

AUGUST 2015

ÅRSRAPPORT FOR PRODUKTFEJL OG TILBAGE- KALDELSER AF LÆGEMIDLER 2014



**ÅRSRAPPORT FOR PRODUKTFEJL OG TILBAGE-
KALDELSER AF LÆGEMIDLER 2014**

© Sundhedsstyrelsen, 2015

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Sundhedsstyrelsen. Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
sundhedsstyrelsen.dk

Emneord

produktfejl, tilbagekaldelser, rapid alert, forfalskninger, reklamationer

Sprog

Dansk

Version

1,0

Versionsdato

August 2015

Udgivet af

Sundhedsstyrelsen august 2015

ISBN Elektronisk

978-87-7104-641-0

INDHOLD

1	Introduktion	3
2	Resumé	4
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	10
4	Tilbagekaldelser	11
	4.1 Antal tilbagekaldelser	11
	4.2 Fordeling af tilbagekaldelser på indberetningskilde	12
	4.3 Fordeling af tilbagekaldelser på fejltyper	12
5	Reklamationer	13

INTRODUKTION

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 nødvendig, hvis produktet kan medføre gener eller skade hos forbrugerne.

Ifølge § 30 i bekendtgørelse nr. 1358 af 18/12/2012 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.

Ud over indberetninger fra virksomheder, modtager Sundhedsstyrelsen advarsler om produktfejl fra udenlandske lægemiddelmyndigheder gennem det såkaldte "Rapid Alert" system. Systemet omfatter lande både inden - og uden for 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, og hvis det er en fejl der er opstået i Danmark, så udsendes advarsler (rapid alerts) til alle myndigheder 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. Det indbefatter 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, afdelings- og 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. Derudover samarbejder Sundhedsstyrelsen med relevante patientforeninger og Apotekerforeningen.

Ud over indberetninger vedrørende produktfejl, modtager Sundhedsstyrelsen desuden en række reklamationer på lægemidler. Disse stammer hyppigst fra borgere eller sundhedspersonale, og omfatter typisk besvær ved håndteringen af lægemidlet eller risiko for forveksling.

2

RESUMÉ

Der blev i 2014 registreret 401 indberetninger om produktfejl på lægemidler, som er et fald i forhold til 2013. Hovedparten af indberetningerne kom fra virksomheder og andre myndigheder, og omhandlede hovedsageligt fejl på emballage og pakningsmateriale samt afvigelser fra produktspecifikationen og kontaminering.

49 af indberetningerne resulterede i en reel tilbagekaldelse af et lægemiddel fra det danske marked svarende til 12 % af indberetningerne. Dette udgør et lille fald i forhold til 2014, hvor det var 14% af indberetningerne, der mandede ud i en tilbagekaldelse. På tilsvarende vis skete der et fald fra 2012 til 2013. Størstedelen af tilbagekaldelserne opstod på baggrund af indberetninger fra virksomheder. Tilbagekaldelserne var overvejende forårsaget af fejltypene 'pakning, påfyldning og etiket', 'emballagefejl' samt 'specifikationsafvigelse'.

18 indberetninger omhandlede forfalskede lægemidler, eller mistanke om forfalskede lægemidler, i den legale distributionskæde. Dette er et mindre fald i forhold til 2013.

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Antal indberetninger	186	262	356	374	446	401
Antal tilbagekaldelser	46	64	103	79	61	49
Tilbagekaldelser i procent	25	24	29	21	14	12

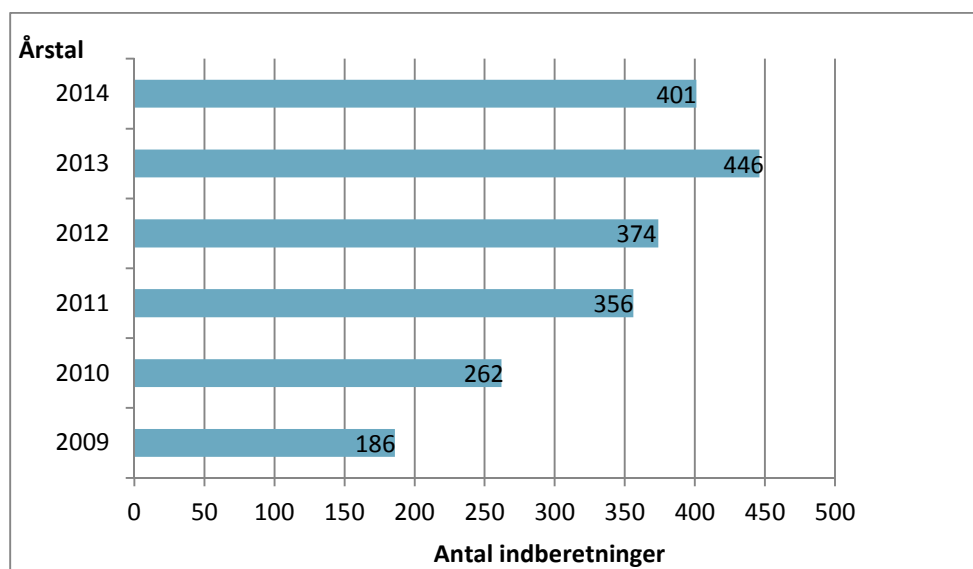
3

INDBERETNINGER

I 2014 blev der i alt indberettet 401 sager om mulige produktfejl på lægemidler. Herved ses et fald af indberetninger i forhold til 2013, hvilket gør at den tendens i stigning, der har været i indberetninger de sidste 6 år ikke længere er gældende. Det ligger dog stadig på et højt niveau. Faldet er sket generelt fordelt på alle fejltyper, som også illustreret senere i figur 3.

Antallet af indberetninger i perioden 2009-2014 er illustreret i figur 1. Fra 2013 til 2014 er der sket et fald på 10 % i antallet af indberetninger. Til sammenligning steg antallet af indberetninger med 19 % fra 2012 til 2013.

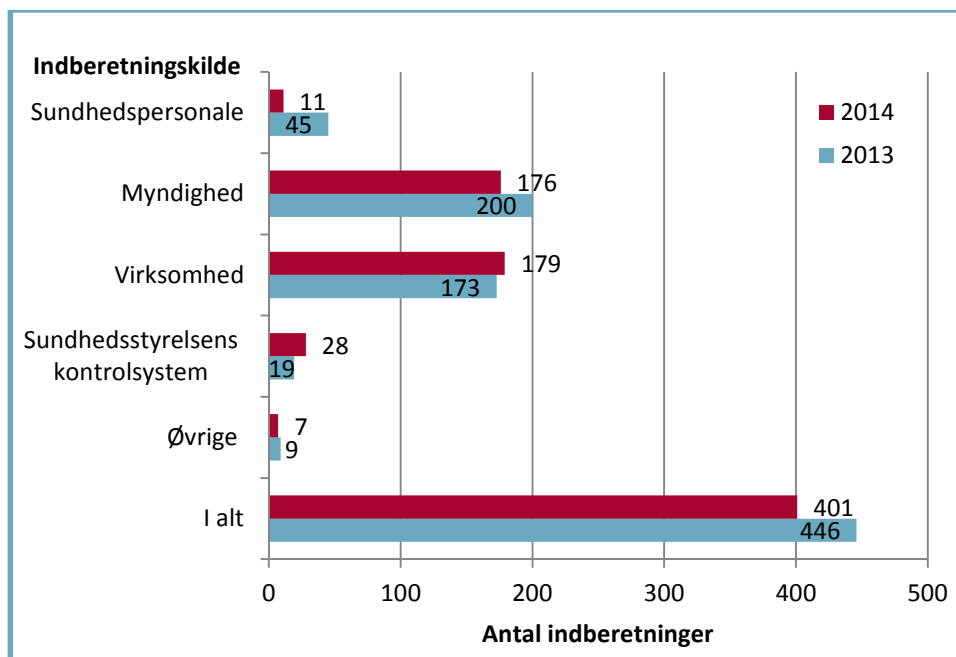
FIGUR 1. ANTAL INDBERETNINGER AF PRODUKTFEJL PÅ LÆGEMIDLER 2009-2014



3.2 FORDELING AF INDBERETNINGSKILDER

Af figur 2 fremgår kilderne til indberetningerne i 2014 sammenlignet med 2013

FIGUR 2. FORDELING AF INDBERETNINGER PÅ KILDER



I 2014 er der sket mindre stigninger i indberetningskilderne som "virksomhed" og "sundhedsstyrelsens kontrolsystem", og et fald i indberetninger fra "myndighed" og "sundhedspersonale".

Faldet i indberetninger fra sundhedspersonale skyldes hovedsagligt færre indberetninger fra apotekere, der indberetter mulige produktfejl på baggrund af borgerhenvendelser.

Stigningen i indberetninger fra Sundhedsstyrelsens eget kontrolsystem, dækker over indberetninger fra interne afdelinger i Sundhedsstyrelsen, heriblandt markedsføringstilladelser, der er trukket tilbage, indberetninger om fejl fundet ved mærkningskontrol, samt indberetninger vedrørende fejlpræparationer på sygehusapoteker fundet i forbindelse med inspektioner.

Fejlpræparationer på sygehusapotekerne har været et fokusområde siden 2013, hvor den såkaldte Jevtana® sag medførte, at over 100 patienter modtog denne kemomedicin i doser, som var 16-20 % højere end ordineret. Jevtana® gives som livsforlængende medicin til kræftpatienter, og kan selv i korrekte doser give alvorlige bivirkninger. Den øgede dosis medførte, at risikoen for alvorlige bivirkninger blev forøget.

På baggrund af denne sag fulgte Sundhedsstyrelsen op på alle sygehusapotekerne, bl.a. ved hjælp af grundige redegørelser, opfølgninger samt et øget antal inspektioner.

Sundhedsstyrelsen har desuden præciseret retningslinjerne for sygehusapotekernes indberetning af kvalitetsfejl ved deres fremstilling af lægemidler.

Sundhedsstyrelsen vil fortsat have skærpet tilsyn med de danske sygehusapoteker.

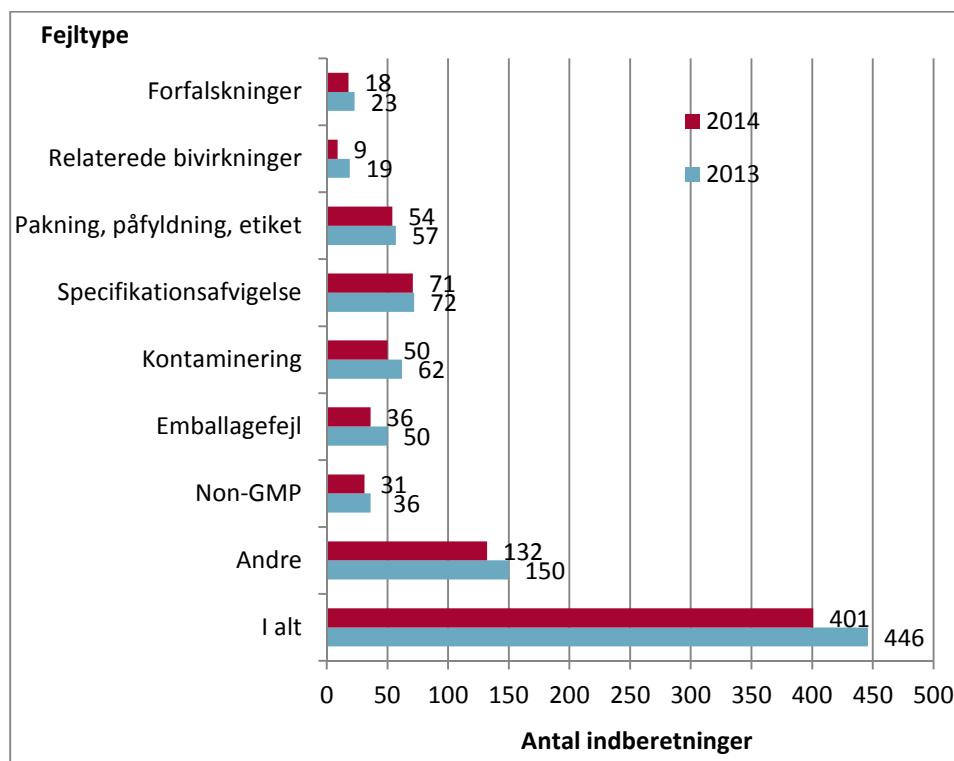
3.3 FORDELING AF INDBERETNINGER PÅ FEJLTYPEN

Indberetningerne bliver ved registrering i Sundhedsstyrelsen fordelt på flere forskellige fejltypen.

Af figur 3 fremgår fordelingen af indberetninger på fejltypen i 2014 sammenholdt med 2013. I 2014 er der registreret et generelt fald i alle kategorier.

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

FIGUR 3. FORDELING AF INDBERETNINGER PÅ FEJLTYPEN



Fejltypen 'andre' omfatter de kategorier, der er angivet i boks 1 under 'andre indberetninger'.

Blandt de 132 indberetninger med fejltypen 'andre' relaterede 21 sig til indberetninger vedrørende forsyningsvanskeligheder. Dette antal er steget væsentligt siden 2013, hvor samme fejltypen kun udgjorde 14 indberetninger.

31 indberetninger relaterer sig til non-GMP, hvilket indebærer, at virksomheden i væsentligt omfang ikke har levet op til reglerne for god fremstillingspraksis (Good

Manufacturing Practice). Derudover er 5 indberetninger relateret til non GDP, hvor samme tal var 2 i 2013. Non GDP vil sige at reglerne vedrørende 'Good Distribution Practice' i væsentligt omfang ikke er overholdt. Dette kan for eksempel være alvorlige fejl og mangler ved kvalificering af leverandører, eller opbevarings- og distributionsfejl, der fører til at lægemidlets kvalitet er forringet. Ingen af disse indberetninger om non GDP har dog haft konsekvenser for det danske marked.

Oftest kædes indberetninger, der er klassificeret som non-GMP sammen med suspendering eller fratagelse af det såkaldte 'Certificates of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia' (CEP).

I de sidste par år er der set en generel stigning i antallet af indberetninger, der omhandler non-GMP samt suspenderede eller fratrukne CEP'er. Langt de fleste indberetninger har dog ikke omhandlet lægemidler, eller aktive stoffer anvendt til lægemidler, på det danske marked.

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 certificering af, 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. Sundhedsstyrelsen vil tage kontakt til de implicerede virksomheder i tilfælde af, at et CEP bliver suspenderet eller trukket tilbage.

Årsagerne til de resterende indberetninger med fejltypen 'andre' er varierende, eksempelvis indberetninger vedrørende ændringer til eller suspendering af markedsføringstilladelsen samt indberetninger vedrørende fejl på selve lægemidlet.

Boks 1. Fejltyper

- **Forfalskninger:** Omhandler forfalskede lægemidler, eller mistanke om forfalskede lægemidler, i den legale distributionskæde
- **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 en 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 fysiske/tekniske fejl såsom utætte beholdere.
- **Andre indberetninger:** Dækker hyppigst over indberetninger vedrørende 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

Sundhedsstyrelsen modtog i 2014 18 indberetninger om mulige forfalskede lægemidler i den legale forsyningskæde. Dette er et mindre fald i forhold til sidste år jf. tabel 1.

TABEL 1. ANTAL INDBERETNINGER OM FORFALSKEDE LÆGEMIDLER I PERIODEN 2008-2013

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Forfalskede lægemidler	6	8	12	7	23	18

I 2014 var især 2 sager om forfalskninger fremtrædende. I begge tilfælde var danske parallel importører og –distributører involveret. Selvom de i denne rapport kun betegnes som 2 sager, dækker de begge over mange forskellige lægemidler og mange individuelle sager på EU plan.

Den ene sag, omhandlede en større infiltration af den legale forsyningskæde i Italien. Denne var opstået ved at kriminelle bagmænd havde oprettet falske engrosforhandlere og tilhørende falske tilladelser. Via disse falske engrosforhandlere har de kriminelle bagmænd solgt stjalne (og i visse tilfælde manipulerede) lægemidler til godkendte grossister i Italien. Disse godkendte grossister i Italien har så videresolgt de stjalne lægemidler til andre godkendte grossister både i Italien samt i øvrige EU-lande, hvor det så fremgik at lægemidlerne kom fra godkendte kilder, og derfor ikke umiddelbart kunne opdages.

De danske distributører/importører har så i nogle tilfælde efterfølgende indkøbt lægemidler, der var mistænkt for at være, eller er konstateret forfalskede. Disse lægemidler er så videre ompakket og solgt til EU markeder.

Sagen, der stadig efterforskes, ramte kun i mindre grad det danske marked, men blev en større sag i hele EU. Der blev iværksat en større koordineringsindsats mellem involverede lægemiddelfmyndigheder, politi samt andre instanser i EU.

De stjalne lægemidler betragtes som forfalskede uanset om de er manipulerede eller ej jf. definitionen på forfalskede lægemidler i direktivet om forfalskede lægemidler (2011/62/EU).

Samtidig startede en tilsvarende forfalskningssag i Rumænien. Her var der dog tale om apotekere, der optrådte som grossistvirksomheder og handlede lægemidler uden tilladelse til dette. I denne distributionskæde blev der tillige fundet forfalskede og manipulerede pakninger.

Der blev på baggrund af den italienske sag foretaget 2 tilbagekaldelser af lægemidler på det danske marked.

Der var *ingen* af de øvrige forfalskningssager, der havde konsekvenser for det danske marked.

Direktivet om forfalskede lægemidler (direktiv 2011/62/EU) sætter fokus på en række nye tiltag i den legale distributionskæde. Yderligere fremtidige tiltag afventes at blive implementeret, herunder bl.a. kommende regler om sikkerhedsanordninger på lægemidlerne. Det forventes, at disse regler vil give en betydelig højere patientsikkerhed ved bedre forebyggelse af forekomsten af forfalskede lægemidler.

TILBAGEKALDELSER

4.1 ANTAL TILBAGEKALDELSER

Af de 401 indberetninger til Sundhedsstyrelsen i 2013 resulterede 49 i en tilbagekaldelse fra det danske marked, hvilket svarer til 12 %. Antallet af tilbagekaldelser i procent har været faldende i en årrække. Dette kan bl.a. skyldes at flere indberetninger ikke omhandler det danske marked, samt at der er flere indberetninger, der klassificeres som klasse II og III i henhold til nedenstående.

TABEL 2. ANTAL TILBAGEKALDELSER I PERIODEN 2008-2013

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Antal indberetninger	186	262	356	374	446	401
Antal tilbagekaldelser	46	64	103	79	61	49
Tilbagekaldelser i procent	25	24	29	21	14	12

Tilbagekaldelserne blev klassificeret i forhold til graden af alvorlighed ved tildeling af én af tre klasser; klasse I er potentielt livstruende defekter, klasse II er defekter, der kan forårsage sygdom eller fejlbehandling og klasse III er øvrige defekter. Fordelingen af de forskellige klasser fremgår af tabel 3. Her ses at der især har været et fald i klasse I tilbagekaldelser i 2014, hvorimod klasse II og III er steget, når man ser på den procentvise andel.

TABEL 3. TILBAGEKALDELSER FORDELT PÅ INDBERETNINGSKLASSER

	2013	2013 I procent af totalt antal tilbagekaldelse	2014	2014 I procent af totalt antal tilbagekaldelser.
Klasse I	13	21%	6	12%
Klasse II	27	44%	25	51%
Klasse III	21	34%	18	37%
I alt	61		49	

4.2 FORDELING AF TILBAGEKALDELSER PÅ INDBERETNINGSKILDE

Af tabel 4 ses, hvordan tilbagekaldelserne i 2009-2014 fordeler sig på forskellige indberetningskilder.

TABEL 4. FORDELING AF INDBERETNINGER, DER RESULTEREDE I TILBAGEKALDELSER I 2009-2014

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Virksomhed	29	42	54	61	43	33
Udenlandsk myndighed	5	18	6	8	11	10
Sundhedsstyrelsens kontrolsystem	8	3	39	2	1	3
Andre	4	1	4	8	6	3
I alt	46	64	103	79	61	49

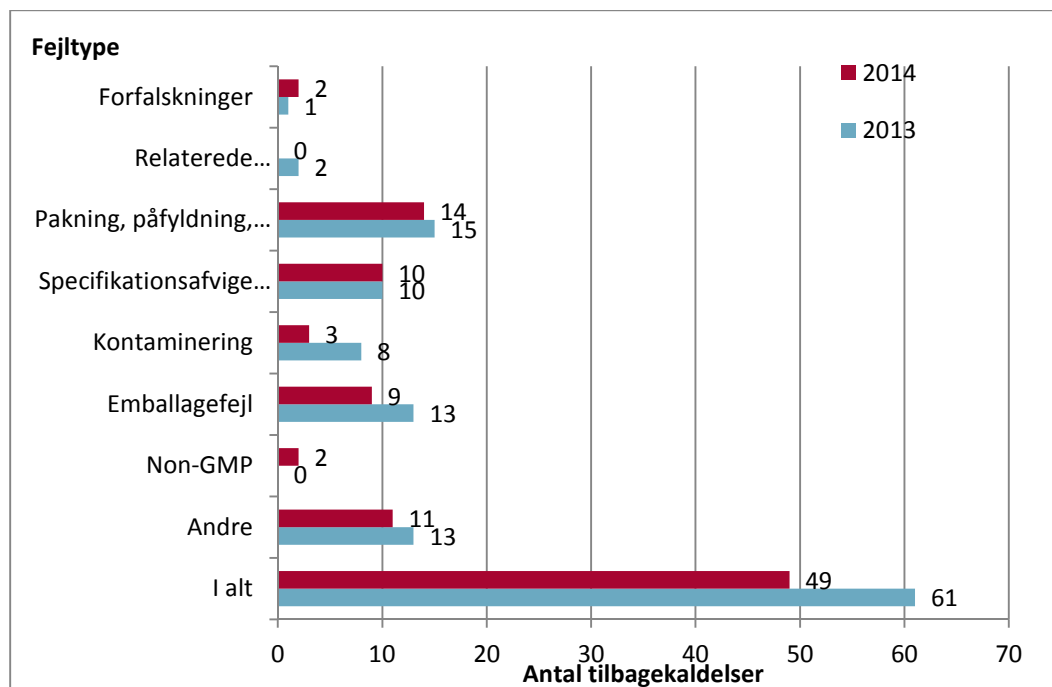
I 2014 var hovedparten af tilbagekaldelserne foranlediget af indberetninger fra virksomheder i tråd med tidligere år. Antallet af tilbagekaldelser baseret på de resterende tre kilder, ligger på omtrent samme niveau som i 2013.

4.3 FORDELING AF TILBAGEKALDELSER PÅ FEJLTYPEN

I figur 4 fremgår årsagerne til tilbagekaldelserne på det danske marked i 2014 sammenholdt med 2013. Der er i 2014 sket et mindre fald i antallet af tilbagekaldelser med fejltypen "kontamineringer", 'emballagefejl' og 'andre'. Tilbagekaldelserne klassificeret med fejltypen 'andre' var bl.a. forårsaget af fejl på selve lægemidlet.

Tilsammen udgjorde fejl på enten pakkemateriale eller emballage lige knap halvdelen af alle tilbagekaldelser i 2014. Tilbagekaldelser på baggrund af disse fejltypen indebærer sjældent, at der er tale om en reel patientrisiko, eller at der er fejl på selve lægemidlet. Tilbagekaldelsen foretages på baggrund af kravene i mærkningsbekendtgørelsen eller på grund af risiko for fejdosering. Det er derfor vigtigt, at virksomhederne fortsat har fokus på at nedbringe disse fejl via grundigt review samt opdateringer af pakkemateriale, indlægssedler og pakningsdesign.

FIGUR 4. FORDELING AF TILBAGEKALDELSER PÅ FEJLTYPEN



4

REKLAMATIONER

Sundhedsstyrelsen modtager hvert år en række reklamationer, der ikke klassificeres som indberetninger vedrørende deciderede produktfejl på lægemidler.

I 2014 modtog Sundhedsstyrelsen 34 reklamationer over i alt 46 lægemidler. De fleste reklamationer indberettes af apotekspersonale samt borgere. Enkelte reklamationer modtages fra virksomheder, der reklamerer over andre virksomheders lægemidler. Reklamationerne omhandlede blandt andre:

- Utilstrækkelig mærkning af parallelimporterede og ometiketterede lægemidler
- Problemer med brugervenlighed af emballage, ofte blisterkort og øjendråber
- Forvekslingsrisiko mellem forskellige lægemidler (oftest fra samme virksomhed)
- Nedsat læsbarhed på små pakninger (for lille skriftstørrelse)
- Brug af forskellige termer for udløbsdato på yder- og inderemballage, så der opstod 1 måneds forskel i udløbsdatoerne.

Ved 20 af de 46 sager blev der ikke konstateret fejl eller mangler. I de resterende 26 sager er der fund, der giver anledning til bemærkninger, heraf er der i 16 af disse blevet indskærpet, at gældende regler om f.eks. mærkning skal efterleves.

Såfremt der konstateres reelle produktfejl på baggrund af en reklamation, behandles den pågældende fejl som en tilbagekaldelses sag.

Virksomhederne opfordres til at integrere brugervenlighed og patientsikkerhed i deres lægemidlers emballage og mærkning, samt at kvalitetskontrollere mærkningen i det færdigpakkeede produkt.