swissmedic

Vigilance-News

Edition 14 – Aug. 2015

Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW):

- **via Elektronisches Vigilance-Meldeportal ElViS:** direkt oder durch Herunterladen einer xml-Datei. Details: www.swissmedic.ch/elvis
- **via Link:** Das UAW-Meldeformular kann wie bisher auch elektronisch ausgefüllt werden**:**

  Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

Inhalt

Editorial 1
Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit 3
- Metamizol 3
- Lamotrigin 5
- Valproat 6
- Codein 9

Regulatory 10
- FAQ Pharmacovigilance-Inspektionen 10
- Gesundheitsschäden durch illegale Arzneimittel 11

Statistischer Rückblick 2014 13
- Humanarzneimittel-Vigilance 13
- Vaccinovigilance 14
- Haemovigilance 14
- Tierarzneimittel-Vigilance 16

Informationen auf der Webseite von Swissmedic 19

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

In letzter Zeit wurde immer wieder die Interaktion zwischen Swissmedic und ihren Stakeholdern, d. h. PatientInnen, medizinischem Fachpersonal, Pharmaunternehmen, aber auch Medien und Politik, diskutiert.

Die Pharmacovigilance ist ein klassisches Beispiel dafür, wie wichtig der Austausch und die Interpretation der Daten für das Nutzen-Risiko-Profil eines Arzneimittels sind. Dabei werden auch bereits seit längerem bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nachverfolgt und anhand aktueller Daten neu evaluiert.

Es erweist sich in diesem Zusammenhang auch als sehr wichtig, die medizinischen Fachpersonen und die PatientInnen mit diesen neuen Informationen vertraut zu machen, damit sie die Anwendung des entsprechenden Arzneimittels sorgfältig abwägen können.

In dieser Ausgabe der Vigilance-News publizieren wir Beiträge zu Arzneimitteln, welche seit vielen Jahren zugelassen sind, bei denen jedoch aufgrund der heutigen Datenlage bestimmte Massnahmen zur Vermeidung von UAW erforderlich sind. Diese UAW betreffen das Risiko von Agranulozytosen nach Einnahme von Metamizol, die systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen unter Lamotrigin, die Gefährdung von Frauen im gebärfähigen Alter durch Valproat, oder die möglichen Atembeschwerden beim Einsatz von Codein-haltigen Husten- und Erkältungsmitteln bei Kindern unter 12 Jahren und anderen Risikogruppen.

Ausser über spezifische UAW unter bestimmten Arzneimitteln berichten die Vigilance-News auch generell über die Heilmittelgruppen in Form einer jährlichen Statistik. Die Zahlen für 2014 für Pharmacovigilance, Vaccinovigilance, Haemovigilance und die Vigilance der Tierarzneimittel liegen vor und werden kurz beleuchtet.

Zusätzlich zum Austausch von spontanen Meldungen über UAW sowie der Evaluation von wissenschaftlichen Daten aus klinischen Studien, Literatur, PSUR / PBRER *(Periodic Safety Update Report / Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)*, Zulassungsunterlagen oder Beurteilungen ausländischer Behörden, spielt für Swissmedic das Qualitätsmanagement des Pharmacovigilance-Systems der Zulassungsinhaberinnen eine grosse Rolle. Um sich diesbezüglich einen Überblick zu verschaffen, werden in den letzten Jahren vermehrt Pharmacovigilance-Inspektionen zur Kontrolle der Einhaltung der GVP *(Good Vigilance Practice)* durchgeführt. Mit einem Beitrag zu diesem Thema wollen wir einige Fragen dazu beantworten.

Gerne nehmen wir Anregungen von Ihnen, liebe Leserin, lieber Leser, entgegen und freuen uns über Ihre Rückmeldungen unter news.vigilance@swissmedic.ch.

Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre.

Die Redaktion

Impressum

Redaktionsteam

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill

Autoren

Lorenz Amsler, Markus Jutzi, Raoul Kammerlander, Guy Levy, Ruth Mosimann, Cedric Müntener, Thomas Schwartz, Rudolf Stoller, Valeriu Toma

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

Kontakt

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

news.vigilance@swissmedic.ch

Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit

Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) nach der Anwendung von Metamizol – Aktualisierung der in der Schweiz verfügbaren Daten per 31.12.2014

Das Auftreten schwerwiegender UAW (insbesondere Agranulozytose bzw. anaphylaktische Reaktion) nach der Gabe von Metamizol löste in gewissen Ländern (USA, Schweden) Ende der 1980er-Jahre die Marktrücknahme der Metamizol-haltigen Präparate aus. In der Schweiz blieb es dagegen mit Einschränkungen (rezeptpflichtige Abgabe) als Mittel der 2. Wahl zugelassen. Aufgrund der schmerzlindernden, krampflösenden und fiebersenkenden Wirkung des Wirkstoffs wird dieser noch immer häufig verschrieben, vor allem im Rahmen einer Off-Label-Anwendung.

Kürzlich veröffentlichte ein Team des Universitätsspitals Basel (Abteilungen Klinische Pharmakologie, Klinische Pharmazie und Regionales Pharmacovigilance-Zentrum) einen Review zu den unerwünschten hämatologischen Reaktionen nach Gabe dieses Wirkstoffs aufgrund von Statistiken, deren Daten Ende 2012 aktualisiert wurden, sowie Anwendungsempfehlungen [1].

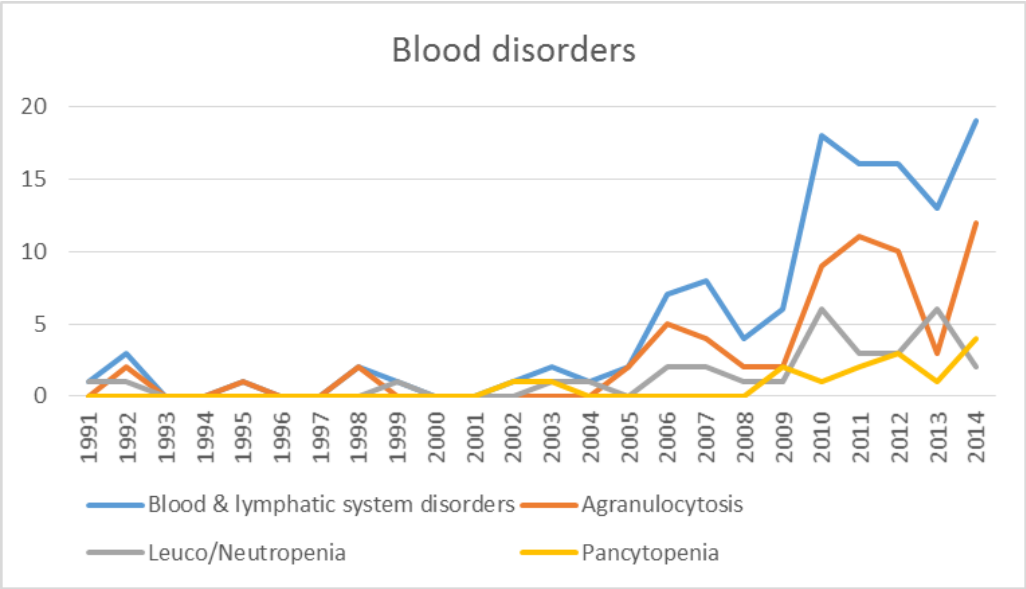
Wir präsentieren hier eine Aktualisierung der Daten bis einschliesslich 31. Dezember 2014, welche die Bewertung erleichtern sollte, ob sich die Verschreibungspraxis geändert hat und inwieweit die in der Fachinformation empfohlenen Massnahmen umgesetzt wurden.

Von 1991 bis Dezember 2014 erhielt Swissmedic 293 Meldungen von UAW mit Metamizol als verdächtigem Arzneimittel. Die Mehrheit der Fälle betraf Frauen (177 Frauen und 109 Männer), von denen die meisten über 65 Jahre alt waren. Über eine Agranulozytose wurde in 65 Fällen berichtet (22,2 %). In 52 Fällen trat nach dem Absetzen des Arzneimittels eine Besserung der Symptome ein. Die restlichen 13 Fälle verliefen tödlich.

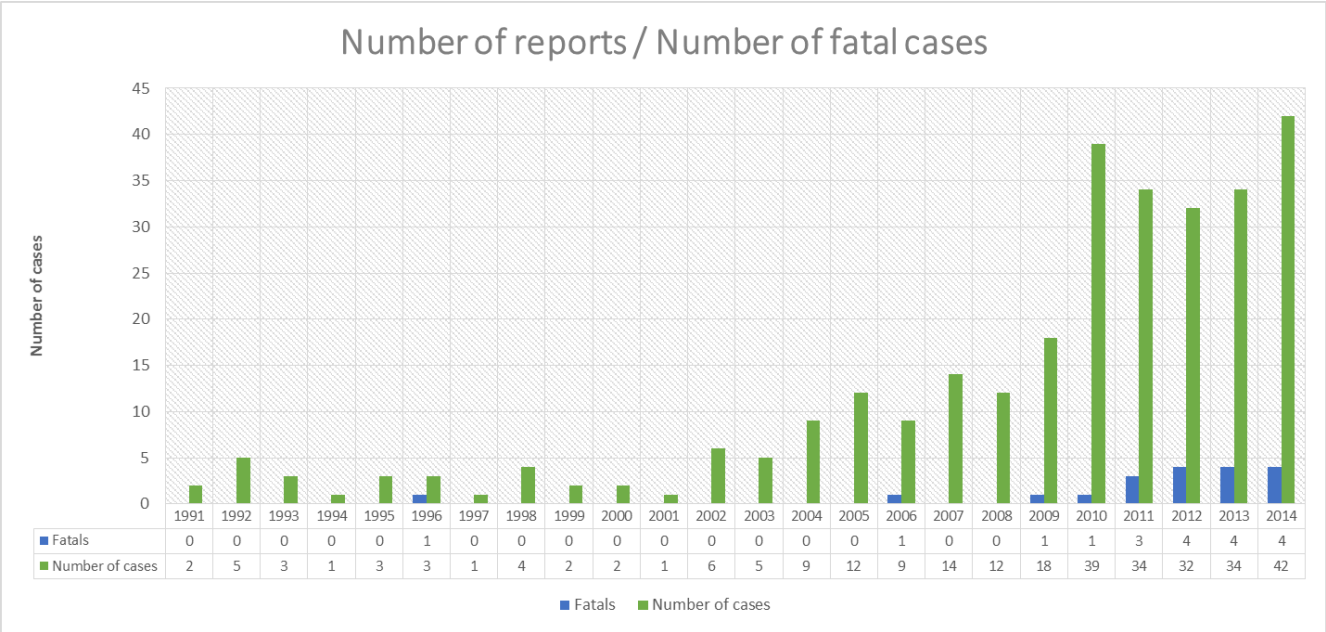
Ausserdem war festzustellen, dass die Anzahl der Meldungen über Agranulozytosen seit 2010 zugenommen hat und seitdem erhöht bleibt, wobei der Durchschnitt von 0 bis 4 Fällen pro Jahr auf 14 bis 16 Fälle pro Jahr anstieg (s. Grafiken 1 und 2), von denen 2 bis 4 tödlich verliefen. Da keine Angaben zur Menge der verkauften Präparate vorliegen, ist zum jetzigen Zeitpunkt keine detailliertere Interpretation dieser Daten möglich.

Angesichts der steigenden Anzahl von Agranulozytose-Fällen mit teilweise tödlichem Ausgang scheint es uns gerechtfertigt, an dieser Stelle nochmals daran zu erinnern, dass Metamizol ausschliesslich für die offiziell von Swissmedic gemäss Fachinformation zugelassenen Indikationen verschrieben werden soll (starke Schmerzen und starkes Fieber, die auf keine anderen Massnahmen ansprechen).

Grafik 1



Grafik 2



	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Fatals	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	3	4	4	4
Number of cases	2	5	3	1	3	3	1	4	2	2	1	6	5	9	12	9	14	12	18	39	34	32	34	42

Literatur

[1] Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports.
Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE
Eur J Clin Pharmacol. 2015 Feb;71(2):209-17. doi: 10.1007/s00228-014-1781

Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen – Überlegungen und Vorsichtsmassnahmen am Beispiel Lamotrigin

Hintergrund

Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und Schleimhäute wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom *(SJS, erythema exsudativum multiforme)* sowie ein breites Spektrum systemischer Hypersensitivitätsreaktionen mit Beteiligung anderer Organe zählen zu den seltenen, aber schwerwiegenden und potentiell lebensbedrohenden Arzneimittelrisiken. Unter den Verursachern spielen Antiepileptika eine wichtige Rolle. Früher wurde deshalb von einem «Antiepileptika-Hypersensitivitätssyndrom» gesprochen; dieser Begriff ist heute zu Recht abgelöst durch Bezeichnungen wie DIHS *(drug induced hypersensitivity syndrome)*, DRESS *(drug related rash with eosinophilia and systemic symptoms)* u. a., da diese Komplikationen durchaus nicht auf Antiepileptika beschränkt sind. Eine Durchsicht der Swissmedic-Spontanmeldungen bestätigt die Bedeutung der Antiepileptika als Verursacher. Von den insgesamt 123 Berichten über TEN sind Carbamazepin, Phenytoin und Lamotrigin bei etwas mehr als 20 % die verdächtigten Substanzen – neben Beta-Lactam-Antibiotika, Sulfonamiden, gewissen NSAID, Allopurinol u. a. Diese Zahlen lassen die unterschiedliche Häufigkeit der Verschreibung unberücksichtigt. Anhand der Meldungen zum seit 1992 in unserem Land zugelassenen Wirkstoff Lamotrigin seien nachfolgend einige wichtige Aspekte des Risikos diskutiert.

Meldungen zu Lamotrigin

In unserer Pharmacovigilance-Datenbank wurden von 1992 bis Ende Juni 2015 *insgesamt* 417 Meldungen aus der Schweiz zu UAW unter Lamotrigin als *suspected drug* registriert (Lamictal® und Generika). Ihre Zahl erreichte im Jahr 2008 mit 51 Berichten ein Maximum, seither sind es durchwegs über 20 pro Jahr. Zwei Drittel wurden als «medizinisch wichtig» eingestuft, bei einem weiteren Drittel kam es zu Hospitalisation oder schwereren Folgen. Zu einem erheblichen Teil sind jüngere Patienten unter 50 Jahren betroffen. Eine bleibende Schädigung, z. B. nach schwerer Hautreaktion, ist bei ihnen besonders folgenschwer.

Hautreaktionen – TEN und SJS

Zehn Berichte betreffen TEN, bei einem Patienten mit tödlichem Ausgang, bei mindestens zweien mit bleibender Schädigung. Als Folge der Narbenbildung, die regelmässig auch Binde- und Hornhaut der Augen einbezieht, kam es bei einem Patienten zur Erblindung; eine Corneatransplantation mit einem experimentellen Verfahren musste durchgeführt werden, um seine Sehfähigkeit (teilweise) wieder herzustellen. Dieser Patient und zwei weitere der 10 mit TEN Erkrankten wurden aufgrund psychiatrischer Indikation behandelt (vermutete bipolare Störung resp. Prophylaxe der Manie), die übrigen litten an Epilepsie.

In 14 Fällen wurde ein SJS diagnostiziert.

Systemische Hypersensitivitätsreaktionen

Bei über 30 Meldungen kam es zu Symptomen eines systemischen Hypersensitivitätssyndroms, bei denen eine Hautreaktion nicht im Vordergrund stand, oder, in einigen Fällen, nicht beteiligt war. Die Organmanifestationen waren unterschiedlich und betrafen z. B. renale und hepatische Manifestationen, Polyserositis, regelmässig begleitet von Eosinophilie, Lymphadenopathie und hohem Fieber. Zwei Berichte über disseminierte intravasale Gerinnung können nicht eindeutig einem Hypersensitivitätssyndrom zugeordnet werden.

Relevant sind ausserdem hämatologische Komplikationen (4 Fälle von Panzytopenie, daneben Bizytopenien, Thrombopenien u. a.).

Nicht in die vorliegende Analyse einbezogen sind die Meldungen, bei denen eine ausgeprägte

Leberschädigung die bestimmende UAW war und ganz im Vordergrund stand.

Folgerungen

Als klassische Reaktion vom «Typ B» gelten immunologisch bedingte oder «idiosynkratische» UAW im Gegensatz zu den «pharmakologischen» vom Typ A als dosisunabhängig, nicht voraussehbar und nicht vermeidbar – zu Unrecht. Es gibt identifizierbare Risikogruppen und eine ganze Reihe primär und sekundär präventiver Massnahmen. Diese wurden in mehreren Fällen ungenügend beachtet, obwohl in der Arzneimittelinformation sehr eingehend beschrieben – z. B. zu hohe Initialdosis, zu rasche Dosissteigerung, ungenügende Dosisanpassung bei Kombination mit Valproat, Nichtbeachten von Warnsymptomen und zu spätes Absetzen.

Fazit

- Hauterscheinungen wurden unter Lamotrigin bereits in den klinischen Studien bei 5–10 % der Behandelten beobachtet. Laut Arzneimittelinformation liegt die Häufigkeit schwerer Hautreaktionen (SJS) beim Erwachsenen bei ca. 1/1000. Bei Kindern ist das Risiko höher (1/300 bis 1/100 für Hauterscheinungen, die zur Hospitalisation führen).
- Es handelt sich um systemische Hypersensitivitätsreaktionen mit einem breiten Spektrum von Organmanifestationen. Meist, aber nicht immer, sind Haut und Schleimhäute mitbetroffen.
- Angesichts der beträchtlichen Inzidenz und des Schweregrads ist das Risiko bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen. Dies gilt besonders bei Kindern, und auch bei der psychiatrischen Anwendung, zumal bei dieser die therapeutischen Alternativen viel seltener Hypersensitivität auslösen.
- Vor Therapiebeginn sind früher durchgemachte Symptome unter dem Medikament zu erfragen. Hinweise auf Lamotrigin-Überempfindlichkeit in der Anamnese sind eine Kontraindikation.
- Bei Lamotrigin ist gezeigt, dass das Risiko dosisabhängig ist. Beginnend mit einer tiefen Initialdosis wird die Dosis schrittweise höher titriert. In der neurologischen Praxis erfolgt dies heute oft langsamer als in der Arzneimittelinformation vorgeschlagen, bei Bedarf mit Überbrückung durch Zusatz eines anderen Antiepileptikums (cave Valproat).
- Bei Kombination mit Valproat ist Lamotrigin tiefer zu dosieren. Valproat hemmt den Abbau von Lamotrigin durch die Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase (UDPGT); bei gleichzeitiger Gabe beider Substanzen wird die Halbwertszeit von Lamotrigin mehr als verdoppelt.
- Die Patienten sind auf die Möglichkeit schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen und entsprechende Warnsymptome aufmerksam zu machen (schmerzhafte Hautläsionen, Blasenbildung, Ausbreitung, Schleimhautbeteiligung) und müssen konkrete Verhaltensanweisungen erhalten.

Valproat (Depakine® und andere Valproat-haltige Präparate) – Risiko von kongenitalen Missbildungen und Entwicklungsstörungen nach der Exposition während der Schwangerschaft

Aktualisierung der Arzneimittelinformationen und Informationsmaterial für Patienten und medizinische Fachpersonen

Kongenitale Missbildungen, insbesondere ein mangelhafter Verschluss des Neuralrohres, sind bekannte Komplikationen von Valproat im Falle einer Exposition eines Fötus während der Schwangerschaft. Auf der Grundlage von aktuellen Daten aus Schwangerschaftsregistern, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, konnte dieses Risiko genauer bestimmt werden. Zusätzlich wurde das schwerwiegende Risiko von Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Mütter in

der Schwangerschaft Valproat eingenommen hatten, intensiver abgeklärt.

Aufgrund dieser Untersuchungen wurden 2013 in der Schweiz die Arzneimittelinformationen (Fach- und Patienteninformationen) angepasst. Nach einer eingehenden Evaluation auf europäischer Ebene wurden diese weiter ergänzt und im März 2015 zusammen mit einer DHPC (*Dear Healthcare Professional Communication)* an das medizinische Fachpersonal veröffentlicht. Zusätzlich wurde für die Ärzteschaft sowie die Patientinnen und Patienten online Informationsmaterial bereitgestellt: einerseits auf den Internetseiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einer Zulassung für ein Valproat-haltiges Arzneimittel und andererseits auf der Website von Swissmedic (auf Deutsch, Französisch und Italienisch). Die DHPC und die Bereitstellung der Dokumentation wurden von der Zulassungsinhaberin des Originalpräparats, Sanofi-Aventis, aktiv koordiniert und erfolgten nach Rücksprache mit den Zulassungsinhaberinnen der «Generika» (bekannte Wirkstoffe ohne Innovation) und mit der Unterstützung von Swissmedic.

https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02689/index.html?lang=de

https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02689/index.html?lang=fr

https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02689/index.html?lang=it

Die neuen Daten und die daraus resultierenden Empfehlungen sind nachfolgend zusammengefasst:

Ergebnisse

- Das Risiko für kongenitale Missbildungen ist hoch (rund 10%): mangelhafter Verschluss des Neuralrohres, Gesichtsdysmorphien, Kiefer-Gaumen-Spalten, Kraniosynostosen, Fehlbildungen an Herz, Nieren und im Urogenitaltrakt, missgebildete Gliedmassen (insbesondere beidseitige Radiusaplasien) und weitere Syndrome mit multiplen Missbildungen in verschiedenen Körperbereichen.
- Kinder, die in utero Valproat ausgesetzt waren, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Entwicklungsstörungen (bis zu 30–40 % der Fälle): Verzögerungen beim Sprechen und/oder Gehen lernen, eingeschränkte intellektuelle und sprachliche Fähigkeiten, Gedächtnisprobleme.
- In einer Studie bei 6-jährigen Kindern, die in utero Valproat ausgesetzt waren, war der Intelligenzquotient (IQ) durchschnittlich um 7 bis 10 Punkte niedriger als bei Kindern, die in utero anderen Antiepileptika ausgesetzt waren.
- Die verfügbaren Daten zeigen, dass Kinder, die in utero Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu Kontrollgruppen ein erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen (rund dreimal häufiger) und für frühkindlichen Autismus (rund fünfmal häufiger) haben.
- Limitierte Daten weisen darauf hin, dass bei Kindern, die in utero Valproat ausgesetzt waren, ein höheres Risiko für die Entwicklung von Symptomen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) besteht.

Empfehlungen

In der Schweiz umfasst die Indikation für Valproat verschiedene Formen von Epilepsie sowie die Prävention und Behandlung manischer Episoden im Rahmen von bipolaren Störungen bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Lithium. Ausserhalb der offiziellen Indikationen wird Valproat manchmal auch als Alternative zur Prävention von Migräne verwendet. Auf diese Praxis sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter unbedingt verzichtet werden, da die Gefahr ungeplanter Schwangerschaften besteht, die mit einem hohen Risiko für Schädigungen beim Kind einhergehen.

Bei den in der Schweiz zugelassenen Indikationen sind folgende Vorsichtsmassnahmen zu treffen:

- Valproat sollte Mädchen, heranwachsenden Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter sowie Schwangeren nicht verschrieben werden, ausser bei ausbleibender Wirkung oder Unverträglichkeit aller medikamentösen Alternativen.
- Behandlungen mit Valproat sollen von Ärzten oder Ärztinnen verschrieben und überwacht werden, die mit der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen Erfahrung haben.
- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung mit Valproat muss vor der ersten Verschreibung von Valproat sorgfältig geprüft werden. Danach muss bei jeder der regelmässigen Behandlungskontrollen, wenn ein Mädchen die Pubertät erreicht und wenn eine Frau im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, überprüft werden, ob die Behandlung fortgeführt werden muss.
- Der Arzt oder die Ärztin muss sicherstellen, dass alle Patientinnen gut informiert sind und Folgendes verstehen:
    - Die Risiken im Zusammenhang mit der Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft
    - Die Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode während der Behandlung
    - Die Notwendigkeit einer regelmässigen Beobachtung zur Neubeurteilung der Behandlung
    - Die Notwendigkeit, umgehend den Arzt oder die Ärztin aufzusuchen, wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist.

Informationsmaterial

Das Informationsmaterial ist als Hilfsmittel bei Konsultationen gedacht. Es soll dazu beitragen, dass die Patientinnen transparente Informationen erhalten, dass sie die Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung verstehen und dass sie sich gemeinsam mit ihrem Arzt oder ihrer Ärztin für eine Behandlung entscheiden können. Damit soll die Anwendungssicherheit des Arzneimittels verbessert und, soweit möglich, eine Valproat-Exposition von Kindern in utero vermieden werden. Das Informationsmaterial umfasst Folgendes:

- Eine Broschüre für die Patientinnen (Patienteninformations-Broschüre Valproat)
- Eine Broschüre für die Ärzteschaft (Leitfaden für medizinische Fachkräfte – Valproat)
- Ein Bestätigungsformular – (Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung – Behandlung von Patientinnen mit Valproat).

Die Broschüren zeigen die Risiken sowie konkrete klinische Situationen und geben spezifische Empfehlungen: erste Verschreibung bei Mädchen; bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht schwanger werden wollen; bei Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen; und bei ungeplanten Schwangerschaften. Das Bestätigungsformular in Form einer Checkliste mit wichtigen Punkten, die der verschreibende Arzt bzw. die verschreibende Ärztin kontrollieren muss, und mit wichtigen Punkten, welche die Patientin (bzw. ihre gesetzliche Vertretung) beachten sollen, ergänzt das Informationsmaterial. Dieses soll zu einer systematischen und transparenten Entscheidung vor jeder Verschreibung und Verwendung von Valproat-haltigen Arzneimitteln beitragen.

Literatur

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res. 2008;81(1):1-13.
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. Epilepsy Behav. 2009;15(3):339-43.
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology. 2008;71(23):1923-4.
4. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. Epilepsia. 2007 Dec;48(12):2234-40.
5. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011 July;96(7):643-7.

6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013;12(3):244-52.
7. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013; 309(16):1696-703.
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. Epilepsy Behav. 2013;29(2):308-15.
9. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. Epilepsy Behav. 2011; 22(2):240-246.

Risiken von Husten- und Erkältungsmitteln mit Codein

Swissmedic empfiehlt neue Einschränkungen der Anwendung und sieht vor, die Arzneimittelinformationen entsprechend anzupassen. Anlass für diese Massnahmen ist ein kürzlich erfolgter Beschluss der europäischen Arzneimittelbehörde EMA.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat die Codein-haltigen Husten- und Erkältungsmittel aufgrund ihrer Risiken überprüft und im April dieses Jahres Einschränkungen ihrer Anwendung beschlossen (Beschluss EMA/CMDh/206590/2015).

Codein-haltige Medikamente können bei empfindlichen Patienten zu Atemproblemen führen. Gefährdet sind Kinder unter 12 Jahren und Säuglinge stillender Mütter, wenn diese Codein einnehmen, ausserdem Personen, die Codein schneller zu Morphin umwandeln als normal (sogenannte ultraschnelle Metabolisierer). Swissmedic empfiehlt deshalb, Husten und Erkältung bei diesen Patientengruppen mit Präparaten ohne Codein zu behandeln. Bei Jugendlichen über 12 Jahren, die eine eingeschränkte Atemfunktion haben, ist Vorsicht geboten.

Der Beschluss der EMA und die entsprechenden Anpassungen der Arzneimittelinformationen werden derzeit in den EU-Ländern umgesetzt. Swissmedic hat die Firmen, die Husten- und Erkältungsmittel mit Codein in unserem Land zugelassen haben, aufgefordert, die gleichen Einschränkungen in die Arzneimittelinformationen aufzunehmen. Swissmedic prüft, die Anwendung bei den erwähnten Risikogruppen auszuschliessen (Kontraindikation).

Regulatory

FAQ Pharmacovigilance-Inspektionen (GVP, Good Vigilance Practice)

Seit wann führt Swissmedic GVP-Inspektionen durch und was ist die vorrangige Zielsetzung?

Swissmedic führt seit Anfang 2013 GVP-Inspektionen in der Schweiz durch, davor wurden die PV-Systeme im Rahmen der GCP-Inspektionen untersucht.

Das Hauptziel besteht darin zu überprüfen, ob die PV-Systeme von pharmazeutischen Unternehmen (bzw. Auftrags- oder Forschungsinstituten) den gesetzlichen Anforderungen und GVP-Empfehlungen entsprechen und zwar sowohl für zugelassene Arzneimittel als auch im Rahmen klinischer Prüfungen.

Im Regelfall handelt es sich dabei um Routineinspektionen, wobei jedoch z. B. eine unzureichende Qualität von Einzelfallmeldungen oder relevante Befunde aus früheren Inspektionen eine auslösende Funktion haben können.

Wie setzt sich das Inspektionsteam von Swissmedic zusammen und wie sieht der Inspektionsablauf aus?

Im Regelfall führen 2 Inspektoren aus der Abteilung KLV (Klinische Versuche), Einheit GCP/GVP Inspektorat, sowie 2 Experten aus der Abteilung AMS (Arzneimittelsicherheit) die GVP-Inspektionen durch. Der Inspektionsprozess gliedert sich in 3 Phasen:

Vorbereitung: Ankündigung der Inspektion 4–6 Wochen vorher, Anforderung von Dokumenten, Erstellung der provisorischen und, nach Absprache mit der zu inspizierenden Institution, definitiven Agenda.

Durchführung: Dauer 2 Tage: Eröffnung – Präsentationen, Interviews, Dokumentenüberprüfung – Abschluss mit Erläuterung der wichtigsten Befunde (ohne Klassifizierung).

Inspektionsbericht: Zusendung des Inspektionsberichtes nach etwa 4 Wochen, anschliessend Erstellung des CAPA-Plans durch die inspizierte Institution.

Die Inspektionen werden auf Deutsch, Französisch oder Englisch durchgeführt.

Was sind die wichtigsten Aspekte, die im Rahmen einer GVP-Inspektion überprüft werden?

Das Inspektionsteam überprüft insbesondere die folgenden Systeme, Prozesse und Dokumente:

- Organisation und Verantwortlichkeiten der medizinischen bzw. PV-Abteilung
- Management des Qualitätssystems
- Schnittstellen mit anderen Abteilungen
- PV-Datenbank und Meldesysteme (einschliesslich Meldefristen)
- Einzelfallmeldungen aus Spontanberichten und klinischen Prüfungen
- Signaldetektion und Risikomanagement inkl. risikomindernden Massnahmen
- Schulungsunterlagen für medizinische Fachpersonen und Patienten
- Arbeitsanweisungen
- Verträge mit Prüfärzten, Auftragsinstituten und sonstigen Geschäftspartnern
- Persönliche Ordner und Schulungsunterlagen des firmeneigenen Personals.

Wie werden die festgestellten Befunde im Inspektionsbericht klassifiziert?

In Übereinstimmung mit den EMA-Standards werden die Befunde je nach Schweregrad in kri-

tisch *(critical)*, schwerwiegend *(major)* und geringfügig *(minor)* eingeteilt. Die Befunde werden anhand von Gesetzen und anerkannten Richtlinien referenziert. Daneben gibt es noch Kommentare, die im Regelfall Hinweise für die inspizierte Institution beinhalten.

Können Sie einige Beispiele von häufigen Inspektionsbefunden nennen?

Die Befunde betreffen schwerpunktmässig die Bereiche Organisation, Qualitätssystem, Einzelfallmeldungen und Risikomanagement:

- Keine klare Beschreibung von Funktionen und Verantwortlichkeiten
- Lebensläufe und Tätigkeitsbeschreibungen fehlend, nicht personalisiert oder aktualisiert
- Schulungen fehlend oder nicht dokumentiert
- Unklare bzw. widersprüchliche Prozessbeschreibungen, veraltete Arbeitsanweisungen
- Ungenügende Qualität von Einzelfallberichten, verspätete Meldung an Swissmedic
- Fehlende oder unzureichende medizinische Bewertung (Informationen zur Bekanntheit – Kausalität – Notwendigkeit risikomindernder Massnahmen) von ICSR
- Fehlendes oder verspätetes Einholen von Folgeinformationen bei ICSR
- Keine proaktive Information von Swissmedic über Signale und sicherheitsrelevante Massnahmen im Ausland
- Fehlende Umsetzung von im RMP zugesagten risikomindernden Massnahmen in der Schweiz.

Welche Bilanz können Sie ziehen und wie wird es mit den GVP-Inspektionen weitergehen?

Nach rund zweieinhalb Jahren ist die Bilanz rundum positiv. Die GVP-Inspektionen haben sich als wichtiges Instrument zur Qualitätsverbesserung etabliert, was auch von den inspizierten Institutionen bestätigt wird. Sie verbessern die Kommunikation und das gegenseitige Verständnis für unterschiedliche Sicht- und Vorgehensweisen. Sie tragen wesentlich dazu bei, vorhandene Unzulänglichkeiten aufzudecken und liefern den inspizierten Firmen bzw. Institutionen die benötigten Argumente, um gegenüber den Entscheidungsträgern notwendige Veränderungen umzusetzen.

Swissmedic wird den erfolgreichen Weg fortsetzen und künftig ca. 8–10 GVP-Inspektionen pro Jahr durchführen.

Abkürzungen

CAPA	Corrective And Preventive Actions
EMA	European Medicines Agency
GCP	Good Clinical Practice
GVP	Good Pharmacovigilance Practice
ICSR	Individual Case Safety Reports
PV	Pharmacovigilance
RMP	Risk Management Plan

Gesundheitsschäden durch illegale Arzneimittel – ein Aufruf

Arzneimittel, die ausserhalb der legalen Vertriebskette hergestellt oder vertrieben werden, können sehr gesundheitsgefährdend sein. Beispiele sind Potenzmittel aus dem Internet, Anabolika aus dem Fitnessstudio, über die Grenze geschmuggelte Benzodiazepine oder illegale Schlankheitsmittel, die den Wirkstoff Sibutramin enthalten. Dieser wurde wegen unerwünschter Wirkungen schon vor Jahren vom Markt zurückgezogen. Erstaunlicherweise gibt es keine Nebenwirkungsmeldungen zu diesen Produkten – dies ist paradox, sind diese illegalen Arzneimittel scheinbar sicherer als zugelassene Arzneimittel?

Laboranalysen solcher Produkte dokumentierten wiederholt deren schlechte Qualität und nicht deklarierte Inhaltsstoffe. Weltweit ist man sich einig, dass solch illegale Arzneimittel der Gesundheit schaden und bekämpft werden müssen.

Aber niemand erfasst die Schäden und kennt deren Art und Ausmass. Nur äusserst selten wird ein Fall bekannt, wie z. B. vor einem Jahr der Tod eines 23-jährigen Mannes im Kanton Jura, der seine Muskeln mit Anabolika aus dem Internet aufbauen wollte. Seine Mutter ging an die Presse und machte seinen Tod publik, um andere junge Menschen vor den Gefahren zu warnen.

Wir fordern Sie daher auf, bei Patienten mit «plötzlichen gesundheitlichen Problemen» nach der Einnahme zusätzlicher – auch pflanzlicher Mittel – zu fragen und Verdachtsfälle Swissmedic zu melden.

Im Europarat ist eine Konvention zur besseren Bekämpfung von Heilmittelkriminalität ins Leben gerufen worden, die sogenannte «Medicrime Konvention». Die Schweiz hat diese Konvention unterschrieben und arbeitet derzeit an der Ratifizierung. Ein Expertenkomitee des Europarates (*CMED, committee of experts on minimising public health risks posed by counterfeiting of medical products and similar crimes*) hat sich dem Thema der Gesundheitsschäden von illegalen Arzneimitteln angenommen. Vor vier Jahren machten sich mehrere europäische Länder gemeinsam auf die Suche nach Gesundheitsschäden, die durch illegale Arzneimittel verursacht werden. Dabei wurde in der Schweiz eine Pilotstudie im Rahmen einer Masterarbeit durchgeführt, die gravierende unerwünschte Wirkungen von illegalen Potenzmitteln zutage förderte [1]. Danach wurde eine multinationale Studie durchgeführt, um therapeutische Klassen zu identifizieren und Einflussfaktoren aufzuzeigen [2]. Ein «public-health approach» wurde entwickelt, um bei Konsultationen Risikopatienten zu entdecken. Eine aus Symptomliste und Checkliste mit Scores bestehende Entscheidungshilfe wurde in den letzten zwei Jahren in sechs Ländern in der Praxis getestet.

In einem Workshop des Europarats in Strassburg wurden am 23./24. Juni 2015 die Erfahrungen der verschiedenen Länder präsentiert und basierend auf den Erfahrungen die weiteren Schritte besprochen. Nun ist wichtig, auf breiterer Basis und in systematischer Art die Gesundheitsschäden zu erforschen. Spitäler, Arztpraxen, Pharmakovigilanzzentren und andere Institutionen sind aufgerufen, an zukünftigen Studien mitzumachen. Diese internationale Zusammenarbeit tritt nun in eine sehr interessante Phase. Auch aus der Schweiz sind Beiträge willkommen. Organisationen oder Praxen, die an einer Teilnahme interessiert sind, melden sich bitte unter market.surveillance@swissmedic.ch. Auskunft gibt auch Ruth Mosimann, Leiterin Kontrolle illegale Arzneimittel, Tel. 058 462 04 72.

Literatur

[1] Health damage due to illegal potency drugs in Switzerland, part of a multinational council of Europe project. Wernli C. Master Thesis for the degree Master of Science in Pharmacy, University of Basel, 8 June 2012.

[2] Identification of health damage caused by Medicrime products in Europe: An exploratory study. Authors: Venhuis BJ, Mosimann R, Scammell L, Di Giorgio D, Van Cauwenberghe R, Moester MGAM, Arieli M, Walser S. RIVM Report 040003001. In: http://www.rivm.nl – Medicrime

Statistischer Rückblick 2014

Humanarzneimittel-Vigilance

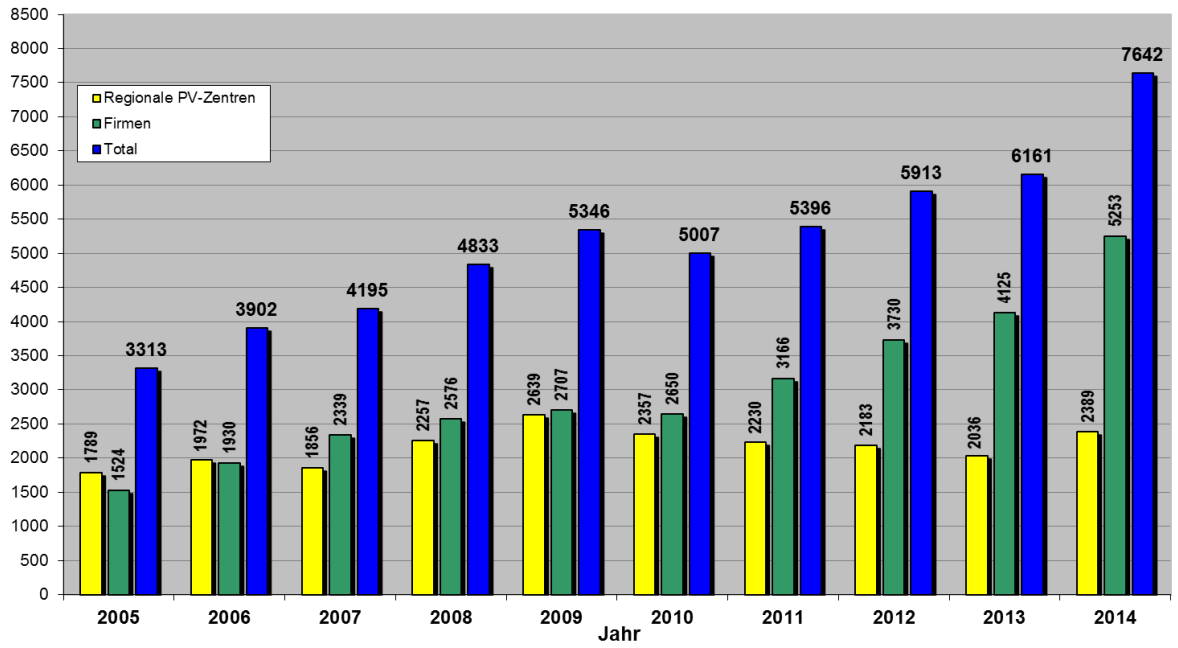
Im Rahmen des Pharmacovigilance-Netzwerks werden die Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Auftrag von Swissmedic in sechs regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) evaluiert und in der nationalen Datenbank erfasst.

Die meldenden Fachleute erhalten eine entsprechende Rückmeldung. Weitere Berichte zu Nebenwirkungen aus der Schweiz gelangen über die pharmazeutischen Firmen an Swissmedic.

Aktivitäten

- Im Berichtsjahr hat Swissmedic 7642 Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln in die Datenbank aufgenommen. Übermittelt wurden diese von den sechs RPVZ (2389) und von der Industrie (5253). Der starke Anstieg gegenüber dem Vorjahr beruht vorwiegend auf einer Zunahme des Meldevolumens der Firmenmeldungen, aber auch der Meldungen aus den RPVZ.
- Rund 25 % der Firmenmeldungen erreichten Swissmedic elektronisch über den im Dezember 2012 eingerichteten Pharmacovigilance-Gateway. Im Berichtsjahr konnten zwei weitere grosse Firmen aufgeschaltet werden, die Aufschaltung zweier weiterer Firmen steht kurz vor dem Abschluss.
- Nach fast zweijähriger Projektarbeit konnte Anfang Oktober das Online-Meldeportal ElViS *(Electronic Vigilance System)* erfolgreich in Betrieb genommen werden. Medizinische Fachpersonen, die bisher Verdachtsfälle per Meldeformular an die RPVZ berichtet haben, können dies nun bevorzugt online tun. Darüber hinaus können pharmazeutische Unternehmen ohne Gateway-Anbindung zur Swissmedic Datenbank ihre Meldungen ebenfalls elektronisch an Swissmedic richten. Per Ende Jahr waren 16 Firmen nach entsprechender Schulung aufgeschaltet.

Meldefrequenz Pharmacovigilance-Zentrum Swissmedic



Vaccinovigilance

Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen

Im Jahr 2014 gingen bei Swissmedic 296 Meldungen von Fällen vermuteter unerwünschter Wirkungen nach Impfungen (*adverse events following immunization, AEFI*) in der Schweiz ein. Das waren deutlich mehr Meldungen als 2013 (138 Meldungen), was auf eine höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse nach Impfungen oder eine höhere Melderate von AEFI zurückzuführen sein könnte. Da keine zuverlässigen Daten zur Gesamtzahl der 2014 verabreichten Impfdosen vorliegen, ist jedoch keine eindeutige Schlussfolgerung dazu möglich. Zu beachten ist insbesondere, dass 2014 eine erhebliche Anzahl von AEFI (106 Meldungen) aus früheren Jahren nachträglich an Swissmedic gemeldet wurde, die in dieser Auswertung ebenfalls berücksichtigt wird. Aus diesen älteren, nachträglichen AEFI-Meldungen resultierten keine neuen Sicherheitssignale. Swissmedic unterstützt nach wie vor die Erfassung qualitativ hochstehender Spontanmeldungen von AEFI, da dies eine frühe Erkennung neuer Sicherheitssignale ermöglicht. Seit 2010 werden wichtige Aspekte im Zusammenhang mit AEFI evaluiert und mit Expertinnen und Experten des Swissmedic HMEC *(Human Medicines Expert Committee)* diskutiert. Eine erhöhte AEFI-Melderate mit anschliessender wissenschaftlicher Evaluation relevanter Fälle kann zu risikomindernden Massnahmen führen, falls dies zur Gewährleistung der Impfstoffsicherheit erforderlich ist.

Link: Zusammenfassung zu den in der Schweiz gemeldeten unerwünschten Ereignissen nach Impfungen im Jahr 2014

Haemovigilance

In der Haemovigilance werden nicht nur stattgefundene Transfusionsreaktionen erfasst, sondern auch Meldungen zu Fehltransfusionen sowie zu sogenannten *Near Miss*, das heisst Fehler, welche noch vor Beginn einer Transfusion entdeckt wurden, womit eine Fehltransfusion verhindert werden konnte. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 1935 Meldungen ausgewertet, welche sich wie folgt aufschlüsseln (Tabelle 1):

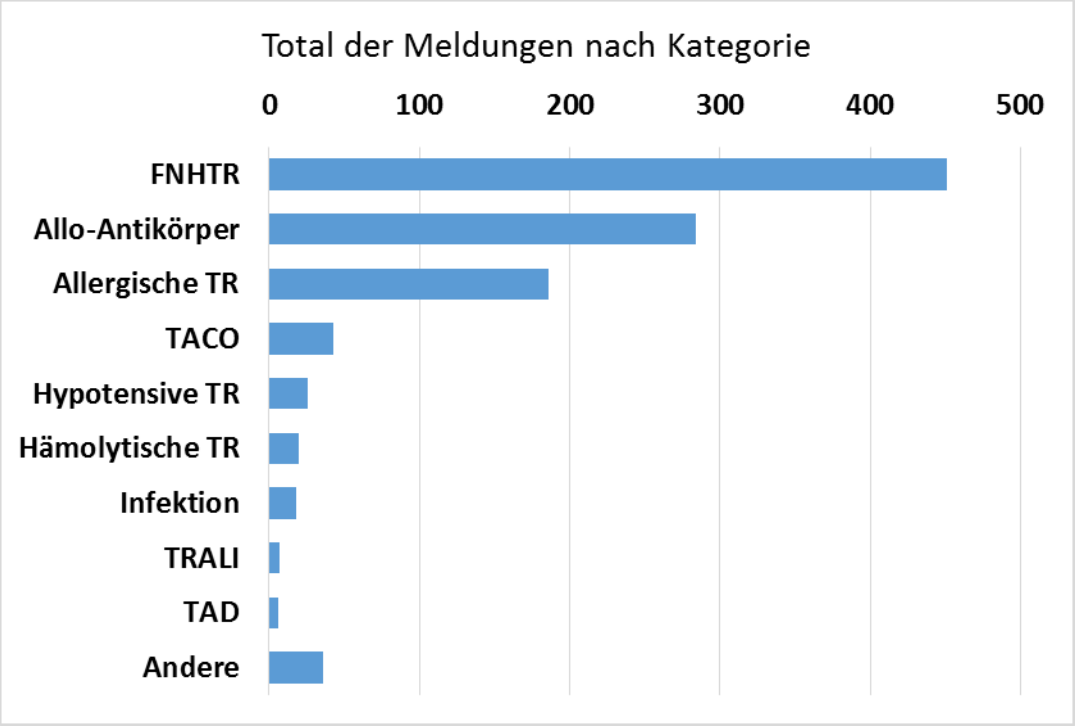
Tabelle 1: Anzahl Haemovigilance-Meldungen 2014

Typ	Anzahl
Transfusionsreaktionen	1077
Fehltransfusionen / Incorrect blood product transfused	49
Near Miss Ereignisse	784
Spende-Nebenwirkungen	13
Qualitätsmängel	12
Ausgewertete Meldungen total	**1935**

In der Schweiz ist der jährliche Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) und an Plasma zur Transfusion in den letzten Jahren kontinuierlich zurückgegangen. 2014 wurden ca. 260‘000 EK und 38‘000 Einheiten Plasma transfundiert. Die Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate (TK) hingegen hat nach einer Zunahme in den letzten Jahren stagniert. 2014 wurden ca. 35‘000 TK verabreicht. Aus diesen Verbrauchszahlen (insgesamt ca. 335‘000 ausgelieferte Blutprodukte) und der Anzahl Meldungen (1935) lässt sich die Melderate berechnen, welche für 2014 5.8 Meldungen pro 1000 Transfusionen betrug. Somit ist die Melderate im Vergleich zu den Vorjahren weiterhin angestiegen.

Die 1077 gemeldeten Transfusionsreaktionen teilen sich wie folgt auf (Grafik 1):

Grafik 1: gemeldete Transfusionsreaktionen (TR) 2014 nach Kategorie, N=1077



FNHTR = Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion, TACO = Transfusion Associated Circulatory Overload, TRALI = Transfusionsassoziierte Akute Lungen-Insuffizienz, TAD = Transfusions-assoziierte Dyspnoe

Wie in Tabelle 1 gezeigt, bilden bei den Transfusionsreaktionen FNHTR und Allo-Antikörper den grössten Anteil. Beide kommen vorwiegend bei EK vor. Am dritthäufigsten werden allergische Reaktionen beobachtet, welche typisch sind für TK und vor allem für frisch gefrorenes Plasma (FGP).

Bei der Betrachtung der tödlich verlaufenen Transfusionsreaktionen stehen andere Reaktionen im Vordergrund. Seit 2008 ereigneten sich 6 transfusionsbedingte Todesfälle (Zusammenhang mit der Transfusion «wahrscheinlich» oder «sicher»):

- 2008 ein TACO nach FGP und ein TRALI nach TK,
- 2009 eine akute hämolytische Transfusionsreaktion nach EK und eine bakterielle Infektion nach TK,
- 2012 ein TACO nach EK,
- 2014 eine akute hämolytische Transfusionsreaktion nach EK.

Mehr als die Hälfte aller nicht tödlich, aber lebensbedrohlich verlaufenen Transfusionsreaktionen sind allergische Reaktionen. An zweiter Stelle folgt TACO, welches eine im Prinzip vermeidbare Reaktion ist, die mit einer langsameren

Transfusionsgeschwindigkeit als Präventionsmassnahme bei Risikopatienten oft verhindert werden könnte.

Im Abschnitt «Erkenntnisse und Präventive Massnahmen» des Haemovigilance-Jahresberichtes 2014 wird auf die Pathogeninaktivierung der TK eingegangen. Zudem werden die in der Schweiz vorkommenden Allo-Antikörper, welche sowohl bei Transfusionen als auch bei Schwangerschaften zu Problemen führen können, dargestellt.

Den vollständigen Jahresbericht 2014 sowie weitere Informationen zur Haemovigilance finden Sie unter: www.swissmedic.ch → Marktüberwachung → Blutkomponenten

Abkürzungen

EK	Erythrozytenkonzentrat
FGP	Frisch gefrorenes Plasma
FNHTR	Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion
TACO	Transfusion Associated Circulatory Overload (Volumenüberlastung)
TAD	Transfusions-assoziierte Dyspnoe
TK	Thrombozytenkonzentrat
TR	Transfusionsreaktion
TRALI	Transfusionsassoziierte Akute Lungen-Insuffizienz

Tierarzneimittel-Vigilance

Meldungen zu von Swissmedic zugelassenen Tierarzneimitteln

Im Jahr 2014 wurden 268 Meldungen eingereicht, was eine Zunahme von ca. 7 % gegenüber 2013 darstellt. Die Verteilung nach Quellen bleibt mit allen früheren Jahren vergleichbar, mit 69 % (185) der Meldungen von der Industrie, 16 % (43) direkt von praktizierenden Tierärzten und ca. 12 % (33), welche vom STIZ eingereicht wurden. Die 7 restlichen Meldungen erfolgten durch kantonale Veterinärämter (5 Meldungen) und durch die Besitzer (2 Meldungen). Ebenfalls vergleichbar mit früheren Jahren ist die Verteilung der betroffenen Zieltierarten: Mehr als 89 % der Meldungen betrafen Kleintiere (182 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen bei Hunden, 58 bei Katzen), und ca. 6 % (16 Meldungen) Anwendungen bei Rindern und Kälbern. Über unerwünschte Wirkungen bei anderen Zieltierarten wurde nur selten berichtet: 3 Meldungen betrafen Schafe und je 2 Meldungen Schweine und Pferde. Für alle anderen Tierarten lag jeweils nur eine einzige Meldung vor. Im Jahr 2014 wurde keine unerwünschte Wirkung bei einem Anwender oder einem Tierarzt gemeldet.

Tabelle 1 präsentiert die 268 eingegangenen Meldungen sortiert nach ATCvet Code mit einer spezifischen Aufteilung für Hunde und Katzen. Auch im Jahr 2014 setzte sich der Trend weiter fort (Müntener et al., 2013a), dass die meisten Meldungen unerwünschte Wirkungen nach Anwendung der gebräuchlichsten Präparategruppen wie Antiparasitika (128 Meldungen, 47,8 %), Entzündungshemmern (25 Meldungen, 9,3 %) und Antiinfektiva (23 Meldungen, 8,6 %) beschrieben. Wiederum erhielten wir, wie im Jahr 2013, mehrere Meldungen (14) zu einem kombinierten Antiparasitikum für Hunde mit den Wirkstoffen Fipronil, S-Methopren und Amitraz. Die gemeldeten Symptome waren unter anderen Apathie, Müdigkeit, Lethargie, Ataxie und in sel-

tenen Fällen Erbrechen. Auf Grund solcher unerwünschten Wirkungen, die auf der bekannten Restwirkung von Amitraz auf die präsynaptischen alpha-2-Rezeptoren basieren, wurde die Arzneimittelinformation des Präparates bereits 2013 angepasst. Die Symptome sind meistens selbstlimitierend, die pharmakologische Wirkung kann jedoch, falls nötig, mit Atipamezol antagonisiert werden. Diese Meldungen wurden alle mit der Kausalität «möglich» beurteilt. Speziell erwähnenswert für das Jahr 2014 sind Hormonpräparate, welche mit 29 Meldungen (10,8 %) die zweithäufigste Gruppe in diesem Jahr darstellten. Am häufigsten wurde über eine ungenügende oder zu kurze Wirkung eines Präparates zur Erzielung einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit bei Rüden berichtet. In 5 der gemeldeten Fälle wurde die Beobachtung durch einen zu hohen Testosteronspiegel eindeutig bewiesen. Die gemeldete Unwirksamkeit wurde in diesen Fällen als «wahrscheinlich» betrachtet. Im Jahr 2014 erhielten wir 11 Meldungen zu umgewidmeten Präparaten, 9 davon bei Katzen. Obwohl dies eine Halbierung der Anzahl solcher Meldungen gegenüber dem Jahr 2013 darstellt, lässt sich auf Grund der Natur eines Spontanmeldesystems keine Aussage zu einer möglichen Entwicklung der Inzidenz von unerwünschten Wirkungen nach Umwidmungen, insbesondere bei Katzen, formulieren.

Bei 59 Meldungen (22 % der Gesamtanzahl) konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion eindeutig etabliert werden («wahrscheinlich»), in 102 (38,1 %; «möglich») weiteren Fällen konnte mindestens eine Alternativursache identifiziert werden, und in 92 Fällen (34,3 %) lagen zu wenig Informationen für eine definitive Einteilung vor. Bei 15 Fällen (5,6 %) konnte aufgrund ausreichender Daten ein Zusammenhang ausgeschlossen werden.

Aufteilung der im Jahr 2014 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde und Katzen. Der fiktive Code QZ erlaubt Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d. h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) spezifisch zu gruppieren.

Tabelle 1

Medikamentengruppe nach ATCvet	**Anzahl Meldungen (% der Gesamtanzahl)**		
	Alle Spezies	**Hund**	**Katze**
QA: Gastrointestinaltrakt	5 (1,9%)	5 (2,7%)	0
QB: Blut und blutbildende Organe	2 (0,7%)	0	0
QC: Kardiovaskuläres System	7 (2,6%)	4 (2,2%)	3 (5,2%)
QD: Dermatologika	1 (0,4%)	1 (0,5%)	0
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	8 (3,0%)	7 (3,8%)	0
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	29 (10,8%)	21 (11,5%)	8 (13,8%)
QJ: Antiinfektiva	23 (8,6%)	7 (3,8%)	5 (8,6%)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	14 (5,2%)	11 (6,0%)	3 (5,2%)
QM: Muskel- und Skelettsystem	25 (9,3%)	19 (10,4%)	5 (8,6%)
QN: Nervensystem	11 (4,1%)	3 (1,6%)	6 (10,3%)
QP: Antiparasitika	128 (47,8%)	99 (54,4%)	19 (32,8%)
QS: Sinnesorgane	2 (0,7%)	2 (1,1%)	0
«QZ»: Umgewidmete Präparate	11 (4,1%)	2 (1,1%)	9 (15,5%)
ALP registrierte Produkte, Tierpflegeprodukte, etc.	2 (0,7%)	1 (0,5%)	0
Total	**268**	**182**	**58**

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Mitteilungen zur Arzneimittelsicherheit

- 03.08.2015
  Botulinumtoxin vom Typ A
  Zugelassene Arzneimittel und Indikationen, korrekte Anwendung, Risiken und Vorsichtsmassnahmen
- 27.07.2015
  Risiken von Husten-und Erkältungsmitteln mit Codein
  Swissmedic empfiehlt neue Einschränkungen der Anwendung und sieht vor, die Arzneimittelinformationen entsprechend anzupassen. Anlass für diese Massnahmen ist ein kürzlich erfolgter Beschluss der europäischen Arzneimittelbehörde EMA.
- 16.07.2015
  DHPC – Invokana® (Canagliflozin), Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin Hydrochlorid), Forxiga® (Dapagliflozin), Jardiance® (Empagliflozin)
  Risiko diabetischer Ketoazidose (DKA) unter Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren
- 07.07.2015
  DHPC – Stelara® (Ustekinumab)
  Risiko von exfoliativer Dematitis und Exfoliation der Haut
- 19.05.2015
  DHPC - Xofigo, Injektionslösung
- 13.05.2015
  DHPC – Risiko klinisch signifikanter Bradyarrhythmien als mögliche Wechselwirkung bei gleichzeitiger Gabe von Harvoni® (Sofosbuvir+Ledispavir) zusammen mit Amiodaron oder Sovaldi® (Sofosbuvir) mit Daclatasvir zusammen mit Amiodaron
- 13.03.2015
  DHPC - Valproat (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Zentiva®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)
  Risiko kongenitaler Missbildungen und von Entwicklungsstörungen bei der Exposition während der Schwangerschaft
- 02.03.2015
  DHPC - Dantrolen i.v., Injektionslösung
  Verwendung einer Filternadel zum Aufziehen rekonstituierter Lösung aus neuer Ware bis auf Widerruf
- 24.02.2015
  DHPC - Procoralan® (Ivabradin)
  Neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung für kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Bradykardie
- 10.02.2015
  HPC – Celestone® Chronodose® sowie Diprophos®
  Seltene schwerwiegende neurologische Komplikationen nach nicht zugelassener epiduraler Anwendung: Anpassung der Arzneimittelinformation

Allgemeine Mitteilungen

- 29.07.2015
  Europäische Arzneimittelbehörde zieht 700 Arzneimittel aus dem Verkehr – Schweizer Markt nicht betroffen
- 23.07.2015
  Treffen der ICH in Fukuoka, Japan vom 5. bis 11. Juni 2015
- 22.07.2015
  Regulierungsbehörden der EU und der Schweiz unterzeichnen Vereinbarung zum Austausch vertraulicher Informationen
  Die Vereinbarung verbessert die Arzneimittelüberwachung und damit den Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier
- 18.06.2015
  Erfolgreiche Aktion gegen illegale Arzneimittelimporte
  Aktionswoche PANGEA VIII zur Bekämpfung des illegalen Internethandels mit Arzneimitteln
- 27.05.2015
  Der neue Swissmedic-Geschäftsbericht ist da
- 05.05.2015
  Gefährliche Schlankheitsmittel
  Swissmedic hat 61 illegal importierte Schlankheitsmittel auf ihren Inhalt untersucht: Das Ergebnis ist besorgniserregend.
- 22.04.2015
  Anpassung der Arzneimittelinformation an das Referenzpräparat
  Für Zulassungsinhaberinnen besteht unverändert die Verpflichtung, die Arzneimittelfach- und Patienteninformationen von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen an das Referenzpräparat resp. an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen.
- 01.04.2015
  Patientensicherheit bei Medizinprodukten wird erhöht
  Medienmitteilung
- 26.03.2015
  Bund und Kantone gehen gegen Anbieter von unzulässigen Frischzellen-Therapien vor
  Medienmitteilung
- 09.03.2015
  Öffentliche Ausschreibung von Dienstleistungen in der Pharmacovigilance
- 06.02.2015
  Manipulierte Bioäquivalenzstudien von GVK Biosciences – keine betroffenen Präparate auf dem Schweizer Markt
  Swissmedic hat Überprüfungen der Schweizer Arzneimittelzulassungen abgeschlossen
- 05.02.2015
  Zunahme illegaler Arzneimittelimporte im Jahr 2014: Die Risiken werden unterschätzt
  Im letzten Jahr wurden an der Schweizer Grenze wieder mehr illegale Arzneimittel beschlagnahmt als im Vorjahr.

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