

# ÅRSRAPPORT

## Lægemiddelstyrelsens årsrapport for overvågning af bivirkninger 2009



## Indhold

### **3 2009 – et travlt år for arbejdet med bivirkninger**

### **5 Et indblik Lægemiddelstyrelsens bivirkningsarbejde 2009**

6 Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2005 til 2009  
fordelt på indberettertype

7 Top 10 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer og forbrugstal

11 Top 10 over hyppigst indberettede vacciner med bivirkninger

13 Bivirkningsindberetninger fra hospitalerne i 2009 fordelt på region

### **14 Fokusområder 2009**

14 Et faldende antal bivirkningsindberetninger ved Gardasil® i 2009

16 Stor stigning i antallet af bivirkningsindberetninger ved Eltroxin® i 2009

19 Bivirkningsindberetninger ved Pandemrix® i 2009

### **21 Det internationale samarbejde om overvågning af bivirkninger 2009**

### **23 Bivirkningsarbejdet 2010**

### **24 Bilag**

24 Bivirkningssystemet i Lægemiddelstyrelsen



## 2009 – et travlt år for arbejdet med bivirkninger

V/ Formand for Bivirkningsrådet Ib Valsborg

Året 2009 blev på alle måder et travlt år for bivirkningsarbejdet i Danmark. Sundhedsministeren satte en handlingsplan i værk for at forbedre systemet for indberetninger af bivirkninger, og en række konkrete sager betød en markant stigning i indberetningerne af bivirkninger i forhold til tidligere år – ja faktisk en stigning på 63 % i forhold til 2008.

Det er vigtigt for lægemiddelsikkerheden, at bivirkninger bliver indberettet. Medicin er på godkendelsestidspunktet i reglen kun testet på få tusinde patienter, så det er afgørende vigtigt, at bivirkningerne bliver fulgt tæt, så der kan gribes ind, hvis balancen mellem fordele og risici ændres i negativ retning.

Indberetningen af bivirkninger skal være smidig og let, men samtidig skal den indeholde så mange og så præcise oplysninger, at bivirkningen kan blive registreret og behandlet fagligt korrekt. Det er en balance, som skal rammes, og som jeg synes, Lægemiddelstyrelsen er kommet tættere på i løbet af 2009.

De elektroniske indberetningsskemaer er effektiviseret, og der er stillet web-services gratis til rådighed for de IT-firmaer, som udvikler IT til de almenpraktiserende læger og til hospitalerne.

Reglerne for indberetning af bivirkninger blev i 2009 strammet op, så læger, tandlæger og dyrlæger nu skal indberette alvorlige bivirkninger indenfor 15 dage. Opfølgende spørgsmål til lægerne bliver nu foretaget af Lægemiddelstyrelsen og ikke af lægemiddelvirksomhederne – et stort ønske fra de praktiserende læger, som nu er opfyldt.

Et af de områder, hvor Bivirkningsrådet forventer sig særlig meget i 2010 og fremover, er i forhold til indberetning af bivirkninger fra hospitalerne. Sammen med Lægemiddelstyrelsen har Bivirkningsrådet i 2009 sat gang i en informationsindsats, som skal rette sig mod hospitalslægerne. En undersøgelse viser nemlig, at hospitalslægerne ikke har særlig stor fokus på indberetning af bivirkninger og i nogle tilfælde mangler information om bivirkningssystemet. Samtidig vil der i regi af Den Danske Kvalitets Model i hospitalernes kvalitetsstyringssystemer blive indarbejdet rutiner, som vil sikre, at arbejdet med bivirkninger på hospitalerne kommer i faste rammer. Både informationsindsatsen og kvalitetsarbejdet er påbegyndt i 2009 og fortsætter i 2010.

Antallet af bivirkningsindberetninger fra patienterne er fortsat stigende. Det er meget tilfredsstillende, at patienterne i stadig større omfang indberetter. Det er til stor hjælp i arbejdet med lægemiddelsikkerheden.

Bivirkningsrådet har i 2009 drøftet informationsaktiviteter omkring det daglige arbejde med bivirkninger. Det har blandt andet udmøntet sig i udgivelsen af det elektroniske nyhedsbrev 'Nyt Om Bivirkninger', som Lægemiddelstyrelsen sender ud en gang om måneden, og som indeholder aktuelt stof om bivirkningsarbejdet i Danmark og ikke mindst i EU. Nyhedsbrevet har nu knap 1000 abonnenter, og antallet stiger fortsat.



Der har været to helt store sager i år – bivirkningsindberetninger vedrørende Pandemrix®-vaccinen mod influenza A og bivirkningsindberetninger, som følge af ændret sammensætning af medicinen Eltroxin® (medicin mod for lavt stofskifte).

Hurtig behandling og vurdering af bivirkningerne i forbindelse med influenzavaccinationerne har været en stor udfordring, men det er Bivirkningsrådets opfattelse, at Lægemedelstyrelsen har løst opgaven godt gennem hurtig indtastning, ugentlige nyhedsbreve, samarbejde med andre myndigheder og ikke mindst gennem optræden i medierne, der sagligt og med fokus både på danske forhold og internationale resultater har givet det rette perspektiv.

Lægernes flotte aktivitet omkring indberetningen af bivirkninger i forbindelse med influenzavaccinationen er en bedrift, som fortjener ros. Lægerne stod, sammen med andre sundhedspersoner, for 82 % af samtlige bivirkningsindberetninger ved vaccinen, og gjorde det derved muligt for Lægemedelstyrelsen at vurdere, om de bivirkninger, patienterne har oplevet, stemmer overens med forventningerne i forhold til bivirkningernes art og hyppighed. Det engagement skal vi holde fast i og bygge videre på.

En ændring i sammensætningen af hjælpestofferne i Eltroxin® gav i 2009 anledning til mange bivirkningsindberetninger. Bivirkningsrådet drøftede sammen med Lægemedelstyrelsen problemstillingen, og det gav blandt andet anledning til, at Lægemedelstyrelsen informerede om sagen i forskellige fora, deltog i møder, gav råd til både patienter og læger, og gik desuden ud på en af de nyere sociale platforme og skrev indlæg på særlige facebookgrupper. Det viste sig at være en god måde at være i dialog omkring et alvorligt problem, som mange har haft.

Også Gardasil®-vaccinen blev et område, hvor Lægemedelstyrelsen havde skærpet fokus. Gardasil®-vaccinationen blev nemlig i starten af 2009 en del af børnevaccinationsprogrammet, og derfor besluttede Bivirkningsrådet i samarbejde med Lægemedelstyrelsen forsat at følge de bivirkningsindberetninger, der kom ind ved Gardasil®. Det blev til tre større statusrapporter, der blev offentliggjort på Lægemedelstyrelsens hjemmeside.

I 2009 blev der lagt mange spor ud, som skal bringe arbejdet med bivirkninger yderligere fremad. Lægemedelstyrelsens øgede digitalisering af arbejdet med bivirkninger vil gøre tingene lettere og give mulighed for en endnu bedre overvågning, analyse og kommunikation samt støtte op om målsætningerne i handlingsplanen. I Bivirkningsrådet glæder vi os meget til at se resultatet af informationsindsatsen overfor hospitalslægerne.

Handlingsplanen har sat rigtig mange ting i gang, som først rigtigt vil udfolde sig i det kommende år. Det er vigtigt, at vi ved udgangen af 2010 gør status og vurderer udviklingen. Rådet ser frem til et spændende år til gavn for patienterne.



## Et indblik Lægemiddelstyrelsens bivirkningsarbejde 2009

I de følgende afsnit vil vi gennemgå nogle oversigter over bivirkningsindberetninger, der skal give et indblik i noget af det arbejde, vi i Lægemiddelstyrelsen har udført på bivirkningsområdet i 2009.

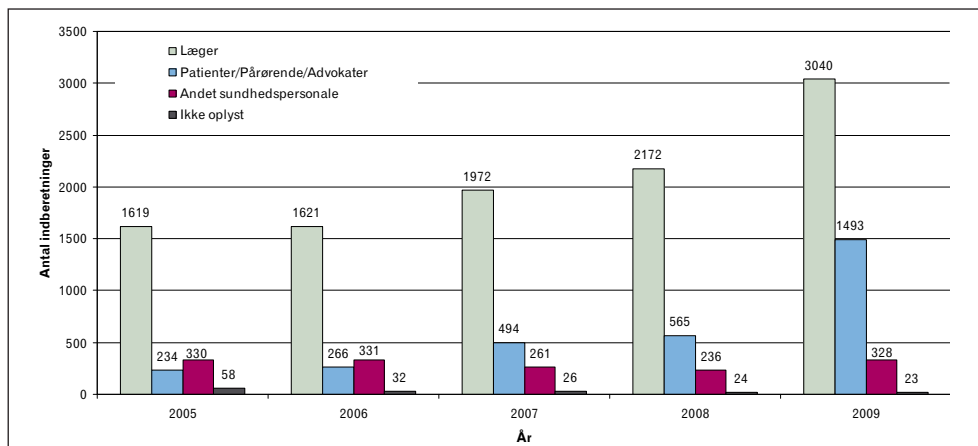
Det er Lægemiddelstyrelsens Afdeling for Forbrugersikkerhed, der er varetager arbejdet med overvågningen af bivirkninger. Her bliver de bivirkninger ved medicin, som læger og andre sundhedspersoner, lægemiddelvirksomheder, patienter og pårørende melder til os registreret og analyseret. Al information om bivirkninger bliver brugt som grundlag for løbende vurdering af sikkerheden ved den medicin, som er på markedet.

### Følgende oversigter vil blive gennemgået:

- Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2005 til 2009 fordelt på indberetertype. Gå direkte til oversigten [her](#).
- Top 10 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer og forbrugstal. Gå direkte til oversigten [her](#).
- Top 10 over hyppigst indberettede vacciner. Gå direkte til oversigten [her](#).
- Bivirkningsindberetninger fra hospitalerne fordelt på region. Gå direkte til oversigten [her](#).
- Bivirkningsindberetninger på Gardasil®. Gå direkte til oversigten [her](#).
- Bivirkningsindberetninger på Eltroxin®. Gå direkte til oversigten [her](#).
- Bivirkningsindberetninger på Pandemrix®. Gå direkte til oversigten [her](#).



## Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2005 til 2009 fordelt på indberettertype



Figur A. Udviklingen i antallet af bivirkningsindberetninger fra 2005 til 2009 fordelt på indberettertype.

Siden 2005 er det generelle antal bivirkningsindberetninger steget markant. Der er tale om mere end en fordobling i antallet af indberetninger fra 2005 til 2009. Der kan findes flere forklaringer på denne udvikling, men en væsentlig faktor for stigningen har været de seneste års skærpede fokus på bivirkningsindberetning generelt.

### Bivirkningskampagne rettet mod borgere

I foråret 2008 lancerede vi i Lægemiddelstyrelsen en bivirkningskampagne under titlen: 'Er der bivirkninger ved din medicin?'. Kampagnen rettede sig mod forbrugerne og gjorde opmærksom på, at også de har mulighed for at melde bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen. Allerede samme år kunne vi se en stigning i antallet af bivirkninger fra forbrugerne selv, og indberetninger fra forbrugerne har siden været støt stigende.

### Mediestimuleret indberetning

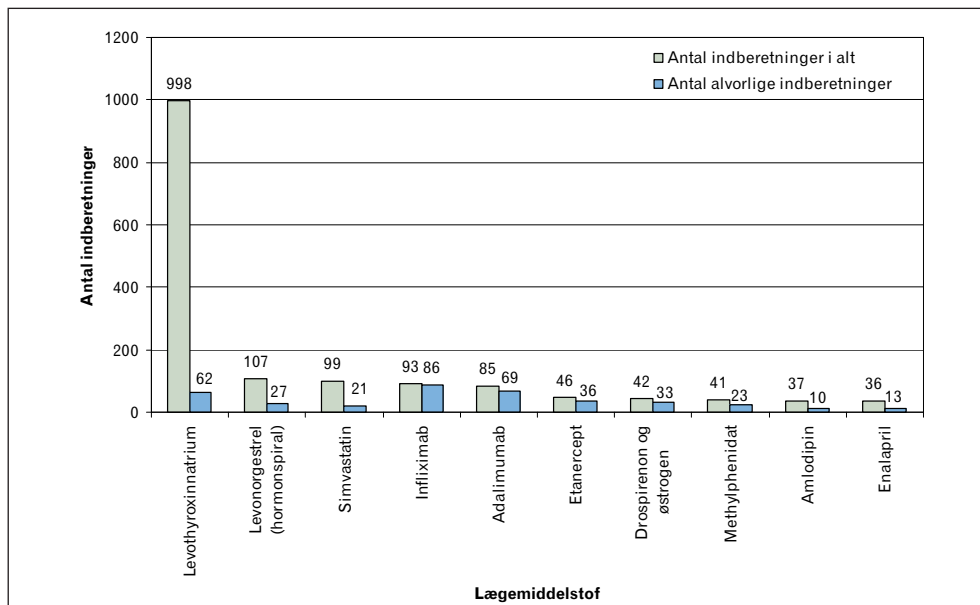
Det viser sig altid i statistikkerne, når medicin og bivirkninger har fået stor medieomtale. I Eltroxin®-sagen må det formodes, at også medieomtalen var medvirkende til at få antallet af bivirkningsindberetninger til at stige i 2009. Se afsnit om fokusområder i 2009 for flere detaljer om Eltroxin®. Gå direkte til afsnit om Eltroxin® [her](#). Tendensen til mediestimuleret indberetning bekræfter også formodningen om, at der fortsat er stor underrapportering af bivirkninger generelt, og at det er muligt at få flere til at indberette formodede bivirkninger, hvis der er fokus på området.

En anden forklaring på det store antal indberetninger i 2009 er de mange indberetninger, der kom i forbindelse med influenza-A vaccinationen. Dels var der mange personer, der fik vaccinen, og dels var det en ny vaccine, hvor lægerne er underlagt en skærpet indberetningspligt<sup>1</sup>.

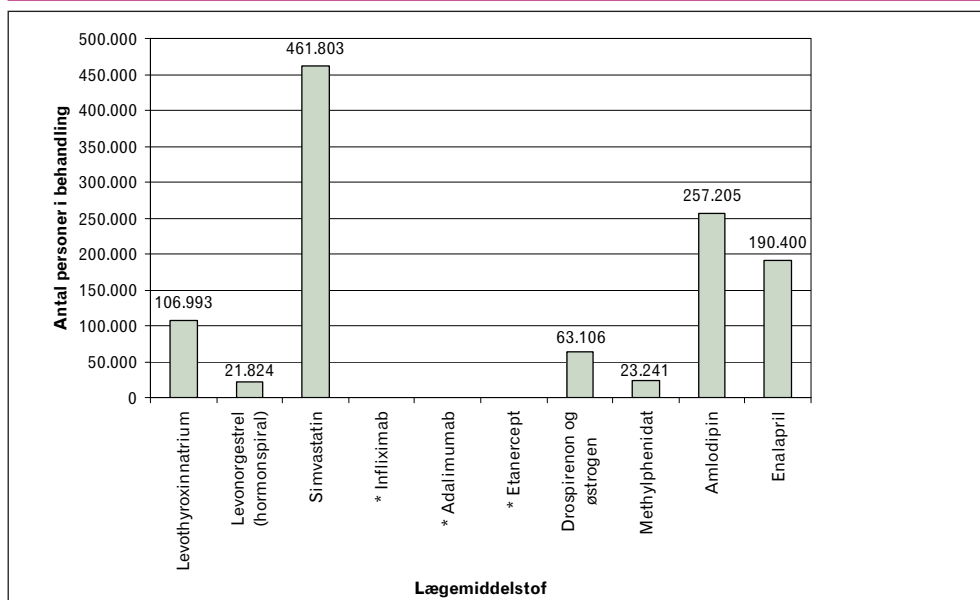
1) De første to år en ny medicin er på markedet, skal læger, tandlæger og dyrlæger melde alle formodede bivirkninger ved medicinen til Lægemiddelstyrelsen.



## Top 10 over hyppigst indberettede lægemiddelstoffer og forbrugstal



Figur B. Top 10 over hyppigst indberettet lægemiddelstoffer med bivirkninger (2009)



Figur C. Antal personer i behandling med medicin på Top 10 (2009)

\* Disse tre er såkaldte biologiske lægemidler, der primært bliver brugt på hospitaler, og Lægemiddelstatistikregistret indeholder derfor ikke eksakte tal for antal personer i behandling.

I 2010 sætter Lægemiddelstyrelsen endnu engang fokus på indberetning af bivirkninger. Udover en større bivirkningskampagne, der retter sig mod hospitalerne, lancerer Lægemiddelstyrelsen igen en kampagne, der skal minde forbrugerne om, at de selv kan melde bivirkninger ved den medicin, de tager, eller hvis de er pårørende til en medicinbruger, der oplever bivirkninger ved medicinen.



De ti lægemiddelstoffer, der er blevet indberettet flest bivirkninger ved i 2009, er vist i figur B. Antallet af bivirkningsindberetninger for et specifikt indholdsstof eller en lægemiddelgruppe (fx statiner) bør altid sættes i relation til forbruget. Forbruget af de ti lægemiddelstoffer er vist i figur C. Antal personer i behandling er beregnet som det antal personer, der har indløst mindst én recept på den pågældende medicin i 2009. I 2009 indløste 4.040.100 personer recept på mindst én type medicin. Forbrugstallene er fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister.

### Eltroxin®

Som grafen i figur B viser, er hver femte indberetning i 2009 på levothyroxinnatrium (Eltroxin®<sup>2</sup>), som blandt andet skyldes, at medicinvirksomheden GlaxoSmithKline, som havde markedsføringstilladelsen til Eltroxin®, ændrede i hjælpestofferne for medicinen<sup>3</sup>. Det er usædvanligt, at en bestemt type medicin dominerer så markant. Knap 107.000 personer har i 2009 været i behandling med Eltroxin®, som det fremgår af figur C, og det er patienterne selv, der har indsendt 80 % af bivirkningsindberetningerne. Langt de fleste indberetninger (93 %), der vedrører Eltroxin®, er ikke alvorlige. Se afsnit om fokusområder i 2009 for flere detaljer om Eltroxin®. Her fremgår det også, hvilke ti bivirkninger der hyppigst er blevet indberettet ved Eltroxin® i 2009. Gå direkte til afsnit om Eltroxin® [her](#).

### Hormonspiraler

Det næsthyppest indberettede lægemiddelstof er levonorgestrel hormonspiraler (Mirena® og Levonova®<sup>4</sup>), der primært bliver brugt til svangerskabsforebyggelse. Hormonspiralerne har været på markedet i mange år og bliver brugt til voksne kvinder. I modsætning til Eltroxin® er det først og fremmest læger (94 %), der har indberettet bivirkninger på hormonspiraler, og 25 % af indberetningerne er alvorlige, men kendte bivirkninger. Blandt de hyppigste bivirkninger er blandt andet blødningsforstyrrelser, perforation af livmoderen, smerter i underlivet og brystspænding.

### Statiner

Simvastatin (Zocor®<sup>5</sup> m.fl.) er et af otte lægemiddelstoffer i en gruppe af såkaldte statiner, som bliver brugt til behandling af forhøjet kolesterolindhold i blodet. Som vist i figur C, er der et stort forbrug af simvastatin i befolkningen. 460.000 personer har været i behandling i 2009. Det er derfor ikke overraskende, at simvastatin ligger på top 10 med 99 indberetninger. Over halvdelen (55 %) af indberetningerne kommer fra læger, og 79 % af dem er ikke alvorlige. Blandt de hyppigste bivirkninger er muskel- og ledsmerter, kvalme, hovedpine og hårtab.

### Biologiske lægemidler

De biologiske lægemidler Remicade® (influximab), Humira® (adalimumab) og Enbrel® (etanercept), såkaldte TNF-alfa hæmmere, er alle at finde på top10-listen. De bliver alle sammen brugt til behandling af alvorlige autoimmune lidelser, der rammer leddene eller tarmen (fx reumatoid arthritis, colitis ulcerosa, Crohns sygdom, psoriasis arthrit), og de

2) Eltroxin® var i 2009 det eneste levothyroxinnatriumpræparat på markedet i Danmark. Det var først i december 2009, der kom et nyt levothyroxinnatriumpræparat, Euthyrox®.

3) Orion Pharma A/S overtog markedsføringstilladelsen til Eltroxin® i november 2009.

4) Mirena® og Levonova® var de eneste hormonspiraler på markedet i 2009 – dog blev Levonova® afregistreret i løbet af 2009.

5) Zocor® er det originale simvastatinpræparat, men der findes flere generika. Når Zocor® er fremhævet er det altså ikke udtryk for, at det er det præparat, der er kommet flest bivirkningsindberetninger på, men udelukkende fordi det er originalpræparatet.





bliver kun ordineret, hvis anden medicin ikke har haft tilstrækkelig effekt. Hovedparten (ca. 85 %) af de indberettede bivirkninger for disse tre lægemidler er klassificeret som alvorlige. Det er som forventet især infektioner, svækkelse af immunforsvaret, neurologiske symptomer og allergiske reaktioner, der er blevet indberettet.

Det relativt store antal alvorlige bivirkninger, der er indberettet på disse, skal ses i forhold til alvorligheden af de sygdomme, der bliver behandlet. Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at der fortsat er en acceptabel balance mellem fordelene ved at have de biologiske lægemidler til rådighed for patientbehandlingen og ulemperne i form af risiko for alvorlige bivirkninger.

#### Forbrug af biologiske lægemidler

De biologiske lægemidler bliver primært udleveret fra hospitaler og kun sjældent på recept. Lægemiddelstyrelsen kender ikke det eksakte antal patienter i behandling med disse lægemidler. Forbruget af disse midler bliver derfor angivet i definerede døgndoser (DDD), som er en måleenhed, der bliver brugt i Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister til at sammenligne forbruget af forskellige lægemidler. DDD-værdierne for infliximab, adalimumab og etanercept er henholdsvis 1.459.645, 953.813 og 710.068. DDD-værdien fortæller ikke direkte, hvor mange personer der har fået lægemidlerne, da det kan variere, hvor mange DDD der bliver brugt på et behandlingsforløb for én patient. DDD-værdien for et lægemiddel bliver fastsat ud fra en teoretisk gennemsnitsdosis per døgn for en voksen person, som får lægemidlet på dets hovedindikation.

#### P-piller

Bivirkninger ved p-piller har været i fokus de seneste år, især bivirkninger ved de nyeste såkaldt 4. generations p-piller (Yasmin®, Yasminelle® og Yaz®)<sup>6</sup>, der indeholder drospirenon og østrogen. Det har længe været kendt, at der er en øget risiko for blodpropper ved brug af p-piller. Blodpropper i forbindelse med p-piller forekommer dog relativt sjældent. Det er typisk alvorlige bivirkninger, som fx blodpropper, der er indberettet på 4. generations p-piller, og det er først og fremmest læger (88 %), der indberetter bivirkningerne.

#### Methylphenidat (Ritalin® m.fl.)

Lægemiddelstoffet methylphenidat (Ritalin® m.fl.)<sup>7</sup> er medicin til behandling af ADHD (forstyrrelse af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet) og den sjældne lidelse narkolepsi. ADHD ses hos 2-4 % af alle børn, og drenge rammes hyppigere end piger. Over 23.000 personer har været i behandling med methylphenidat i 2009, heraf knap 70 % mænd/drenge – 60 % er drenge i alderen 2-18 år. I modsætning til mændene er der hos kvinderne flest voksne kvinder over 19 år i behandling. Det er hyppigst læger og andre sundhedspersoner, der indberetter bivirkninger, og der er omtrent lige mange alvorlige som ikke alvorlige formodede bivirkninger. Der har på det sidste været stigende fokus på Ritalin®-behandling, især Ritalin®-behandling til børn, som fører til et øget fokus på bivirkninger ved behandlingen. Lægemiddelstyrelsen har derfor valgt at skærpe sikkerhedsovervågningen af Ritalin® i 2010. Blandt de hyppigst indberettede bivirkninger er blandt andet hovedpine, aggression og rastløshed.

6) Yasmin®, Yasminelle® og Yaz® er de eneste på markedet.

7) Ritalin® er det originale methylphenidat præparat, men der findes flere generika. Når Ritalin® er fremhævet er det altså ikke udtryk for, at det er det præparat, der er kommet flest bivirkningsindberetninger på, men udelukkende fordi det er originalpræparatet.



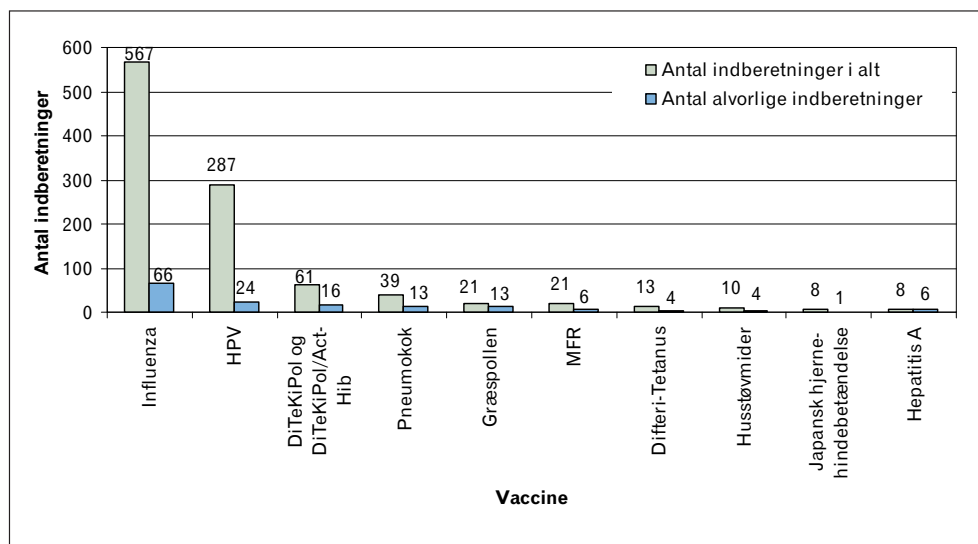
**Amlodipin (Norvasc® m.fl.) og enalapril (Corodil® m.fl.)**

Amlodipin (Norvasc® m.fl.) og enalapril (Corodil® m.fl.)<sup>8</sup> er begge lægemiddelstoffer, der typisk bliver brugt til behandling af forhøjet blodtryk. Der var knap 450.000 personer i behandling i 2009. Begge lægemiddelstoffer er ét af mange lignende lægemiddelstoffer i hver deres gruppe af lægemiddelstoffer, så det reelle forbrug af denne type lægemiddelstoffer er meget højere. Set i denne sammenhæng er der kun relativt få indberetninger, og de fleste er ikke alvorlige. Blandt de hyppigst indberettede bivirkninger er kvalme, rastløshed, hoste og perifert ødem (væskehobning).

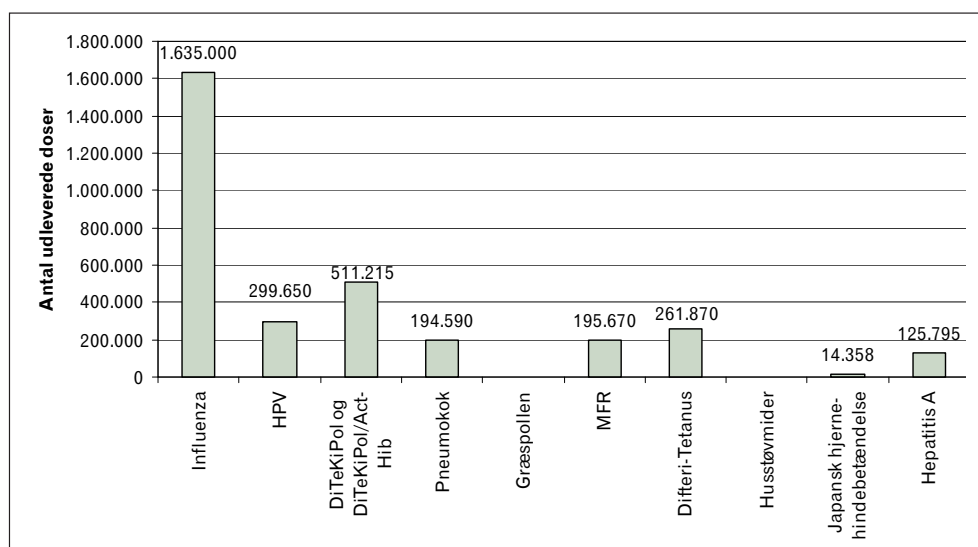
8) Norvasc® og Corodil® er de originale præparater inden for gruppen af henholdsvis amlodipin og enalapril, men der findes flere generika. Når Norvasc® og Corodil® er fremhævet, er det altså ikke udtryk for, at det er de præparater, der er kommet flest bivirkningsindberetninger på, men udelukkende fordi de er originalpræparaterne inden for deres lægemiddelgruppe.



## Top 10 over hyppigst indberettede vacciner med bivirkninger



Figur D. Top 10 over hyppigst indberettede vacciner med bivirkninger (2009)



Figur E: Antal udleverede doser af vacciner på Top 10 (2009)

De 10 hyppigst indberettede vacciner med bivirkninger er vist i figur D. Der er langt færre vacciner på markedet end konventionel medicin, men til gengæld bliver mange personer vaccineret i forbindelse med forskellige vaccinationsprogrammer. Set i lyset af den store eksponering er antallet af bivirkningsindberetninger på vacciner lavt.

### Antal vaccinerede personer

Lægemiddelstyrelsen har ikke eksakte tal for antal vaccinerede personer i forbindelse med vaccinationsprogrammer, men Statens Serum Institut har oplyst antallet af udleverede doser. Tal for Statens Serum Institut er vist i figur E. Det har ikke været muligt at få



oplyst tal for allergivaccinerne mod græspollen og husstøvmider. Tallene for vaccinerne er udtryk for, hvor mange doser vaccine, der er udleveret, og det er ikke nødvendigvis det samme som antal vaccinerede personer. Flere vacciner bliver nemlig givet flere gange til samme patient, som det fx er tilfældet for vaccinerne i børnevaccinationsprogrammet.

### **Pandemrix®**

I 2009 har massevaccination af personer i særlige risikogrupper i forbindelse med influenza A pandemien domineret indberetningen af bivirkninger på vacciner. Typisk er der kun meget få indberetninger ved vaccination mod sæsoninfluenza, men det store fokus på pandemivaccinen (Pandemrix®) og reglen om skærpet indberetningspligt for læger<sup>9</sup> ved ny medicin, har fået antallet af indberetninger i vejret. Størstedelen af influenzaindberetningerne er på Pandemrix® og er indsendt af læger, og kun få indberetninger er alvorlige. Overvågningen af Pandemrix® fortsætter i 2010. Se afsnit om fokusområder i 2009 for flere detaljer om Pandemrix®. Her fremgår det også, hvilke ti bivirkninger der hyppigst er blevet indberettet ved Pandemrix® i 2009. Gå direkte til afsnit om Pandemrix® [her](#).

### **Børnevaccinationsprogrammet**

Vacciner i børnevaccinationsprogrammet står for den anden store del af vaccineindberetningerne i 2009. Det drejer sig om HPV-vaccine (Gardasil®), Difteri-Tetanus-Kighoste-Polio-Hib(meningitis)-vaccine (DiTeKiPol/Act-Hib), pneumokokvaccine (Prevenar) og vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR). Det er næsten udelukkende læger og andre sundhedsprofessionelle, der har indberettet bivirkninger ved disse vacciner, og der er meget få alvorlige indberetninger. Der er tale om meget brugte vacciner med velkendte bivirkninger, først og fremmest lokale reaktioner på injektionsstedet. Kun Gardasil® er en ny vaccine, der kom ind i børnevaccinationsprogrammet i 2009, og der har derfor været øget fokus og overvågning af netop denne vaccine. Overvågningen af Gardasil® fortsætter i 2010. Se afsnit om fokusområder i 2009 for flere detaljer om Gardasil®. Her fremgår det også, hvilke ti bivirkninger der hyppigst er blevet indberettet ved Gardasil® i 2009. Gå direkte til afsnit om Gardasil® [her](#).

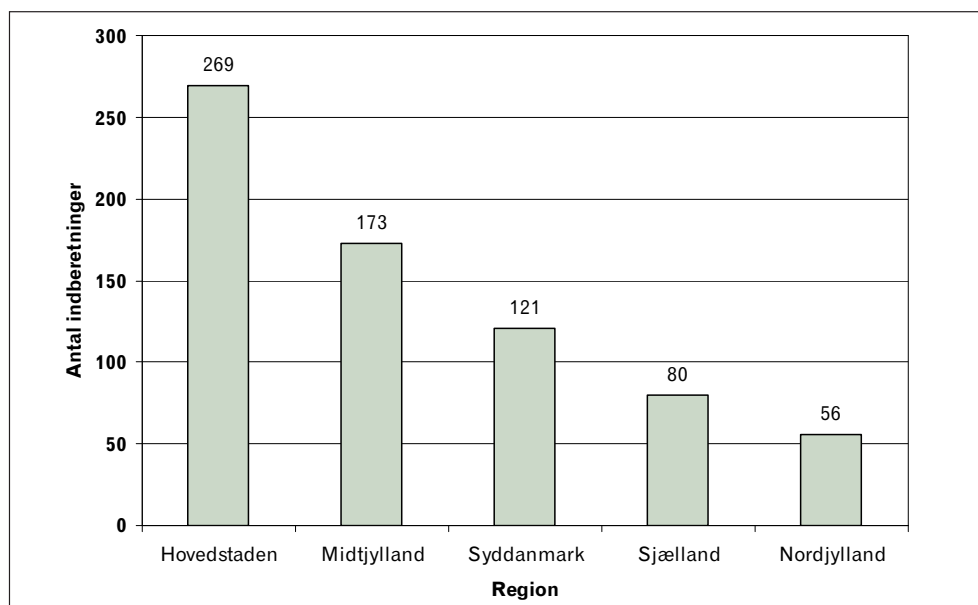
### **Allergivacciner**

Allergivacciner (græspollen og husstøvmider) og vacciner, man ofte får i forbindelse med udlandsrejser (japansk hjernehindebetændelse og hepatitis A) samt stivkrampevaccine (difteri-tetanus), er også på top 10 over de vacciner, der er blevet indberettet flest bivirkninger ved i 2009. Det er dog ganske få indberetninger set i forhold til det store antal vaccinerede personer. Ligesom for de øvrige vacciner er det næsten udelukkende læger og andre sundhedsprofessionelle, der indberetter bivirkninger, og langt de fleste indberetninger er ikke alvorlige. Der er oftest tale om kendte bivirkninger i form af lokal allergisk reaktion på indstiksstedet samt åndenød og almen utilpashed.

9) De første to år en ny medicin er på markedet, skal læger, tandlæger og dyrlæger melde alle formodede bivirkninger ved medicinen til Lægemiddelstyrelsen.



## Bivirkningsindberetninger fra hospitalerne i 2009 fordelt på region



Figur F. Bivirkningsindberetninger fra danske hospitaler fordelt på region (2009)

Lægemiddelstyrelsen har i 2009 modtaget i alt 699 bivirkningsindberetninger, som med sikkerhed kan knyttes til et hospital. Der kan være indberetninger i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase, som ikke vil fremgå af oversigten – fx fordi hospitalet ikke er nævnt i indberetningen.

Det samlede antal indberetninger skal ses i forhold til det store forbrug af medicin, der er på hospitalerne, herunder et stort forbrug af ny medicin, som lægerne har pligt til at indberette bivirkninger ved. Der må derfor være tale om underrapportering fra hospitalerne.

For at øge antallet af bivirkningsindberetninger fra hospitalerne lancerer Lægemiddelstyrelsen en landsdækkende bivirkningskampagne i august 2010, der retter sig specielt mod hospitalslægerne. Kampagnen skal være med til at sætte fokus på bivirkningsindberetning på hospitalerne og give lægerne større indsigt i de regler, der er på området.



## Fokusområder 2009

### Et faldende antal bivirkningsindberetninger ved Gardasil® i 2009

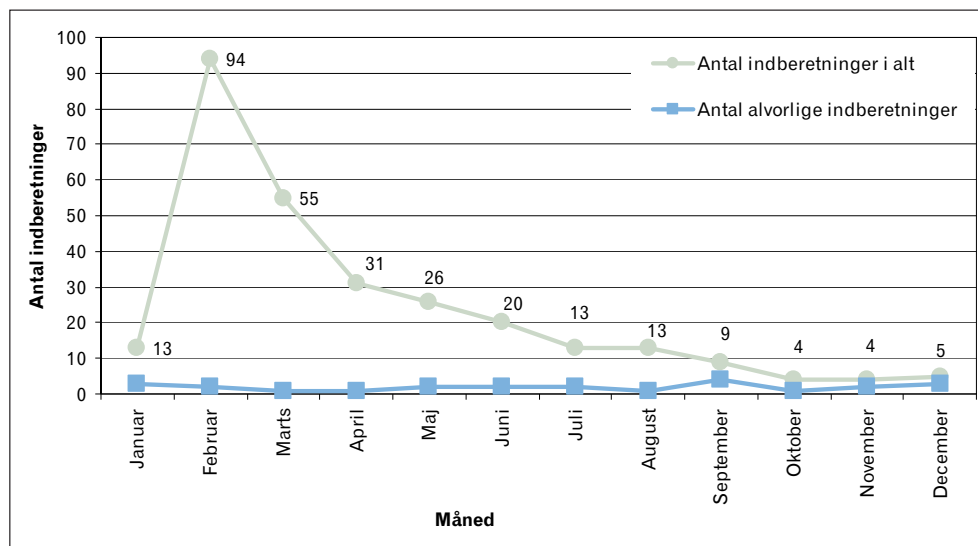
Gardasil®-vaccinen bliver brugt til at forebygge livmoderhalskræft, forstadier til kræft i de kvindelige kønsorganer (herunder livmoderhalsen og de ydre kønsdele) samt kønsvorter (condyloma acuminata). Vaccinen blev 1. januar 2009 en del af det danske børnevaccinationsprogram. Det betyder, at alle 12-årige piger siden januar 2009 har fået tilbudt vaccinen, og de vil også fremover få tilbudt den. Men allerede i oktober 2008 begyndte lægerne at vaccinere piger født i 1993, 1994 og 1995 som en del af et startprogram, der løb frem til årsskiftet.

#### Bivirkninger ved Gardasil®, der blev indberettet i 2009

I perioden 1. januar – 31. december 2009 modtog Lægemiddelstyrelsen 287 nye bivirkningsindberetninger på Gardasil®. De fleste bivirkningsindberetninger var ikke alvorlige og beskrev allerede kendte bivirkninger. 24 indberetninger blev klassificeret som alvorlige.

86 % af det samlede antal bivirkningsindberetninger kom fra læger og andet sundhedspersonale, mens 14 % blev indsendt af de vaccinerede selv eller af deres pårørende.

Grafen nedenfor viser, hvordan antallet af bivirkningsindberetninger fordelte sig fra 1. januar til 31. december 2009.



Figur G. Samlet antal bivirkningsindberetninger vedrørende Gardasil® samt antallet af alvorlige bivirkningsindberetninger modtaget i 2009.



De ti hyppigst indberettede bivirkninger ved Gardasil® sidste år er vist i tabellen nedenfor.

Bivirkning	Antal
Børneeksem	*62
Eksem	38
Nældefeber	26
Feber	23
Hovedpine	20
Udslet	18
Kløende udslet	17
Svimmelhed	15
Kvalme	14
Træthed	14

**\* Ingen tegn på sammenhæng mellem Gardasil® og børneeksem**

I foråret 2009 modtog Lægemiddelstyrelsen et stort antal indberetninger, hvor børneeksem blev angivet som den formodede bivirkning. Det skete efter medieomtale af observerede tilfælde af børneeksem. Børneeksem er en relativ hyppig lidelse. Det er også en lidelse, der ofte blusser op i den alder, pigerne har, når de bliver vaccineret. Efter en gennemgang af alle danske indberetninger og de samlede europæiske erfaringer, så Lægemiddelstyrelsen ingen tegn på sammenhæng mellem børneeksem og vaccination med Gardasil®.

**Lægemiddelstyrelsens samlede vurdering af indberetningerne ved Gardasil® i 2009**

På baggrund af de danske og de samlede internationale erfaringer er det Lægemiddelstyrelsens vurdering, at mængden og arten af indberettede formodede bivirkninger er acceptable set i forhold til formålet med vaccinen – at forebygge en alvorlig potentielt dødelig sygdom som livmoderhalskræft.

Bivirkningsindberetningerne har i visse tilfælde resulteret i yderligere efterforskning af signaler om mulige nye bivirkninger, fx hvorvidt der kan være en sammenhæng mellem vaccination med Gardasil® og sygdomme i immunforsvaret eller nervesystemet. Dette er helt i tråd med formålet med bivirkningsindberetninger, fordi de netop skal give et fingerpeg om mulige nye bivirkninger, der ikke er set før markedsføringen.

Lægemiddelstyrelsen vil stadig nøje følge bivirkningsindberetninger ved Gardasil®.

Læs den seneste status på Gardasil® her: [Bivirkninger ved Gardasil® i perioden 1. maj – 31. august 2009](#)

Læs også produktresumeeet for Gardasil®: [EMEAs produktresumé for Gardasil®](#)



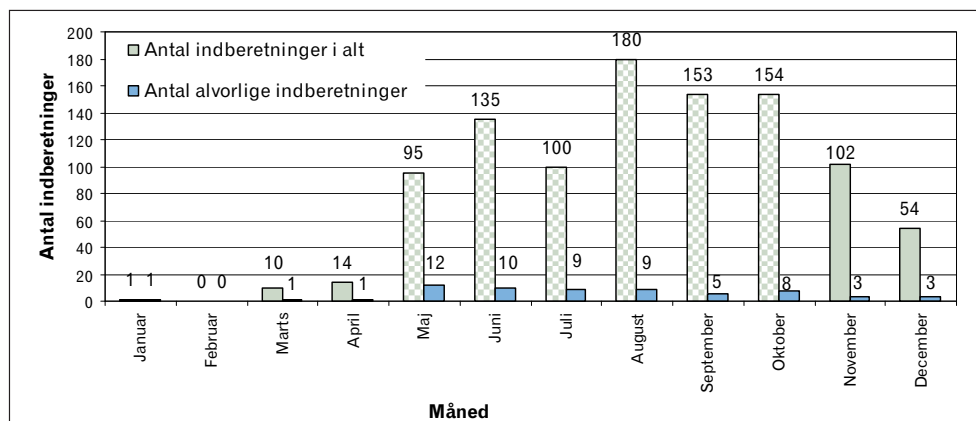
## Stor stigning i antallet af bivirkningsindberetninger ved Eltroxin® i 2009

Eltroxin® bliver brugt til behandling af for lavt stofskifte og har været på markedet i mange år. Lægemiddelstyrelsen har hidtil kun modtaget meget få bivirkningsindberetninger ved Eltroxin®, men efter medicinvirksomheden GlaxoSmithKline (GSK) ændrede i medicinens hjælpestoffer i 2009, steg antallet af indberetninger væsentligt. Det er dog ikke muligt at sondre mellem, om de formodede bivirkninger, der blev indberettet, var oplevet ved brug af den nye eller den gamle formulering af Eltroxin®, men de fleste bivirkningsindberetninger vedrørte formentlig den nye formulering, som grafen i figur H viser.

### Bivirkninger ved Eltroxin®, der blev indberettet i 2009

I perioden fra 1. januar til 31. december 2009 modtog Lægemiddelstyrelsen i alt 998 bivirkningsindberetninger ved Eltroxin®. De fleste bivirkninger var ikke alvorlige og beskrev allerede kendte bivirkninger. 72 bivirkningsindberetninger blev klassificeret som alvorlige. 80 % af bivirkningsindberetningerne blev indberettet af patienterne selv, mens læger og andet sundhedspersonale stod for 20 % af indberetningerne.

Grafen nedenfor viser, hvordan antallet af bivirkningsindberetninger ved Eltroxin® fordelte sig hele sidste år.



Figur H. Samlet antal bivirkningsindberetninger vedrørende Eltroxin® samt antallet af alvorlige bivirkningsindberetninger modtaget i 2009. (Ternede søjler = måneder, hvor Eltroxin® er blevet omtalt i pressen. Se også tabellen på s. 17).





De ti hyppigst indberettede bivirkninger sidste år er vist i tabellen nedenfor. Bivirkningerne her er alle symptomer, som kan tyde på over- eller underdosering af Eltroxin®.

Bivirkning	Antal
Træthed	466
Hovedpine	386
Svimmelhed	263
Kvalme	208
Koncentrationsbesvær	184
Vægtøgning	183
Svækket hukommelse	160
Muskelsmerter	155
Ledsmerter	154
Mavesmerter	121

#### Over- eller underdosering ved ny formulering af Eltroxin®

Hovedparten af bivirkningerne kan skyldes, at biotilgængeligheden af det aktive indholdsstof levothyroxin for nogle patienter er en lille smule anderledes ved den nye formulering af Eltroxin®, hvilket vil sige, at nogle patienter enten får for meget eller for lidt af det aktive indholdsstof levothyroxin og derfor oplever symptomer, der er forenelige med enten over- eller underdosering.

#### Mediestimuleret indberetning

Første gang den nye formulering af Eltroxin® bliver nævnt er i maj 2009 i Ekstra Bladet. Efter omtalen stiger antallet af indberetninger ganske betragteligt. I perioden maj til oktober 2009 er der generelt megen medieopmærksomhed omkring den nye formulering af Eltroxin®.

Den store medieopmærksomhed omkring Eltroxin® formodes også at have spillet en væsentlig rolle i antallet af indberetninger, der blev sendt til Lægemiddelstyrelsen i 2009.

Tabellen nedenfor viser, hvornår der blev skrevet om den nye formulering af Eltroxin® i pressen.

År 2009	Artikel i
Maj	Ekstra Bladet
Juni	Ekstra Bladet
Juli	Politiken
August	Ekstrabladet
September	Ekstra Bladet
Oktober	Ekstra Bladet



Udover medieomtalen har der i perioden 15. marts 2009 og frem til i dag været debatter på Netdoktor ("bivirkninger af ny Eltroxin® tablet"), der omhandlede den nye formulering. Der blev oprettet en facebookgruppe ("Stofskifte bivirkninger af ny Eltroxin®") med 450 medlemmer (antal pr. 26. februar 2010), og vi har i Lægemiddelstyrelsen løbende skrevet statusrapporter om Eltroxin® på vores hjemmeside, på Thyroideaforeningens hjemmeside og på Forbrugerrådets hjemmeside.

#### **Lægemiddelstyrelsens analyser af Eltroxin®**

De mange indberetninger om formodede bivirkninger ved Eltroxin® i Danmark gav også Lægemiddelstyrelsen anledning til at få foretaget en laboratorieanalyse af Eltroxin® 50 og 100 mikrogram. Undersøgelsen dokumenterede, at produktet levede op til de godkendte kvalitetskrav.

#### **Euthyrox® – nyt levothyroxinprodukt på markedet**

I december 2009 blev et nyt levothyroxinprodukt markedsført med handelsnavnet Euthyrox® i styrkerne 25, 50 og 100 mikrogram. Det skete efter Eltroxin® i mange år havde været det eneste levothyroxinprodukt på markedet i Danmark.

Lægemiddelstyrelsen følger fortsat nøje udviklingen i indberetningen af bivirkninger ved Eltroxin®.

Læs Lægemiddelstyrelsens seneste statusrapport for Eltroxin® her:

[\*Bivirkninger ved Eltroxin® – status januar 2010\*](#)

Se også produktresumeeet for Eltroxin®: [\*Produktresumé for Eltroxin®\*](#)



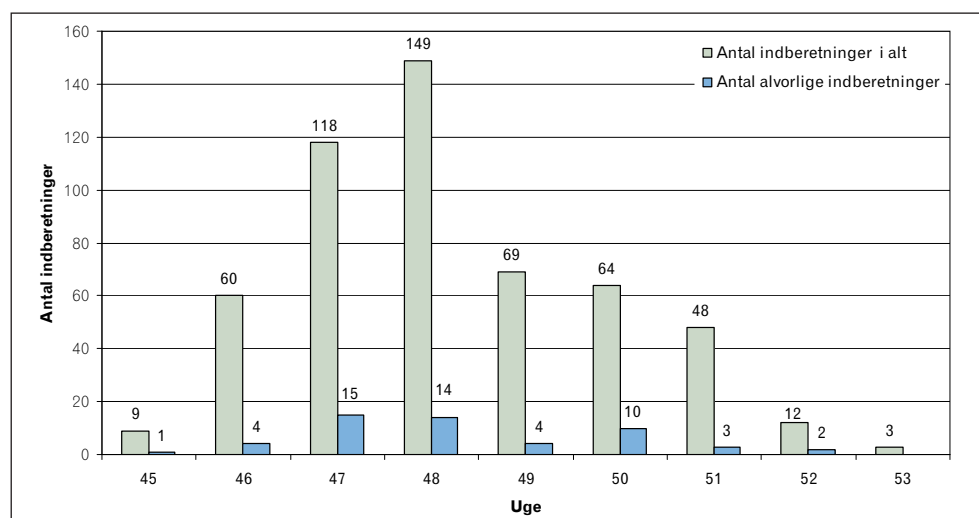
## Bivirkningsindberetninger ved Pandemrix®<sup>10</sup> i 2009

I oktober 2009 begyndte man i Danmark at vaccinere de første personer fra særlige risikogrupper mod influenza A (H1N1). Allerede måneden efter i november modtog Lægemiddelstyrelsen de første bivirkningsindberetninger, der vedrørte Pandemrix®.

Siden Lægemiddelstyrelsen modtog den første bivirkningsindberetning vedrørende Pandemrix® den 4. november og frem til 31. december 2009 registrerede vi i alt 547 indberetninger. De fleste bivirkningsindberetninger, vi modtog, var ikke alvorlige og beskrev allerede kendte bivirkninger. 53 indberetninger blev klassificeret som alvorlige. 85 % af bivirkningsindberetningerne kom fra læger og andet sundhedspersonale, mens 15 % blev indsendt af de vaccinerede selv.

Statens Serum Institut har udleveret ca. 1.050.000 vaccinedoser, og der er på nuværende tidspunkt (marts 2010) registreret 425.800 vaccinerede personer.

Grafen nedenfor viser, hvordan antallet af bivirkningsindberetninger fordelte sig fra den første indberetning den 4. november 2009 og frem til årsskiftet 2009/10.



Figur 1. Samlet antal bivirkningsindberetninger vedrørende Pandemrix® samt antallet af alvorlige bivirkningsindberetninger modtaget i perioden 4. november til 31. december 2009.

<sup>10</sup> Pandemrix® er handelsnavnet på den vaccine, som vi valgte i Danmark til at forebygge influenza A.



De ti hyppigst indberettede bivirkninger ved Pandemrix® er vist i tabellen nedenfor. Bivirkningerne er alle almindeligt kendte ved vaccination.

Bivirkning	Antal
Feber	136
Hovedpine	104
Træthed	74
Kvalme	68
Muskelsmerter	67
Utilpashed	66
Svimmelhed	62
Smerter ved indstiksstedet	59
Smerter i armen	48
Ledsmerter	42

#### Lægemiddelstyrelsens samlede vurdering af indberetningerne ved Pandemrix® i 2009

Det samlede antal af bivirkningsindberetninger skal ses i forhold til, at der i Danmark er vaccineret langt over 400.000 personer. Som følge af bivirkningsindberetningerne er der identificeret nogle signaler om mulige nye bivirkninger, fx indenfor immunforsvaret eller nervesystemet. Disse signaler bliver rutinemæssigt undersøgt nærmere.

De danske erfaringer med bivirkninger efter vaccination med Pandemrix® svarer ikke alene til det forventede med hensyn til arten og alvorligheden af de indberettede bivirkninger. De svarer også til de samlede internationale erfaringer. Dette tager Lægemiddelstyrelsen som udtryk for, at det danske materiale er tilpas stort til at være repræsentativt. Der er grund til at antage, at influenzapandemien har skærpet mange sundhedsprofessionelle og borgeres opmærksomhed i forhold til indberetning af bivirkninger, herunder deres egen rolle og betydning for at overvågningen af bivirkninger er effektiv.

Lægemiddelstyrelsen følger fortsat udviklingen i indberetningen af bivirkninger ved Pandemrix®.

Læs den seneste statusrapport for Pandemrix® her:  
[Bivirkninger ved Pandemrix® fra 9.–22. januar 2010](#)

Se også produktresumeeet for Pandemrix®:  
[Produktinformation vedr. Pandemrix®](#)



# Det internationale samarbejde om overvågning af bivirkninger 2009

Lægemiddelstyrelsen har siden 1995, hvor det europæiske lægemiddelagentur, European Medicines Agency (EMA), blev etableret, deltaget i møder i EU's bivirkningskomité Pharmacovigilance Working Party<sup>11</sup>. Her bliver alle væsentlige bivirkningssager vurderet enten på initiativ af den europæiske komité for medicin til mennesker (CHMP<sup>12</sup>) eller på initiativ af en eller flere nationale myndigheder, fx Lægemiddelstyrelsen.

## Et udpluk af bivirkningssager, der blev behandlet i den europæiske bivirkningskomité i 2009

### Influenza A (H1N1) pandemiberedskab

I løbet af 2009 indgik bivirkningskomiteen i et pandemiberedskab (influenza A), som de nationale myndigheder havde etableret i samarbejde med det europæiske lægemiddelagentur (EMA) og det europæiske center for sygdomskontrol og forebyggelse. For flere detaljer se: [ECDC Forward look risk assessment for the 2009 pandemic influenza A \(H1N1\) and future influenza season](#).

Af andre sager, der blev behandlet i 2009, kan nævnes:

- Bisphosphonater og kæbenekrose.
- Antipsykotika og blodpropper.
- P-piller og blodpropper.
- Gadoliniumholdige MR-kontrastmidler og nefrogen systemisk fibrose.
- Biologiske lægemidler og progressiv multifokal leukoencefalopati.
- Insulin og kræftisiko.

### Bisphosphonater og kæbenekrose

Bivirkningsindberetninger om kæbenekrose hos patienter, der var blevet behandlet med bisphosphonater, førte til en grundig undersøgelse, som Lægemiddelstyrelsen stod i spidsen for, og som blev afsluttet i 2009. På baggrund af bivirkningsindberetninger og forskningsresultater, der er publiceret i litteraturen, har bivirkningskomiteen vurderet patofysiologiske mekanismer, risikofaktorer og forebyggende tiltag. Derudover blev der stillet forslag til, hvilke supplerende undersøgelser der er behov for med henblik på yderligere at mindske risikoen for kæbenekrose. For flere detaljer se: [CHMP/606274/2009](#).

### Antipsykotika og thromboembolier

På baggrund af bivirkningsindberetninger om blodpropper suppleret med en literaturgennemgang vurderede bivirkningskomiteen, at der var behov for at forbedre produktresumeeet for antipsykotika. Fremover vil man kunne læse i produktresumeeet for alle antipsykotika, at der er set tilfælde af blodpropper hos patienter i behandling med antipsykotika. Lægen skal derfor have det med i sin vurdering af, om en patient skal

11 EUs bivirkningskomité - Pharmacovigilance Working Party – består af et medlem fra hver af de 27 EU landes lægemiddelmyndigheder. Det er en (stående) arbejdsgruppe, der er nedsat af CHMP. Endvidere har komiteen tilknyttet en række eksperter, fx specialister i sygdomme hos børn og ældre, specialister på vaccineområdet, specialister i pharmacoepidemiologi og i kommunikation. Komiteen holder møde hver måned, hvor den i løbet af 2-3 dage behandler aktuelle bivirkningsspørgsmål samt opgaver med udvikling af retningslinier, implementering af ny teknologi, styrkelse af samarbejdet med patientorganisationer m.m.

12 The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vurderer bl.a. registreringsansøgninger for lægemidler der godkendes til markedsføring i EU via en central EU-procedure. Læs mere om denne komité her [CHMP](#).



påbegynde en behandling med antipsykotika. For flere detaljer se: [Antipsychotics and risk of venous thromboembolism \(VTE\)](#).

### **P-piller og thromboembolier**

Det har længe været kendt, at der er en øget risiko for blodpropper ved brug af p-piller. Men der kommer hele tiden nye forskningsresultater, og derfor er det et af de bivirknings-spørgsmål, der jævnligt er til diskussion i bivirkningskomiteen. Fx førte et stort dansk registerstudie (Øjvind Lidegaard et al) i august 2009 til en ny vurdering af risikoprofilen for de forskellige p-piller. Der foreligger endnu ikke en konklusion (marts 2010). Arbejdet fortsætter i 2010.

### **Gadoliniumholdige MR-kontrastmidler og nefrogen systemisk fibrose**

Danske bivirkningsindberetninger førte til, at Lægemiddelstyrelsen i 2006 satte sammenhængen mellem gadoliniumholdige MR-kontrastmidler og nefrogen systemisk fibrose på dagsordenen i bivirkningskomiteen. I 2009 bragte Lægemiddelstyrelsen igen sikkerheden ved at bruge gadoliniumholdige MR-kontrastmidler op i bivirkningskomiteen, denne gang for at få ensartede anbefalinger i EU ved brug af denne type midler fx til ældre, nyfødte og til patienter, der skal gennemgå en levertransplantation. Sagen forventes afsluttet i 2010. For flere detaljer se: [CHMP/739818/2009](#).

### **Biologiske lægemidler og progressiv leukoencefalopati**

I 2009 kom der stadig flere bivirkningsindberetninger om en sjælden alvorlig tilstand, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), ved behandling med biologiske lægemidler, fx psoriasismedlet efalizumab og sclerosemedlet natalizumab. Psoriasismedlet efalizumab blev trukket tilbage fra markedet, da CHMP vurderede, at balancen mellem fordele og risici ved lægemidlet var negativ set i lyset af risikoen for PML. For sclerosemedlet natalizumab fortsætter en intensiv overvågning af sikkerheden. For flere detaljer se: [CHMP/20857/2009](#).

### **Insulin glargine og kræftisiko**

I sommeren 2009 blev fire registerundersøgelser publiceret, der alle handlede om en mulig sammenhæng mellem brug af den langtidsvirkende insulinanalog insulin glargine og udvikling af kræft / brystkræft. De fire undersøgelser inkluderede i alt 300.000 patienter, men resultaterne er ikke entydige, hvorfor der er behov for supplerende undersøgelser. Emnet vil blive fulgt tæt de kommende år. For flere detaljer se: [EMEA/470632/2009](#).



## Bivirkningsarbejdet 2010

### Risikobaserede fokusområder

Arbejdet med bivirkninger i Danmark ligger i faste rammer, men det vil fortsat være et fokusområde for Lægemiddelstyrelsen i endnu højere grad at arbejde risikobaseret, det vil sige at sørge for at lægge arbejdsindsatsen der, hvor det har den største sundhedsmæssige betydning. Det betyder, at Lægemiddelstyrelsen i 2010 vil arbejde med fokusområder, ligesom vi fortsat vil øge digitaliseringen af bivirkningsarbejdet.

Der skal i 2010 endnu mere fokus på analyserne af den sikkerhedsmæssige betydning af indberettede bivirkninger. Lægemiddelstyrelsen vil her blive godt hjulpet af et nyt IT-system til brug i bivirkningsarbejdet.

### Forenkling af systemet til indberetning af bivirkninger

Samarbejdet om opfølgning på bivirkningsindberetninger skal forenkles i 2010. Det vil Lægemiddelstyrelsen blandt andet gøre gennem etablering af elektronisk kommunikation mellem Lægemiddelstyrelsen, læger og medicinvirksomheder. Sundhedsministeren har fremsat lovforslag om ændring af sundhedsloven, der skal give Lægemiddelstyrelsen adgang til at foretage opslag i Medicinprofilen, når det er nødvendigt til brug for vores behandling af bivirkningsindberetninger. Hvis forslaget bliver vedtaget af Folketinget, vil det fremover være muligt for Lægemiddelstyrelsen at indhente vigtige oplysninger om udleveret medicin i Medicinprofilen. Lovforslaget blev førstebehandlet i Folketinget den 25. februar 2010 og er henvist til Sundhedsudvalget.

### Større samarbejde mellem patient, læge og Lægemiddelstyrelsen

Indberetning og bearbejdning af bivirkningsindberetninger er et samarbejde mellem patient, læge og Lægemiddelstyrelsen. Lægemiddelstyrelsen vil i 2010 sætte fokus på dette samarbejde herunder særligt samarbejdet med hospitalslægerne, fordi der her er et stort informationsbehov for at få antallet af bivirkningsindberetninger i vejret. Det vil vi blandt andet gøre via et informationsprojekt om bivirkningsindberetninger rettet mod hospitalslægerne samt gennem direkte dialog med de regionale lægemiddelkomiteer.

Lægemiddelstyrelsen vil i 2010 fortsætte gennemførelsen af de initiativer, som fremgår af den nationale handlingsplan på bivirkningsområdet. Forenkling af lægernes indberetning til Lægemiddelstyrelsen er et af de meget vigtige områder, ligesom styrkelse af viden om bivirkningsindberetning hos de sundhedsprofessionelle og hos patienterne vil være prioriterede områder.



# Bilag

## Bivirkningssystemet i Lægemiddelstyrelsen

### Hvad er en bivirkning?

En bivirkning er en skadelig og utilsigtet reaktion fremkaldt af medicin, som indtræder ved doser, der normalt bliver brugt til mennesker eller dyr med henblik på at forebygge, diagnosticere eller behandle en sygdom eller for at ændre, genopbygge, korrigere eller påvirke en fysiologisk funktion.

I forbindelse med overvågningen af bivirkninger sonderer man mellem alvorlige/ikke alvorlige og forventede/uventede bivirkninger. En bivirkning er alvorlig, hvis den:

- Medfører død.
- Er livstruende.
- Kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse.
- Resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed.
- Medfører fødselsskade eller medfødt anomali.

En uventet bivirkning er en bivirkning, som ikke står beskrevet i produktresumeeet<sup>13</sup> for medicinen (en uventet bivirkning kan både være alvorlig og ikke alvorlig).

### Læger, tandlæger og dyrlæger skal indberette bivirkninger

De første to år en ny medicin er på markedet, skal læger, tandlæger og dyrlæger melde alle formodede bivirkninger<sup>14</sup> ved medicinen til Lægemiddelstyrelsen. Efter to år skal læger kun melde alle alvorlige og/eller uventede bivirkninger hos mennesker og dyr, de har i behandling.

For generisk medicin er det kun de alvorlige eller uventede, formodede bivirkninger, der skal meldes fra den dag, den bliver markedsført.

Alle alvorlige bivirkninger skal meldes til Lægemiddelstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen har fået en formodning om den alvorlige bivirkning.

Lægemiddelstyrelsen har publiceret en liste over medicin med skærpet indberetningspligt – medicin, hvor alle formodede bivirkninger skal indberettes. Listen bliver løbende opdateret. Se listen [her](#).

Medicinvirksomheden, der har markedsføringstilladelsen til medicinen, skal melde alle formodede alvorlige bivirkninger, der er set i Danmark, og som meddeles firmaet af en sundhedsperson, en patient, en pårørende eller dyrets ejer, eller som firmaet med rimelighed må formodes at have kendskab til fra videnskabelig litteratur eller sikkerhedsundersøgelser. Indberetning til Lægemiddelstyrelsen skal ske senest 15 dage efter, at firmaet har fået kendskab til en formodet alvorlig bivirkning. Derudover skal firmaet, der har markedsføringstilladelsen melde alle formodede alvorlige uventede bivirkninger, der er set i lande uden for EU/EØS (tredjelande), inden 15 dage til Lægemiddelstyrelsen.

<sup>13</sup> Produktresumeeet indeholder en beskrivelse af et bestemt lægemiddels egenskaber og de betingelser, der er knyttet til dets anvendelse.

<sup>14</sup> En formodet bivirkning er en bivirkning, hvor der ikke behøver at være konstateret en sikker sammenhæng mellem den observerede/oplevede bivirkning og medicinen.





**Andre sundhedspersoner, patienter, pårørende og dyreejere kan melde alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen.****Sådan meldes bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen**

På [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk) kan både læger, tandlæger, patienter og pårørende melde alle formodede bivirkninger via en e-blanket. Patienter og pårørende kan også henvende sig på apoteket, som kan hjælpe med at melde bivirkningen. Dyrlæger og dyreejere kan melde formodede bivirkninger hos dyr på en særlig e-blanket, der kan hentes på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk).

Medicinvirksomheden, der har markedsføringstilladelsen til medicinen, skal sende bivirkningsindberetninger ved medicin til mennesker via det europæiske lægemiddelagenturs Eudravigilance Gateway.

**Det skal en bivirkningsindberetning indeholde**

En bivirkningsindberetning til Lægemiddelstyrelsen skal som minimum indeholde følgende:

- En beskrivelse af den formodede bivirkning.
- Handelsnavnet på den medicin, der vurderes at være årsag til bivirkningen, eller navnet på medicinens aktive indholdsstof.
- En eller flere oplysninger om personen, der har oplevet bivirkningen: CPR-nr., eller fødselsdato, køn, alder og initialer. Indberetninger fra læger og tandlæger skal så vidt mulig oplyse patientens CPR-nr.
- Identifikation af indberetter.

Lægemiddelstyrelsen vil gerne have præcise oplysninger om den medicin, (inklusive præparatnavn), som formodes at have forårsaget bivirkningen, og oplysninger om eventuel anden medicin, personen, som har oplevet bivirkningen, er i behandling med. Vi vil ligeledes gerne have oplysninger om patientens vægt, højde og den medicindosis, der er taget. Det er vigtige oplysninger for Lægemiddelstyrelsens løbende vurdering af sikkerheden ved medicinen.

Læger, tandlæger og dyrlæger skal i øvrigt efter anmodning fra Lægemiddelstyrelsen udlevere oplysninger fra journaler, obduktionserklæringer og andet lignende dokumentationsmateriale til brug for Lægemiddelstyrelsens behandling af bivirkningsindberetninger. Lægemiddelstyrelsen har således mulighed for at kræve supplerende oplysninger i forbindelse med behandling af en bivirkningsindberetning.

**Lægemiddelstyrelsen registrerer og behandler bivirkningsindberetninger**

Når vi i Lægemiddelstyrelsen får en bivirkningsindberetning, taster vi alle formodede bivirkninger ind i en bivirkningsdatabase, så oplysninger om medicinen, medicinens aktive indholdsstof(fer)<sup>15</sup>, dosering samt en beskrivelse af den/de formodede bivirkning(er) og patientens køn, alder og sygdomshistorie bliver registreret.

15 Det aktive indholdsstof er det, der virker i medicinen, og det samme indholdsstof kan optræde under forskellige medicinnavne.



Hver enkelt bivirkning, der er meldt til Lægemedelstyrelsen, bliver kodet efter et internationalt kodningssystem (MedDRA), der registrerer, hvilken type bivirkning der er tale om – fx om der er tale om en alvorlig bivirkning. Også oplysninger om hvem der har meldt bivirkningen bliver registreret – er bivirkningen blevet indberettet af en læge, anden sundhedsperson eller af en patient eller en pårørende.

Når en bivirkning bliver registreret i bivirkningsdatabasen, er det ikke altid ensbetydende med, at der er sammenhæng mellem bivirkningen og den medicin, som patienten har fået. Alle bivirkninger bliver registreret i databasen, blot der er en formodning om en sammenhæng mellem medicinen og bivirkningen. En bivirkningsindberetning kan indeholde oplysninger om flere formodede bivirkninger.

Lægemedelstyrelsen bruger bivirkningsdatabasen som et internt opslagsværk og til at lave statusrapporter og statistikker på indberettede bivirkninger vedrørende medicin og dens aktive indholdsstof(fer). Bivirkningsindberetninger indgår som et led i Lægemedelstyrelsens løbende overvågning af medicinens sikkerhed.

Også bivirkninger i forbindelse med kliniske forsøg med medicin til mennesker registrerer Lægemedelstyrelsen i databasen. Indberetninger indgår efterfølgende i den løbende vurdering af godkendte kliniske forsøg og forsøgspersonernes sikkerhed. Alle indberetninger om bivirkninger ved kliniske forsøg med medicin til mennesker bliver videresendt til den fælles europæiske database under det europæiske lægemiddelagentur (EMA).

### Løbende vurdering af sikkerheden ved medicin

En af Lægemedelstyrelsens hovedopgaver er at holde øje med, at den medicin, der er på markedet, er så sikker og effektiv som mulig. Men selv om vi i Lægemedelstyrelsen har ansvar for at registrere og overvåge bivirkninger, er det den enkelte medicinvirksomhed, som har det primære ansvar for, at deres medicin virker, som den skal, og at den er sikker at bruge.

En virksomhed, som har tilladelse til at markedsføre en bestemt type medicin, skal derfor med jævne mellemrum aflevere en periodisk sikkerhedsopdateringsrapport<sup>16</sup> om medicinen til Lægemedelstyrelsen. Udover en fortegnelse over og en gennemgang af alle indberetninger om formodede bivirkninger skal sikkerhedsopdateringsrapporten blandt andet indeholde en videnskabelig vurdering af fordele og ulemper ved medicinen, en overordnet vurdering af sikkerheden ved medicinen og forslag til eventuelle nye sikkerhedsmæssige initiativer.

Derefter vurderer vi i Lægemedelstyrelsen, om vi er enige i rapportens konklusioner, og vi beslutter, om det er nødvendigt at iværksætte sikkerhedsmæssige initiativer. Vi kontrollerer også, at virksomheden følger op på eventuelle problemer omkring sikkerheden ved medicinen.

<sup>16</sup> En periodisk sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR) indeholder en gennemgang af alle indberetninger om formodede bivirkninger set på verdensplan. Oplysninger om salgs- og forbrugstal, eventuelle ændringer i produktresumé/indlægsseddel eller markedsføringsstatus, som er indført siden sidste sikkerhedsopdateringsrapport (i et eller flere lande), præsentation af planlagte, igangværende eller afsluttede sikkerhedsstudier med medicinen fremgår også af rapporten. Endelig indeholder sikkerhedsopdateringen firmaets vurdering af fordele og ulemper ved medicinen og forslag til evt. nye sikkerhedsinitiativer.

<sup>17</sup> Medlemmerne af Bivirkningsrådet 1. juli 2007 – 30. juni 2011:  
Formand, Ib Valsborg (forhenværende departementschef i Indenrigs- og Sundhedsministeriet), Afdelingschef Jens Peter Balling, Cand.psych. Anita Kruse, Sundhedsfaglig chef Lotte Fønnesbæk, Sundhedspolitisk medarbejder Sine Jensen, Speciallæge i Anæstesiologi Jørgen Dalsgaard, Direktør Mette Holst, Praktiserende læge Yves Sales, Tandlæge Anne Marie Lyng Pedersen.



Lægemiddelstyrelsen kan ændre, suspendere eller tilbagekalde markedsføringstilladelsen til en bestemt type medicin, hvis vi på baggrund af nye oplysninger om sikkerheden vurderer, at forholdet mellem fordele og risici ved medicinen ikke er gunstigt. Beslutningen skal være proportional i forhold til det konstaterede sikkerhedsproblem.

#### **Lægemiddelstyrelsen rådfører sig med Bivirkningsrådet**

Ved generelle spørgsmål om bivirkninger rådfører Lægemiddelstyrelsen sig med Bivirkningsrådet, som er sammensat af repræsentanter fra industri-, behandler-, patient- og forbrugersiden<sup>17</sup>. Udover generel rådgivning til Lægemiddelstyrelsen kommer Bivirkningsrådet med anbefalinger og løsningsforslag til en forbedret forebyggelse og overvågning af bivirkninger ved medicin.

#### **Internationalt samarbejde i overvågningen af bivirkninger**

I langt de fleste tilfælde er der behov for en fælles koordineret indsats inden for EU og en vurdering fra det europæiske lægemiddelagentur (EMA), der kan danne grundlag for beslutninger om sikkerhedsmæssige initiativer og eventuelle konsekvenser for markedsføringstilladelsen for en bestemt type medicin. Derfor kontakter Lægemiddelstyrelsen også samarbejdspartnere i EU for at vurdere, om der skal sættes kontrolundersøgelser eller særlige sikkerhedsinitiativer i værk for den pågældende medicin.

Bivirkningsindberetninger bliver nemlig brugt i et tæt og formaliseret internationalt samarbejde i EU. Jo flere indberetninger Lægemiddelstyrelsen og det europæiske lægemiddelagentur får, jo bedre bliver det grundlag, de nationale myndigheder kan handle på. Indberetninger til Lægemiddelstyrelsen bliver sendt videre til den europæiske bivirkningsdatabase og stillet til rådighed for alle medlemsstater i EU. Bivirkningsindberetningerne sendes også til firmaet, der har markedsføringstilladelsen og til WHO. Alle indberetninger bliver videresendt i en form, hvor patienten er anonymiseret.

Lægemiddelstyrelsen træffer kun undtagelsesvis beslutninger om sikkerhedsinitiativer på grundlag af en enkelt indberetning. Som oftest sker det på grundlag af periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter, der indeholder oplysninger om indberettede bivirkninger på verdensplan, og den viden, som Lægemiddelstyrelsen i øvrigt har om den pågældende medicin. Det kan fx være supplerende viden fra sikkerhedsstudier, søgninger i den danske og fælles europæiske bivirkningsdatabase, videnskabelig litteratur og oplysninger, som vi modtager via EU-samarbejdet.

