

PV-News

Juni 2008

I:	Editorial	1
II:	Who's who at the Unit Vigilance	2
III:	Flash on some current safety signals originating on an ongoing basis from the Swiss data at the Unit Vigilance	3
IV:	Some safety information published on Swissmedic website.....	9
V:	Some descriptive Statistics - Adverse Drug Reactions in Switzerland.....	10
VI:	Panorama	13
•	Haemovigilance	13
•	Next PV-Newsletter.....	13

I: Editorial

Pharmacovigilance encompassing the monitoring and the evaluation of the adverse drug reactions represents an essential part of an effective drug regulation system. It goes without saying that vigilant monitoring of the adverse drug reactions may also lead to significant consequences on the clinical practice.

The PV-Newsletter should serve as a way to facilitate the exchange and flow of information between the Regional Pharmacovigilance Centres (RPVC) and Swissmedic.

Using the publication of that PV-Newsletter, we would like to keep you posted about current safety signals originating on an ongoing basis from the Swiss data at the unit vigilance bearing in mind to service with efficiency and rationality.

The PV-Newsletter to be issued twice a year will mainly be a concise look at the some current signals knowing that communicating the outcome of pharmacovigilance is at least as important as collecting and analyzing the adverse drug reactions. Specific attention will be given to the signals of approved products in Switzerland along with the measures taken by Swissmedic, if any is deemed necessary. You may also find additional coverage on topics depending on the news and needs.

We hope you find this coverage to be valuable and helpful in your daily work.

Please be informed that the PV-Newsletter will be discussed at the forthcoming meeting RPVC - Swissmedic (probably in September 2008).

If you find any inaccuracy, please let us know. If you ever have any comments, questions, or suggestions to improve that publication, please send an e-mail to the following addresses: veronique.ditesheim@swissmedic.ch and/or olivier.plachta@swissmedic.ch.

II: Who's who at the Unit Vigilance

Head Safety of Medicines

Rudolf Stoller

Head Vigilance

Andres Schneider

Medical/Clinical Reviewers

Pia Caduff-Janosa
Beat Damke
Véronique Ditesheim
Olivier Plachta

RPVC (Regional Pharmacovigilance Centers)

BASLE and LUGANO
BERNE and ZURICH/TOX
LAUSANNE/STIS
GENEVA

Assistants

Helena Bill
Tanja Zurkinden

RPVC (Regional Pharmacovigilance Centers)

GENEVA, LAUSANNE and LUGANO
BASLE, BERNE and ZURICH

Clinical Reviewer

Pia Caduff-Janosa

Clinical trials

Medical/Clinical Reviewer

Georg Martinek

Pharmaceutical companies

Assistant

Franziska Kolb

Pharmaceutical companies / clinical trials

Project Group

Rosemarie Sift Carter
Christine Lucas

Vigiflow

Clinical Reviewers

Markus Jutzi
Morven Rüesch-Kirkwood

Haemovigilance

Assistant

Barbara Ledermann

Haemovigilance

Veterinary Reviewer

Cedric Müntener

Vigilance veterinary medicinal products

III: Flash on some current safety signals originating on an ongoing basis from the Swiss data at the Unit Vigilance

Botulinumtoxin

Risiko schwerer systemischer unerwünschter Ereignisse bei Kindern mit Zerebralparese

Beschreibung

Vor kurzem (Februar 2008) wurde leider aus der Schweiz über ein Kleinkind berichtet, das innert 20 Stunden nach Anwendung des Botulinumtoxin-Präparats Botox® unter Allgemeinanästhesie tot aufgefunden wurde. Das Kind wurde wegen einer Spitzfußdeformität bei Zerebralparese damit behandelt. Aufgrund eines europäischen Konsensuspapiers (1) wurde eine signifikant höhere Dosis verabreicht, als die von Swissmedic in der Fachinformation des Präparates zugelassene Höchstdosis: sie wurde um mehr als das Vierfache überschritten. Zur Zeit ist noch nicht endgültig geklärt, welche Rolle Botulinumtoxin dabei gespielt hat. Es gibt andere zu berücksichtigende Faktoren, einschliesslich einer möglichen Vorgeschichte von Schlafapnoe. Aufgrund der in diesem Fall verabreichten hohen Dosis des Medikaments muss dieses ursächlich in Betracht gezogen werden.

Massnahmen

Im September/Oktober 2007 wurde von allen Botulinumtoxin-Zulassungsinhaberinnen ein Schreiben mit wichtigen Sicherheitsinformationen an Ärztinnen und Ärzte in Europa und in der Schweiz versandt. Dieses Schreiben bezog sich auf die mögliche Ausbreitung des Toxins an entfernte Stellen im Körper und enthielt eine Auflistung der erforderlichen Vorsichtsmassnahmen.

Link:

[Wichtige Sicherheitsinformationen zum Botulinumtoxinpräparat Dysport](#)

[Wichtige Sicherheitsinformationen zu Botulinumtoxinpräparaten Botox und Vistabel](#)

Im März 2008 wurde von den Botulinumtoxin-Zulassungsinhaberinnen erneut ein Schreiben an Ärztinnen und Ärzte in der Schweiz versandt mit wichtigen Informationen über Dosierung in der Indikation dynamische Spitzfüsstellung bei Kindern mit Zerebralparese, über Vorsichtsmassnahmen bei Begleiterkrankungen und über weitere klinische Hinweise.

Link:

[Botox und Dysport: Risiko schwerwiegender systemischer UAW bei Kindern mit Zerebralparese](#)

Botox® und Dysport® sind bei der Behandlung der behindernden Symptome der dynamischen Spitzfüsstellung bei infantiler Zerebralparese wirk-

sam. Werden die Präparate in Übereinstimmung mit der Fachinformation angewendet, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis bisher als akzeptabel beurteilt. Zurzeit wird die Anwendung d.h. das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Botulinumtoxin bei infantiler Zerebralparese von Swissmedic überprüft.

Toxine botulique

Risque d'effets indésirables systémiques graves chez les enfants atteints de parésie cérébrale

Description

Il y a malheureusement eu récemment (février 2008) un rapport spontané en Suisse concernant un enfant qui est décédé dans les 20 heures après l'administration sous anesthésie générale du produit à base de toxine botulique, Botox®. L'enfant était traité pour une déformation des pieds en équin causée par une infirmité motrice cérébrale. Une dose significativement plus élevée a été appliquée, ceci basé sur un consensus européen (1) utilisant une dose 4 fois plus élevée que la dose maximale approuvée par Swissmedic. Actuellement le rôle de la toxine botulique n'est pas encore totalement élucidé et il y a d'autres facteurs concomitants à prendre en compte, tels que la possibilité d'antécédent d'apnée du sommeil. Toutefois, étant donné la dose utilisée dans ce cas précis, le rôle de la toxine botulique doit être considéré.

Mesures

Une lettre aux prescripteurs a été publiée en Europe et en Suisse par tous les détenteurs d'Autorisation de Mise sur le Marché de produits à base de toxine botulique en septembre/octobre 2007. Cette lettre se référait à la possibilité d'une « diffusion de la toxine » à distance avec n'importe quel traitement de toxine botulique et présentait des recommandations sur les précautions à prendre.

Link:

[Information importante concernant la sécurité du produit à base de toxine botulique Dysport](#)

[Information importante concernant la sécurité des produits à base de toxine botulique Botox et Vistabel](#)

En mars 2008 une nouvelle lettre aux prescripteurs a été publiée en Suisse par les détenteurs d'Autorisation de Mise sur le Marché de produits à base de toxine botulique comprenant des informations importantes relatives à la posologie dans

l'indication de déformation dynamique du pied en équin chez les patients atteints de parésie cérébrale, relatives aux précautions pour les patients présentant des co-morbidités et relatives à d'autres recommandations cliniques.

Link:

[Botox et Dysport : Risque d'effets indésirables systémiques graves de médicaments chez des enfants souffrant de parésie cérébrale](#)

Botox[®] et Dysport[®] se sont avérés efficaces dans le traitement de la déformation dynamique du pied en équin chez les enfants ayant une infirmité motrice cérébrale. Quand il est utilisé dans le cadre de l'information professionnelle du Compendium, le rapport bénéfice-risque a été jugé acceptable. Actuellement l'utilisation de la toxine botulique, c'est-à-dire le rapport bénéfice-risque de celle-ci, est en cours de ré-évaluation par Swissmedic dans le cadre de la parésie cérébrale infantile.

Referenzen/Références

- 1) Heinen F., et al., European Consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. European Journal of Paediatric Neurology 10 (2006)215-225.
- 2) Compendium Suisse des Médicaments, online 2008.
- 3) U.S. Food and Drug Administration, Early Communication about an Ongoing Safety Review Botox and Botox Cosmetic (Botulinum toxin Type A) and Myobloc (Botulinum toxin Type B). February 8, 2008.
- 4) European Medicines Evaluation Agency, Procedural steps taken and scientific information after the authorisation, 28.3.07
- 5) Health Canada reviewing issue of distant toxin spread potentially associated with Botox and Botox Cosmetic, 2008-32, Feb. 20, 2008.

Koronare (Re-)stenose unter Reyataz (Atazanavir) und Norvir (Ritonavir)

Das Signal wurde durch eine Spontanmeldung ausgelöst. Bei einem 49-j. Patienten ist im Herbst 2007 unter Therapie mit Atazanavir und Ritonavir eine mehrfache koronare (Re-)stenose aufgetreten, die eine Dilatation mit Stenteinlage notwendig machte. Der Patient ist ehemaliger Raucher, leidet an einer essentiellen Hypertonie und an einer koronaren Herzkrankheit mit St. n. Dilatation und Stenteinlage 2006. Weiter fallen auch in der Familienanamnese kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Die HIV- Infektion wurde 1997 diagnostiziert. Der genaue Beginn der oben erwähnten HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment) sowie das

Outcome nach Absetzen von Atazanavir und Ritonavir sind leider nicht bekannt.

Metabolische Erkrankungen unter HAART sind bekannt: Mehrere HIV-Proteaseninhibitoren (HIV-PI) wurden mit erhöhten Cholesterin- und Triglyzeridwerten sowie mit Insulinresistenz assoziiert. In der Literatur finden sich ebenfalls Hinweise auf vaskuläre und epitheliale Dysfunktionen. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass HIV-PI auch in Dosierungen, die noch keine Hyperlipidämie induzieren, die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigen können.

Bei unserem Patienten darf jedoch bei der Kausalitätsbeurteilung, die als *possible* eingestuft wurde, die persönliche und familiäre Anamnese als möglicher *confounder* nicht ausser Acht gelassen werden.

Die Fachinformation von Ritonavir listet Myokardinfarkte im Kapitel UAW auf, hingegen werden in derjenigen von Atazanavir keine Hinweise auf koronare Ereignisse aufgeführt. Da sich dieses Medikament zur Zeit noch unter *Periodic Safety Update Report* (PSUR) Pflicht befindet (d.h. die betreffende Firma muss die Sicherheit in regelmässigen Abständen überprüfen und Swissmedic Bericht erstatten), wird dieses Problem im Rahmen der PSUR-Begutachtung vorerst intensiv überwacht. Sollte sich dabei das Signal erhärten, wird man über weitere Massnahmen entscheiden.

(Re)sténose coronarienne sous Reyataz (Atazanavir) et Norvir (Ritonavir)

Ce signal est émis suite à une annonce spontanée. A l'automne 2007, un patient de 49 ans sous atazanavir et ritonavir a été victime de (re)sténoses coronariennes multiples qui ont nécessité une dilatation avec pose d'un stent. Le patient est un ancien fumeur, qui présente une hypertension essentielle et une maladie cardiaque coronarienne ayant donné lieu en 2006 à une dilatation et à l'implantation d'un stent. L'anamnèse familiale fait également apparaître des maladies cardiovasculaires. L'infection par le VIH a été diagnostiquée en 1997, mais le début précis de l'HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment) précitée et l'évolution après l'arrêt de la prise d'atazanavir et de ritonavir ne sont malheureusement pas connus.

Les affections métaboliques sous HAART sont connues : plusieurs inhibiteurs des protéases du VIH (IP-VIH) ont été associés à des augmenta-

tions des taux de cholestérol et de triglycérides et à l'insulinorésistance. La littérature rapporte également des dysfonctions vasculaires et épithéliales. Par ailleurs, des données précliniques montrent que, même à des posologies qui n'entraînent pas d'hyperlipidémie, les IP-VIH peuvent favoriser le développement d'une artériosclérose.

Dans le cas de notre patient, pour l'évaluation de la causalité, qui a été qualifiée de *possible*, il convient de garder à l'esprit que l'anamnèse familiale et personnelle est un possible facteur de confusion (*confounder*).

L'information professionnelle du ritonavir cite les infarctus du myocarde dans le chapitre Effets indésirables. A l'inverse, celle de l'atazanavir ne mentionne pas d'incidents coronariens. Mais étant donné que ce médicament doit encore faire l'objet de *Periodic Safety Update Reports* (PSUR) (l'entreprise concernée doit vérifier à intervalles réguliers la sécurité de son médicament et adresser un rapport à ce sujet à Swissmedic), ce problème fera l'objet d'une surveillance étroite dans le cadre des PSUR. Si ce signal devait ainsi être confirmé, de plus amples mesures seront prises.

Referenzen/Références

- 1) Jericó C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayón JL, Saballs P, López-Colomé JL, Pedro-Botet J. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients: role of combination antiretroviral therapy. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):812-7. Epub 2006 Jan 26.
- 2) Dressman J, Kincer J, Matveev SV, Guo L, Greenberg RN, Guerin T, Meade D, Li XA, Zhu W, Uittenbogaard A, Wilson ME, Smart EJ. HIV protease inhibitors promote atherosclerotic lesion formation independent of dyslipidemia by increasing CD36-dependent cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Clin Invest*. 2003;111:389–397.
- 3) Schillaci, G, De Socio, GV, Pirro, M, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:2381.
- 4) Van Wilk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1117.
- 5) de Gaetano, Donati K, Rabagliati, R, Tumbarello, M, et al. Increased soluble markers of endothelial dysfunction in HIV-positive patients under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:765.
- 6) Chai, H, Yang, H, Yan, S, et al. Effects of 5 HIV protease inhibitors on vasomotor function and superoxide anion production in porcine coronary arteries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:12.
- 7) Shankar, SS, Dube, MP, Gorski, JC, et al. Indinavir impairs endothelial function in healthy HIV-negative

men. *Am Heart J* 2005; 150:933.

8) de Gaetano, Donati K, Rabagliati, R, Iacoviello, L, Cuda, R. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:213.

9) Fu, W, Chai, H, Yao, Q, Chen, C. Effects of HIV protease inhibitor ritonavir on vasomotor function and endothelial nitric oxide synthase expression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:152.

10) Shen YM, Frenkel EP. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV-infected patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004 Jul;10(3):277-80.

11) Saif MW, Greenberg B. HIV and thrombosis: a review. *AIDS Patient Care STDS*. 2001 Jan;15(1):15-24.

12) Ener RA, et al., HIV disease in thrombocardiology. *J Invasive Cardiol*. 2007 May;19(5):235-9

HEPARIN

Aktuelle Situation in der Schweiz und international

Internationaler Kontext:

In den USA (seit Ende 2007) und in Deutschland (Februar 2008) wurde vermehrt über unerwünschte Wirkungen nach der intravenösen Verabreichung von unfraktioniertem Heparin aus Ausgangsmaterialien chinesischer Herkunft berichtet. In den vergangenen Wochen mussten in verschiedenen Ländern mehrere Chargen von Heparin vom Markt genommen werden. Die unerwünschten Wirkungen äusserten sich namentlich in Form von Blutdruckabfall, Tachykardie, Atemnot, gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie anderer Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödem oder Anaphylaxien. Diese unerwünschten Wirkungen traten vor allem in den Minuten oder Stunden nach einer intravenösen Injektion von Heparin als Bolus auf, spätere Reaktionen wurden jedoch ebenfalls noch nicht ausgeschlossen.

Mit spezifischen, von der FDA verwendeten Analysen (Kapillarelektrophorese und NMR-Spektroskopie), konnten in den betroffenen Chargen des unfraktionierten Heparins Verunreinigungen nachgewiesen werden. Dabei wurden zwei Arten von Kontaminationen identifiziert: übersulfatiertes Chondroitinsulfat und Dermatansulfat.

Verantwortlich für die in letzter Zeit gemeldeten Ereignisse scheint übersulfatiertes Chondroitinsulfat zu sein. Es handelt sich dabei um einen Stoff, der mit Heparin hinsichtlich Struktur und Wirkung sehr grosse Ähnlichkeiten aufweist. Sowohl Heparin als auch Chondroitinsulfat sind Glykosaminoglykane. Bei der kürzlich identifizierten Verunreinigung handelt es sich um ein Chondroitinsulfat

mit einer Sulfatierung, durch die eine heparinähnliche Verbindung vorliegt. Es ist bekannt, dass stark geladene polyanionische Polymere gewisse Kaskaden enzymatischer Reaktionen des Plasmas verändern. Stark sulfatierte Polysaccharide mit einer negativ geladenen Oberfläche können eine Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems auslösen. Gemäss aktuellen In-vitro- und Tierstudien kann übersulfatiertes Chondroitinsulfat, namentlich durch die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems, auf zwei Ebenen eine Wirkung entfalten: Es aktiviert einerseits direkt das Kinin-Kallikrein-System im menschlichen Plasma und induziert andererseits auch die Bildung von C3a und C5a, zwei Anaphylatoxine des Komplementsystems. Im Gegensatz zu einer Sensibilisierung mit Beteiligung spezifischer IGE scheinen die Reaktionen somit von der verabreichten Dosis abzuhängen.

Von Dermatansulfat, der zweiten festgestellten Verunreinigung, ist bekannt, dass es natürlicherweise zusammen mit Heparin auftritt. Die maximale Verunreinigung von unfraktioniertem Heparin, das sorgfältig gereinigt wurde, liegt jedoch bei nicht mehr als etwa 3%. Trotzdem konnten stark mit Dermatansulfat verunreinigte Heparin-Chargen mit einer Häufung derselben unerwünschten Wirkungen, wie bei Kontaminationen mit Chondroitinsulfat in Verbindung gebracht werden.

Es ist wichtig festzuhalten, dass das Problem nicht auf unfraktionierte Heparine beschränkt ist. Niedermolekulare Heparine (NMH) werden nämlich ebenfalls aus Heparin-Natriumsalz hergestellt. Während des Herstellungsverfahrens wird die Verunreinigung der Chargen nicht beseitigt. Aus diesem Grund haben die Arzneimittelbehörden ihre Nachforschungen auf NMH ausgeweitet. Wichtig ist jedoch die Feststellung, dass für die subkutane Anwendung kein Zusammenhang mit den erwähnten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zu bestehen scheint.

Was die Ursachen dieser Verunreinigungen angeht, wurde übersulfatiertes Chondroitinsulfat höchstwahrscheinlich zu den betroffenen Heparin-Chargen hinzugegeben. Man kann davon ausgehen, dass sich diese Substanz, die zum Teil dieselben Wirkungen wie Heparin aufweist, normalerweise nicht im Rohheparin befindet, und dass sie sich auch nicht durch eine unbeabsichtigte chemische Reaktion bei der Reinigung von Heparin bildet. Die Nachforschungen über die Ursachen der Kontaminationen werden zweifellos einige Zeit in Anspruch nehmen und sich auf mehrere Hersteller von Heparin und von Zwischenprodukten erstrecken. Da ein grosser Teil des

europäischen Markts durch Produkte aus China versorgt wird, kann mittelfristig ein Engpass für Präparate auf Heparinbasis nicht ausgeschlossen werden.

In der Schweiz:

Von Anfang 2007 bis zum 1. Mai 2008 haben wir 154 Meldungen zu Heparin oder einem NMH erhalten. Bei 80 dieser Meldungen gelten die Heparine als verdächtig, bei 74 als mitverantwortlich. Dabei werden folgende unerwünschten Wirkungen erwähnt (einige davon können dieselbe Meldung betreffen): Hypotonie 3 / Atemnot 4 / Anaphylaxie 6 / Angioödeme 3 / allergische Reaktionen 3 / Übelkeit und Erbrechen 5 / Urtikaria und Pruritus 5.

Unter all diesen Meldungen besteht bei einem einzigen Bericht ein begründeter Verdacht auf eine Allgemeinreaktion in Zusammenhang mit einem kontaminierten Heparin-Präparat. Der betroffene Dialyse-Patient hatte verschiedene Episoden mit starkem Blutdruckabfall unmittelbar nach den intravenösen Injektionen von Ampullen aus einer kontaminierten Charge, die inzwischen vom Markt genommen wurde. Die beschriebenen Reaktionen traten zum ersten Mal mit dieser Charge auf, und nach der Injektion eines nicht kontaminierten Präparats sind die Reaktionen nicht wieder aufgetreten.

Im Zusammenhang mit den 154 Meldungen wurde über 16 Todesfälle berichtet. Diese waren jedoch in keinem Fall auf die oben erwähnte Art von Reaktionen zurückzuführen. Vielmehr waren diese Todesfälle die Folge entweder von Problemen in Zusammenhang mit der Blutgerinnung, oder von Wirkungen anderer, gleichzeitig verschriebener Arzneimittel (in den meisten Fällen) oder sie waren nicht medikamentös bedingt.

Bei allen anderen Meldungen scheinen der zeitliche Ablauf, die Umstände oder die subkutane Verabreichung zum Vornherein auszuschliessen, dass eine Verunreinigung direkt für die Reaktionen verantwortlich war.

In der Schweiz mussten bis heute mehrere Chargen vom Markt genommen werden. Es handelt sich dabei um gewisse Chargen der Präparate Heparin-Na B.Braun und Heparin Bichsel. Ein Teil dieser Chargen kam wieder auf den Markt, nachdem zusätzliche Analysen, die in der Zwischenzeit vorgenommen wurden, belegten, dass die verwendeten Wirkstoff-Chargen nicht kontaminiert waren.

Da Heparin und NMH bei zahlreichen Indikationen zum Einsatz kommen, ist eine ausreichende Ver-

fügarkeit für die Behandlung von Patienten sehr wichtig. Aus diesem Grund ist Swissmedic ebenso wie die übrigen Arzneimittelbehörden bestrebt sicherzustellen, dass die Versorgung weiterhin gewährleistet ist, gleichzeitig aber auch, dass Verunreinigungen ausgeschlossen werden können. In Frankreich hat die Afssaps NMH mit den höchsten Konzentrationen an Verunreinigungen vom Markt genommen, gewisse wenig betroffene Chargen jedoch in Verkehr belassen, um sicherzustellen, dass der therapeutische Bedarf trotz der aktuell angespannten Versorgungslage gedeckt ist.

Mit den beiden von der FDA verwendeten Methoden (NMR-Spektroskopie und Kapillarelektrophorese) können Verunreinigungen mit übersulfatiertem Chondroitinsulfat und Dermatansulfat mit genügender Genauigkeit nachgewiesen werden. Die Hersteller von Heparin müssen deshalb ab sofort in der Schweiz ebenso wie im Ausland ihr Heparin mit diesen Methoden analysieren, bevor sie es in Verkehr bringen.

Swissmedic fordert zudem alle medizinischen Fachpersonen auf, sämtliche unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Heparin und NMH zu melden, speziell wenn die oben beschriebenen Reaktionen beobachtet werden.

HEPARINES

Point sur la situation au niveau Suisse et international

Contexte international:

Une augmentation de la fréquence des effets indésirables a été annoncée aux Etats-Unis (dès fin 2007) puis en Allemagne (février 2008) à la suite d'administration intraveineuse d'héparine sodique non fractionnée, produite à partir de matière première d'origine chinoise. De nombreux lots d'héparine ont dû être retirés du marché ces dernières semaines dans différents pays. Ces effets indésirables se sont notamment manifestés sous la forme de chute de tension, de tachycardie, de dyspnée, de troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements, ainsi que d'autres symptômes d'hypersensibilité de type angioœdème/anaphylaxie. Ils sont survenus principalement dans les minutes ou les heures qui ont suivi l'administration après une injection par voie intraveineuse d'héparine en dose unique, mais des réactions retardées n'ont pas encore été exclues.

La mise en place d'analyses spécifiques (électrophorèse capillaire et spectroscopie RMN) par la FDA ont permis de mettre en évidence la présence de contaminants dans les lots concernés d'héparine non fractionnée. Deux types de contaminations ont été détectés : la chondroïtine persulfatée et du sulfate de dermatane.

La chondroïtine persulfatée (CPS), substance très proche de l'héparine au niveau structurel et de ses effets, semble être à l'origine de ces récents événements. Tant l'héparine que la chondroïtine sulfate sont des glucosaminoglycans. Le contaminant récemment identifié révèle un type de sulfatation de la chondroïtine sulfate avec une structure proche de celle de l'héparine. Il est connu que les polymères polyanioniques très chargés modulent certaines cascades enzymatiques du plasma. Les polysaccharides très sulfatés, avec une surface chargée négativement, peuvent induire une activation du système de contact de la coagulation. De récentes données in vitro et animales ont démontré que la CPS pouvait, notamment via l'activation du système de contact de la coagulation, agir sur deux voies : il active directement la voie kinine-kallikréine dans le plasma humain en plus d'induire la génération de C3a et C5a, des anaphylatoxines dérivées du système du complément. Contrairement à une sensibilisation impliquant des IGE spécifiques, les réactions semblent ainsi dépendre de la dose administrée.

En ce qui concerne le deuxième contaminant, le sulfate de dermatane, il est connu pour être une impureté naturelle de l'héparine. Cependant la contamination maximale de l'héparine non fractionnée qui a subi une purification appropriée est d'environ 3% au plus. Tout de même, des lots d'héparine fortement pollués par du sulfate de dermatane ont pu être reliés à une accumulation d'effets indésirables du même type que ceux qui ont été observés en cas de contamination par la chondroïtine persulfatée.

Il est important de préciser que le problème ne se limite pas aux héparines non fractionnées. En effet, les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont aussi fabriquées à partir d'héparine sodique. Le processus de fabrication n'élimine pas la contamination des lots. Pour cette raison, les agences du médicament ont élargi leurs investigations aux HBPM. Il est cependant important de noter que la voie sous-cutanée ne semble pas être associée à la survenue des effets indésirables graves cités ci-dessus.

Concernant les causes de cette contamination, la chondroïtine persulfatée a, selon toute vraisemblance, été ajoutée aux lots d'héparine contaminés. On peut partir du principe que cette substance,

qui a certains des effets de l'héparine, ne se trouve normalement pas dans l'héparine brute et qu'elle n'est pas non plus susceptible de se former par réaction chimique involontaire lors de la purification de l'héparine. Les enquêtes visant à déterminer la cause des contaminations prendront sans doute quelque temps et s'étendront à plusieurs fabricants d'héparine et intermédiaires. L'approvisionnement d'une grande part du marché européen étant dépendant de la production réalisée en Chine, une pénurie de préparations à base d'héparine ne peut être exclue à moyen terme.

Au niveau suisse:

Au premier mai 2008, nous avons reçu depuis le début de l'année 2007 154 rapports qui concernent l'héparine ou une HBPM. Celles-ci sont considérées comme suspectes dans 80 des rapports, et dans 74, elles ont été classées comme concomitantes. Parmi celles-ci, on trouve les effets indésirables suivants (certains peuvent concerner la même annonce): hypotension 3 / dyspnée 4 / anaphylaxie 6 / angioedème 3 / allergie 3 / nausées et vomissements 5/ urticaire et prurit 5.

Parmi toutes ces annonces, une seule rapporte un soupçon fondé de réaction généralisée en relation avec une préparation à base d'héparine contaminée. Le patient concerné, dialysé, a présenté plusieurs épisodes de forte chute de tension juste après les injections par voie intraveineuse d'ampoules provenant d'un lot contaminé, retiré depuis lors du marché. Les réactions décrites se sont produites pour la première fois avec ce lot et après injection d'une préparation non contaminée, les réactions ne sont plus réapparues.

En ce qui concerne les décès, on en décompte 16 associés à ces 154 rapports. Il n'est jamais question de réactions du type décrit ci-dessus, et ces décès sont dus soit à des problèmes hémorragiques, soit, le plus fréquemment, à des effets relatifs à d'autres médicaments prescrits en même temps ou des causes non médicamenteuses.

Pour toutes les autres annonces, la chronologie, les circonstances de survenue ou encore le mode d'injection sous-cutanée semblent à priori écarter le rôle direct d'un contaminant dans les réactions.

En Suisse, plusieurs lots ont dû jusqu'à présent être retirés du marché. Il s'agit de certains lots des préparations Heparin-Na B.Braun et Heparin Bichsel. Une partie de ceux ci ont été remis sur le marché après que les analyses complémentaires réalisées dans l'intervalle aient permis d'établir

que les lots de principes actifs utilisés n'étaient pas contaminés.

L'héparine et les HBPM étant utilisées dans de nombreuses indications, leur disponibilité est un enjeu majeur pour le traitement des patients. Pour cette raison, Swissmedic, comme les autres agences du médicament s'efforce d'assurer la continuité de l'approvisionnement tout en garantissant que les contaminants soient absents. On peut noter qu'en France, l'affsaps a retiré du marché les lots d'HBPM contenant les plus forts taux de contaminants, mais a laissé en circulation certains lots peu contaminés pour garantir la couverture des besoins thérapeutiques, dans ce contexte de tension sur l'approvisionnement.

Les deux méthodes de la FDA (spectroscopie RMN, électrophorèse capillaire) permettent une détection suffisamment fine des contaminations au sulfate de chondroïtine persulfatée et au sulfate de dermatane. Les fabricants d'héparine doivent donc dès à présent, en Suisse comme à l'étranger, analyser leur héparine à l'aide de ces méthodes, avant la mise sur le marché.

Swissmedic invite également tous les professionnels de la santé à annoncer tout effet indésirable concernant l'héparine et les HBPM, spécialement ceux incluant des réactions comme décrites ci dessus.

Referenzen/Références

- 1) Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, Lansing JC, Sriranganathan N, Zhao G, Galcheva-Gargova Z, Al-Hakim A, Bailey GS, Fraser B, Roy S, Rogers-Cotrone T, Buhse L, Whary M, Fox J, Nasr M, Dal Pan GJ, Shriver Z, Langer RS, Venkataraman G, Austen KF, Woodcock J, Sasisekharan R. Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System. *N Engl J Med.* 2008 Apr 24
- 2) Guerrini M, Beccati D, Shriver Z, Naggi A, Viswanathan K, Bisio A, Capila I, Lansing JC, Guglieri S, Fraser B, Al-Hakim A, Gunay NS, Zhang Z, Robinson L, Buhse L, Nasr M, Woodcock J, Langer R, Venkataraman G, Linhardt RJ, Casu B, Torri G, Sasisekharan R. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol.* 2008 Apr 23.
- 3) Swissmedic, dernières conclusions sur la problématique de la contamination de l'héparine, 29.04.2008, préparations Heparin-Na B.Braun, solution injectable de nouveau sur le marché, 25.04.2008, Annonces d'effets indésirables de préparations injectables contenant de l'héparine non fractionnée, 12 03 2008, Swissmedic retire du marché suisse des préparations à base d'héparine, 20 03 2008.
- 4) FDA, Update to Healthcare Facilities and Healthcare Professionals about Heparin and Heparin-containing Medical Products, 25.04.2008, Information on Adverse Event Reports and Heparin, 21.04.2008.
- 5) AFSSAPS, Héparine de bas poids moléculaire - Message aux professionnels de santé, 23.04 2008.

IV: Some safety information published on Swissmedic website

- 09.05.2008 [Risiko für Myokardinfarkt unter der Behandlung mit Abacavir und Didanosin](#)
[Risque d'infarctus du myocarde lié aux traitements avec abacavir et didanosine](#)
- 29.04.2008 [Neue Erkenntnisse zur Heparin-Kontamination](#)
[Dernières conclusions sur la problématique de la contamination de l'héparine](#)
- 25.04.2008 [Präparate Heparin B. Braun, Injektionslösung und Heparin Bichsel, Injektionslösung wieder auf dem Markt](#)
[Préparations Heparin-Na B. Braun, solution injectable, et Héparine Bichsel, solution injectable de nouveau sur le marché](#)
- 16.04.2008 [Qualitätsmangel bei Neupro, transdermales Pflaster zur symptomatischen Behandlung der Parkinson-Krankheit](#)
[Défaut de qualité constaté avec Neupro, patch transdermique pour le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson](#)
- 02.04.2008 [Arzneimittelsicherheit Noxafil®- Mitteilung von Swissmedic](#)
[Sécurité d'emploi des médicaments Noxafil®- Communiqué de Swissmedic](#)
- 01.04.2008 [Champix® \(Vareniclin\) - Unerwünschte psychiatrische Wirkungen / Suizidalität](#)
[Champix® \(varénicline\) - Effets indésirables psychiatriques / suicidalité](#)
- 20.03.2008 [Swissmedic ruft Heparin-Präparate in der Schweiz zurück](#)
[Swissmedic retire du marché suisse des préparations à base d'héparine](#)
- 20.03.2008 [Rückruf von Heparin-Präparaten mit unfraktioniertem Heparin](#)
[Rappel de lot d'héparine contenant de l'héparine non fractionnée](#)
- 12.03.2008 [Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Präparaten mit unfraktioniertem Heparin zur Injektion](#)
[Annonces d'effets indésirables de préparations injectables contenant de l'héparine non fractionnée](#)
- 12.03.2008 [TYSABRI® \(Natalizumab\) und hepatozelluläre Leberschädigungen](#)
[TYSABRI® \(Natalizumab\) et atteintes hépatocellulaires](#)
- 26.02.2008 [DDL: NEBENWIRKUNG „PERIPHERE NEUROPATHIE“ BEI DER BEHANDLUNG MIT TELBIVUDIN IN KOMBINATION MIT PEGYLIERTEM INTERFERON ALFA-2A](#)
[DDL: EFFET SECONDAIRE « NEUROPATHIE PÉRIPHÉRIQUE » DANS LE TRAITEMENT AVEC LA TELBIVUDINE EN ASSOCIATION AVEC L'INTERFÉRON ALFA 2A PÉGYLÉ](#)
- 23.01.2008 [Swissmedic: keine Auffälligkeiten bei der Anwendung von Gardasil®](#)
[Swissmedic : aucun fait marquant lié à l'administration de Gardasil®](#)
- 01.11.2007 [VIRACEPT: Die EU-Kommission hebt die Sistierung der Zulassung in der EU auf](#)
[VIRACEPT : La Commission de l'UE lève la suspension de l'autorisation dans l'UE](#)
- 23.10.2007 [Mesilatester-Verunreinigungen in Arzneimitteln](#)
[Impuretés de type esters de mésilate contenues dans des médicaments](#)
- 26.07.2007 [Marktrückzug von Arzneimitteln wegen ungenügender Qualität – Zahlen erstes Halbjahr 2007](#)
[Retrait du marché de médicaments pour cause de qualité insuffisante – les chiffres du premier semestre 2007](#)
- 29.06.2007 [Sistierung der Präparate Viracept Filmtabletten und Oralpulver](#)
[Suspension des autorisations de mise sur le marché des préparations Viracept comprimés pelliculés et poudre pour administration orale](#)
 Complete list to be found at the following address:
<http://www.swissmedic.ch/> under Fachpersonen-Spezialistes/Mitteilungen-Communications

V: Some descriptive Statistics - Adverse Drug Reactions in Switzerland

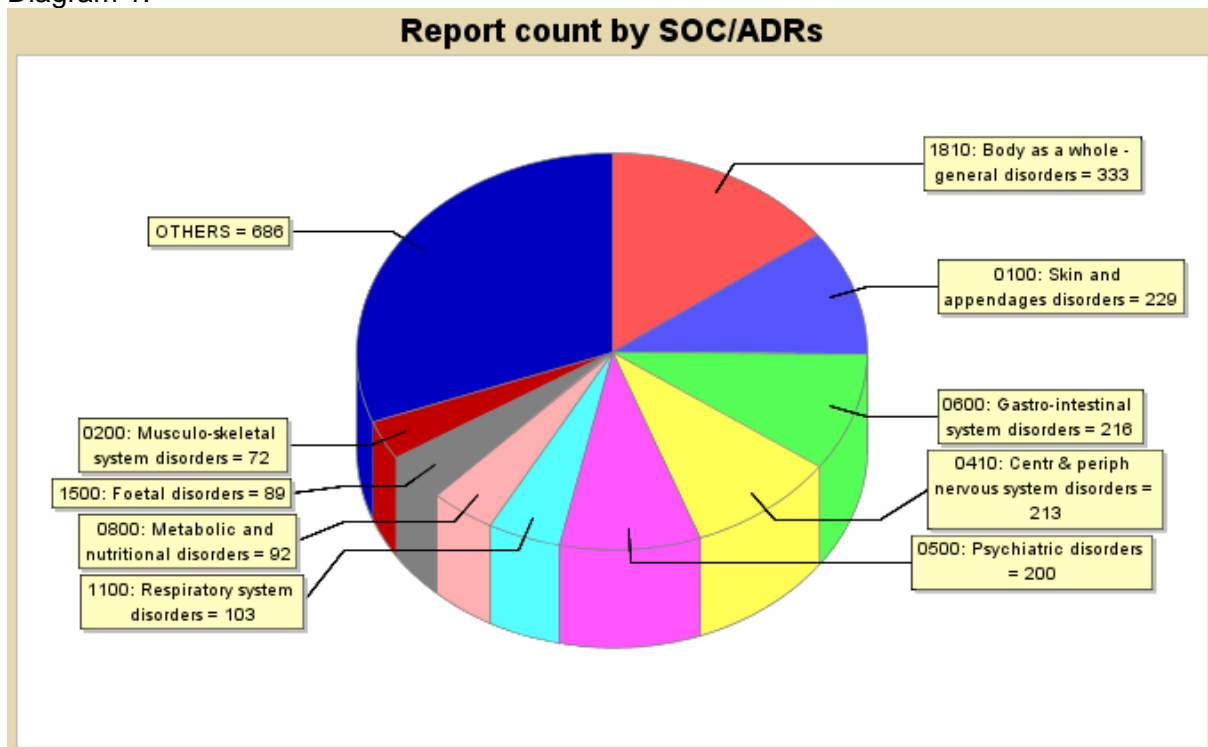
1) Adverse Drug Reactions* (ADRs) split by System Organ Class and Seriousness

1360 adverse drug reactions reports have been notified to Swissmedic during the period from January to May 2008.

It is important to note that in an adverse drug reactions report, there is at least one adverse drug reaction mentioned, but often more, i.e. two, three, four reactions.

As indicated in Diagram 1 (status 02.06.08), of the 1360 reports, most adverse drug reactions are classified by decreasing order of frequency under the following System Organ Class (SOC) and disorders: body as a whole - general, skin and appendages, gastrointestinal system, central and peripheral nervous system, psychiatric, respiratory system, metabolic and nutritional, foetal and muscular-skeletal system and “others”.

Diagram 1:

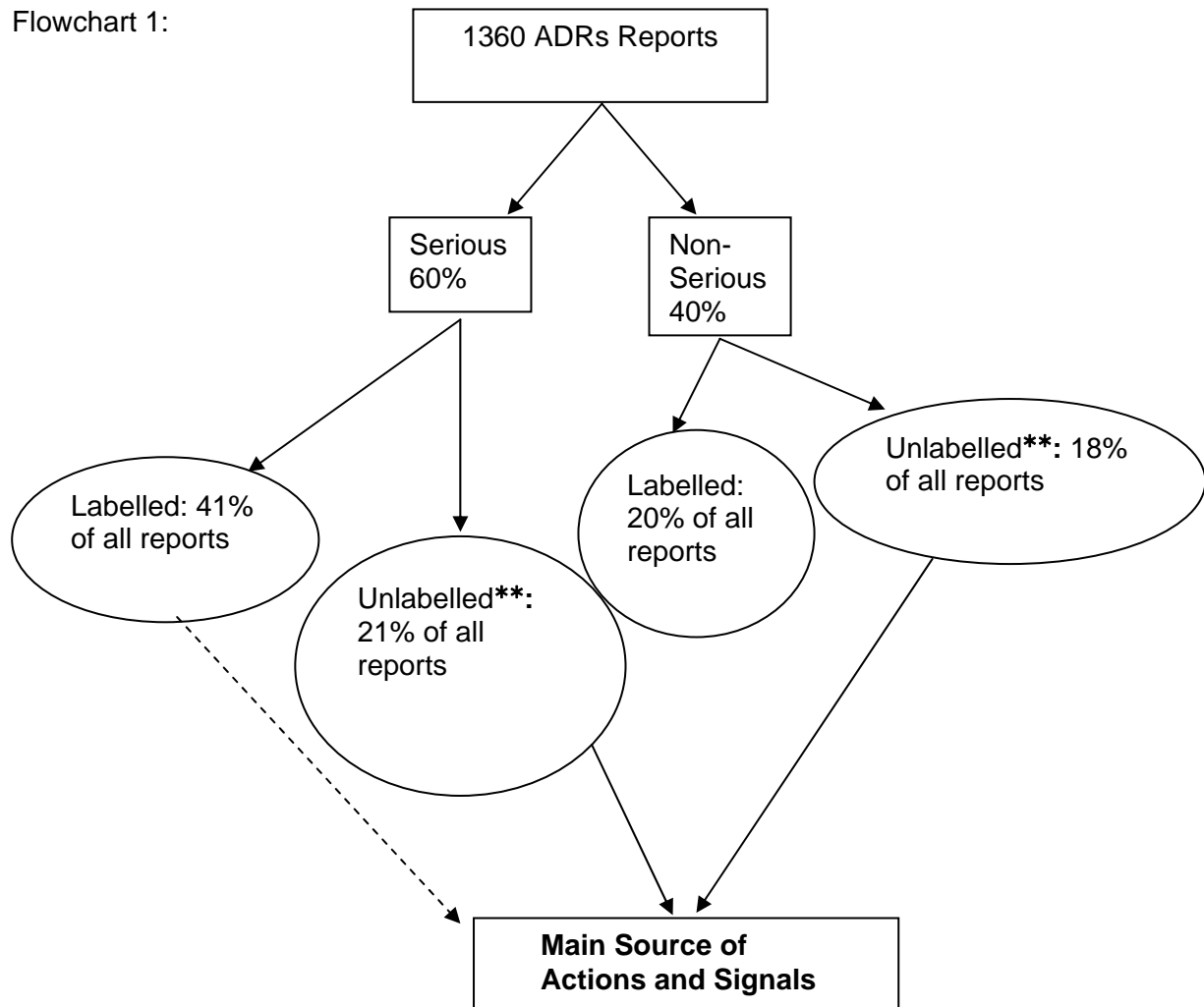


Of the above-mentioned adverse drug reactions reports, 40% were considered as non serious, 24% resulted in hospitalization and 4% in death, 3% were considered as life threatening, 29% classified as other medically important condition, 2% as disabling and 0.2% as congenital anomaly.

*Source: The ADR Search Tool is in development.

2) Adverse Drug Reactions Reports split by Seriousness and Labelling

Flowchart 1:



****Note:** “unlabelled“ corresponds in the first instance to a “**not adequately labelled**” Adverse Drug Reaction.

As shown in Flowchart 1, in about 21% of all the adverse drug reaction reports, at least one serious adverse drug reaction was considered as not consistent with the labelling mentioned in the product information and in about 18% of all reports, at least one non-serious adverse drug reaction was considered as not consistent with the labelling.

The serious unlabelled adverse drug reactions are those critical reactions which may lead first and foremost to signals and related actions, such as the publication of “Dear Healthcare Professional Letters” or revisions of the Swiss product information or other appropriate actions. Non-serious unlabelled cases may also have consequences, such as changes in the product information. In order to evaluate the labelling of an adverse drug reaction, one has to check if the ADR is consistent with the description in the product information or if there is a relevant difference in the

event, its nature, outcome, severity or specificity as compared to the description in the product information. In the case of an adverse event, the section “adverse reaction” of the latest Swiss product information approved by Swissmedic should be used for the comparison. In the case of an overdose, the corresponding section in the product information applies. In the case of a suspected interaction, the corresponding section of the product information also applies.

3) Adverse Drug Reactions split by Causality and Substance***

After analysing all the adverse drug reactions reports split by causality, around 64% ADRs were classified as possibly related to suspected drugs for at least one adverse drug reaction, 28% as probably related, 4% as certainly related, 10% as unlikely, less than 1% as not related to drugs, less than 2% as not assessable and less than 4% as no data available.

Although of limited value, it can be seen from Table 1 that the substances most frequently involved as suspected drugs were as follows:

Table 1:

Substances	% of the reports for at least one ADR
isotretinoin	5
venlafaxine hydrochloride	3
etanercept	3
acetylsalicylic acid	2
ethinylestradiol	2
duloxetine hydrochloride	2
quetiapine fumarate, saccharated iron oxide, olanzapine, infliximab, combinations containing clavulanate potassium, risperidone, atorvastatin calcium, etonogestrel, phenprocoumon, amoxicillin, tick-borne encephalitis vaccine, clopidogrel sulfate, measles/mumps/rubella vaccine, hydrochlorothiazide, clozapine, mefenamic acid, lamotrigine	≤2

***Note: Search by the ATC-index is not yet possible.

VI: Panorama**• Haemovigilance**

Since the haemovigilance is part of the unit vigilance, if any issue arises or information is needed, please contact the responsible (see chapter II: Who's who at the Unit Vigilance) and/or consult the Swissmedic homepage as follows:

http://www.swissmedic.ch/de/fach/overall.asp?theme=0.00086.00006&theme_id=1382

Please find the link to the free abstract of the following article “Swiss Haemovigilance Data and Implementation of Measures for the Prevention and Transfusion Associated Acute Lung Injury (TRALI)” by M. Jutzi, G. Levy and B.M. Taleghani published in March 2008 in the journal “Transfusion Medicine and Hemotherapy”:

<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowAbstract&ArtikelNr=119120&Ausgabe=237328&ProduktNr=224170 - AC>

Any question should be addressed to the author as mentioned in the enclosed link.

• Next PV-Newsletter

Please be aware that any input and/or published papers and/or references to publications you find to be of interest for the next issue of the PV-Newsletter should be sent per e-mail before October 15, 2008 to the following addresses:

veronique.ditesheim@swissmedic.ch

olivier.plachta@swissmedic.ch

Thanks in advance for your contribution!