



ÅRSRAPPORT FOR
PRODUKTFEJL OG
TILBAGEKALDELSER AF
LÆGEMIDLER 2011

2012

Årsrapport for indberetninger af produktfejl og tilbagekaldelser af lægemidler i 2011

© Sundhedsstyrelsen, 2012

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Emneord: indberetning, produktfejl, lægemidler, forfalskninger, reklamationer, mærkningsfejl

Sprog: Dansk

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.0

Versionsdato: 27. september 2012

Format: pdf

Elektronisk ISBN: 978-87-7104-412-6

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, september 2012.

Indhold

1	Indledning	4
2	Resumé af hovedfund i 2011	5
3	Indberetninger	5
3.1	Antal indberetninger	5
3.2	Fordeling af indberetningskilder	6
3.3	Fordeling af indberetninger på fejltyper	7
3.4	Forfalskede lægemidler	9
4	Tilbagekaldelser	10
4.1	Antal tilbagekaldelser	10
4.2	Fordeling af tilbagekaldelser på indberetningskilde	10
4.3	Fordeling af tilbagekaldelser på fejltyper	11

1 Indledning

Sundhedsstyrelsen overvåger og kontrollerer produktfejl på lægemidler på det danske marked for at beskytte mennesker og dyrs sundhed. Her kan en tilbagekaldelse af lægemidler fra markedet være nødvendigt, hvis produktet kan medføre gener eller skade hos forbrugerne.

Ifølge § 30 i bekendtgørelse nr. 824 af 1. august 2012 om 'fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter', skal Sundhedsstyrelsen informeres, hvis en virksomhed skønner, at en produktfejl kan føre til tilbagekaldelse af et lægemiddel eller medføre forsyningsvanskeligheder. Det fremgår desuden, at enhver fremstiller har pligt til at implementere et system til registrering og undersøgelse af reklamationer samt et system der muliggør tilbagekaldelse af lægemidler og mellemprodukter omgående og på et hvert tidspunkt. Indberetninger til Sundhedsstyrelsen skal ske både hvis der er tale om fejl på en enkelt batch og på hele produktet.

Udover indberetninger fra danske virksomheder, modtager Sundhedsstyrelsen advarsler om produktfejl fra udenlandske lægemiddelfmyndigheder gennem det såkaldte "Rapid Alert System". Systemet omfatter lande både inden- og udenfor EU/EØS, og muliggør deslige at Danmark selv kan udmelde produktfejl. På denne måde sikres et globalt kommunikationssystem til minimering af udbredelsen af fejlbehæftede lægemidler i den legale distributionskæde.

Indberetningerne inddeles i klasse I, II og III efter defektens grad af alvorlighed. Klasse I defekter er potentielt livstruende, og kræver øjeblikkelig handling med advarsler (rapid alerts) udsendt til alle lande i rapid alert systemet. Klasse II defekter kan forårsage sygdom eller fejlbehandling, mens klasse III betragtes som øvrige defekter, der ikke nødvendigvis udgør en helbredsrisiko.

Sundhedsstyrelsen foretager en grundig behandling af alle indberetninger, og vurderer i samarbejde med markedsføringsindehaveren, eller dennes repræsentant, hvorvidt produktfejlen kan føre til en tilbagekaldelse. På denne måde iværksættes et effektivt system til kommunikation mellem virksomhed, myndigheder og forbrugere.

Der foretages en bred risikovurdering, der skal klarlægge om produktfejlen ydermere kan have effekt på fremstillingen af andre lægemidler på produktionsstedet, om det vil påvirke forsyningen, eller om det eventuelt kan have andre konsekvenser for markedet.

Før der træffes endelig beslutning om tilbagekaldelse af et lægemiddel, er der flere forhold, som skal undersøges. Blandt andet om lægemidlet er markedsført i Danmark, distribueret ud af landet, om det er under klinisk afprøvning eller udleveret via specialudleveringstilladelse. Desuden vurderes i hvilken grad produktfejlen udgør en potentiel patientrisiko, og hvorvidt en tilbagekaldelse vil påvirke forbrugerne. Dernæst afgøres, hvor langt ud i distributionskæden lægemidlet skal tilbagetrækkes (grossist, apotek, patientniveau). Alt afhængig af fejlens omfang, kan det komme på tale at karantænere det pågældende lægemiddel i den periode undersøgelsen pågår.

Ved alvorlige produktfejl vil Sundhedsstyrelsen advare om det på hjemmesiden (www.sundhedsstyrelsen.dk), og eventuelt udsende en pressemeddelelse herom, eller foretage andre tiltag der sikrer information til forbrugerne.

2 Resumé af hovedfund i 2011

Der blev i 2011 registreret 356 indberetninger om produktfejl ved lægemidler, som er det højeste antal set hidtil. Hovedparten af indberetningerne kom fra virksomheder og andre myndigheder, hovedsagligt omhandlende fejl på emballage og pakningsmateriale, samt afvigelser fra produktspecifikationen. Ydermere var der en stigning i indberetninger der opstod som følge af Sundhedsstyrelsens egen kontrol af mærkning og indlægssedler.

Omkring en tredjedel af alle indberetninger resulterede i en reel tilbagekaldelse af et lægemiddel fra det danske marked, hvilket tillige udgør en stigning i forhold til tidligere år. Stort set alle tilbagekaldelser opstod som følge af de indberetninger der kom fra virksomheder samt fra Sundhedsstyrelsens eget kontrolsystem. Tilbagekaldelserne var hovedsagelig forårsaget af fejltypene 'pakning, påfyldning og etiket' samt 'emballagefejl'.

12 indberetninger omhandlede forfalskede lægemidler i den legale distributionskæde, hovedsagligt på markeder udenfor Europa. Dog var der én forfalskning på det danske marked i 2011, hvilket tillige førte til en tilbagekaldelse.

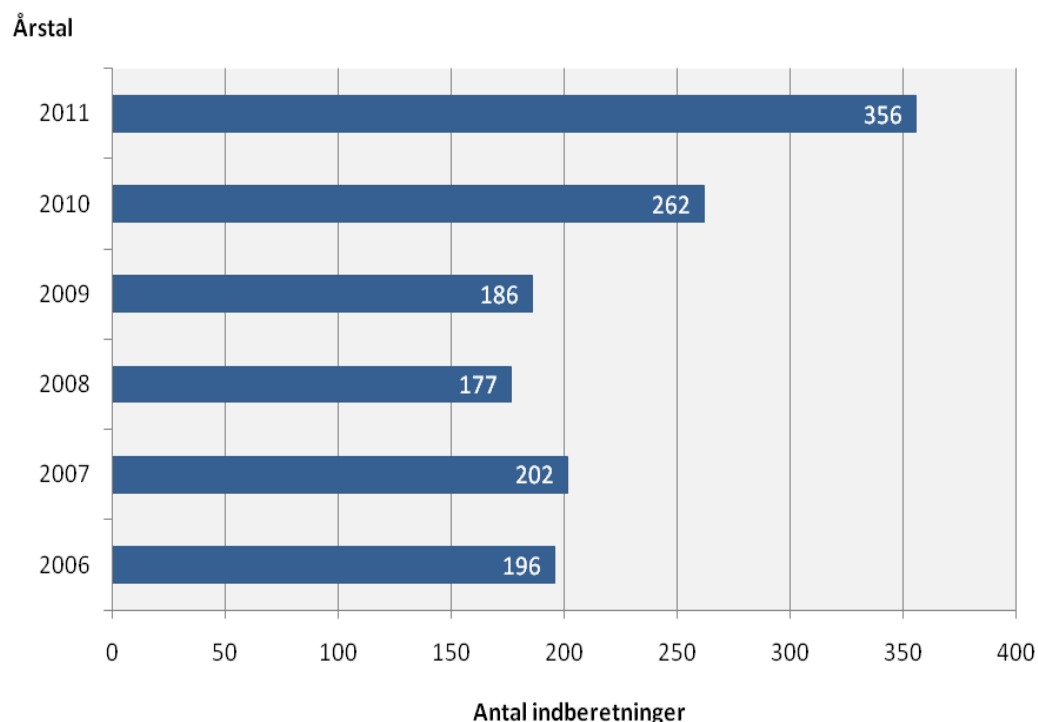
3 Indberetninger

3.1 Antal indberetninger

Der blev i 2011 indberettet i alt 356 sager om produktfejl ved lægemidler. Herved ses en fortsættelse af den trend der har været de sidste par år med forøgelse af indberetninger om produktfejl på lægemidler.

Antallet af indberetninger i perioden 2006-2011 er illustreret i figur 1, hvor det ses, at indberetningerne er steget markant i 2011 i forhold til de foregående år. Fra 2010 til 2011 er antallet af indberetninger steget med 36 %.

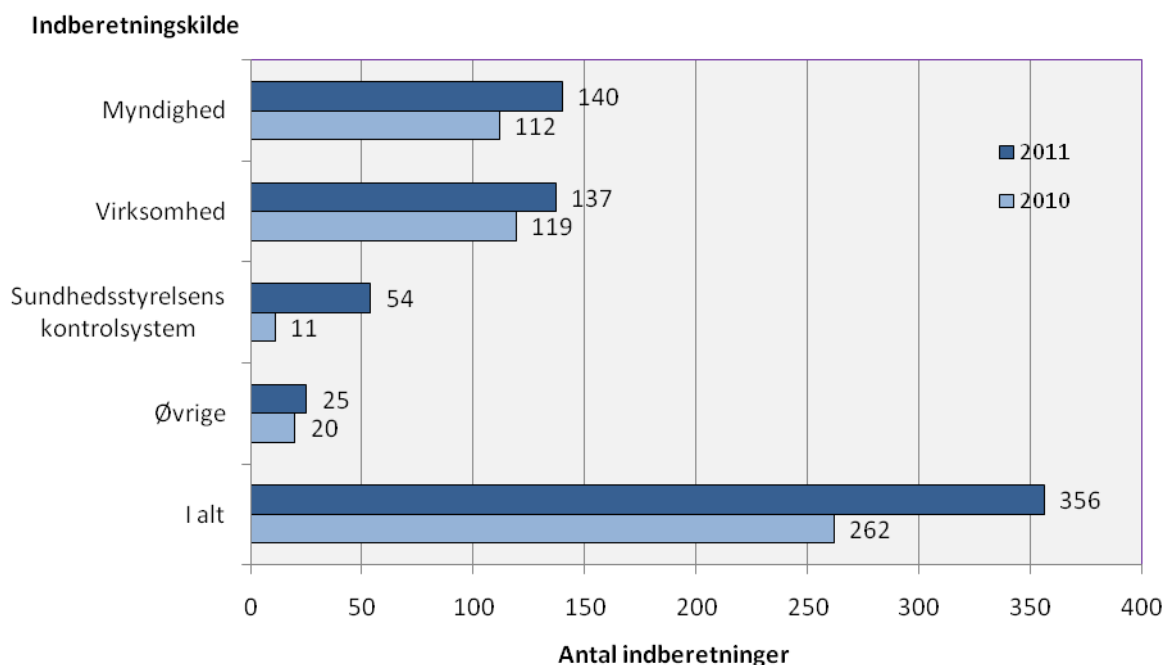
Figur 1. Antal indberetninger af produktfejl 2006-2011



3.2 Fordeling af indberetningskilder

Af figur 2 fremgår kilderne til de 356 indberetninger i 2011 sammenlignet med det foregående år.

Figur 2. Fordeling af indberetninger på kilder



Sammenlignet med 2010 er der sket en stigning i indberetninger fra samtlige indberetningskilder. Hovedparten af indberetningerne kommer fra myndigheder og virksomheder, der til sammen udgør ca. 80 % af alle indberetningerne.

Kategorien 'øvrige' dækker over reklamationer på lægemidler fra sundhedspersonale, herunder apoteker, som oftest indebærende fejl på pakningsmateriale eller lignende. Desuden modtages reklamationer fra borgere der oplever problemer med funktionen af lægemidlet eller emballagen.

Den mest markante stigning ses i de indberetninger der er opstået som følge af Sundhedsstyrelsens kontrol af mærkning og indlægssedler, hvor der fra 2010 til 2011 er sket en stigning i indberetningerne fra 4 % til 12 %.

I 2011 har Sundhedsstyrelsen haft særligt fokus på kontrol af korrekt implementering af blindskrift. Her blev der udført stikprøvekontrol for at følge op på kravet om implementering af blindskrift på danske lægemiddelpakninger med effekt fra 2010. De markedsføringsindehavere der ikke havde påført blindskrift, blev pålagt tilbagekaldelse af de pågældende lægemidler.

Desuden blev der i 2011 udført kontrol af indlægssedler til antidepressiv medicin (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors) vedrørende manglende information til gravide og ammende. Kontrollen skyldes en opdatering af advarsler i netop disse indlægssedler. Som følge heraf, blev de virksomheder der ikke havde foretaget opdateringen pålagt at tilbagekalde de implicerede SSRI produkter.

3.3 Fordeling af indberetninger på fejltyper

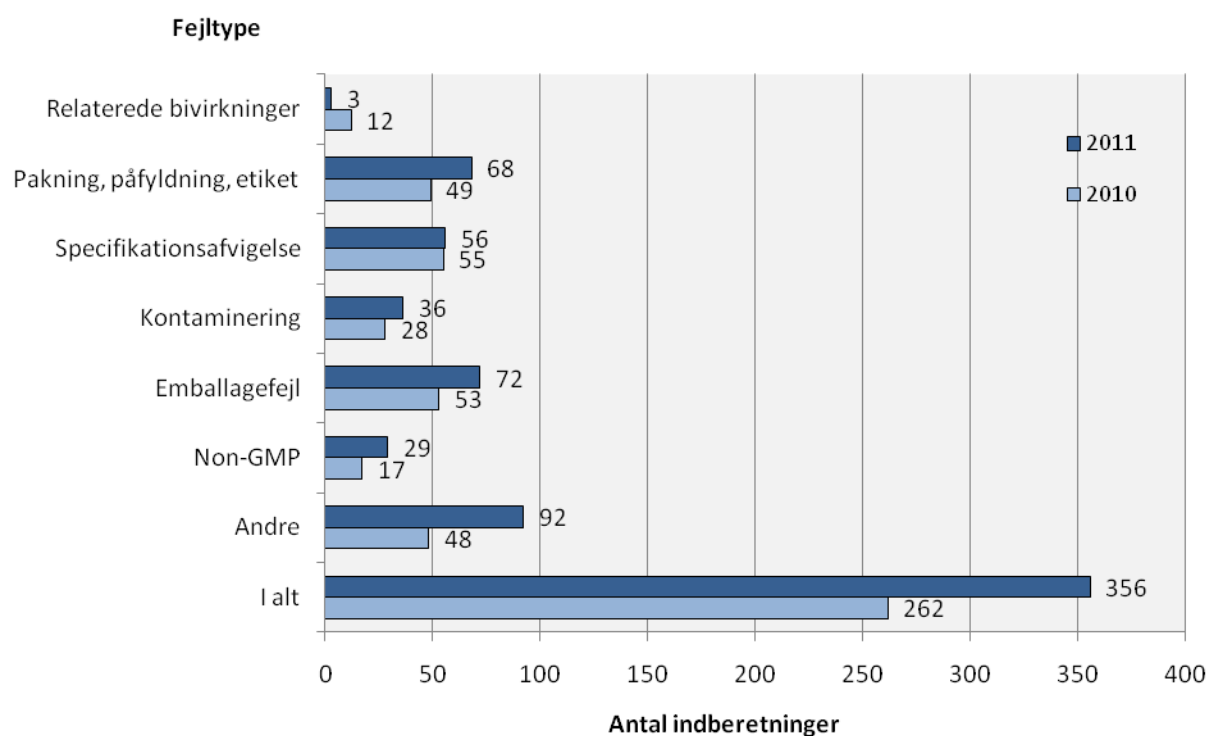
Indberetningerne bliver ved registrering i Sundhedsstyrelsen fordelt på seks forskellige fejltyper.

Fordelingen af indberetninger i 2011 sammenlignet med 2010 fremgår af figur 3. I 2011 er der registreret en stigning i indberetninger af alle fejltyper med undtagelse af de tilbagekaldelser der opstod på baggrund af en bivirkning, hvilke er faldet i forhold til det foregående år.

For en kort beskrivelse af de enkelte fejltyper henvises desuden til boks 1.

Fejltypen 'andre' omhandler en stort set ligelig fordeling indenfor kategorierne som angivet i boks 1. 12 af disse indberetninger involverede forfalskede lægemidler, nærmere beskrevet i følgende afsnit.

Figur 3. Fordeling af indberetninger på fejltyper



29 indberetninger relaterer sig til non-GMP, der indebærer, at virksomheden ikke har overholdt reglerne for god fremstillingspraksis (Good Manufacturing Practice). 11 af de indberetninger der er klassificeret som non-GMP, er endvidere relateret til suspendering eller fratagelse af det såkaldte 'Certificates of Suitability' (CEP).

En råvarefremstiller kan ansøge The European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM) om at få udstedt et CEP. Der kan udstedes CEP'er til råvarestoffer der er optaget i Ph. Eur (Den Europæiske Farmakopé), og på den måde er det en dokumentation for at fremstillingen kvalitetsmæssigt er i overensstemmelse hermed.

EDQM offentliggør løbende ændringer i status for CEP'er på deres hjemmeside. Hvis EDQM tilbagekalder eller suspenderer et CEP skal indehaveren af markedsføringstilladelsen træffe de nødvendige foranstaltninger for at sikre, at der permanent eller i en periode ikke anvendes lægemiddelstof fra den aktuelle råvarefremstiller. Når Lægemiddelstyrelsen modtager information om et suspenderet eller fratrasket CEP, offentliggøres det på www.sundhedsstyrelsen.dk.

I de sidste par år er der set en stigning i antallet af indberetninger der omhandler non GMP og suspendering eller fratrasket CEP'er. De fleste indberetninger har dog ikke omhandlet lægemidler, eller råvarestoffer anvendt til lægemidler, på det danske marked, og mange har været udenfor EU/EØS.

Dog kan tilfælde hvor en virksomhed erklæres non-GMP have store konsekvenser for de markeder det måtte berøre. I 2011 fik Sundhedsstyrelsen blandt andet indberetning om en amerikansk fremstiller, der var blevet erklæret non-GMP på baggrund af en inspektion i USA, og som leverede en række lægemidler globalt. En del af disse lægemidler betegnes som essentielle i flere lande, og der var derfor stor fokus på at opretholde forsyningen og sørge for, i samarbejde med alle involverede parter, at søge alternative fremstillere og behandlingsmetoder i de tilfælde hvor det var muligt. antal indberetninger af denne type, samt fokus på områder, der involverede kontrol af indlægssedler.

Boks. 1. Fejltyper

- **Bivirkninger relateret til en produktfejl:** Såfremt en produktfejl fører til en bivirkning for et givent præparat, vurderes det hvorvidt dette skal føre til en tilbagekaldelse af det pågældende lægemiddel eller af batches heraf.
- **Pakning, påfyldning, etiket:** Fejl, der forekommer under pakning eller ompakning af et lægemiddel. Dette kan eksempelvis være, at der lægges forkert styrke af et præparat i en æske (mix-up) eller at der mangler, eller er fejl på, indlægssedlen.
- **Specifikationsafvigelse:** Fejl, der relaterer sig til, at fremstilleren observerer, at et givent lægemiddel ikke overholder de specifikationer for lægemidlet, som Sundhedsstyrelsen har givet tilladelse til via markedsføringstilladelsen, eksempelvis specifikationer for holdbarhed eller opløselighed.
- **Kontaminering:** Skyldes fejl eller manglende sterilitet under fremstillingen af lægemidlet eller det aktive stof, hvor urenheder af forskellige årsager kan forekomme.
- **Emballagefejl:** Fejl, som oftest opstår i forbindelse med mærkning af emballagen, eksempelvis forkert batch nummer, udløbsdato eller manglende blindskrift. Fejltypen dækker desuden over fysisk/tekniske fejl såsom utætte beholdere.
- **Andre indberetninger:** Dækker hyppigst over indberetninger vedrørende forfalskninger, godkendte variationsansøgninger eller suspendering af markedsføringstilladelser der kan medføre en tilbagekaldelse. Derudover håndteres sager vedrørende forsyningsvanskeligheder samt fejl på selve lægemidlet såsom udfældninger.

3.4 Forfalskede lægemidler

Via Rapid Alert systemet er der på nær en forøgelse i 2007, modtaget et jævnt antal indberetninger om forfalskede lægemidler i det legale distributionsnetværk. I 2011 er der så igen forekommet en stigning i det samlede antal indberetninger jvf. tabel 1. Stigningen kan dels skyldes et generelt øget fokus på forfalskninger de sidste par år med en øget tendens til indberetning som følge, og dels en reel stigning i antallet af forfalskede lægemidler på globalt niveau.

Tabel 1. Antal indberetninger om forfalskede lægemidler i perioden 2006-2011

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Forfalskede lægemidler	8	19	3	6	8	12

Sundhedsstyrelsen har i 2011 for første gang modtaget en indberetning om et forfalsket lægemiddel i det legale distributionsnetværk i Danmark. Som følge heraf blev lægemidlet tilbagekaldt fra patientniveau. De øvrige 11 indberetninger involverede ikke det danske marked.

Som følge af et større ønsket fokus på forfalskninger, er der gennemført et nyt direktiv (2011/62/EU), som sætter fokus på en række nye tiltag i den legale distributionskæde. Første del af det nye direktiv skal implementeres i dansk lovgivning fra 1. januar 2013.

4 Tilbagekaldelser

4.1 Antal tilbagekaldelser

Af de 356 produktfejl indberettet til Sundhedsstyrelsen i 2011, resulterede ca. 29 % i tilbagekaldelser af lægemidler fra det danske marked.

Som det fremgår af tabel 2, har det samlede antal indberetninger været stigende de sidste par år, og er i 2011 det højeste antal i perioden 2006-2011.

Der er på samme vis registreret en stigning i antallet af tilbagekaldelser, der med 103 tilbagekaldelser i 2011 er det højeste indenfor den seksårige periode.

Tabel 2. Antal tilbagekaldelser i perioden 2006-2011

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Antal indberetninger	196	202	177	186	262	356
Antal tilbagekaldelser	55	57	41	46	64	103
Tilbagekaldelser i procent	28%	28%	23%	25%	24%	29%

4.2 Fordeling af tilbagekaldelser på indberetningskilde

Af tabel 3 ses, hvordan de 103 tilbagekaldelser i 2011 fordeler sig på forskellige indberetningskilder.

Tabel 3. Fordeling af indberetninger der resulterede i tilbagekaldelser i 2008-2011

	2008	2009	2010	2011
Virksomhed	29	29	42	54
Udenlandsk myndighed	8	5	18	6
Sundhedsstyrelsens kontrolsystem	3	8	3	39
Andre	1	4	1	4
I alt	41	46	64	103

I 2011 var hovedparten af tilbagekaldelserne foranlediget af indberetninger fra virksomheder og Lægemiddelstyrelsens kontrolsystem. Indberetninger fra disse kilder har været stigende i forhold til de foregående år, med en markant stigning i tilbagekaldelser på baggrund af indberetninger fra Sundhedsstyrelsens eget kontrolsystem. Derimod er tilbagekaldelser foranlediget af indberetninger fra udenlandske myndigheder faldet. En af de væsentligste årsager hertil er at disse indberetninger for størstedelens vedkommende ikke har omhandlet lægemidler distribueret til det danske marked.

4.3 Fordeling af tilbagekaldelser på fejltyper

Årsagerne til de 103 tilbagekaldelser i 2011 er vist i figur 4 sammenlignet med 2010. I 2011 var størstedelen af tilbagekaldelserne forårsaget af 'pakning, påfyldning, etiket' samt 'emballagefejl'. Dette som følge af det generelle stigende antal indberetninger af denne type, samt Sundhedsstyrelsens fokus på områder der involverede kontrol af indlægssedler og mærkning.

De tilbagekaldelser, der var klassificeret som fejltypen 'andre', var bl.a. forårsaget af fejl på selve lægemidlet eller på baggrund af godkendte variationsansøgninger. Desuden sås en stigning i tilbagekaldelser på baggrund af specifikationsafvigelser.

Tilsammen udgør fejl på enten pakkemateriale eller emballage over halvdelen af alle tilbagekaldelser i 2011. Tilbagekaldelser på baggrund af denne fejltipe indebærer sjældent at der er tale om en reel patient risiko, ej heller at der er fejl på selve lægemidlet. Tilbagekaldelsen foretages på baggrund af kravene i mærkningsbekendtgørelsen, eller på grund af risici for forvirring eller besvær ved anvendelse af lægemidlet. Det er derfor en vigtig faktor at virksomhederne har fokus på at nedbringe disse fejl via grundigt review, samt opdateringer af pakkemateriale, indlægssedler og pakningsdesign.

Figur 4. Fordeling af tilbagekaldelser på fejltyper

