



LÆGEMIDDELSTYRELSEN  
DANISH MEDICINES AGENCY

MARTS 2016

# Årsrapport for overvågning af bivirkninger 2015



© Lægemiddelstyrelsen, 2016

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Lægemiddelstyrelsen.

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
lmst.dk

**Emneord**

Bivirkningsindberetninger, overvågning.

**Sprog**

Dansk

**Version**

1.0

**Versionsdato**

Marts 2016

**Udgivet af**

Lægemiddelstyrelsen 31.03.2016

**ISBN Elektronisk**

978-87-92390-03-5

# Indhold

---

<b>1 Forord – Åbenhed og dialog om bivirkninger</b>	<b>4</b>
<b>2 Bivirkningsindberetninger fra 2013-2015</b>	<b>5</b>
<b>3 Bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler i 2015 fordelt på region</b>	<b>7</b>
<b>4 Afslutning på bivirkningshandlingsplan III</b>	<b>8</b>
<b>5 Fokusområder 2015</b>	<b>9</b>
5.1 HPV-vaccinerne	9
5.2 Ny handlingsplan om biologiske og biosimilære lægemidler	11
5.3 Kampagne: Gør medicin mere sikker – meld bivirkninger	11
5.4 Ny vejledning til lægemiddelvirksomheder	13
5.5 Indberetninger om formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelse af vestimulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler (2. analyse)	13
5.6 Indberetninger om dødsfald som formodet bivirkning til 2. generations antipsykotisk medicin	14
<b>6 Bivirkningssignaler 2015</b>	<b>15</b>
<b>7 Det internationale arbejde</b>	<b>18</b>
7.1 Det internationale samarbejde om overvågning af bivirkninger	18
<b>8 Styrket internationalt fokus i 2016</b>	<b>19</b>

# 1 Forord – Åbenhed og dialog om bivirkninger

---

## **HPV-vaccinen i fokus**

Åbenhed og dialog er nøgleord i Lægemiddelstyrelsens arbejde med bivirkninger. Og i 2015 var dette særligt vigtigt. Siden 2009 havde næsten 2000 piger og yngre kvinder indberettet formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen Gardasil®, og patientforeninger og medierne ønskede vores deltagelse i debatten.

Der er givet flere interview til radio, tv og den skrevne presse. Der er udsendt nyhedsbreve og oprettet særlige informationsspot på vores hjemmeside. Vi har deltaget med oplæg i patientforening og faglige fora. Rådet for Lægemiddelovervågning har arrangeret dialogmøde med alle interessenter – patienter, forskere, behandlere og myndigheder – hvor mange ting blev vendt, og hvor den komplekse problemstilling blev behandlet. Det var første gang, alle interessenter mødtes, og det var meget nyttigt for det fremadrettede arbejde.

Bivirkninger ved vacciner er et af vores fokusområder. Derfor er det også et af de emner, som vi hvert kvartal omtaler i vores nyhedsbrev Nyt Om Bivirkninger. Vi omtaler alle indberettede formodede bivirkninger og giver vores vurdering af en mulig sammenhæng mellem vaccinen og de alvorlige formodede bivirkninger, der bliver indberettet. Vi tror på, at vi gennem åbenhed og saglig information kan bidrage til en høj grad af tillid til vaccinerne.

## **Information om biosimilære lægemidler**

De biologiske lægemidler har været et kvantespring i behandlingen af fx gigtsygdomme. Men i takt med, at disse lægemidler kopieres – biosimilære lægemidler – har der været behov for drøftelser med patientforeninger for sammen med dem at udarbejde informationsmateriale blandt andet om skift fra originalprodukterne til kopiprodukterne. Oplysning og åbenhed om den faglige problemstilling kombineret med åbenhed om indberettede formodede bivirkninger er også i denne sag med til at styrke tilliden til lægemidlerne og arbejdet med lægemiddelovervågningen.

## **Åbenhed og dialog betaler sig**

Bivirkninger – især venøse blodpropper – ved p-piller er en problemstilling som gennem årene har fyldt meget i medier og i de faglige miljøer. Vi har gennem de seneste år argumenteret for en udvikling, hvor brugen af 3. og 4. generations p-piller reduceres mest mulig til fordel for de ældre 2. generations p-piller. I 2015 havde vi opnået et stort fald i anvendelsen af 3. og 4. generations p-piller, og det viser, at dialog og information og et stædigt fokus kan give os resultater, som mange andre lande misunder os.

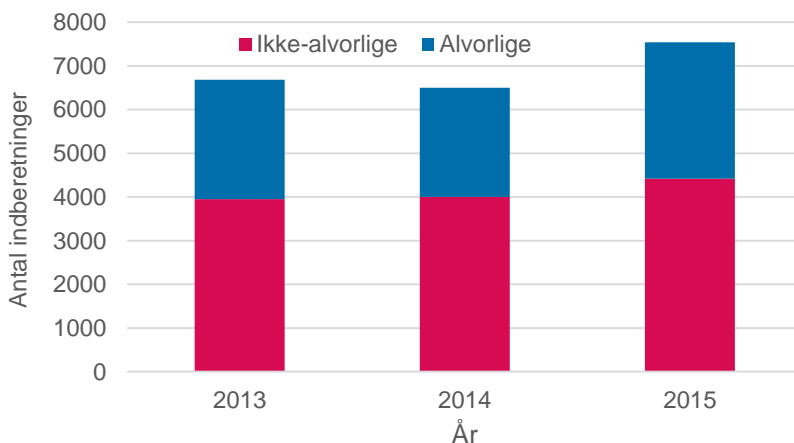
Dialog og åbenhed er fortsat vores nøgleord. Nogle gange er det let, andre gange besværligt – men netop når dialogen er besværlig, er der grund til at gå ind i dialogrummet og insistere på, at samtale fremmer forståelsen, og at dette kan være med til at give Danmark en endnu bedre lægemiddelsikkerhed.

## 2 Bivirkningsindberetninger fra 2013-2015

I 2015 modtog Lægemiddelstyrelsen i alt 7538<sup>1</sup> bivirkningsindberetninger, som er 16 procent flere indberetninger, end vi modtog året før (figur 1).

41 procent af det samlede antal indberetninger blev klassificeret som alvorlige<sup>2</sup>. Forholdet mellem alvorlige og ikke-alvorlige indberetninger lå stort set på samme niveau som de to foregående år.

FIGUR 1  
UDVIKLINGEN I ANTALLET AF BIVIRKNINGSINDBERETNINGER TIL LÆGEMIDDELSTYRELSEN FRA 2013-2015 FORDELT PÅ ALVORLIGHED



### Antal bivirkningsindberetninger i 2015

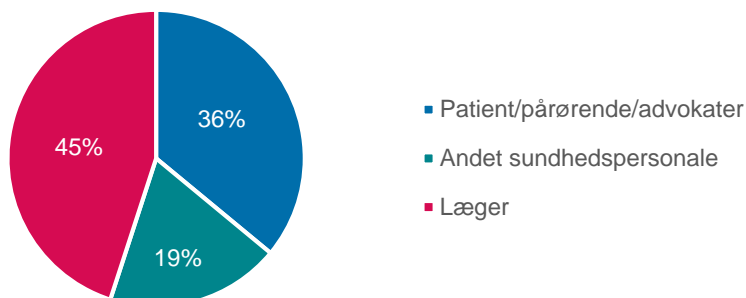
Antal indberetninger (inkl. dubletter):	7.538
Antal indberetninger (ekskl. dubletter):	6.877
Alvorlige indberetninger:	3.120 (41%)
Ikke-alvorlige indberetninger:	4.418 (59%)

<sup>1</sup> De 7538 bivirkningsindberetninger inkluderer også indberetninger, som er indberettet til Lægemiddelstyrelsen flere gange, såkaldte dubletter – det sker fx, hvis både lægen og patienten selv indberetter bivirkningen. 661 af indberetningerne var dubletter.

<sup>2</sup> En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødselsskade.

FIGUR 2

ANDELEN AF BIVIRKNINGSINDBERETNINGER I 2015 FORDELT PÅ INDBERETTER-TYPE



### Fortsat mange indberetninger fra medicinbrugere og pårørende

Ligesom det var tilfældet i 2013 og 2014, udgjorde indberetningerne fra medicinbrugere og pårørende i 2015 mere end en tredjedel af det samlede antal indberetninger. 36 procent af de indberetninger, vi modtog i 2015, blev indberettet af medicinbrugere og pårørende. Til sammenligning udgjorde andelen af indberetninger fra medicinbrugere og pårørende også 36 procent i 2013 og 28 procent i 2014.

Indberetninger fra læger udgør fortsat den største andel af det samlede antal indberetninger, hvilket ikke er overraskende, fordi læger ifølge lægemiddellovgivningen har pligt til at indberette visse typer af bivirkninger.

I 2015 udgjorde indberetningerne fra læger 45 procent af alle indberetningerne, hvilket også svarer til andelen de foregående år. Andre sundhedspersoner har ikke ligesom lægerne pligt til at indberette formodede bivirkninger, men de kan, ligesom medicinbrugere og pårørende, også indberette, hvis de får en formodning om en bivirkning. I 2015 blev 19 procent af det samlede antal indberetninger indberettet af andre sundhedspersoner – herunder farmaceuter, jordemødre og sygeplejersker.

Stigningen i antallet af indberetninger i 2015 var jævnt fordelt på både alvorlige og ikke-alvorlige indberetninger og på type af indberetter.

### Lille stigning i indberetninger fra praktiserende læger

I 2015 var der en lille stigning i antallet indberetninger fra læger sammenlignet med 2014, hvor indberetninger fra læger udgjorde den laveste andel nogensinde. Særligt var der en lille stigning i antallet af indberetninger fra almen praktiserende læger, der i 2015 udgjorde 11 procent af det totale antal indberetninger, hvor de i 2014 kun udgjorde 8 procent af det totale antal indberetninger.

Stigningen i antallet af indberetninger fra praktiserende læger kan skyldes, at Lægemeddelstyrelsen i 2015 lancerede en kampagne rettet mod blandt andet almen praktiserende læger. Kampagnens formål var at øge opmærksomheden på at indberette formodede bivirkninger til Lægemeddelstyrelsen.

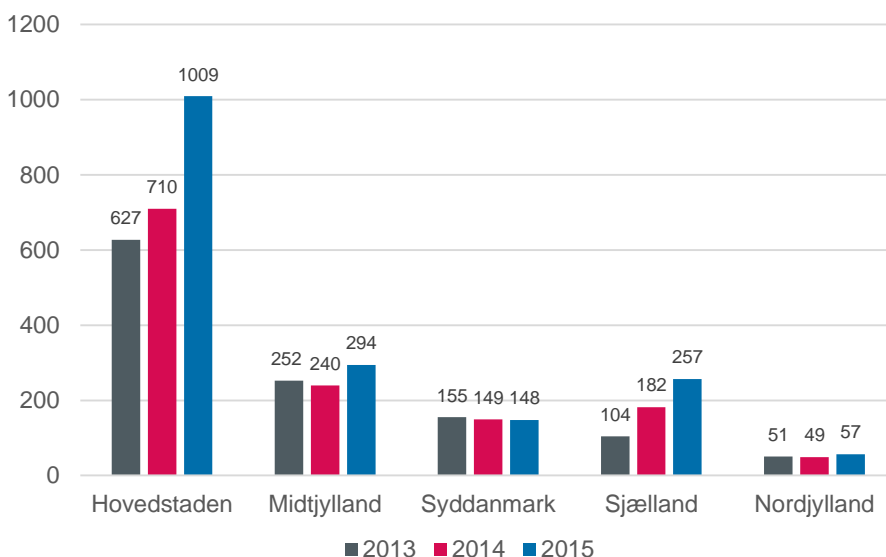
# 3 Bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler i 2015 fordelt på region

I 2015 modtog Lægemiddelstyrelsen i alt 1767 bivirkningsindberetninger fra landets hospitaler<sup>3</sup>. Fordelingen af indberetninger fra de enkelte regioner er vist i figur 3. To af indberetningerne modtog vi fra et hospital på Færøerne – det fremgår ikke af figuren.

## Stigning i indberetninger fra hospitalerne

Samlet set steg antallet af indberetninger fra hospitalerne i 2015 sammenlignet med de to foregående år.

FIGUR 3  
BIVIRKNINGSINDBERETNINGER FRA DANSKE HOSPITALER I 2013, 2014 OG 2015 FORDELT PÅ REGION



To indberetninger er modtaget fra hospitaler i to forskellige regioner og tæller derfor med for begge regioner. I grafen er der ikke korrigeret for befolkningstal i de fem regioner.

## Stor stigning i indberetninger fra regioner med bivirkningsmanagere

Den største andel af indberetningerne fra hospitalerne i 2015 kom fra Region Hovedstaden og Region Sjælland.

<sup>3</sup> Kun indberetninger modtaget direkte fra hospitalerne er medtaget i denne opgørelse.

Indberetningerne fra Region Hovedstaden udgjorde over halvdelen af alle bivirkningsindberetninger fra hospitalerne i 2015. For første gang modtog vi over 1000 indberetninger fra Region Hovedstaden, som er en stigning på 42 procent i forhold til 2014.

Fra Region Sjælland modtog vi over 250 indberetninger, hvilket svarer til en stigning på 41 procent sammenlignet med året før. Også fra Region Midtjylland modtog vi flere indberetninger i 2015 – 22 procent flere end i 2014.

Antallet af indberetninger fra Region Syddanmark og Region Nordjylland var mere eller mindre status quo i 2015 i forhold til de to foregående år.

Tendensen har de seneste år været klar – de regioner, som har en bivirkningsmanagerfunktion, indberetter langt mere, end de regioner, der ikke har etableret denne funktion. Bivirkningsmanagerne, som hjælper lægerne i regionen med at indberette bivirkninger, har fungeret siden 2013 i Region Hovedstaden og siden 2014 i Region Sjælland.

### **Lettere og hurtigere indberetning med en bivirkningsmanager**

En bivirkningsmanager gør det væsentligt lettere og hurtigere for hospitalslæger at indberette formodede bivirkninger. Lægen skal kun oplyse patientens navn og CPR-nummer, det mistænkte lægemiddel, dosis og bivirkning samt hospital og afdeling, og så indberetter bivirkningsmanageren den formodede bivirkning til Lægemiddelstyrelsen.

De indberetninger Lægemiddelstyrelsen modtager fra bivirkningsmanagerne er mere detaljerede og fyldestgørende, hvilket betyder mindre opfølgning end øvrige indberetninger. Bivirkningsmanagerne er eksperter i at udfylde blanketten til indberetning af bivirkninger, så det er de relevante og væsentlige oplysninger, der kommer ind til os.

## **4 Afslutning på bivirkningshandlingsplan III**

---

Vi afsluttede i 2015 bivirkningshandlingsplan III (Handlingsplan for en styrket lægemiddelovervågning 2014-2015), som blev iværksat af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse april 2014. Handlingsplanen havde til formål at styrke lægemiddelovervågningen og dermed forbedre patienters sikkerhed ved brug af lægemidler. Handlingsplanen havde to overordnede målsætninger:

1. Flere og bedre indberetninger.
2. Optimering af det konkrete lægemiddelovervågningsarbejde – nationalt og internationalt.

### **Centrale resultater fra Handlingsplan III**

#### **Kampagne for flere og bedre bivirkningsindberetninger**

Antallet af bivirkningsindberetninger fra læger har været faldende. Fra de senere års kampagner rettet mod sundhedsprofessionelle – herunder især læger – har vi erfaret, at der eksisterer en række barrierer, der gør lægerne mindre tilskyndede til at indberette bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen trods deres forpligtelse. Udfordringen er mest af alt, at der er tale om et behov for en kulturændring.



Vi valgte derfor at rette indsatsen mod styrkelsen af en kultur omkring indberetning af bivirkninger som en naturlig del af behandling af patienter. Derfor modtager læger under speciallægeuddannelsen nu obligatorisk undervisning om bivirkninger, så fremtidens læger har indberetning som en integreret del af deres arbejde. Samtidig har vi i samarbejde med underviserne på medicinuddannelserne styrket undervisning i bivirkninger hos de medicinstuderende.

### **Indsats for at få bedre kvalitet i bivirkningsindberetningerne**

Der var i handlingsplanen et øget fokus på at forbedre kvaliteten i indberetningerne, så de i størst mulig udstrækning kan bidrage til analysen af nye bivirkningsproblemstillinger.

Lægemiddelstyrelsen etablerede i 2014 Kvalitetsforum for Bivirkninger, som bidrager til arbejdet med at sikre en forbedret kvalitet af bivirkningsindberetninger. Kvalitetsforum består af repræsentanter fra Lægeforeningen, lægemiddelindustrien, Danske Regioner, Lægemiddelstyrelsen og regionale bivirkningsmanagere.

En del af arbejdet var at etablere en fokuseret og relevant proces for indhentning af supplerende oplysninger til bivirkningsindberetninger, som mundede ud i en række kriterier, der skal sikre en relevant, risikobaseret opfølgingsproces.

### **Styrket engagement i det europæiske samarbejde**

Lægemiddelstyrelsen prioriterer deltagelse i det europæiske samarbejde om lægemiddelovervågning højt. Fra oktober 2015 indtrådte Lægemiddelstyrelsen som eksperter i farmakoepidemiologi i en videnskabelig komité, Scientific Advisory Working Party (SAWP), under den europæiske komité for lægemidler til mennesker (CHMP) med fokus på at give videnskabelig rådgivning til lægemiddelindustrien. Med dette medlemskab styrkes Lægemiddelstyrelsens samarbejde med det europæiske lægemiddelagentur (EMA) og involvering i det internationale arbejde på lægemiddelområdet.

## 5 Fokusområder 2015

---

### 5.1 HPV-vaccinerne

Lægemiddelstyrelsen havde i 2015 øget fokus på overvågning af sikkerheden ved HPV-vaccinerne, der siden 2009 er blevet tilbudt til piger i det danske børnevaccinationsprogram til forebyggelse af livmoderhalskræft.

#### **Indberetninger om formodede bivirkninger i 2015**

I 2015 modtog vi i alt 822 indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vacciner, heraf blev 475 indberetninger vurderet som alvorlige. Indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinerne har været systematisk gennemgået og beskrevet hvert kvartal i vores nyhedsbrev *Nyt Om Bivirkninger*. Antallet af indberetninger i 2015 var væsentligt højere end det foregående år, hvilket sandsynligvis skyldes den store opmærksomhed på vaccinerne, der har været i offentligheden. Gennemgang af indberetningerne viste, at vi modtog flest indberetninger med bivirkningsstart i 2013, dernæst i 2012 og 2009, hvilket også er de år, hvor der er solgt flest vaccinedoser.

## **Ny grundig gennemgang af vaccinnens sikkerhed**

På baggrund af det stigende antal indberetninger om længerevarende bivirkninger, herunder POTS, foretog Lægemiddelstyrelsen i 2015 en fornyet gennemgang af alle de 363 alvorlige indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen, vi modtog frem til marts 2015. Rapporten viste, at 34-43 procent af indberetningerne beskrev en kombination af symptomer bestående af hovedpine, smerter, træthed samt kredsløbs- og neurologiske symptomer. I visse tilfælde var der givet diagnosen POTS. Kombinationen af symptomer kan ses ved forskellige tilstande og har fx ligheder med tilstanden kronisk træthedssyndrom. Rapporten indeholdt også en sammenligning af data fra andre lande udarbejdet af WHO's samarbejdscenter, Uppsala Monitoring Centre. Sammenligningen viste, at de indberettede formodede bivirkninger i Danmark var sammenlignelige med indberettede bivirkninger fra andre lande. Rapporten konkluderede, at en årsagssammenhæng mellem de indberettede bivirkninger og HPV-vaccinen ikke kan afklares ved hjælp af de indberettede data, men at det var væsentligt at se nærmere på problemstillingen. Rapporten blev i begyndelsen af september 2015 sendt til EMA og medlemmer af den europæiske bivirkningskomité PRAC.

I juli 2015 igangsatte EMA en ekstra vurdering af HPV-vacciner og deres sikkerhedsprofil. Undersøgelsen, som havde særligt fokus på POTS og CRPS, blev igangsat efter dansk anmodning til Europa-Kommissionen. Undersøgelsen var baseret på en gennemgang af de publicerede forskningsartikler, data fra firmaernes kliniske forsøg og indberetninger om formodede bivirkninger fra patienter og læger samt yderligere data leveret af medlemslandene, herunder rapporten fra Danmark. Endvidere involverede EMA en gruppe førende eksperter inden for vacciner, POTS og CRPS og vurderede oplysninger modtaget fra en række patientgrupper. Den afsluttende rapport fra undersøgelsen blev offentliggjort i november 2015. Samlet set konkluderede EMA, at den tilgængelige viden ikke gav belæg for, at CRPS og POTS skyldes HPV-vacciner.

## **Dialog og åbenhed om arbejdet med lægemiddelovervågningen**

Lægemiddelstyrelsen har i flere sammenhænge arbejdet på at sikre dialog og videndeling om sikkerheden ved HPV-vaccinerne.

Rådet for Bivirkningsovervågning afholdt i august 2015 et dialogmøde under overskriften "Større viden om HPV-vaccinen". Rådet for Lægemiddelovervågning er et eksternt råd, der yder generel rådgivning til Lægemiddelstyrelsen om bivirkninger og andre risici ved lægemidler. En række fagpersoner fra forskellige specialer i alle fem regioner deltog i mødet, ligesom der også var deltagere fra Lægeforeningen, Kræftens Bekæmpelse, Lægemiddelstyrelsen, pårørendegruppen, HPV-Update, m.fl.

## **Erfaringsudveksling med andre lande om formodede bivirkninger ved HPV-vaccinen**

Lægemiddelstyrelsen var i 2015 på besøg hos både de japanske og de norske myndigheder for at udveksle erfaringer med indberetninger om formodede bivirkninger ved HPV-vaccination.

## **Regionale HPV-centre**

Lægemiddelstyrelsen bidrog også i 2015 med viden om overvågning af sikkerheden ved HPV-vaccinerne til brug for regionernes arbejde med "én indgang" for patienter med formodede bivirkninger fra HPV-vaccinen.

Sikkerheden ved HPV-vaccinerne vil fortsat blive fulgt nøje, både gennem aktiv deltagelse i det europæiske samarbejde og gennem vurderinger af danske indberetninger i Lægemiddelstyrelsen.

## 5.2 Ny handlingsplan om biologiske og biosimilære lægemidler

I 2015 kom biologiske lægemidler også på dagsordenen.

Biologiske lægemidler er under udvikling – der bliver løbende udviklet nye biologiske lægemidler med nye eller bedre behandlingsmuligheder inden for særlig væksthormoner, kræft-, diabetes- og gigtområdet. Samtidig er forventningen, at der bliver udviklet flere biosimilære lægemidler, når patenter på de biologiske lægemidler udløber i årene fremover.

Sikkerheden ved brug af disse lægemidler var derfor et særligt fokusområde i lægemiddelovervågningen i 2015 og fortsætter til slutningen af 2016.

### Information til sundhedspersoner og patienter

I efteråret 2015 inviterede vi til et dialogmøde, hvor udvalgte patientforeninger deltog. Formålet var blandt andet at få en dialog om erfaringer med brugen af biologiske og biosimilære lægemidler og afdække behovet for information.

For at imødekomme behovet for information udarbejdede Lægemiddelstyrelsen i efteråret 2015 en liste med ofte stillede spørgsmål i forbindelse med behandling med biosimilære lægemidler: *Ofte stillede spørgsmål om biologiske og biosimilære lægemidler*. Vi udarbejdede efterfølgende et informationsmateriale til sundhedsprofessionelle og fortsatte dialogen med patientforeningerne i forbindelse med udarbejdelse af informationsmateriale til patienter.

Informationsmaterialet bliver lanceret i foråret 2016.

Læs mere om handlingsplanen på vores hjemmeside: *Handlingsplan om biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler og vacciner 2015-2016*.

## 5.3 Kampagne: Gør medicin mere sikker – meld bivirkninger

De seneste år har antallet af bivirkningsindberetninger fra de praktiserende læger været faldende, og det er til trods for, at de praktiserende læger udskriver relativt meget medicin til mange forskellige indikationer. Derfor lancerede vi i oktober 2015 en kampagne, der havde til formål at skærpe lægers opmærksomhed på at indberette bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, og samtidig skulle indsatsen bidrage med at synliggøre over for lægerne, at det nytter at indberette.

Fokus var primært at fortælle den gode historie om arbejdet med lægemiddelovervågning og derigennem vise nytten af at indberette. Det overordnede budskab var, at det at indberette er at tage ansvar for patientsikkerheden.

### Fokus på at præge fremtidige læger

Fra de senere års kampagner rettet mod sundhedspersonale – herunder især læger – har vi erfaret, at der eksisterer en række barrierer, der gør, at lægerne ikke altid får indberettet formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen trods deres forpligtelse. Det handler blandt andet om barrierer som manglende tid, manglende kendskab til reglerne og et behov for at kende nytten af at indberette. Men der har også eksisteret en række myter blandt lægerne om, at det er besværligt og alt for tidskrævende af indberette bivirkninger. Indsatsens udfordring handlede derfor mest af alt om et behov for at skabe en kulturændring.

I stedet for at forsøge at ændre indberetningskulturen blandt almen praktiserende læger, valgte vi at fokusere indsatsen på fremtidens læger – de medicinstuderende – for at påvirke

tidligt i lægeforløbet for at skabe en god indberetningskultur ved at "opdrage" de medicinstuderende til, at indberetning af bivirkninger er en naturlig del af behandling af patienter, så fremtidens læger har indberetning som en integreret del af deres arbejde.

For at få størst effekt af indsatsen valgte vi at inddele den i tre spor:

### **1. Almen praktiserende læger**

Indsatsen til de almen praktiserende læger kom til at fylde en mindre del af den samlede indsats. Vi udarbejdede en pjece og et hul-kort med information om at indberette bivirkninger til lægernes konsultationsværelse. Derudover skrev vi artikler, som blev båret ud i medier, som målgrupperne allerede benytter sig af.

Antallet af indberetninger fra de almen praktiserende læger i 2015 viste en lille stigning i forhold til de to foregående år, som sandsynligvis kan tilskrives kampagnen.

### **2. Læger under hoveduddannelsen**

Vi indgik et samarbejde med Sundhedsstyrelsens enhed for Uddannelse og Autorisation, som arrangerer obligatoriske kurser for læger under hoveduddannelsen – SOL-kurser (Sundhedsvæsenets Organisation og Ledelse). Lægemiddelstyrelsen har nu siden juni 2015 undervist fast om lægemiddelsikkerhed på kurserne. Kurserne kører to gange om måneden og bliver afholdt som et parløb mellem en medarbejder fra Lægemiddelstyrelsens Enhed for Lægemiddelovervågning og en regional bivirkningsmanager/klinisk farmakolog.

Lægemiddelstyrelsens oplæg om Lægemiddelsikkerhed bliver godt modtaget af deltagere og bliver evalueret meget positivt og flot efter hver kursusgang.

### **3. Medicinstuderende**

De medicinstuderende kom til at fylde en større del af indsatsen, da formålet var at gøde jorden til et godt samarbejde med fremtidens læger.

Til at styrke undervisningen i indberetning af bivirkninger udviklede vi et undervisningsmateriale til brug for underviserne i farmakologi på alle fire universiteter. Undervisningsmaterialet indeholder både reglerne for indberetning af bivirkninger, cases og øvelser.

Da materialet var udarbejdet, blev det testet ved undervisning på KU, hvor Lægemiddelstyrelsen var til stede. Materialet er efterfølgende distribueret direkte til kontaktpersoner på alle fire universiteter.

Universiteterne blev alle kontaktet forud for udarbejdelsen for at indsamle viden om behovet. Alle fire universiteter gav udtryk for, at et undervisningsmateriale i Power-Point fra Lægemiddelstyrelsen ville kunne styrke deres undervisning.

Derudover fik vi annoncer i forskellige fagblade, som de medicinstuderende læser, og på de sociale medier. Vi producerede en lille film, der fortæller om reglerne og generelt om at indberette bivirkninger. Filmen blev blandt andet brugt som led i en konkurrence, hvor de studerende kunne vinde et gavekort til en lokal medicinsk boghandel. Formålet med konkurrencen var at motivere de medicinstuderende til at lære reglerne om indberetning at kende.

Der var stor interesse for konkurrencen, og der var også god trafik på de sider, hvor vi havde annoncer.

## 5.4 Ny vejledning til lægemiddelvirksomheder

I juni 2015 offentliggjorde Lægemiddelstyrelsen en ny *vejledning* til lægemiddelvirksomheder til brug for elektronisk udveksling af bivirkningsindberetninger mellem virksomheder og myndighed.

Vejledningen indeholder en række anbefalinger og eksempler på god skik samt tekniske og lovmæssige krav.

Formålet med vejledningen er at sikre det gode samarbejde mellem industrien og Lægemiddelstyrelsen og derigennem en fortsat høj kvalitet og ensretning i de elektroniske bivirkningsindberetninger fra lægemiddelvirksomhederne.

For at få implementeret vejledningen bedst muligt, præsenterede vi i efteråret vejledningen på to velbesøgte gå-hjem-møder for industrien med efterfølgende dialog.

Både vejledningen og gå-hjem-møderne blev godt modtaget og bidrog til et konstruktivt samarbejde.

## 5.5 Indberetninger om formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelse af vestimulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler (2. analyse)

Lægemiddelstyrelsen udarbejdede i samarbejde med Styrelsen for Patientsikkerhed den 2. tværgående analyse af indberetninger om formodede bivirkninger og utilsigtede hændelser relateret til lægemidler til igangsættelse af fødsler: dinoproston, misoprostol og oxytocin. I analysen blev der kigget på indberetninger og utilsigtede hændelser fra 2014. Den 2. tværgående analyse var en opfølgning på en tidligere tværgående analyse af indberettede formodede bivirkninger og rapporterede utilsigtede hændelser fra 2013.

### Resultatet af 2. tværgående analyse

Lægemiddelstyrelsen modtog i 2014 indberetninger om formodede bivirkninger efter i alt 28 fødselsforløb, som var det samme niveau som året før, hvor vi modtog indberetninger efter 30 fødselsforløb.

Tres procent af indberetningerne var indsendt af jordemødre i 2014, som var tre gange så mange som i 2013. Det skyldes formentlig, at jordemødre i april 2014 blev underlagt samme pligt til at indberette formodede bivirkninger som læger.

### Primært kendte bivirkninger blev indberettet

Størstedelen af de bivirkningsindberetninger, Lægemiddelstyrelsen modtog i 2014, omhandlede kendte bivirkninger til lægemidlerne, som fx hyperstimulation, hypertonisk uterus/vestorm og hurtig fødsel. En fjerdedel af indberetningerne beskrev komplikationer hos moderen eller barnet.

### Flere utilsigtede hændelser blev rapporteret

Der blev rapporteret 60 utilsigtede hændelser i 2014, som var næsten dobbelt så mange som året før, hvor 37 utilsigtede hændelser blev rapporteret. Denne stigning er ikke nødvendigvis udtryk for, at der sker flere fejl, men kan også være udtryk for en øget patientsikkerhedskultur og et øget fokus på området.

De fleste utilsigtede hændelser, der blev rapporteret i 2014, omhandlede igangsættelse af fødsel hos kvinder, der tidligere havde født ved kejsersnit, igangsættelse af tvillingefødsel

med lægemidler med misoprostol i stedet for dinoproston samt hændelser i forbindelse med dosering/administration af oxytocin. Langt de fleste hændelser medførte ikke komplikationer hos mor eller barn. En enkelt af de rapporterede hændelser havde alvorlige konsekvenser, hvor kvinden efter igangsættelsen fik hyppige veer, fosteret blev påvirket, og der blev udført kejsersnit.

### Overordnet konklusion af analysen

På baggrund af disse data vurderer Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed fortsat, at fordelene ved brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler opvejer de mulige risici.

Lægemiddelstyrelsen og Styrelsen for Patientsikkerhed vil fortsat have fokus på problematikker omkring lægemidler til igangsættelse af fødsler, og vi vil informere om det i Lægemiddelstyrelsens elektroniske nyhedsbrev Nyt Om Bivirkninger og på Styrelsen for Patientsikkerheds hjemmeside.

Læs hele analysen: [Anvendelse af vestimulerende lægemidler til igangsættelse af fødsler](#).

## 5.6 Indberetninger om dødsfald som formodet bivirkning til 2. generations antipsykotisk medicin

I foråret 2015 udgav Lægemiddelstyrelsen den første artikel i rækken af i alt fem artikler i vores nyhedsbrev Nyt Om Bivirkninger, hvor vi satte fokus på antipsykotisk medicin. Vi gennemgik alle dødsfald, der er indberettet som formodet bivirkning til brug af 2. generations antipsykotika.

### Oversigt over udgivelsesdato for de fem artikler i Nyt Om Bivirkninger

Nyt Om Bivirkninger	Artikeltitel
<a href="#">Marts 2015</a>	Quetiapin og indberetninger om dødsfald
<a href="#">April 2015</a>	Clozapin og indberetninger om dødsfald
<a href="#">Maj 2015</a>	Olanzapin og indberetninger om dødsfald
<a href="#">Juni 2015</a>	Aripiprazol, amisulprid, risperidon og indberetninger om dødsfald
<a href="#">August 2015</a>	Sertindol, ziprazidon, asenapin og paliperidon og indberetninger om dødsfald

### Overordnede analysekonklusioner

En stor del af indberetningerne omhandlede patienter under 40 år, som døde pludseligt, mens de var i behandling med 2. generations antipsykotika. Mere end 30 procent af de patienter, som døde i forbindelse med behandlingen, var i samtidig behandling med ét eller flere andre antipsykotiske lægemidler. Nogle af patienterne fik yderligere behandling med benzodiazepiner. Antipsykotisk polyfarmaci er i uoverensstemmelse med den gældende vejledning for behandling med antipsykotika (Sundhedsstyrelsens gældende vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer over 18 år med psykotiske lidelser [nr.9276 af 6. maj 2014](#)).

Polyfarmaci med flere forskellige antipsykotika er en kendt problemstilling, som også blev af-dækket i Sundhedsstyrelsens rapport *Medicinsk behandling af voksne diagnosticeret med skizofreni, Sundhedsstyrelsen, 8. oktober 2014*. Rapporten blev udarbejdet på baggrund af en større undersøgelse, der viste, at mange patienter behandles med mere end et antipsykotisk lægemiddel. Den videnskabelige evidens for antipsykotisk polyfarmaci er begrænset, og for de fleste kombinationer opnås ikke bedre effekt ved polyfarmaci i forhold til monoterapi. Den antipsykotiske polyfarmaci kan være associeret med en øget risiko for bivirkninger.

Efter den femte og sidste artikel blev offentliggjort i Nyt Om Bivirkninger august 2015, blev den samlede artikelserie sendt til Styrelsen for Patientsikkerhed (tidl. Sundhedsstyrelsen), som er ansvarlig for tilsyn.

## 6 Bivirkningssignaler 2015

---

Lægemiddelstyrelsen overvåger hver uge bivirkningsindberetningerne for at opdage nye bivirkningssignaler og andre problemstillinger vedrørende bivirkninger og uhensigtsmæssig brug.

Et bivirkningssignal er en ny mulig årsagssammenhæng mellem en bivirkning og en bestemt type medicin eller et nyt aspekt af en allerede kendt sammenhæng. Bivirkningssignaler kan komme fra både bivirkningsindberetninger og mange andre kilder som fx overvågningsprogrammer, den videnskabelige litteratur, forskellige typer studier, lægemiddelmyndigheder i andre lande, medierne eller henvendelser fra borgere og sundhedsprofessionelle.

Signaler om nye (ikke allerede kendte) typer af bivirkninger bliver sendt videre i EU-netværket til den europæiske bivirkningskomité (PRAC) eller det land i EU, der overordnet er ansvarlig for godkendelse og overvågning af den pågældende medicin. Tabel 1 beskriver de danske bivirkningssignaler, som Lægemiddelstyrelsen arbejdede med og sendte videre i EU-netværket i 2015.

TABEL 1  
**LISTE OVER DANSKE BIVIRKNINGSSIGNALER, SOM LÆGEMIDDELSTYRELSEN HAR SENDT VIDERE I EU-NETVÆRKET I 2015.**

Medicin	Signal	Kilde	Status og formidling
Clozapin	Myocarditis (hjertermuskbetændelse)	Litteratur	Signal afsluttet. Sendt til PRAC i juli 2015. Artikel i Nyt Om Bivirkninger i august 2015.
HPV-vaccine*	Længerevarende bivirkninger, fx POTS, hovedpine, træthed og neurologiske symptomer.	Bivirkningsindberetninger	Ny signalevaluering afsluttet og rapport sendt til EMA. Referral rejst i PRAC i juli 2015.
Kinin	Øget risiko for dødsfald hos patienter med hjertesvigt.	Dansk studie	Signal afsluttet. Sendt til PRAC i oktober 2015.
Methylphenidat "Sandoz"	Substitutionsproblemer og manglende effekt	Bivirkningsindberetninger	Signal afsluttet. Signal sendt til EU-signal-ansvarlig, men blev ikke bekræftet (signal lukket). Artikel i Nyt Om Bivirkninger maj 2015.
Olanzapin	Myocarditis (hjertermuskbetændelse)	Bivirkningsindberetninger	Signal under evaluering. Videnskabelig artikel udarbejdet, men ikke publiceret endnu.

\* Se afsnit om bivirkninger ved HPV-vaccination

Herudover har vi i Lægemiddelstyrelsen også fokus på korrekt anvendelse af medicin i klinisk praksis og bruger blandt andet bivirkningsindberetninger til at identificere uhensigtsmæssig brug af medicin, som kan være skadelig for patienterne. Det kan være, om en bestemt type medicin bliver ordineret til de rigtige patienter, og om kendte forholdsregler om brug af medicinen ikke bliver overholdt, så det giver gener og bivirkninger for patienterne. Bivirkningsindberetninger er ofte velegnede til at identificere denne type problemstillinger, og med de gode danske sundhedsregistre har vi gode muligheder for at evaluere dem og vurdere problemets omfang. Tabel 2 beskriver de øvrige problemstillinger vedrørende bivirkninger og uhensigtsmæssig lægemiddelbrug, som Lægemiddelstyrelsen havde særligt fokus på i 2015.



TABEL 2

**LISTE OVER ØVRIGE PROBLEMSTILLINGER VEDRØRENDE BIVIRKNINGER OG UHENSIGTSMÆSSIG LÆGEMIDDELBRUG, SOM LÆGEMIDDELSTYRELSEN HAR HAFT FOKUS PÅ I 2015.**

Medicin	Sikkerhedsproblemstilling	Kilde	Status og formidling
2. generations antipsykotisk medicin	Fokus på antipsykotisk medicin og gennemgang af alle indberetninger om dødsfald.	Bivirkningsindberetninger	Fem artikler i Nyt Om Bivirkninger marts, april, maj, juni, august 2015.
Acetylsalicylsyre og uhensigtsmæssig brug	Mange indberetninger om alvorlige blødninger.	Bivirkningsindberetninger og henvendelser	Projekt til at analysere problemstillinger opstartet i samarbejde med Aalborg Universitet.
ADHD-medicin	Indberetninger om dødsfald og hjerte-kar-bivirkninger.	Bivirkningsindberetninger	Gennemgang af alle indberetninger om hjerte-kar-bivirkninger. Artikel i Nyt Om Bivirkninger januar 2016.
Desmopressin	Hyponatriæmi hos desmopressin-brugere over 65 år.	Bivirkningsindberetninger	Forbrugsanalyse udført og beskrevet i artikel i Nyt Om Bivirkninger august 2015.
Miconazol og warfarin	Blødninger pga. interaktion mellem warfarin og miconazol.	Bivirkningsindberetninger og indberetninger om utilsigtede hændelser	Artikler på netstedet og i Nyt Om Bivirkninger oktober 2015. Artikel i Nyt Om Bivirkninger februar 2016.
Nye orale antikoagulantia	Risiko for massiv blødning ved behandling med de nye orale antikoagulantia hos ældre med nedsat nyrefunktion.	Bivirkningsindberetninger og indberetninger om utilsigtede hændelser	Artikel i Nyt Om Bivirkninger februar 2015. OBS-meddelelse fra Styrelsen for Patientikkerhed august 2015.
Receptpligtig hostestillende medicin	Samtidig brug af receptpligtig astmamedicin til asta- og KOL-patienter, selvom samtidig behandling frarådes.	Henvendelse	Forbrugsanalyse udført og beskrevet i artikel i Nyt Om Bivirkninger september 2015.
Warfarin 'Orion'	Indberetninger om ændringer i INR efter substitution.	Bivirkningsindberetninger	Produktet har ændret substitutionsgruppe, så det ikke længere kan substitueres med Marevan. Artikel på netstedet og i Nyt Om Bivirkninger i april 2015.

# 7 Det internationale arbejde

---

## 7.1 Det internationale samarbejde om overvågning af bivirkninger

EU's bivirkningskomité (PRAC) holder møde hver måned i Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i London. Alle EU-medlemslande har et medlem og en suppleant i komitéen. Seks eksperter inden for henholdsvis farmakoepidemiologi, vacciner og kommunikation og repræsentanter for sundhedsprofessionelle og patienter er også medlemmer af komitéen. Komitéen vurderer sikkerheden ved alle markedsførte lægemidler på baggrund af alle tilgængelige data, fx bivirkningsindberetninger og resultater af farmakoepidemiologiske undersøgelser.

Lægemiddelstyrelsen er aktivt involveret i dette internationale arbejde, og vi står i spidsen for sikkerhedsgennemgang af en række lægemidler i det internationale samarbejde.

Vi informerer løbende om resultaterne af PRAC's vurderinger i vores nyhedsbrev *Nyt Om Bivirkninger*, men også ved behov via direkte kommunikation til læger og relevante organisationer.

### I 2015 blev blandt andet følgende sager behandlet i komitéen:

- Ambroxol og bromhexine til behandling af slim i luftvejene og risiko for allergiske reaktioner
- Kodein til behandling af hoste og risiko for vejrtrækningsproblemer hos børn
- Bisphosphonater til behandling af komplikationer i knoglevævet ved kræftsygdomme og risiko for osteonekrose i kæben
- Ibuprofen til behandling af smerter i bevægeapparatet og risiko for hjerte-kredsløbsbivirkninger
- Natalizumab til behandling af dissemineret sclerose og risiko for progressiv multifokal leukoencephalopathy
- Corticosteroider til behandling af kronisk obstruktiv lungelidelse og risiko for pneumoni
- Diabetesmedicin af typen SGLT2-inhibitorer og risiko for diabetisk ketoacidose
- HPV-vacciner til forebyggelse af livmoderhalskræft og risiko for postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS) og kompleks regionalt smerte syndrom (CRPS)

Komitéens dagsordener og referater fra møderne bliver offentliggjort på EMA's hjemmeside.

Referater fra møderne bliver også offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [EU's bivirkningskomité PRAC](#).

## Lægemiddelstyrelsen indtrådte i ny europæisk komité

I oktober 2015 blev Lægemiddelstyrelsen aktivt medlem af den videnskabelige komité Scientific Advisory Working Party (SAWP) under den europæiske komité for lægemidler til mennesker (CHMP). Hovedformålet med arbejdet i SAWP er at give videnskabelig rådgivning til lægemiddelvirksomheder for at sikre, at nye lægemidler bliver tilgængelige for patienter.

Hensigten er, at rådgivningen skal optimere forskningen i og udviklingen af nye lægemidler, så godkendelsesproceduren for ansøgninger om nye lægemidler lettes, og lægemidlerne dermed hurtigere kan blive markedsført. Dette gælder især for lægemidler til sjældne sygdomme.

I første omgang er det som led i et et-årigt pilotprojekt særligt med fokus på rådgivning og bistand til udarbejdelse af forsøgsprotokoller til de såkaldte PASS-studier (Post-authorisation Safety Studier), som er undersøgelser af markedsførte lægemidler med henblik på at analysere en eventuel sikkerhedsrisiko eller for at verificere sikkerhedsprofilen af lægemidler.

Det er den europæiske bivirkningskomité (PRAC), der formelt set godkender den videnskabelige rådgivning, så projektet fordrer et styrket samarbejde mellem SAWP og PRAC.

SAWP er en tværfaglig gruppe, der består af en formand og 28 medlemmer, hvoraf tre er medlemmer af udvalget for lægemidler til sjældne sygdomme, én er medlem af den pædiatriske komité (PDCO), og én er medlem af komitéen for avancerede terapier (CAT).

SAWP er desuden sammensat af medlemmer, som dækker følgende ekspertområder:

- Prækliniske studier
- Farmakokinetik
- Metodologi og statistik
- Terapeutiske områder, hvor rådgivning ofte er efterspurgt eller defineret i den europæiske lægemiddellovgivning som fx kardiologi, onkologi, diabetes, neurodegenerative sygdomme og infektionssygdomme.

SAWP mødes 11 gange årligt i EMA til møder af tre til fire dages varighed, og Lægemiddelstyrelsen er repræsenteret med to medlemmer.

## 8 Styrket internationalt fokus i 2016

---

Siden etableringen af Det Europæiske Lægemiddelagentur har der været europæisk og internationalt fokus på lægemiddellovervågningen. Lægemiddelstyrelsen er en aktiv medspiller i dette arbejde – med deltagelse i flere arbejdsgrupper og varetagelse af mange rapportørskaber. Denne internationale linje fortsætter i 2016.

Den elektroniske overvågning af formodede bivirkninger – signalgenerering og signalanalyser – vil blive styrket i 2016. Med mere end 7500 bivirkningsindberetninger i 2015 er dette en naturlig udvikling – og også i overensstemmelse med den europæiske lovgivning. Denne måde at arbejde på er med til at sikre, at vi kan prioritere vores ressourcer og arbejde mere risikobaseret, så vi fastholder et højt sundhedsmæssigt fokus i de efterfølgende analyser.

Der skal i 2016 gennemføres en ny handlingsplan for lægemiddellovervågning i Danmark. Planen vil have fokus på kvalitet, øget anvendelse af IT og også et fokus på, at det skal blive fortsat lettere at indberette både for sundhedsprofessionelle og patienter og pårørende. Der er

udviklet IT-redskaber, som kan lette og effektivisere lægernes arbejde med at indberette formodede bivirkninger – med automatiseret udfyldelse af mange af de grundoplysninger en indberetning skal indeholde.

I 2016 vil vi modernisere og udbygge de oversigter over bivirkningsindberetninger, som man som patient og pårørende selv kan trække på vores hjemmeside. De vil blive mere interaktive, så søgningen kan tilpasses efter behov. Vi håber de vil blive modtaget godt og glæder os til fortsat at styrke arbejdet med lægemiddelovervågning sammen med læger og andre sundhedspersoner, patienter og industrien.