

NOTAT

Sygehusapoteker har færdigtilberedt Jevtana® fejlagtigt og har derved fejlmedicineret patienter

27-01-2013
j.nr.2013110407/

1. Baggrund

Ministeriet har anmodet om et notat, der redegør for sagen om sygehusapotekernes fejl ved færdigtilberedning af kemoterapi-produktet Jevtana®.

Overvågning af
virksomheder og kvalitet

Axel Heides Gade 1
2300 København S

E-post sst@sst.dk
Web sst.dk

Anne-Marie Vangsted,
amv@dkma.dk

2. Ny bekendtgørelse om færdigtilberedning af lægemidler på sygehusapoteker

I sommeren 2013 fik vi en ny bekendtgørelse om færdigtilberedning af lægemidler på sygehusapoteker, som Sundhedsstyrelsen har udarbejdet i samarbejde med sygehusapotekerne og Amgros I/S. Denne bekendtgørelse gør det nu muligt for sygehusapotekerne i et vist omfang at massefremstille færdigtilberedt Jevtana® og anden kemoterapi med videre. Dette giver derfor også en særlig udfordring ved omfanget af en fejl, da det kan komme til at berøre mange patienter.

Det fremgår blandt andet af bekendtgørelsen, at der på sygehusapoteket skal foreligge fremstillingsforskrifter for færdigtilberedning af lægemidler. Sådanne fremstillingsforskrifter skal naturligvis have baggrund i den til enhver tid gældende indlægsseddel, og alle sygehusapoteker skal have et system, som sikrer at dette er tilfældet. Uden sådan et system risikeres potentielt alvorlige fejlmedicineringer.

3. Om lægemidlet Jevtana® og præciseringer i indlægssedlen om færdigtilberedning

Lægemidlet Jevtana® er godkendt efter central procedure i EU. Det vil sige at EMA varetager sagsbehandlingen af godkendelsesansøgningen og at markedsføringstilladelsen og efterfølgende beslutninger om variationer med mere træffes af Kommissionen. Produktresumé og indlægsseddel samt mærkning fastlægges samtidig ved Kommissionens afgørelse.

Jevtana® består af to hætteglas, hvor den ene indeholder det aktive stof i koncentrat og det andet indeholder solvensen, som det aktive stof skal opløses i for at frembringe et brugsklart lægemiddel i den rette styrke. Der har i produktresumet været en angivelse af hvorledes lægemidlet skal blandes for at opnå en brugsfærdig blanding, idet det er vigtigt at bruge hele solvensen for at opnå den korrekte styrke. Den samme information har også fremgået af den indlægsseddel, der ligger i lægemiddel-

pakningerne og hvoraf et særligt afsnit er rettet mod den professionelle bruger, der skal tilberede lægemidlet til et færdigt produkt.

Det er denne information, som sygehusapotekerne skal anvende, når de udarbejder forskrifter for færdigtilberedning på sygehusapoteket.

I 2011 indsendte Sanofi, der er indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH), en variationsansøgning til EMA vedrørende en præcisering af informationerne om blanding af det færdige produkt og at hætteglassene indeholder et overskud af væske, da det viste sig at denne information ikke fremstod klart nok. Denne variationsansøgning blev godkendt september 2012 og ifølge EMA er den ændrede indlægsseddel implementeret i pakningerne i Danmark medio januar 2013.

I september 2013 blev et signal rejst af Holland og sendt til Frankrig som rapporteur for Jevtana® på grund af 11 sager om overdosering i Holland som følge af opblandingsfejl i perioden juni 2012 til august 2013. En mulig årsag kunne være manglende klarhed i den tidligere version af produktresuméet vedrørende information om overfyldning i glassene.

På et møde i PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) i starten af oktober 2013 blev MAH bedt om yderligere information og vurderingen af dette blev færdigbehandlet i december 2013. Udover den yderligere information blev MAH bedt om at udsende et lægebrev (DHPC) til sygehusapoteker, onkologer og urologer for klart at beskrive den korrekte metode til opblanding. DHPC blev udsendt i Danmark den 7. november 2013 og samtidig lagt på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Sundhedsstyrelsen blev kontaktet af Sanofi i Danmark i november 2013 på grund af et nyt aspekt af klargøringsfejlen, der omhandler indtastning af forkert mængde (den nominelle værdi 60 mg) i sygehusapotekets softwaresystem og ikke den faktiske mængde (73,2 mg). Dette fremgår ikke direkte af DHPC'et og Sanofi bekræftede at alle sygehusapoteker, der opblander Jevtana® i Danmark var blevet direkte informeret omkring dette, samt at EMA ville blive orienteret i en opfølgende rapport. Danmark informerede endvidere Frankrig (rapporteur landet) om dette.

I november 2013 orienterede Sundhedsstyrelsen Patientombuddet. I samme måned udsendte Sundhedsstyrelsen et nyhedsbrev – [Nyt om Bivirkninger nr. 10](#), hvor der generelt blev oplyst under overskriften: ”Klargøringsfejl skyld i overdosis af cabazitaxel (Jevtana)”. Sundhedsstyrelsen gjorde i den forbindelse opmærksom på doseringen ved klargøringen af Jevtana®, da der var modtaget indberetninger af hændelser på EU-plan med overdosis.

Sanofi blev også af PRAC bedt om at ændre ordlyden i produktresuméet igen samt opdatere Risk Management Planen for Jevtana®. Desuden blev Sanofi bedt om at informere myndighederne om muligheden for at reformulere produktet for at undgå fortyndingsfejl. MAH har indsendt variationsansøgning om opdatering af produktinformationen, bl.a. om blanding af det færdige lægemiddel og den er under behandling i EMA og hos

rapporteur for lægemidlet (Frankrig). Der forventes en vurdering fra CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) i løbet af de næste 1-2 måneder og herefter skal Kommissionen træffe beslutning i sagen.

På trods af disse præciseringer i indlægssedlen/produktresumé for Jevtana® er det Sundhedsstyrelsens vurdering, at der ikke på noget tidspunkt har været oplysningerne til den professionelle færdigblanding af Jevtana®, der har været urigtig og derved umuliggjort en korrekt færdigblanding. Et sygehusapotek forudsættes således at have den fornødne særlige professionelle ekspertise til at udarbejde korrekte forskrifter på baggrund af den til enhver tid gældende produktinformation (produktresumé og indlægsseddel).

4. Bivirkningsindberetninger på Jevtana®

Sundhedsstyrelsen har modtaget 10 bivirkningsindberetninger pr. 23. januar 2014:

15. marts 2012 blev der modtaget to indberetninger på bivirkningen hypersensitivitet (kendt bivirkning, der står i produktresuméet).

30. april 2012 blev der modtaget en fatal indberetning på febril neutropeni og sepsis (bivirkninger, der står i produktresuméet). Der var ingen oplysninger vedr. overdosering i indberetningen.

18. november 2013 blev der modtaget to indberetninger på febril neutropeni hvor patienterne var blevet overdoseret. Indberetningerne vedrørte fejl der var sket i september 2013.

20. januar 2014 blev der modtaget i bivirkningsafdelingen 5 nye indberetninger, som alle vedrørte medicineringsfejl og overdosis – to af disse var fatale. Indberetningerne vedrørte fejl der var sket i 2012 og 2013. Derudover blev der modtaget follow up information til indberetningen, der blev modtaget 30. april 2012, hvor der blev tilføjet info omkring medicineringsfejl og overdosis.

5. Fejl i færdigtilberedning af Jevtana® på danske sygehusapoteker

I november 2013 fik Sundhedsstyrelsen en henvendelse fra Sygehusapoteket i Vejle, Hospitalsapoteket i Aarhus og Sygehusapotek Fyn om fejlmedicinering med færdigtilberedt Jevtana®, da sygehusapotekerne ikke havde færdigtilberedt Jevtana® korrekt i henhold til indlægssedlen. Sygehusapotekerne indsendte i den forbindelse deres korrigerende handlinger.

Sundhedsstyrelsen skrev derfor til de tre berørte sygehusapoteker, at de til enhver tid skal sikre, at alle deres produktionsforskrifter løbende er i overensstemmelse med den til enhver tid gældende indlægsseddel. I forbindelse med korrespondancen med sygehusapotekerne indskærpede Sundhedsstyrelsen, at sygehusapotekerne ikke blot kan gennemgå deres forskrifter for færdigtilberedning af Jevtana® periodisk, men løbende

skal sikre, at de afspejler den til enhver tid gældende indlægsseddel. Sundhedsstyrelsen bad dem samtidig gennemgå alle deres øvrige produktionsforskrifter for at sikre, at de afspejler de gældende indlægssedler/produktresumeeer.

For at udelukke at der kunne være sket fejl i færdigtilberedningen hos de resterende fire sygehusapoteker, der færdigtilbereder Jevtana®, bad Sundhedsstyrelsen dem om at redegøre for, om de havde tilsvarende problemer med ikke at have færdigtilberedt Jevtana® korrekt. De øvrige sygehusapoteker, der havde modtaget Jevtana® (Sygehusapotekerne på Rigshospitalet, Herlev Sygehus, Næstved Sygehus og Aalborg Sygehus) svarede, at de ikke har begået doseringsfejl ved færdigtilberedning af Jevtana®.

I december 2013 modtog Sundhedsstyrelsen som opfølgning en henvendelse fra Hospitalsapoteket Aarhus om, at de efter gennemgang af produktionsjournaler for Jevtana® havde afdækket, at der havde været fejl ved færdigblandingen til i alt 123 behandlinger med overdosering på 16-20 procent til følge. Det blev oplyst, at onkologerne på sygehuset havde vurderet, at 6 patienter havde fået værre bivirkninger end forventet, og at 3 var afgået ved døden, idet det ikke kunne afvises, at overdoseringen havde haft indflydelse på dødsfaldet. Disse 6 patienter er også omtalt i afsnit 4.

Herefter vurderede styrelsen ved en fornyet gennemgang af svarene fra sygehusapotekerne, at det ikke kunne udelukkes, at der var tale om en systematisk fejl i forhold til manglende efterlevelse og eventuel opdatering på ændringer i indlægssedler/produktresumeeer i konkrete produktionsforskrifter – og ikke blot en fejl i forhold til Jevtana®. I det lys kunne Sundhedsstyrelsen ikke acceptere sygehusapotekernes første forslag til korrigerende handlinger. Sundhedsstyrelsen skrev til sygehusapotekerne i Århus, Vejle og Fyn, og meddelte, at sygehusapotekerne løbende skal sikre, at alle sygehusapotekernes produktionsforskrifter afspejler det til enhver tid gældende indlægsseddel/produktresumeeer for alle de lægemidler, der færdigtilberedes.

I januar 2014 sendte styrelsen desuden et brev til alle regionsledelser (med kopi til sygehusapotekerne) med indskærpelse af, at sygehusapotekerne i forbindelse med færdigtilberedning af lægemidler skal sikre, at deres produktionsforskrifter afspejler den til enhver tid gældende indlægsseddel/produktresumeeer.

Sundhedsstyrelsen vil ved fremtidige inspektioner hos sygehusapotekerne være særligt opmærksomme på, om de overholder kravene i bekendtgørelsen om færdigtilberedning af lægemidler.