

Årsrapport for indberetninger af produktfejl og tilbagekaldelser af lægemidler i 2010

Indledning

Lægemiddelstyrelsen overvåger og kontrollerer produktfejl ved lægemidler på det danske marked med henblik på at beskytte mennesker og dyr. Hvis et produkt kan medføre gener eller skade hos forbrugerne, kan det være nødvendigt at tilbagekalde lægemidlet fra markedet.

Lægemiddelstyrelsen skal via *indberetninger* informeres, hvis en virksomhed skønner, at en produktfejl kan føre til *tilbagekaldelse* af et lægemiddel fra markedet. Dette fremgår af § 30 i bekendtgørelse nr. 1242 af 12. december 2005 om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter. Heraf 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 Lægemiddelstyrelsen skal ske både, hvis der er tale om fejl på en enkelt batch og på hele produktet.

Gennem det såkaldte "Rapid Alert System" modtager Lægemiddelstyrelsen advarsler om produktfejl fra udenlandske lægemiddelmyndigheder, og kan ligeledes meddele nye produktfejl på internationalt plan. Rapid Alert systemet omfatter udelukkende 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 "rapid alerts" udsendt til alle parter. Klasse II defekter *kan* forårsage sygdom eller fejlbehandling og kræver handling inden for 24 timer, mens klasse III betragtes som øvrige defekter, der ikke nødvendigvis udgør en helbredsrisiko. Disse kræver handling inden for 2-3 arbejdsdage.

Lægemiddelstyrelsen foretager en grundig behandling af alle indberetninger og vurderer i samarbejde med virksomheden, hvorvidt produktfejlen kan føre til en tilbagekaldelse. Før der træffes 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). Ved alvorlige produktfejl vil Lægemiddelstyrelsen advare om det på hjemmesiden www.laegemiddelstyrelsen.dk.

Virksomheder skal følge reglerne for god fremstillings- og distributionspraksis (GMP og GDP), som bidrager til at mindske fejlmulighederne under fremstilling og distribution af lægemidler. Lægemiddelstyrelsen kontrollerer ved inspektioner, om virksomhederne overholder disse regler. Desuden hjemtages løbende udvalgte lægemidler, pakninger, etiketter, indlægssedler samt analyser til kontrol i Lægemiddelstyrelsens laboratorier. Både inspektioner af virksomheder og kontroller udført i Lægemiddelstyrelsens laboratorier kan resultere i en tilbagekaldelse af et lægemiddel.

Resumé af hovedfund i 2010

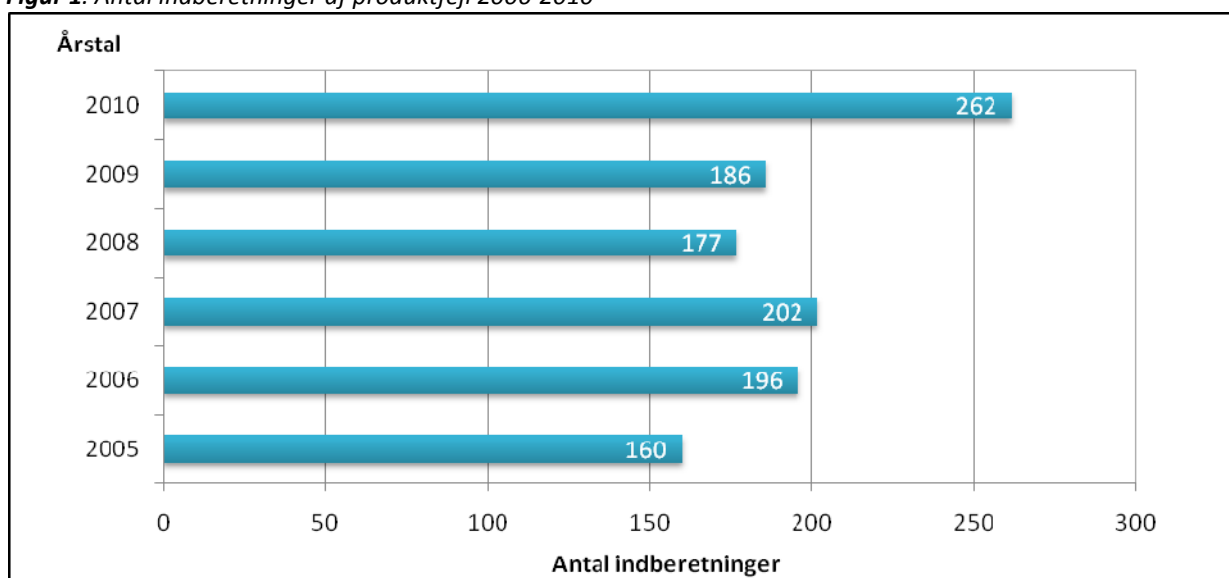
Lægemiddelstyrelsen registrerede i 2010 262 indberetninger om produktfejl ved lægemidler. Det er det højeste antal indberetninger inden for de sidste 5 år. Stigningen i det samlede antal indberetninger skyldes en generel stigning på alle typer af produktfejl. Der er bl.a. observeret en stigning i antallet af indberetninger relateret til non-GMP, fejl på selve lægemidlet og variationsansøgninger, der fører til tilbagekaldelse. Hovedparten af indberetningerne kom fra andre myndigheder og virksomheder. Ud af de 262 indberetninger var 8 foranlediget af forfalskede lægemidler i den legale distributionskæde, som dog ikke berørte det danske marked. Endvidere resulterede ca. 24 % af indberetningerne i tilbagekaldelse af lægemidler fra det danske marked. Størstedelen af tilbagekaldelserne var indberettet af virksomheder og hovedsagelig forårsaget af fejltyperne 'emballagefejl' og 'pakning, påfyldning og etiket'.

1. Indberetninger

1.1 Antal indberettede produktfejl

Der blev i 2010 indberettet i alt 262 sager om produktfejl ved lægemidler. Antallet af indberetninger i perioden 2006-2010 er illustreret i figur 1, hvor det ses, at indberetningerne er steget markant i 2010 i forhold til de foregående år.

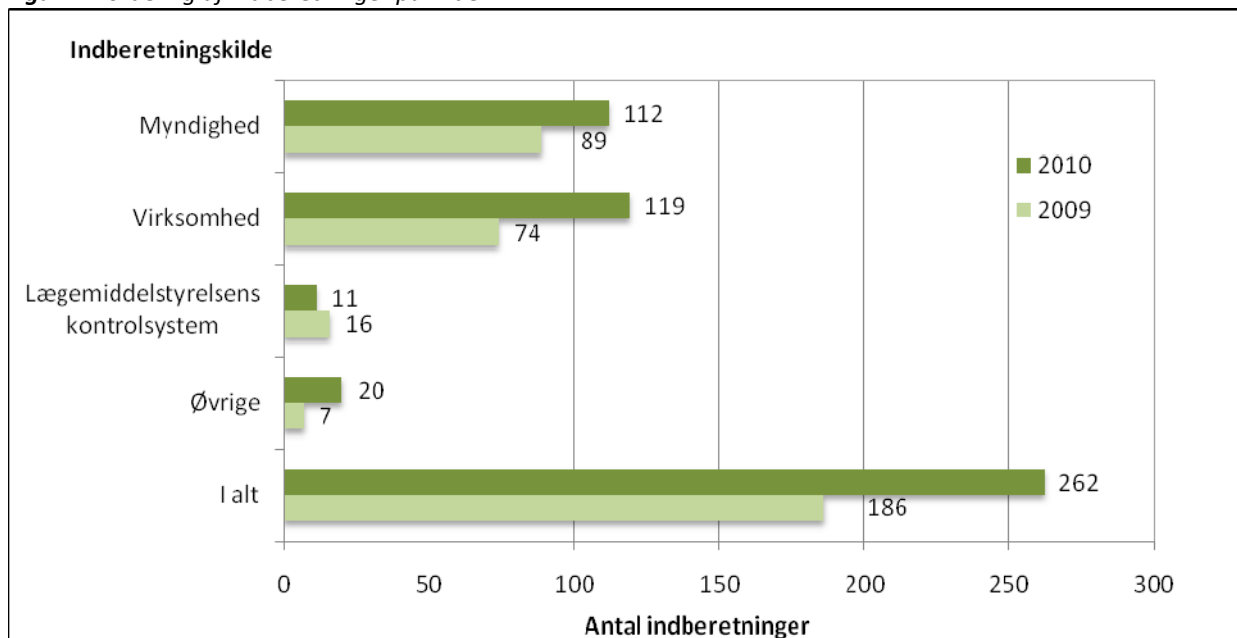
Figur 1. Antal indberetninger af produktfejl 2006-2010



1.2 Fordeling af indberetningerne på kilder

Af figur 2 fremgår kilderne til de 262 indberetninger til Lægemiddelstyrelsen i 2010 sammenlignet med det foregående år.

Figur 2. Fordeling af indberetninger på kilder



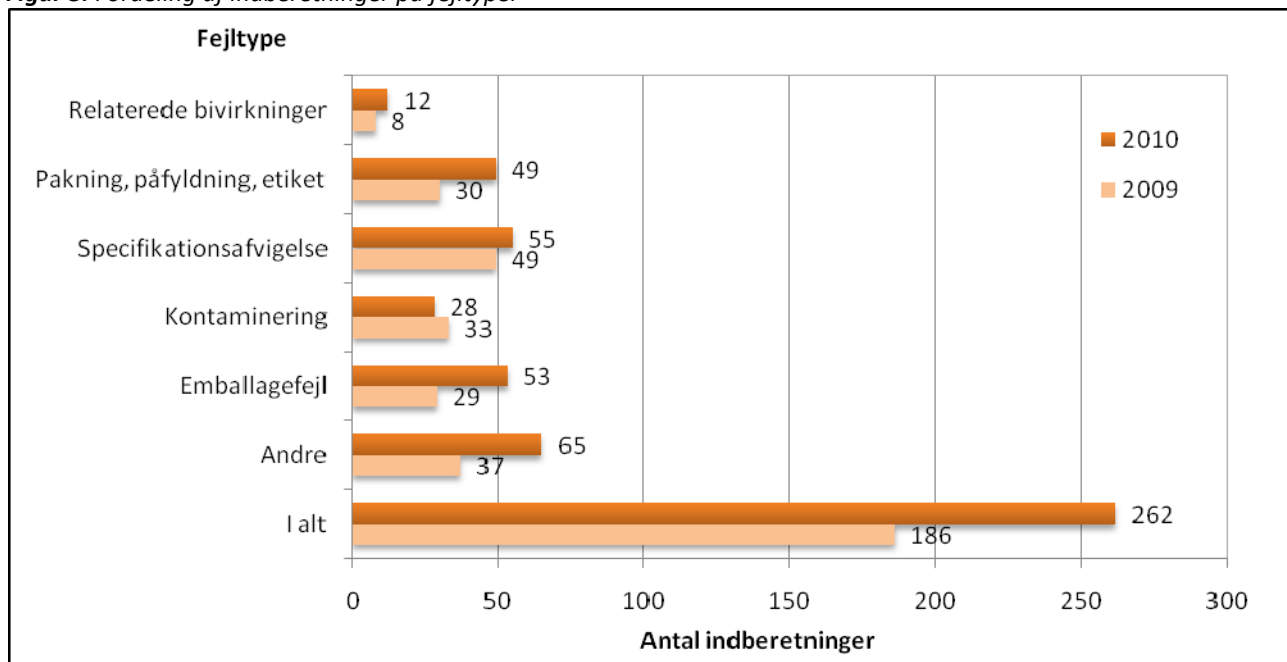
Sammenlignet med 2009 er der sket en stigning i indberetninger fra myndigheder og virksomheder samt øvrige kilder, bestående af reklamationer fra patienter, læger og apoteker. Derimod er indberetninger fra Lægemiddelstyrelsens eget kontrol- og godkendelsessystem faldet. Hovedparten af indberetningerne kommer fra myndigheder og virksomheder, der til sammen udgør ca. 88 % af alle indberetningerne.

1.3 Fordeling af indberetninger på fejltyper

Indberetningerne bliver ved registrering i Lægemiddelstyrelsen fordelt på seks forskellige fejltyper. Fordelingen af indberetninger i 2010 sammenlignet med 2009 fremgår af figur 3 nedenunder. I 2010 er der registreret en generel stigning i indberetninger af alle fejltyper med undtagelse af 'kontaminering', der er faldet lidt i forhold til det foregående år. Indberetninger relateret til fejltypene 'emballagefejl' og 'andre' er steget markant.

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

Figur 3. Fordeling af indberetninger på fejltyper



Boks 1. Fejltyper

- **Bivirkninger relateret til en produktfejl:** Hvis en produktfejl fører til en bivirkning for et givent præparat, vurderes det, hvorvidt dette skal føre til en tilbagekaldelse af det pågældende lægemiddel.
- **Pakning, påfyldning, etiket:** Fejl, der forekommer under pakning eller ompakning af et lægemiddel. Det kan eksempelvis være, at der lægges forkert styrke af et præparat i en æske.
- **Specifikationsafvigelse:** Fejl, der relaterer sig til, at fremstilleren observerer, at et givent lægemiddel ikke overholder de specifikationer for lægemidlet, som Lægemiddelstyrelsen har givet tilladelse til. Det kan eksempelvis være specifikationer for holdbarhed.
- **Kontaminering:** Skyldes fejl under fremstillingen af lægemidlet eller det aktive stof, hvor urenheder af forskellige årsager kommer i lægemidlet.
- **Emballagefejl:** Fejl, som oftest opstår i forbindelse med trykning af emballagen, eksempelvis manglende eller forkert udløbsdato. Fejltypen dækker også over fysisk/tekniske fejl såsom utætte beholdere.
- **Andre afvigelser:** Dækker hyppigst over indberetninger vedrørende non-GMP, forfalskninger, godkendte variationsansøgninger og suspendering af markedsføringstilladelser, der medfører tilbagekaldelse, samt fejl på selve lægemidlet; eksempelvis udfældninger, manglende sterilitet, mm.

Fejltypen 'andre' er steget fra 37 indberetninger i 2009 til 65 indberetninger i 2010. Ud af de 65 indberetninger er 17 relateret til non-GMP, der indebærer, at virksomhederne ikke har overholdt reglerne for god fremstillingspraksis (Good Manufacturing Practice). Syv af de indberetninger, der er klassificeret som non-GMP, er endvidere relateret til suspendering eller fratagelse af det såkaldte 'Certificates of Sutiability' (CEP).

En fremstiller kan ansøge *The European Dictorate for the Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM) om at få udstedt et CEP. Der kan udstedes CEP 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 fratrukket CEP, offentliggøres det på www.laegemiddelstyrelsen.dk. I de sidste par år er der set en stigning i antallet af indberetninger, der omhandler CEP, med i alt 13 registrerede i 2010.

1.5 Forfalskede lægemidler

Via Rapid Alert systemet var der i perioden 2004-2007 modtaget et stigende antal advarsler om forfalskede lægemidler i det legale distributionsnetværk globalt. Efter et markant fald af forfalskede lægemidler i 2008, er der igen registreret en mindre stigning i de to efterfølgende år jvf. tabel 1. Stigningen kan dels skyldes et generelt øget fokus på forfalskninger, dels en øget tendens til indberetning til Lægemiddelstyrelsen.

Lægemiddelstyrelsen har dog på nuværende tidspunkt *ikke* modtaget indberetninger om, eller observeret forfalskede lægemidler, i det legale distributionsnetværk i Danmark.

Tabel 1. Antal indberetninger om forfalskede lægemidler i perioden 2004-2010

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Forfalskede lægemidler	2	3	8	19	3	6	8

Som led i arbejdet med at forhindre, at forfalskede lægemidler når ud til forbrugerne, har Lægemiddelstyrelsen nedsat et netværk, der omfatter myndigheder, brancheorganisationer, faglige organisationer og alle led i distributionen. Netværket mødes to gange årligt, og igangsætter både lokale og tværgående forebyggelsesinitiativer. Netværket har udarbejdet en vejledning, som hjælp til lægemiddelvirksomheder og apoteker i bestræbelserne på at forebygge, at forfalskede lægemidler ender i den legale distributionskæde.

I forbindelse med Lægemiddelstyrelsens arbejde i det tværministerielle 'Netværk mod Piratkopiering' er der endvidere indledt en struktureret dialog med industrien om bekæmpelse af forfalskede produkter generelt, herunder også forfalskede lægemidler.

Med henblik på at forenkle indberetningsproceduren for virksomheder omfattet af indberetningspligten i lægemiddelovens § 43b (lov nr. 1180 af 12. december 2005), er en elektronisk indberetningsblanket til fund af forfalskede lægemidler gjort tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Indberetningspligten blev indført ved en ændring af lægemiddeloven den 1. juli 2008. Denne forpligter

indehavere af en markedsføringstilladelse efter lovens § 7, og indehavere af en virksomhedsgodkendelse efter lovens § 39, stk. 1, til at indberette fund af forfalskede lægemidler til Lægemiddelstyrelsen.

Lægemiddelstyrelsen deltager i det europæiske samarbejde mellem lægemiddelmyndigheder i EU, hvorigennem der modtages oplysninger om ulovlige, herunder forfalskede lægemidler, distribueret i den **illegale** distributionskæde i Europa. Det kan f.eks. være illegal internethandel med lægemidler, der kan have relationer til mange lande. Sådanne oplysninger undersøges i forhold til, om der er relationer til Danmark, der skal sanktioneres. Såfremt der er forhold, der kan sanktioneres efter den danske lægemiddelov, træffer Lægemiddelstyrelsen afgørelse over for de ansvarlige, og sagerne overdrages efter omstændighederne til politiet med henblik på idømmelse af straf. Endvidere offentliggør vi advarsler på hjemmesiden, hvis det skønnes nødvendigt at informere danske forbrugere.

I 2010 har Lægemiddelstyrelsen muliggjort anonyme anmeldelser om overtrædelser af lægemiddeloven via vores hjemmeside (en såkaldt 'whistle-blower-ordning'). Dette kan blandt andet anvendes til at indsende oplysninger vedrørende mistanke om ulovlige aktiviteter, der vedrører forfalskede lægemidler.

2. Tilbagekaldelser

2.1 Antal tilbagekaldelser

Af de 262 produktfejl indberettet til Lægemiddelstyrelsen i 2010, resulterede ca. 24 % i tilbagekaldelser af lægemidler fra det danske marked.

Som det fremgår af tabel 2, har det samlede antal indberetninger været stigende de sidste to år og er det højeste antal i perioden 2004-2010. Der er ligeledes registreret en stigning i antallet af tilbagekaldelser, der med 64 tilbagekaldelser i 2010 er det højeste indenfor den syvårige periode.

Tabel 2. Antal tilbagekaldelser i perioden 2004-2010

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Antal indberetninger	143	160	196	202	177	186	262
Antal tilbagekaldelser	58	58	55	57	41	46	64
Tilbagekaldelser i procent	41%	36%	28%	28%	23%	25%	24%

2.2 Fordeling af indberetningskilder for tilbagekaldelser

Af tabel 3 ses, hvordan de 64 tilbagekaldelser i 2010 fordeler sig på forskellige indberetningskilder.

Tabel 3. Fordeling af indberetninger der resulterede i tilbagekaldelser i 2007-2010

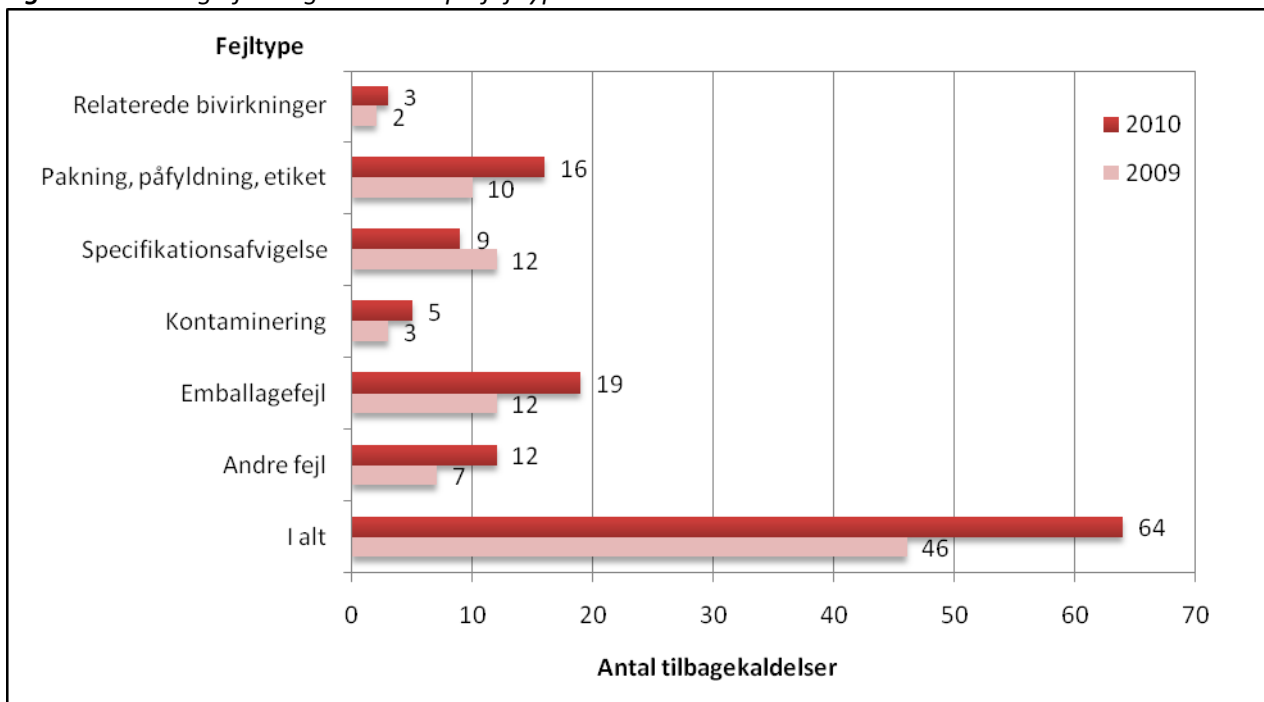
	2007	2008	2009	2010
Virksomhed	47	29	29	42
Udenlandsk myndighed	4	8	5	18
Lægemiddelstyrelsens kontrolsystem	5	3	8	3
Andre	1	1	4	1
I alt	57	41	46	64

I 2010 var hovedparten af tilbagekaldelserne foranlediget af indberetninger fra virksomheder og udenlandske myndigheder, hvilket er steget markant i forhold til de foregående år. Derimod er tilbagekaldelser foranlediget af indberetninger fra Lægemiddelstyrelsens eget kontrolsystem og andre kilder (patienter, læger, apoteker), faldet i forhold til året før.

Årsagerne til de 64 tilbagekaldelser i 2010 er vist i figur 4 sammenlignet med det forrige år. I 2010 var størstedelen af tilbagekaldelserne forårsaget af 'emballagefejl' og 'pakning, påfyldning, etiket'.

To ud af de 12 tilbagekaldelser klassificeret som 'andre' var CEP relateret og dermed relateret til non-GMP. De øvrige tilbagekaldelser, der var klassificeret som fejltypen 'andre', var bl.a. forårsaget af fejl på lægemidlet f.eks. udfældninger, eller relateret til variationsansøgninger, der har medført en tilbagekaldelse af produktet.

Figur 4. Fordeling af tilbagekaldelser på fejltypen



Yderligere oplysninger kan fås ved henvendelse til Charlotte Henriksen, tlf. 44 88 92 51

Lægemiddelstyrelsen, den 16. august 2011.