



Dato 19. juni 2014

Sagsnr. 2013110065

Til: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

### **Statusrapport vedrørende planen for overvågning og tilsyn med regionernes brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler.**

Sundhedsstyrelsen har siden efteråret 2013 arbejdet med overvågning og tilsyn med regionernes brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler i medfør af handlingsplanen fra 2013. Nedenfor følger en gennemgang af status vedrørende arbejdet med de enkelte punkter i handlingsplanen. Der er tale om en midtvejsstatusrapport, der sendes til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse og Sundheds- og Forebyggelsesudvalget til orientering. Det fremgår af handlingsplanen, at rapporten sendes til ministeriet og udvalget primo juni 2014. Arbejdet med handlingsplanen forventes afsluttet ultimo 2015. Sundhedsstyrelsen sender en samlet rapport om resultaterne af handlingsplanen til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse og Sundheds- og Forebyggelsesudvalget primo 2016.

#### **Gennemgang og vurdering af grundlaget for udleveringstilladelser vedrørende Angusta**

Sundhedsstyrelsen har i notat af 30. april 2014 til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse redegjort for grundlaget for udleveringstilladelserne vedrørende Angusta. Det fremgår af notatet, at styrelsen ikke har fundet anledning til at ændre sin beslutning om at give udleveringstilladelser for Angusta eller ændre de opstillede betingelser for udleveringstilladelserne.

Sundhedsstyrelsen har pr. 18. juni 2014 givet i alt 18 generelle udleveringstilladelser på de betingelser, der er redegjort for i ovennævnte notat.

Efter lægemiddellovens § 29, stk. 2, kan Sundhedsstyrelsen knytte vilkår til en udleveringstilladelse, og Sundhedsstyrelsen kan tilbagekalde en tilladelse, hvis disse vilkår ikke overholdes, eller der optræder alvorlige problemer med lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning, herunder alvorlige bivirkninger.

Sundhedsstyrelsen har på nuværende tidspunkt modtaget i alt 4 indberetninger om formodede bivirkninger ved Angusta. Sundhedsstyrelsen har redegjort for 3 af disse indberetninger i styrelsens notat af 30. april 2014 om grundlaget for udleveringstilladelserne vedrørende Angusta. Den seneste indberetning, der er modtaget den 18. maj 2014, vedrører hyperstimulation af livmoderen hos moderen, som fødte et barn, der blev cyanotisk efter fødslen. Mor og barn er udskrevet fra hospitalet uden følger efter forløbet. Sundhedsstyrelsen vurderer, at det indberettede tilfælde af hyperstimulation er en mulig bivirkning, der kan være forårsaget af Angusta. Det er en kendt bivirkning, at misoprostol kan medføre hyperstimulation. I forhold til barnet vurderer Sundhedsstyrelsen, at det er mindre sandsynligt, at barnets symptomer kan skyldes

misoprostol. Her foreligger der oplysninger om, at moderen er blevet behandlet med et SSRI-præparat under graviditeten. Det er mest sandsynligt, at barnets symptomer skyldes en bivirkning, der er forårsaget af SSRI-præparatet. Epidemiologiske data tyder på, at brug af SSRI under graviditet, især sidst i graviditeten, kan forøge risikoen for Persisterende Pulmonal Hypertension hos den nyfødte. Den observerede risiko var ca. 5 tilfælde for hver 1000 graviditeter. I den almindelige befolkning er risikoen 1 til 2 tilfælde af Persisterende Pulmonal Hypertension for hver 1000 graviditeter.

På baggrund af de 4 indberetninger er der efter Sundhedsstyrelsens vurdering ikke tegn på, at anvendelse af Angusta til igangsættelse af fødsler ændrer risikobilledet i forhold til alternative metoder til indgivelse af analoger til prostaglandin E1.

Sundhedsstyrelsen har været på inspektion hos den indiske fremstiller af Angusta, Steril-Gene Life Sciences (P) Ltd., i april 2014, og inspektionsrapporten er under udarbejdelse. I et udkast til rapporten, som er sendt til virksomheden i maj, er der anført i alt 22 afvigelser, herunder 1 alvorlig afvigelse og 21 mindre afvigelser. Der er ingen kritiske afvigelser. Den alvorlige afvigelse vedrørte en manglende validering af en analysemetode, der var anvendt til frigivelsen af lægemidlet. Valideringen er senere gennemført, og den har vist, at metoden har været retvisende. Firmaet skal sende en plan for gennemførelse af korrigerende handlinger i forhold til meddelte afvigelser, hvorefter certifikat for god fremstillingspraksis forventes udstedt. Certifikatet indeholder en erklæring om, at fremstilleren efterlever god fremstillingspraksis for lægemidler med henvisning til den konkrete inspektion, samt hvilke aktiviteter og inden for hvilken lovgivning, der er inspiceret. Certifikatet har en gyldighed på højst 3 år.

Sundhedsstyrelsens laboratorium har endvidere analyseret to forskellige batch af Angusta tabletter. Analyserne viste, at alle de undersøgte tabletter indeholdt misoprostol i de oplyste mængder, der lå inden for de acceptable grænser efter den europæiske farmakopé.

Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at den dokumentation, der ligger til grund for beslutningerne om udstedelse af udleveringstilladelser vedrørende Angusta, er tilfredsstillende, og der er ikke fremkommet nye oplysninger, der ændrer Sundhedsstyrelsens vurdering. Sundhedsstyrelsen har ikke fundet anledning til at ændre opstillede betingelser eller tilbagekalde tilladelser.

Sundhedsstyrelsen vil nøje følge udviklingen i forbruget af Angusta og løbende overvåge sikkerheden ved lægemidlet.

#### **Årlig opfølgning på de kvartalsvise indberetninger om salgstal vedrørende Angusta**

Sundhedsstyrelsen er ved at forberede et notat, der beskriver den årlige opfølgning på de kvartalsvise indberetninger af salgstal vedrørende Angusta. Der vil være fokus på forbrugstal og evt. nye oplysninger om lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning. Den første årlige opfølgning vil blive gennemført primo 2015.

#### **Kontrol af sygehusapotekernes fremstilling af misoprostol til igangsættelse af fødsler**

Sundhedsstyrelsen har gennemført inspektioner hos de relevante sygehusapoteker. Der er to steder i Danmark, hvor der er fremstillet lægemidler med misoprostol (magistrelt eller til klinisk forsøg).

Region Hovedstadens Apotek har fremstillet magistrel misoprostol (kapsler 25 mg), og Hospitalsapoteket Region Midtjylland, Randers, har fremstillet misoprostol (kapsler 50 mg) til klinisk forsøg.

Sundhedsstyrelsen har gennemført inspektion på begge sygehusapoteker (Region Hovedstadens Apotek og Hospitalsapoteket Region Midtjylland, Randers). Resultaterne af inspektionerne er fortsat under behandling, og apotekerne arbejder på at afhjælpe en række konstaterede mangler.

På Region Hovedstadens Apotek blev der i november 2013 givet 11 afvigelser, heraf 3 alvorlige afvigelser. På Hospitalsapoteket Region Midtjylland, Randers, blev der i februar 2014 givet 9 afvigelser, heraf 2 alvorlige afvigelser.

De alvorlige afvigelser vedrørte begge steder manglende validering af processen for fremstilling og manglende analyse af de færdige kapsler med misoprostol. Der er således pligt til at foretage analyse, da der er tale om fremstilling af lægemidler til mange patienter, og ikke kun til enkelte navngivne patienter, hvor analyse af det færdige lægemiddel kan undlades.

Sundhedsstyrelsens laboratorium har analyseret magistrelt fremstillede misoprostolkapsler fra i alt 5 batcher. Analyserne viste, at alle de undersøgte kapsler indeholdt misoprostol i de oplyste mængder, der lå inden for de acceptable grænser efter den europæiske farmakopé (standard).

Region Hovedstadens Apotek har efterfølgende oplyst, at det er ophørt med at fremstille misoprostol magistrelt.

### **Krav om indberetning af forbrugstal**

Statens Serum Institut har oplyst, at der er hjemmel til at kræve indberetning af forbrugstal vedrørende misoprostol, der er fremstillet på sygehusapoteker, i bekendtgørelse nr. 193 af 14. februar 2011 om indberetning af oplysninger til lægemiddelstatistik, og at der er indført krav herom.

Der er blevet oprettet varenumre i Lægemiddelstatistikregistret, som sygehusene er blevet instrueret i at bruge til at indberette forbrug af misoprostol, der er fremstillet på sygehusapotekerne. Formålet er at sikre et overblik over forbruget af misoprostol fremstillet på sygehusapotekerne. Oplysninger om forbrugstal kan også bruges som led i overvågningen af sikkerheden ved lægemidlerne.

### **Vurdering af behov for ændring af apotekerlovens regler om magistrel fremstilling af lægemidler på sygehusapoteker**

Sundhedsstyrelsen er ved at færdiggøre en vurdering af, om der er behov for ændringer af apotekerlovens regler om magistrel fremstilling af lægemidler på sygehusapotekerne (behov for opstramning af reglerne). Der er gennemført en høring af Danske Regioner og sygehusapotekerne. Sundhedsstyrelsen forventer at kunne aflevere et notat om spørgsmålet til ministeriet snarest muligt.

### **Indskærpelse af pligt til indberetning af formodede bivirkninger**

Sundhedsstyrelsen har i brev af 8. november 2013 til regionerne informeret om lægers pligt til at foretage indberetning af formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsen har i samme brev spurgt, hvordan regionerne arbejder med at gøre indberetning af bivirkninger

til en integreret del af fødselsafdelingernes arbejde, sådan som det er forudsat i kvalitetsstandarder for sygehusene. Sundhedsstyrelsen har modtaget svar fra regionerne. Det fremgår af svarene fra regionerne, at der er fokus på indberetning af bivirkninger fra fødselsafdelingerne, og at regionerne vil afholde informationsmøder med fødestederne. Sundhedsstyrelsen har deltaget i et informationsmøde i Region Hovedstaden. Sundhedsstyrelsen forventer, at der vil blive afholdt informationsmøder i de andre regioner, og styrelsen har tilbudt at deltage i møderne.

### **Vurdering af om jordemødre skal have pligt til at indberette formodede bivirkninger**

Sundhedsstyrelsen gennemførte i slutningen af 2013 en høring af Danske Regioner, Jordemoderforeningen, Lægeforeningen og Lægevidenskabelige Selskaber med henblik på at foretage vurdering af, om jordemødre skulle have pligt til at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen. Alle høringsparterne var positivt indstillede over for at ændre reglerne og indføre en sådan pligt for jordemødrene.

Sundhedsstyrelsen indstillede i notat af 10. januar 2014 til Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, at jordemødre får en pligt til at indberette formodede bivirkninger, der svarer til lægernes pligt. Formålet med at indføre en sådan pligt for jordemødrene er at sikre, at flere formodede bivirkninger bliver indberettet til Sundhedsstyrelsen, således at indberetningerne kan indgå i overvågningen af lægemidlers sikkerhed. Jordemødrene administrerer lægemidler i forbindelse med fødsler, og de har et selvstændigt virke under fødslerne. Jordemødrene kan dermed få en vigtig rolle i forhold til at observere og indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har efterfølgende udstedt bekendtgørelse nr. 381 af 9. april 2014 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. Bekendtgørelsen indeholder nye regler om jordemødres pligt til at indberette formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen (svarende til lægernes pligt). Bekendtgørelsen er trådt i kraft den 1. maj 2014.

### **Tværgående analyser af indberetninger om formodede bivirkninger og utilsigtede hændelser i forbindelse med anvendelse af lægemidler til igangsættelse af fødsler**

Sundhedsstyrelsen og Patientombuddet har på baggrund af et oplæg fra Sundhedsstyrelsen iværksat et samarbejde om tværgående analyser af indberetninger om formodede bivirkninger og utilsigtede hændelser ved brug af lægemidler til igangsættelse af fødsler. Sundhedsstyrelsen og Patientombuddet er ved at færdiggøre den første tværgående analyse af indberetninger om formodede bivirkninger og utilsigtede hændelser for perioden fra 1. januar til 31. december 2013. Resultaterne skal drøftes med Danske Regioner, DSOG og Jordemoderforeningen efter sommerferien. Herefter udsendes information til fødeafdelingerne.

### **Registerundersøgelse om igangsættelse af fødsler**

Sundhedsstyrelsen er i samarbejde med Statens Serum Institut og repræsentanter for DSOG og Jordemoderforeningen ved at undersøge mulighederne for at gennemføre en registerundersøgelse af sikkerheden ved igangsættelse af fødsler, herunder af bivirkninger ved anvendelse af lægemidler til igangsættelse af fødsler. Det er besluttet, at der skal iværksættes en forundersøgelse med henblik på at vurdere kvaliteten af registrerede data i Fødselsregistret og Landspatientregistret. Oplysninger fra Fødselsregistret og Landspatientregistret vil blive sammenholdt med oplysninger fra fødestedernes patientjournaler. Sundhedsstyrelsen har sendt en anmeldelse af forundersøgelsen til Datatilsynet og afventer i øjeblikket Datatilsynets udtalelse i henhold til persondataloven. Sundhedsstyrelsen forventer at kunne påbegynde forundersøgelsen i starten

af august 2014. Forundersøgelsen forventes afsluttet inden udgangen af 2014. Sundhedsstyrelsen vil herefter vurdere, om der er grundlag for at iværksætte en stor registerundersøgelse. Ministeriet vil blive orienteret om resultatet af forundersøgelsen og styrelsens konklusion vedrørende gennemførelse af registerundersøgelsen. Sundhedsstyrelsen forventer at kunne aflevere et notat til ministeriet ultimo 2014.

### **Kortlægning af praksis**

Sundhedsstyrelsen har i november 2013 anmodet regionerne om en redegørelse, der indeholder en beskrivelse af praksis vedrørende igangsættelse af fødsler og retningslinjer herfor, igangsættelsesmetoder, anvendelse og valg af lægemidler til igangsættelse af fødsler, praksis for ambulantly igangsættelse og selvmedicinering ved hjemsendelse, information til de gravide samt information og instrukser til personale på fødeafdelingerne.

Sundhedsstyrelsen har ultimo marts/primio april 2014 modtaget redegørelser fra regionerne. Det har dog vist sig, at der er behov for en sammenskrivning af materialet til brug for udarbejdelse af et samlet notat om praksis for igangsættelse af fødsler i Danmark. Regionerne er i øjeblikket ved at sammenskrive materialet, og det er aftalt, at regionernes samlede bidrag sendes til Sundhedsstyrelsen senest i uge 26 2014.

Sundhedsstyrelsen vil herefter udarbejde et samlet notat om praksis vedrørende igangsættelse af fødsler og indkalde Danske Regioner, DSOG og Jordemoderforeningen til en drøftelse af behovet for, at regionerne udarbejder fælles retningslinjer for igangsættelse af fødsler under hensyntagen til lokale forhold.

Sundhedsstyrelsen forventer, at det samlede notat ligger klar ultimo august 2014, og Sundhedsstyrelsen vil indkalde Danske Regioner, DSOG og Jordemoderforeningen til møde i september 2014.

Det kan i øvrigt oplyses, at Sundhedsstyrelsen har anmodet sundhedsmyndighederne i Sverige, Norge og Frankrig om en redegørelse for praksis vedrørende igangsættelse af fødsler, herunder antal igangsættelser, kriterier for igangsættelse, igangsættelsesmetoder og valg af lægemidler til igangsættelse, information vedrørende igangsættelse af fødsler, praksis for overvågning af den gravide under igangsættelse af fødslen, praksis vedrørende midlertidig hjemsendelse i forbindelse med igangsættelse og selvmedicinering efter hjemsendelse. Sundhedsstyrelsen har modtaget svar fra Sverige og afventer svar fra Norge og Frankrig.

### **Vurdering af behov for ændring af praksis**

På baggrund af regionernes redegørelser vil Sundhedsstyrelsen vurdere, om der er anledning til at ændre praksis vedrørende igangsættelse af fødsler. Sundhedsstyrelsen vil i den forbindelse også tage stilling til, om der er behov for at opdatere styrelsens meddelelser til fødeafdelingerne om anvendelse af misoprostol til igangsættelse af fødsler.

Sundhedsstyrelsen forventer at kunne afslutte arbejdet med at vurdere, om der er behov for at ændre praksis vedrørende igangsættelse af fødsler medio/ultimo september 2014. Sundhedsstyrelsen vil udarbejde et notat, der på baggrund af regionernes redegørelser indeholder en vurdering af behov for ændring af praksis og eventuelle anbefalinger til ændring af praksis.

### **Uddannelse om medicinsk igangsættelse af fødsler.**

Sundhedsstyrelsen har bedt henholdsvis Jordemoderforeningen og DSOG om at undersøge, om det undervisningsmateriale, der anvendes i forbindelse med uddannelse og efteruddannelse af jordemødre og læger, beskriver medicinsk igangsættelse af fødsler – herunder virkninger og bivirkninger, ansvarsdeling og delegation, hjemsendelse med eller uden selvmedicinering, indberetning af bivirkninger og utilsigtede hændelser samt information til den gravide om igangsættelse – i fornødent omfang. Denne aktivitet skal give et overblik over, om uddannelse og efteruddannelse indeholder den fornødne information om medicinsk igangsættelse af fødsler og et evt. grundlag for at rette henvendelse til Ministeriet for Forskning, Innovation og Videregående Uddannelser. Denne aktivitet har været drøftet med parterne én gang, og den forventes afsluttet i efteråret 2014.