®, Yasminelle®, Yaz®.

Gennemgangen giver anledning til følgende anbefalinger til læger:

- P-piller af 2. generationstypen bør så vidt muligt være førstevalg.

Før læger udskriver p-piller til nye brugere, bør de:

- Indhente en komplet personlig og familiemæssig sygehistorie for at identificere risikofaktorer for blandt andet blodpropper
- Måle blodtryk og lave en helbredsundersøgelse.
- Informere patienter, der bruger p-piller, samt eventuelt pårørende om risikoen for blodpropper og de



- > tidlige symptomer herpå, herunder forskelle i risiko mellem forskellige generationer af p-piller.
- Endelig bør læger løbende følge op især i starten af behandlingen, hvor risikoen er størst, men også ved præparatskift og i øvrigt i henhold til gældende lægefaglige vejledninger.
- I tilfælde hvor p-piller anvendes til andre indikationer end udelukkende svangerskabsforebyggelse, skal et eventuelt skift af præparat vurderes individuelt, for at sikre fortsat optimal behandling af den underliggende sygdom.

Læs mere på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [Ældre p-pille-typer giver fortsat lavest risiko for blodpropper.](#)

Gilenya og makulært ødem

Lægemiddelstyrelsen har i januar måned 2012 modtaget en bivirkningsindberetning, der omhandlede en patient med dissemineret sklerose, som indtog præparatet Gilenya og udviklede et makulært ødem på venstre øje samt begyndende makulært ødem på højre øje.

Patienten havde fået administreret 0,5 mg dagligt i omkring to måneder, da synet på venstre øje blev sløret. 14 dage efter blev der også diagnosticeret begyndende makulært ødem på højre øje, hvorefter præparatet blev seponeret.

Det er den eneste indberetning, der omhandler makulært ødem i forbindelse med administration af præparatet, som Lægemiddelstyrelsen har modtaget, men der er indberetninger vedrørende makulært ødem med eller uden visuelle symptomer hos 0,4 %

patienter, der er behandlet med fingolimod 0,5 mg, fortrinsvis indenfor de første 3-4 måneder af behandlingen.

Råd til læger

Det anbefales derfor at foretage en oftalmologisk undersøgelse 3-4 måneder efter påbegyndt behandling. Hvis en patient får synsforstyrrelser på noget tidspunkt under behandlingen, skal der foretages en vurdering af fundus, herunder også af makula.

Fortsat behandling med Gilenya af patienter med makulært ødem er ikke undersøgt. Det anbefales at afbryde behandlingen, hvis patienten udvikler maculaødem. Når der skal træffes beslutning om, hvorvidt behandlingen med Gilenya skal genoptages, efter makulaødemet er forsvundet, skal der tages hensyn til de potentielle fordele og risici for den enkelte patient.

Til markedsføringstilladelsen er knyttet et risikostyringsprogram, som blandt andet omfatter, at patienterne skal have udleveret et patientinformationskort. Dette skal indeholde vigtige informationer – blandt andet nødvendigheden af at orientere den ordinerende læge med det samme ved tegn på nedsat syn under og op til to måneder efter behandling med Gilenya.



Hæmoragisk sygdom hos nyfødt, hvis mor har været i behandling med valproat under graviditeten

Lægemiddelstyrelsen har i december måned 2011 modtaget en bivirkningsindberetning, der omhandlede et nyfødt barn, hvis mor under hele graviditeten havde været i behandling med valproat for epilepsi.

Det nyfødte barn fik ved fødslen 8/10 point efter 1 min. og 10/10 point ved 5 min (Apgar score). Halvanden dag gammel fik barnet kramper. Der blev taget en lumbalpunktur og barnet blev MR-scannet. Det blev konkluderet, at kramperne sandsynligvis var udløst af en blødning i lillehjernen.

Det kan ikke udelukkes, men heller ikke bekræftes, at valproat er årsag til denne hændelse.

Lægemiddelstyrelsen har ikke modtaget lignende indberetninger.

Læger bør ifølge produkt-resumeet for medicin med valproat være opmærksomme på følgende:

Når en kvinde planlægger graviditet, skal behovet for anti-epileptika overvejes nøje. Der er forøget risiko for medfødte misdannelser hos børn født af mødre, der behandles med anti-epileptika, og der er i sjældne tilfælde indberettet tilfælde af hæmoragisk syndrom hos børn, hvis mødre har taget valproat under graviditeten. Dette syndrom er relateret til hypofibrinogenæmi.

Der er også indberettet tilfælde af afibrinogenæmi og kan være fatal. Dette hænger muligvis sammen med et fald i koagulationsfaktorer.

Derfor bør blodpladetallet, fibrinogen plasmaniveau, koagulationstests og koagulationsfaktorer undersøges hos nyfødte, hvis mødre har været i behandling med valproat.



Undersøgelse af sammenhængen mellem urinbaserede hormonpræparater og Creutzfeldt-Jacobs

Udenlandske rapporter har beskrevet fund af prioner i urinbaserede hormonpræparater, og der har været spekuleret i en mulig sammenhæng med Creutzfeldt-Jakobs sygdom. En samkørsel af danske registre giver ikke grundlag for en sådan konklusion.

Intet signal i registerdata

Lægemedelstyrelsen har i samarbejde med Sundhedsstyrelsen sammenkørt flere nationale sundhedsregistre. Målet har været at se, om kvinder, der er døde af Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJS) i Danmark, enten tidligere har modtaget kunstig befrugtning eller har indløst recept på et såkaldt urinbaseret hormonpræparat (UHP) for ufrivillig barnløshed som fx Menopur® og Pregnyl®.

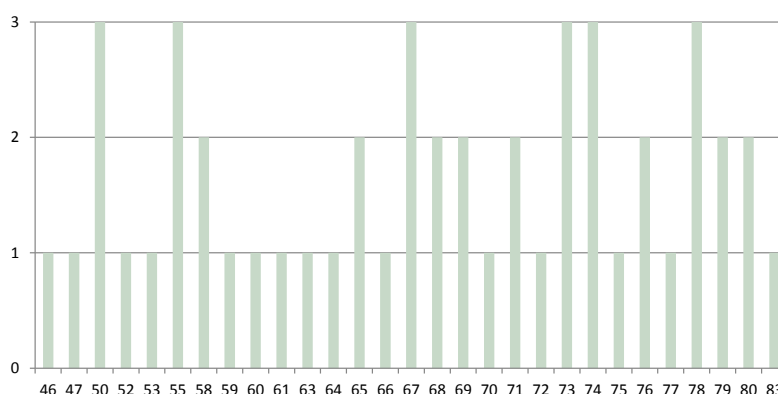
Resultatet har ikke givet os grund til at reagere yderligere, da vi ikke har set noget i data, der kan opfanges som et signal på en mulig sammenhæng, og på nuværende tidspunkt er datagrundlaget for spinkelt til overhovedet at kunne antyde en sammenhæng.

Ingen sammenfald fundet

I Danmark dør cirka seks personer årligt af CJS. Det har dog kun været muligt at undersøge for sammenhænge i forhold til kvinder, der døde af CJS for perioden 1994-2009, da de danske registre først begyndte at registrere fertilitetsbehandling og medicinforbrug i 1994¹.

I denne periode døde 49 kvinder i Danmark af CJS. Af disse 49 kvinder var 44 kvinder ældre end 45 år i 1994, og dermed over den alder, der i 1997 blev officielt fastsat som den øvre grænse for kunstig befrugtning². Det betyder, at vi for 90 % af kvinderne ikke er i stand til at finde oplysninger om eventuel tidligere fertilitetsbehandling i registerne.

Figur 1. Aldersfordelingen for kvinder der i perioden 1994-2009 er døde af Creutzfeldt-Jakobs sygdom



De resterende fem kvinder, som døde af CJS perioden 1994-2009, var ikke registreret som fertilitetsbehandlede, herunder behandling med UHP.

Fordi vi ikke har tilgængelige data fra før 1994, kan vi ikke konkludere, at kvinderne, som døde af CJS i perioden 1994-2009, ikke havde modtaget fertilitetsbehandling.

Fire registre sammenkørt

Resultatet blev nået ved at tage udgangspunkt i Dødsårsagsregisteret, hvorfra vi udtrak personnumre på kvinder, der er døde af CJS.

Vi forsøgte at genfinde disse personnumre i henholdsvis IVF-registeret (In Vitro-Fertilisation dvs. reagensglasbehandling), i Lægemedelstatistikregisteret under receptindløsninger på UHP samt i Landspatientregisteret under koder for alle typer af fertilitetsbehandling.

På baggrund af undersøgelsen kan vi dog sige, at vi ikke har opfanget et signal, der giver os grund til at igangsætte et nærmere studie.

Kvindernes aldersfordeling er vist i figur 1. Kvindernes aldersmedian var 68 år.

Lægemedelstyrelsen vil fortsat følge udviklingen.

¹IVF-registeret, der har oplysninger om kunstig befrugtning i både offentligt og privat regi, starter op i 1994 samtidig med Lægemedelstatistikregisteret. Landspatientregisteret begynder først at registrere oplysninger om samtlige typer af fertilitetsbehandlinger i offentligt regi fra 1999 og inseminationer fra private klinikker i 2006

²Fra 1997 blev det ved lov vedtaget at kvinder ældre end 45 år, ikke må modtage kunstig befrugtning (hverken IVF eller insemination) "Lov om kunstig befrugtning i forbindelse med lægelig behandling, diagnostisk og forskning m.v. Lov nr. 460 af 10. juni 1997".



Lægemiddelstyrelsen har lavet en ny opgørelse over bivirkningsindberetninger om antidepressiv medicin og graviditet

Den nye opgørelse er fra perioden oktober til december 2011.

Bivirkningsindberetninger om antidepressiv medicin og graviditet oktober – december 2011.

Læs opgørelsen på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

Ny mobil-app til at tjekke medicin

Patienter har nu fået nem adgang til information om den medicin, de tager. Med Lægemiddelstyrelsens nye app, Medicintjek, til mobiltelefonen har patienterne nemlig fået én samlet indgang til information fra hjemmesiderne medicinpriser.dk, medicin-kombination.dk, indlaegsseddel.dk og laegemiddelstyrelsen.dk.

Medicintjek fås både til nyere iPhone- og androidtelefoner.

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

