

Neue Swissmedic Telefonnummern in Betrieb!

Swissmedic ist ab sofort zusätzlich über 058er-Telefonnummern erreichbar.

→ Details s. letzte Seite

Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

Das UAW-Meldeformular kann elektronisch ausgefüllt werden:

[Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung \(UAW\)](#)

Kontakt

Wir bitten Sie, Kommentare, Fragen oder Vorschläge zu dieser Publikation an folgende Adresse zu richten:

eva.eyal@swissmedic.ch
und/oder
helena.bill@swissmedic.ch

Inhalt

Editorial.....	1
Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit.....	3
Domperidon.....	3
UAW-Meldungen zu oralem Isotretinoin	4
Priapismus und Methylphenidat.....	7
Regulatory	9
MedDRA.....	9
Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS.....	9
Klinische Studien mit Medizinprodukten	10
Informationen auf der Webseite von Swissmedic	12

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Immer wieder stellt sich die Frage, welche Rolle der Patient bzw. die Patientin und deren Angehörige bei der Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) spielen. Durch Medien beeinflusst und auch durchaus selbstbewusster im Umgang mit Gesundheit bzw. Krankheit als in früheren Generationen, möchte heute der Patient bei der Therapiefindung beteiligt werden. Die Fragen nach potentiellen Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln/Nahrungsmitteln, sowie eventuell zu beachtenden Vorsichtsmassnahmen gehören selbstverständlich dazu.

Auf der anderen Seite sind Patienten sensibilisierter, falls eine UAW auftritt. Im Falle einer UAW dürfen Patienten sich direkt an die regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) wenden und/oder ihren Arzt informieren. Die medizinischen Fachpersonen sind verpflichtet, die UAW mit den entsprechenden Daten an die Swissmedic (via RPVZ) zu melden. Um den Meldeprozess und die Kommunikation zwischen Fachpersonen, Swissmedic und Zulassungsinhaberinnen zu vereinfachen, führt Swissmedic verschiedene Tools ein, z. B. EIViS, MedDRA, u. a. (s. Beiträge unter «Regulatory»).

Über die Sicherheitsrisiken mancher Arzneimittel und Wirkstoffe berichtet Swissmedic direkt und aktuell auf ihrer Homepage; die «Mitteilungen zur Heilmittelsicherheit» sind auf der neu gestalteten Webseite noch mehr in den Vordergrund gerückt. Zusätzlich gibt es in den Vigilance-News periodische Updates (Isotretinoin) und Signalberichte (Domperidon und Methylphenidat).

Da der Gebrauch von Medizinprodukten (in Kombination mit oder ohne pharmazeutischen Wirkstoff) und die daraus resultierenden unerwünschten Ereignisse in der täglichen Medizin immer wichtiger werden, wird auch dieses Thema in den Vigilance-News beleuchtet.

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Vigilance-News nehmen wir gerne unter vigilance@swissmedic.ch entgegen und wünschen Ihnen eine interessante Lektüre.

Die Redaktion

Redaktionsteam

Eva Eyal, Thomas Munz,
Thomas Schochat, Helena Bill

Wir danken allen KollegInnen, die zum Entstehen dieser Vigilance-News-Ausgabe beigetragen haben.

Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit

Domperidon – Verlängerung der QT-Zeit und assoziierte Rhythmusstörungen

Die Vorsichtsmassnahmen zusammenfassend:

- Indikation sorgfältig stellen
- Niedrigste wirksame Dosis, kurze Therapiedauer
- Keine Kombination mit potenten Hemmern von CYP3A4 oder mit Substanzen, die QT verlängern (z. B. haben Azol-Antimykotika, Erythromycin, u. a. beide Effekte!)
- Vermeiden bei angeborenen und erworbenen prädisponierenden Herzleiden (langes QT, Bradykardie, schwere Herzinsuffizienz, u. a.)
- Achtung Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, u. a.)
- Kontraindiziert bei moderater oder schwerer Leberinsuffizienz.

Hintergrund

Orale Formen von Domperidon sind in der Schweiz seit 1979 zugelassen. Die Indikationen sind weit gefasst und enthalten «dyspeptische Beschwerden» durch gastro-oesophagealen Reflux oder verzögerte Magenentleerung sowie Übelkeit und Erbrechen verschiedener Aetiologie. Die Indikation des apothekenpflichtigen Präparats Motilium® lingual Gastrosan® ist auf dyspeptische Beschwerden beschränkt. Motilium® Film- und Schmelztabletten, Suspension sowie Zäpfchen sind auch für Übelkeit und Erbrechen zugelassen. Domperidon ist ein Dopaminantagonist und chemisch mit den Butyrophenonen verwandt; die Wirkung wird auf die peripheren gastrokinetischen Eigenschaften und die Beeinflussung der zentralen Chemore-

zeptor-Triggerzone zurückgeführt. Diese liegt ausserhalb der Blut-Hirn-Schranke; da die Substanz diese nur in geringem Masse durchdringt, ist nicht mit ausgeprägten extrapyramidalen Effekten oder solchen auf die Psyche zu rechnen.

QT-Verlängerung

Dass die Substanz hingegen das Risiko der QT-Verlängerung und der damit verbundenen potentiell lebensbedrohenden Rhythmusstörungen mit anderen Dopamin-Antagonisten teilt, wurde bald nach Einführung der parenteralen Form erkannt. Diese wurde 1985 weltweit vom Markt genommen. Länger dauerte es, bis aufgrund einzelner Spontanmeldungen, u. a. aus Kanada, ein – deutlich geringeres – Potential für solche unerwünschte Wirkungen auch bei den oralen Formen dingfest gemacht wurde.

Wichtige Elemente (die oft auch für andere Wirkstoffe mit diesem Risiko gelten) sind:

- Der **Metabolismus über CYP-Enzyme**: CYP3A4: N-Desalkylierung, CYP1A2, 2E1 und 3A4: aromatische Hydroxylierung sowie der erhebliche **First-Pass-Effekt** – die orale Bioverfügbarkeit beträgt 15 %. Wird der First-Pass-Metabolismus blockiert, z. B. durch Ketoconazol, erhöht sich die AUC um den Faktor 3,5. QTc steigt dabei aber um weniger als 10 ms → **pharmakokinetische Interaktionen**
- **Pharmakodynamische Interaktionen** mit QT-verlängernden Medikamenten
- Angeborene und erworbene **prädisponierende Herzleiden**
- **Elektrolytstörungen**

Regulatorische Massnahmen

Swissmedic gehörte zu den ersten Behörden, die einen entsprechenden Warnhinweis verlangten, so dass die Arzneimittelinformation bereits seit 2005 auf das Problem hinweist. Resultate epidemiologischer Studien wiesen in der Folge auf ein statistisch signifikantes, aber geringfügig erhöhtes Risiko von plötzlichem Herztod unter Domperidon hin. 2011 wurden die Warnhinweise u. a. in der EU und in Kanada wie auch in der Schweiz verschärft – in den USA ist die Substanz nicht zugelassen. Im Februar 2014 erschien ein Artikel in der französischen Fachzeitschrift «*La Revue Prescrire*», der u. a. die (zu) verbreitete Anwendung in Frankreich und die häufige Verschreibung mit potentiell interagierenden Medikamenten kritisierte, sowie, last but not least, anhand einer Extrapolation die Zahl Domperidon-bedingter zusätzlicher Todesfälle abschätzte. Am 7. März 2014 empfahl das *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee der EU* (PRAC) weitergehende Einschränkungen, insbesondere der Indikationen (auf Symptome von Übelkeit und Erbrechen), der Maximaldosis bei Kindern und Erwachsenen, der Dosierungsstärken, der Behandlungsdauer und die Aufnahme neuer Kontraindikationen (die bisher zum grossen Teil unter den Warnhinweisen figurierten). Nachdem die zuständige *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)* der EU diese Empfehlungen nicht einstimmig guthiess, wird ein Entscheid durch die Kommission im Laufe des Sommers erwartet. Swissmedic wird diesen berücksichtigen, wenn es um weitergehende Massnahmen in der Schweiz geht.

Meldungen aus der Schweiz, Stand März 2014

Zu den oralen Formen von Domperidon liegen seit Beginn der Datenbank 1989 insgesamt lediglich 4 Berichte über QT-Verlängerung, ventrikuläre Rhythmusstörungen und mögliche Manifestationen wie *Sudden death* vor. Ursächlich standen andere Faktoren wie belastende Grundkrankheiten, Risikofaktoren und andere

Medikamente (z. B. Amiodaron) durchwegs im Vordergrund. Eine grössere Zahl von Meldungen findet sich, wenn Domperidon als ursächlich nicht vermutetes Medikament (*concomitant drug*) einbezogen wird, z. B. Berichte über *Torsades de pointe* unter überdosiertem Methadon oder unter kardiotoxischen Zytostatika und Gabe von Domperidon. Insgesamt scheint somit ein Zusammentreffen mehrerer prädisponierender Faktoren entscheidend für das Auftreten schwerer Komplikationen zu sein.

Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) zu oralem Isotretinoin* – Aktualisierung der Fallzahlen aus der Schweiz

Swissmedic gibt eine aktualisierte Übersicht zu oralem Isotretinoin bezüglich der UAW-Meldungen, die im Zeitraum vom 1. Oktober 2012 bis 28. Februar 2014 in die nationale Pharmacovigilance-Datenbank aufgenommen wurden. Der Fokus betrifft psychiatrische Störungen, sowie schwerwiegende Haut- und Leberreaktionen und Expositionen während der Schwangerschaft (s. auch *Vigilance-News* Dezember 2010, Dezember 2011 sowie Dezember 2012).

Es ist sehr wichtig, sorgfältig auf allfällige Anzeichen einer Depression und/oder ähnliche Symptome zu achten, um diese früh erkennen und mit einer geeigneten Behandlung beginnen zu können.

In Anbetracht des hohen teratogenen Potentials von Isotretinoin sind die Vorsichtsmassnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter strikt einzuhalten.

Verschreibungen für orale Isotretinoin-Präparate müssen für Frauen im gebärfähigen Alter auf einen Behandlungszeitraum von 30 Tagen limitiert sein, eine Fortsetzung der Therapie erfordert eine erneute Verschreibung.

Die Präparate sind alle in der Abgabekategorie A eingeteilt: Abgabe auf nicht wiederholbares Rezept.

Orale Isotretinoin-Präparate sind in der Schweiz zugelassen zur Behandlung schwerer Formen der Akne (wie Acne nodularis, Acne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung), die sich gegenüber adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen haben.

Eine Schwangerschaft oder die Möglichkeit einer Schwangerschaft ist eine absolute Kontraindikation für eine Behandlung mit Isotretinoin, da ein grosses Risiko äusserst ernsthafter und schwerwiegender Missbildungen für den Fetus besteht.

Der guten Wirksamkeit steht ein ernsthaftes Nebenwirkungspotential gegenüber, weshalb auch die anderen in der Fachinformation erwähnten Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen strikt eingehalten werden müssen.

Im Fokus der Pharmacovigilance stehen schwerwiegende Haut- und Leberreaktionen, psychiatrische Störungen sowie Exposition während der Schwangerschaft.

Das Gesamtprofil und die Verteilung auf die verschiedenen Organklassen der in der Schweiz gemeldeten UAW zu Isotretinoin hat sich seit der letzten Vigilance-News-Ausgabe im Dezember 2012 nicht relevant verändert. Im Zeitraum vom 1. Oktober 2012 bis 28. Februar 2014 wurden Swissmedic insgesamt 24 UAW-Berichte gemeldet, was im Bereich der üblichen Meldefrequenz liegt.

Psychiatrische Störungen

Im untersuchten Zeitraum sind insgesamt 6 Meldungen zu dieser Organklasse eingegangen, darunter eine Meldung über einen Suizidversuch, jedoch keine über einen Suizid. Somit sind es seit der letzten Publikation zu oralem Isotretinoin in den Vigilance-News vom Dezember 2012 kumulativ 12 Meldungen über Suizidversuch und unverändert 21 über Suizid.

Eine Meldung betrifft einen akuten depressiven Schub bei einer Patientin mit vorbestehender gut eingestellter Depression, der einen engen

zeitlichen Zusammenhang und eine Besserung der Symptome nach Absetzen von Isotretinoin zeigte.

Sechs Monate nach erneuter Therapie mit Isotretinoin trat bei einem Patienten eine Depression auf, infolge derer er hospitalisiert und Isotretinoin abgesetzt wurde. Der Patient erholte sich vollständig.

Schliesslich beschrieb ein komplexer klinischer Fall das Auftreten von Depression, Suizidversuch, schizophrener Reaktion sowie obsessiv-kompulsiver Störung, allerdings erst sechs Monate nach Absetzen der Behandlung mit Isotretinoin.

Für Ärztinnen und Ärzte ist es besonders wichtig, sorgfältig auf allfällige Anzeichen einer Depression und/oder ähnliche Symptome zu achten, um diese früh erkennen zu können, insbesondere bei Patienten, die in der Vergangenheit bereits einmal psychiatrische Störungen hatten.

Es ist und bleibt wichtig, dass auch Patienten sowie ihre Angehörigen auf mögliches Auftreten von Stimmungsschwankungen bis hin zur Depression aufmerksam gemacht werden und dies der behandelnden Fachperson unverzüglich melden (s. Kapitel «Meldung unerwünschter Wirkungen»).

Seltene schwerwiegende Hautreaktionen

Im oben erwähnten Zeitraum sind insgesamt 2 Meldungen (Hyperhidrose) zu dieser Organklasse eingegangen. «Vermehrtes Schwitzen» ist in der Arzneimittelinformation als sehr seltene unerwünschte Wirkung beschrieben. Sonst wurden in dieser Organklasse keine neuen Fälle gemeldet. Damit bleibt es kumulativ unverändert bei 3 Meldungen schwerwiegender Hautreaktionen.

Schwerwiegende Leberreaktionen

Im untersuchten Zeitraum ist diesbezüglich keine neue Meldung eingegangen.

Exposition während der Schwangerschaft

Da Isotretinoin ein teratogenes Arzneimittel ist und bei Frauen im gebärfähigen Alter somit kontraindiziert ist, sind die im Rahmen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms beschriebenen Vorgaben (s. Fachinformationen der oralen Isotretinoin-Präparate) einzuhalten. Obwohl Isotretinoin nur für 30 Tage abgegeben werden soll, der Nachweis von mindestens 2 negativen Schwangerschaftstests vor Behandlungsbeginn verlangt wird, und eine zuverlässige Empfängnisverhütung vorgeschrieben ist, werden weiterhin Expositionen in der Schwangerschaft gemeldet. Es wurden **neu** 13 Expositionen gemeldet.

In einem schlecht dokumentierten Fall hat die Patientin ein Baby ohne Missbildungen entbunden.

Im Falle einer anderen Patientin handelte es sich um eine perikonzeptionelle Exposition mit Isotretinoin. Das Kind wurde mit persistierendem pulmonalem Hochdruck bei offenem Ductus arteriosus sowie offenem Foramen ovale diagnostiziert. Der Kausalzusammenhang wurde als «*unlikely*» eingestuft, da in der Literatur kein erhöhtes Risiko für diese Fehlbildungen und daraus resultierende Komplikationen dokumentiert ist.

In einem weiteren Fall hat die Patientin entbunden, und das Kind leidet an Epidermolysis bullosa. In diesem Fall wurde die «*relatedness of drug to reaction*» ebenfalls als «*unlikely*» eingestuft, da die Epidermolysis bullosa eine genetisch bedingte Krankheit ist.

In 5 Fällen wurde die Schwangerschaft abgebrochen, in einem Fall gab es einen Spontanabort, bei den übrigen 4 Meldungen ist das «*Outcome*» unbekannt.

Zu den fetalen Missbildungen die mit einer Isotretinoin-Exposition in Zusammenhang stehen, gehören Fehlbildungen des Zentralnervensystems (Hydrocephalus, Miss-/Fehlbildungen des Kleinhirns, Microcephalus), Dymorphie des Gesichts, Gaumenspalte, Fehlbildungen des äusseren Gehörgangs (Fehlen der Ohrmuschel, schmaler oder fehlender externer Gehör-

gang), Fehlbildungen der Augen (Microphthalmie), kardiovaskuläre Fehlbildungen (konotrunkale Missbildungen wie Fallot-Tetralogie, Transposition der grossen Gefässe, Septumdefekte), Fehlbildungen der Thymusdrüse und der Nebenschilddrüsen. Ausserdem ist die Inzidenz von Spontanaborten erhöht.

Kumulativ unverändert gibt es in der Schweiz bis anhin 4 Meldungen über Neugeborene mit Retinoid-typischen Fehlbildungen; diese betreffen Herz, Ohr und Gesicht.

Es sind keine weiteren Meldungen über mit Missbildungen geborene Kinder eingegangen.

Update zu Alitretinoin, einem anderen oralen Retinoid mit anderer Indikation

Unter dem Handelsnamen Toctino® ist der Wirkstoff Alitretinoin zugelassen zur «Behandlung von Erwachsenen mit therapierefraktärem, schwerem chronischem Handekzem, die eine ausgebaute lokale Behandlung für mindestens 4 Wochen erhalten und nicht darauf angesprochen haben. Die Vorbehandlung schliesst die Vermeidung von Kontakten mit der auslösenden Noxe, Hautschutz und potente topische Kortikosteroide ein».

Die unbedingt einzuhaltenden Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen betreffen die gleichen Hauptpunkte, insbesondere Missbildungsgefahr bei Schwangerschaft. Die gesamten Sicherheitsrubriken der Arzneimittelinformation sind weitgehend identisch mit denen von Isotretinoin.

Von den kumulativ bisher 22 UAW-Meldungen, gibt es eine mit Depression, eine über Verstärkung einer Depression sowie einen Bericht über Suizidgedanken. Jedoch ist kein Fall beim besonders wichtigen Gebiet «Exposition während der Schwangerschaft» gemeldet worden.

Schlussfolgerung

Orale Isotretinoin-Präparate dürfen nur von Ärzten verschrieben werden, die mit der Anwendung von systemischen Retinoiden in der

Behandlung der schweren Akne vertraut sind und welche umfassende Kenntnisse der Risiken einer Isotretinoin-Therapie und der notwendigen Kontrollen besitzen.

Es ist sehr wichtig, sorgfältig auf allfällige Anzeichen einer Depression und/oder ähnliche Symptome zu achten, um diese früh erkennen und mit einer geeigneten Behandlung beginnen zu können.

In Anbetracht des hohen teratogenen Potentials von Isotretinoin sind die Vorsichtsmassnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter strikt einzuhalten.

Verschreibungen für orale Isotretinoin-Präparate müssen für Frauen im gebärfähigen Alter auf einen Behandlungszeitraum von 30 Tagen limitiert sein, eine Fortsetzung der Therapie erfordert eine erneute Verschreibung. Die Präparate sind alle in der Abgabekategorie A eingeteilt: Abgabe auf nicht wiederholbares Rezept.

Orale Isotretinoin-Präparate stehen weiterhin unter intensiver Überwachung. Die eingehenden Meldungen werden kontinuierlich evaluiert und entsprechende Analysen publiziert.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Wir bitten Sie, Meldungen zu unerwünschten Wirkungen auf dem Meldeformular an das zuständige regionale Pharmacovigilance-Zentrum zu richten. Das erwähnte Meldeformular ist auf der Homepage von Swissmedic verfügbar (<http://www.swissmedic.ch> → Informationen für Medizinische Fachpersonen → Meldung unerwünschter Wirkungen) oder kann bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 058 462 02 23).

Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen, Vorsichtsmassnahmen und unerwünschten Wirkungen sind in der Fachinformation der oralen Isotretinoin-Präparate zu finden:

www.swissmedicinfo.ch

*In der Schweiz sind folgende orale Isotretinoin-Präparate zugelassen (Stand vom 28. Februar 2014): Roaccutan®, Curakne®, Tretinac® und Isotretinoin Mepha®.

Priapismus und Methylphenidat

Wegen des Auftretens schwerer unerwünschter Wirkungen (UAW) müssen die Indikationen von Methylphenidat sorgfältig abgewogen werden. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick zu den Vorsichtsmassnahmen und den Voraussetzungen für die Produktanwendung und geht detailliert auf ein seltenes, aber gravierendes Risiko ein, den Priapismus, der kürzlich Gegenstand einer Mitteilung der FDA war. Diese Störung kann schwere Folgen haben, wenn sie nicht schnell diagnostiziert, die Ursache identifiziert und eine geeignete Behandlung eingeleitet wird. Nicht nur die behandelnden Ärzte, sondern auch die Patienten müssen diese Erkrankung erkennen können.

Im Juni 2012 schloss das Schweizerische Heilmittelinstitut das Überprüfungsverfahren aller in der Schweiz zugelassenen Präparate mit Methylphenidat ab¹ und erinnerte in Form von «Fragen und Antworten»² an die Voraussetzungen für die Anwendung.

Gegenwärtig befinden sich verschiedene Präparate (Ritalin®, Ritalin®-SR/-LA, Concerta®, Equasym® XR, Medikinet®, Medikinet® MR, Methylphenidat® Sandoz und Focalin® XR) auf dem Markt, die sich hinsichtlich der Indikationen (Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche, Erwachsene) und der Freisetzungskinetik unterscheiden.

Ritalin®, das älteste Präparat, ist seit 1954 auf dem Markt. Später wurden andere Präparate mit erweiterten Indikationen zugelassen, bei allen gelten aber aufgrund des Risikos vielfältiger UAW wichtige Vorsichtsmassnahmen. Am häufigsten sind neuropsychiatrische, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre UAW sowie eine Wachstumsverzögerung bei jüngeren Kindern. Auch die Risiken eines Missbrauchs

1
<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/00373/index.html?lang=de>

2
<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00752/01840/index.html?lang=de>

und einer Abhängigkeit erfordern eine enge Überwachung.

Die FDA hat kürzlich auf das Risiko eines Priapismus bei männlichen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen hingewiesen (1–2), das nicht bei allen Präparaten mit Methylphenidat in der Fachinformation aufgeführt war. Bei dieser seltenen Störung kommt es ohne jede sexuelle Stimulation zu einer mehr als 4 Stunden dauernden Erektion (3) aufgrund eines verminderten Abflusses des venösen Blutes aus den Schwellkörpern. Wenn die venöse Stauung länger anhält, kann es zu einer Thrombose, einer Ischämie und schliesslich einer Fibrose der Schwellkörper kommen, wobei das Risiko eines sekundären Erektionsverlusts besteht (6–7).

In der Kindheit ist Sichelzellenanämie die häufigste Ursache für Priapismus, während bei Erwachsenen in der Mehrzahl der Fälle pharmakologische Stoffe verantwortlich sind (4). Unabhängig vom Alter tritt diese Störung meist nicht zu Beginn einer Behandlung, sondern erst mit einer bestimmten Verzögerung auf, oft nach einer Erhöhung der Dosis oder bei einer Unterbrechung der Behandlung (2–5). Es besteht die Gefahr, dass Jungen vor der Pubertät das Problem nicht richtig erkennen oder es nicht mitzuteilen wagen. Deshalb ist es wichtig, dass sowohl die behandelnden Ärzte als auch die Patienten über dieses Risiko informiert sind und die Symptome kennen. Patienten, bei denen eine schmerzhaft, länger anhaltende (mehr als 2 Stunden) Erektion auftritt, sollten wissen, wie wichtig es in einem solchen Fall ist, so schnell wie möglich ärztliche Hilfe aufzusuchen, um irreversible Schäden zu vermeiden.

Priapismus ist ein urologischer Notfall. In den ersten Stunden reichen im Allgemeinen **einfache Mittel** (Hautkühlung). Dann werden üblicherweise **Alpha-Rezeptorenagonisten** (z. B. Pseudoephedrin) oral oder per Injektion in die Schwellkörper verabreicht und je nach Fall wird zusätzlich eine **Punktion der Schwellkörper** durchgeführt. Wenn diese Massnahmen versagen, erfolgt als letzte Möglichkeit ein **chirurgischer Eingriff** (mit Einsetzen eines spongiovavernösen Shunts) (3).

Im Dezember 2013 hat die FDA ihre Daten zum Zeitraum 1997–2012 veröffentlicht: Es gingen 15 Meldungen von Priapismus ein, wobei das Durchschnittsalter der Patienten bei 12,5 Jahren lag (Alter 8 bis 33 Jahre). Bei 4 Fällen trat der Priapismus nach einem Unterbruch oder nach dem definitiven Absetzen von Methylphenidat auf. 2 Fälle erforderten einen lokalen Eingriff (Punktion, Shunt).

Swissmedic sind nur zwei Fälle bekannt, die in der Schweiz seit 1990 aufgetreten sind. Es handelte sich dabei um Kinder im Alter von 7 bzw. 11 Jahren. In einem Fall erholte sich der Patient, der Ausgang des anderen Falls ist nicht bekannt.

Abschliessend lässt sich festhalten, dass Priapismus im Zusammenhang mit einer Methylphenidat-Behandlung ein seltenes unerwartetes Ereignis ist, das aber schwerwiegende Folgen haben kann. Swissmedic hält es für erforderlich, dass die Fach- und Patienteninformationen, die noch keine entsprechenden Warnhinweise enthalten, von den Zulassungsinhaberinnen angepasst werden sollen.

Literatur

1. Micromedex 2.0 Healthcare Series of databases
2. FDA Drug safety communication: FDA warns of a rare risk of long lasting erections in males taking methylphenidate. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm375796.htm>
3. G.A. Broderick, A. Kadioglu, T.J. Bivalacqua et al. Priapism: Pathogenesis, Epidemiology, and Management. J Sex Med 2010;7:476–500
4. J. Cherian, A.R. Rao, A. Thwaini et al. Medical and surgical management of priapism. Postgrad. Med. J. 2006 February; 82 (964) 89-94
5. T. Kappeler. Methylphenidat: Basics für die Apotheke. pharmaJournal 10 / 5.2007
6. G.K. Montague, J. Jarow, G.A. Broderick et al. American Urological association guideline on the management of priapism. J. Urol. 2003;170: 1318-25
7. Hosam S. Al-Qudah, E.D. Kim et al. Priapism. Medscape 25 November 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/437237-overview>

Regulatory

MedDRA als Codierungssystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Swissmedic

Im Januar 2014 hat Swissmedic die nationale Nebenwirkungsdatenbank Vigiflow von WHO-ART («*WHO Adverse Reaction Terminology*») auf das MedDRA-Codierungssystem («*Medical Dictionary for Regulatory Activities*») umgestellt.

MedDRA ist als medizinisch validierte Terminologie von besonderer Bedeutung für eine einheitliche Klassifizierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) in der Pharmacovigilance, sowie für die elektronische Erfassung und Weiterverarbeitung von Einzelfallmeldungen auf internationaler Basis. Weiterhin erleichtert MedDRA systematische Recherchen in der Datenbank erheblich. Die Produktaussagen in der Schweizer Patienten- und Fachinformation beruhen gleichfalls auf der MedDRA-Terminologie.

Nähere Einzelheiten zu MedDRA finden Sie unter <http://www.meddra.org/>.

Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS

Zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels sind die Kenntnisse über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf Ergebnisse aus klinischen Prüfungen beschränkt, die jedoch nur an einer begrenzten Anzahl von Personen (Patienten bzw. gesunde Probanden) durchgeführt wurden. Die Studienteilnehmenden wurden ferner unter speziellen Kriterien für die klinischen Prüfungen ausgesucht und sind daher nicht repräsentativ für die erkrankte Bevölkerung.

Um den bei der Zulassung begrenzten Kenntnisstand erweitern zu können, ist es besonders

wichtig, dass medizinische Fachpersonen Verdachtsfälle von UAW nach der Zulassung melden, insbesondere wenn es sich um medizinisch wichtige oder schwerwiegende UAW handelt. Diese Spontanmeldungen erlauben die frühzeitige Erkennung und Bewertung von Sicherheitssignalen, um bei Bedarf Massnahmen zum Schutz der Patienten zu treffen.

Das Spontanmeldesystem kann als erfolgreiches Instrument zur Risikoabwehr jedoch nur funktionieren, wenn sich Ärzte, Apotheker und andere medizinische Fachpersonen intensiv daran beteiligen, da neue Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit vor allem auf einer detaillierten Aufarbeitung von gut dokumentierten Einzelfällen basieren.

Swissmedic entwickelt derzeit das elektronische Online-Erfassungssystem EIViS (*Electronic Vigilance System*), mit dem Verdachtsfälle von UAW direkt über das Internet gemeldet werden können. Medizinische Fachpersonen, die bisher solche Verdachtsfälle per Meldeformular an die Regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) berichtet haben, können dies zukünftig online tun. Darüber hinaus können pharmazeutische Unternehmen, die keine direkte Übermittlungsoption (*Gateway*) zur Swissmedic-Datenbank haben (meist kleinere und mittlere Firmen) ihre Meldungen in Zukunft ebenfalls elektronisch an Swissmedic übermitteln. Mit EIViS können zusätzlich auch fallbezogene Dokumente wie z. B. Labor- oder Austrittsberichte übermittelt werden. Nach erfolgreichem Versand kann der Anwender die Meldung und die Eingangsbestätigung für seine eigene Dokumentation lokal speichern. Datenschutz und Datensicherheit entsprechen den höchsten Anforderungen.

Swissmedic möchte mit dieser neuen anwenderfreundlichen Möglichkeit zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen einen weiteren Beitrag zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit leisten. Die Verantwortlichen erhoffen sich eine verbesserte Wahrnehmung der Mel-

depflicht durch die Fachpersonen und eine Verbesserung der Qualität der Meldungen.

Es ist geplant, dass EIViS nach einer mehrmonatigen Test- und Pilotphase Anfang Oktober 2014 schweizweit freigeschaltet wird.

Klinische Studien mit Medizinprodukten – Was passiert, wenn etwas passiert (serious adverse event)?

Warum ein Beitrag über Medizinprodukte an dieser Stelle? Gemeinsamkeiten mit Medikamenten sind z. B. mögliches Auftreten von Nebenwirkungen, Studien mit Patienten, welche die Behörde genehmigt und überwacht, die zunehmende Zahl von Meldungen und die von der Öffentlichkeit geforderte Transparenz. Nicht immer im Bewusstsein ist, dass es auch Medizinprodukte in Kombination mit einem Arzneistoff gibt. Beispiele sind beschichtete Koronarstents (*drug eluting coronary stents*), Intrauterinsysteme, Knochenersatzmaterial mit Wachstumsfaktoren, Inhalationsgeräte zur Asthmatherapie u. a. m.

In einer der bedeutendsten medizinischen Fachzeitschriften, dem «*New England Journal of Medicine*», wurde im zweiten Halbjahr 2013 (Vol. 369) eine Anzeigenserie veröffentlicht, bezüglich eines Systems zur Denervierung der Niere (*Renal Denervation System*), welches antihypertensiv wirken soll. Dies zeigt exemplarisch, dass Medizinprodukte mit medikamentöser oder mit chirurgischer Intervention konkurrieren. Über Werbung kommen Ärztinnen und Ärzte mit Medizinprodukten in Berührung. Wissen, Erfahrung und Einstellung beeinflussen den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen.

In diesem Beitrag werden nur Meldungen zu **SAE** (*Serious Adverse Events*) beleuchtet, die aus klinischen Studien mit Medizinprodukten vor der Vermarktung mit Beteiligung der Schweizer Prüfzentren gemeldet werden. Das bedeutet, entweder nur nationale Studien oder

multinationale Studien, die zum Teil sogar Zentren kontinentübergreifend beinhalten.

Die Meldungen gehen als Gesamtliste aller Ereignisse der Studie ein, mit den Kennzeichnungen «a» = *added, new reportable event*; «m» = *modified, new information for this already reported event*; «u» = *unchanged, no new information for this time*.

Bei den *Premarketing*-Studien kommen die SAE-Meldungen fast ausschliesslich von den Herstellerfirmen bzw. den von diesen beauftragten CRO (*Clinical Research Organisation*).

Die wichtigsten Punkte der SAE-Meldung, der sogenannten Notifikation, sind nicht wie bei einem Pharmakon bezogen auf Patient, Präparat, Dosis, sondern bezogen auf das Medizinprodukt, die therapeutische Massnahme, den Ort (Spital).

Was also wird bei einem SAE eines Medizinprodukts in der Regel gemeldet?

- *Description of event / Device deficiency / Organ system / Preferred Term MedDRA*
- *Action / Treatment / Patient outcome*
- *Treatment Arm: Investigational Device – Control Group – Blinded – N.A.*
- *Event Status: Resolved – Resolved with sequelae – Ongoing – Death*
- *Unanticipated SADE (Serious Adverse Device Event): Yes – No*
- *Date of resolution*
- *Country, Study Center*
- *Date of procedure / First use*
- *Date of event onset*
- *Investigator assessment of relationship to procedure: Yes – No – Possibly*
- *Investigator assessment of relationship to investigational device: Yes – No – Possibly*
- *CEC (Clinical Evaluation Committee) assessment of relationship to procedure: Yes – No – Possibly*
- *CEC assessment of relationship to investigational device: Yes – No – Possibly*
- *CEC assessment of seriousness: AE – SAE – SADE – Bundled*
- *CEC assessment of unanticipated SADE: Yes – No*

Man sieht, es kommt auch der schlimmste Fall «Tod» vor. In Meldungen aus klinischen Studien, in denen damit nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch zu rechnen ist, wird deshalb die jeweils **doppelte Bewertung** vorgenommen:

- von der Person, die das Medizinprodukt in den Körper des Patienten einbringt (Investigator) und vom Hersteller/Sponsor, der wie die Behörde den Gesamtüberblick haben muss,
- Beurteilung des möglichen Zusammenhangs zum Medizinprodukt, zur Massnahme/Prozedur, oder zu beiden.

Die zuständige Abteilung bei Swissmedic betreut zurzeit circa 90 klinische Versuche mit rund 600 Nachmeldungen pro Jahr bei steigender Tendenz.

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Mitteilungen zur Heilmittelsicherheit

- 13.06.2014
HPC Priapismus und Methylphenidat
- 11.06.2014
DHPC - Granocyte® (Lenograstim)
Wichtige Information über das Risiko eines Kapillarlecksyndroms in Verbindung mit Granocyte® (Lenograstim) bei Krebspatienten und gesunden Spendern
- 23.05.2014
DHPC - Temodal® (Temozolomid)
Schwere Lebertoxizität in Verbindung mit Temozolomid
- 13.05.2014
DHPC – PERIOLIMEL/OLIMEL (Infusionslösungen zur totalen parenteralen Ernährung mit & ohne Elektrolyte)
Überarbeitung in der Packungsbeilage für pädiatrische Patienten.
- 09.05.2014
HPC - Revlimid® (Lenalidomid)
Leberschäden bei Patienten mit multiplem Myelom: Anpassung der Arzneimittelinformation
- 17.04.2014
Rückruf der Mepha-App HCP für Fachpersonen
- 18.03.2014
DHPC - Erbitux® (Cetuximab)
Wichtige sicherheitsrelevante Information hinsichtlich der Bedeutung des Nachweises des RAS-Wildtyp-Status (Exons 2, 3 und 4 von K-RAS und N-RAS) vor der Behandlung mit Erbitux® bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom
- 05.03.2014
Botulinumtoxin vom Typ A
Zugelassene Arzneimittel und Indikationen, korrekte Anwendung, Risiken und Vorsichtsmassnahmen
- 05.02.2014
DHPC – Benlysta® (Belimumab)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE)
- 29.01.2014
DHPC – Lariam® (Mefloquin) (betrifft auch Generika Mepahaquin® und Mefloquin-Acino 250®)
Erhöhtes Risiko von Augenerkrankungen und Erinnerung an das bekannte Risiko neuropsychiatrischer unerwünschter Wirkungen
- 19.12.2013
DHPC - Wichtige Sicherheitsrelevante Information: Akute Überempfindlichkeitsreaktionen unter intravenösen Eisenpräparaten
Aktualisierung der Schweizer Arzneimittelinformation: Ferinject® (Eisencarboxymaltose) und Venofer® (Ferum ut Ferri oxidum saccharatum)
- 18.12.2013
DHPC – Xeloda® und Generika (Capecitabin)
Die Zulassungsinhaberin Roche Pharma (Schweiz) AG informiert.

- 17.12.2013
HPC – EXJADE® (Deferasirox)
Einzelfälle von metabolischer Azidose unter Behandlung mit EXJADE® : Anpassung der Arzneimittelinformation
- 16.12.2013
DHPC - Wichtige Information zu Gynipral® (Hexoprenalin)
Widerruf der Zulassung für Gynipral®, Tabletten (Hexoprenalin)

Archiv HPC

Liste der von Swissmedic veröffentlichten Health Professional Communication «Dear Doctor Letters»
(18.12.2012, 292 KB, XLS)

Merkblatt DHPC

MU301_10_001d_MB DHPC Inhalt, Verteiler, Publikation, Vorlage
(28.08.2013, 139 KB, PDF)

Neu auf der Webseite

- 13.06.2014
Chargenrückruf / Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
- 10.06.2014
Anwendung von hochenergetischen Lichtquellen (Laser und Nichtlaser Lichtquellen) in Medizin und Kosmetik
Diese Information ersetzt das Merkblatt „Anwendung von hochenergetischen Lasern in Medizin und Kosmetik“ von Dezember 2004.
- 05.06.2014
Wirkstoffe aus der Ranbaxy Produktionstätte Toansa in Indien
Swissmedic sieht aktuell kein Risiko für Patientinnen und Patienten in der Schweiz
- 27.05.2014
Geschäftsbericht 2013 von Swissmedic
- 22.05.2014
Illegale Arzneimittelimporte: Mehr betäubungsmittelhaltige Arzneimittel beschlagnahmt
- 21.05.2014
Chargenrückruf / Ecodipin retard 20mg, 100 Filmtabletten
Die Firma Sandoz Pharmaceuticals AG zieht die obenerwähnten Chargen von Ecodipin retard 20mg, 100 Filmtabletten vorsorglich bis auf Stufe Grossist vom Markt zurück.
- 20.05.2014
Chargenrückruf / Sidroga® Beruhigungstee, geschnittene Droge
Die Firma Sidroga AG zieht die obenerwähnte Charge von Sidroga® Beruhigungstee, geschnittene Droge vorsorglich bis auf Stufe Detailhandel vom Markt zurück.
- 08.05.2014
Neue Swissmedic Telefonnummern in Betrieb

- 07.05.2014
Rezeptformulare für Betäubungsmittel - Liste gesperrte Rezepte
Update
- 17.04.2014
Fälschungen des Krebspräparats Herceptin in der EU – Schweiz nicht betroffen
In der EU wurden gefälschte Chargen des Krebspräparats Herceptin 150mg in italienischer Aufmachung in Umlauf gebracht. Die Schweiz ist von diesem Problem nicht betroffen.
- 15.04.2014
Arzneimittel zur Behandlung der Influenza A und B
Swissmedic zur aktuellen Berichterstattung über die Wirksamkeit der Grippemedikamente Tamiflu und Relenza.
- 11.04.2014
Kombinierte hormonale Verhütungsmittel – Harmonisierung der Arzneimittelinformationen
Swissmedic unternimmt einen weiteren Schritt, damit die Anwenderinnen kombinierter hormonaler Verhütungsmittel (CHC) und die Fachleute zuverlässig über die Risiken dieser Arzneimittel orientiert werden.
- 03.04.2014
Chargenrückruf / Midazolam Actavis 5 mg/5 ml, Injektionslösung
Die Firma Actavis Switzerland AG zieht die obenerwähnte Charge von Midazolam Actavis 5 mg / 5 ml Injektionslösung vorsorglich vom Markt zurück.
- 03.04.2014
Chargenrückruf / Gonal®-f Pen 900 IU Injektionslösung
Die Firma Merck (Schweiz) AG zieht die obenerwähnte Charge von Gonal®-f Pen 900 IU, Injektionslösung vorsorglich vom Markt zurück.
- 25.03.2014
Chargenrückruf / Antistax, Kapseln
Die Firma Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH zieht alle Chargen von Antistax, Kapseln vom Markt zurück, weil im Rahmen von Stabilitätsprüfungen geringfügig nicht konforme Resultate bzgl. des Gehaltes an Flavonoiden auftraten.
- 21.03.2014
Chargenrückruf / Dafalgan, 500mg Tabletten
Die Firma Bristol-Myers Squibb SA zieht die obenerwähnten Chargen von Dafalgan, 500mg Tabletten vorsorglich vom Markt zurück, weil im italienischen Teil der Packungsbeilage ein Fehler bezüglich der Altersbeschränkung für Kinder festgestellt wurde.
- 21.03.2014
Chargenrückruf / Trinitrine simple Laleuf, Dragées
Die Firma Sanofi SA zieht die obenerwähnten Chargen von Trinitrine simple Laleuf, Dragées vorsorglich vom Markt zurück.
- 19.03.2014
Falsch tief gemessene Blutzuckermesswerte der FreeStyle Mini und FreeStyle Blutzuckermesssysteme in Kombination mit FreeStyle Blutzucker-Teststreifen der Firma Abbott Diabetes Care
Rückruf
- 14.03.2014
Chargenrückruf / Thymoglobuline, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Die Firma Sanofi-Aventis (Schweiz) AG zieht die oben erwähnten Chargen von Thymoglobuline, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vom Markt zurück.
- 21.02.2014
Chargenrückruf / Clear-Flex NaCl 0,9% - 13K1550
Die Firma Baxter AG zieht die obenerwähnte Charge von Clear-Flex NaCl 0,9%, Isotone Infusionslösung vom Markt zurück.

- 18.02.2014
Chargenrückruf / Betacorton S, Lösung – Rückzug der Charge N011
Die Firma Spirig Pharma AG zieht die obenerwähnte Charge von Betacorton S, Lösung vorsorglich bis auf Stufe Grossist vom Markt zurück.
- 03.02.2014
Spontanmeldungen aus der Schweiz zu hormonalen Kontrazeptiva und venösen Thromboembolien
aktualisierte Zahlen mit Stand 31.12.2013
- 20.12.2013
Swissmedic Internetauftritt überarbeitet

Die komplette Liste finden Sie unter www.swissmedic.ch/updates.

Neue Swissmedic Telefonnummern in Betrieb

Per 1. März 2014 wurden die Telefonnummern der Bundesverwaltung umgestellt. Es handelt sich dabei um eine Massnahme im Hinblick auf die Erneuerung der Festnetz-Telefonanlagen des Bundes.

Swissmedic ist daher ab sofort zusätzlich über 058er-Telefonnummern erreichbar.

Die alten Telefonnummern behalten bis mindestens im Frühjahr 2015 ihre Gültigkeit. Die Bundesverwaltung ist bis zum Frühjahr 2015 über die alte wie auch die neue Nummer erreichbar, damit die Kommunikationsmittel schrittweise angepasst werden können. Die bestehenden Mobiltelefonnummern sind von der Umnummerierung nicht betroffen.

Falls Sie wissen möchten, wie eine bestimmte Nummer der Bundesverwaltung neu lautet, können Sie diese auf der Website des Informatiksteuerungsorgans des Bundes (ISB) abfragen.

[Neue Telefonnummern in der Bundesverwaltung](#)

[Onlinetool zum Abfragen der neuen Telefonnummern](#)

Die meisten neuen Swissmedic Telefonnummern mit der Vorwahl 058 beginnen mit 46 (058 46x xx xx) und können somit eindeutig als Anrufe aus der Bundesverwaltung erkannt werden.