swissmedic

Vigilance-News

Edition 16 – Mai 2016

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW):

Swissmedic empfiehlt, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden.

- **Elektronisches Vigilance-Meldeportal ElViS:**
  direkt oder durch Hochladen einer xml-Datei.
  Details:
  www.swissmedic.ch/elvis

Inhalt

Editorial 1
Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit.....3
- Toxisches Kleinhirnsyndrom durch Methotrexat.....3
- Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) – Update.....4
- Akzidentelle Überdosierungen von Low-Dose Methotrexat.....10
- Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie und Präparate gegen Multiple Sklerose – Update.....11
- Unterschiedliche regulatorische Bewertung von Leberschäden bei Hepatitis C-Patienten.....13

Regulatory 15
- Medizinische Bewertung von Einzelfallmeldungen...15
- FAQ Enhanced Pharmacovigilance 15

Informationen auf der Webseite von Swissmedic.....17

Impressum

Redaktionsteam

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill, Joy Diggelmann

Autoren

Beat Damke, Dirk Essers, Thomas Munz, Wolfgang Renftle, Thomas Schwartz, Rudolf Stoller

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, 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

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Vor der Neuzulassung eines Arzneimittels muss die zukünftige Zulassungsinhaberin einen *Risk Management Plan (RMP)* bei Swissmedic einreichen, der die identifizierten und potentiellen Risiken eines Wirkstoffs sowie die vorgesehenen Massnahmen, um diese Risiken weiter zu verfolgen und zu minimieren, beschreibt. Zusätzlich sollen nach der Zulassung weitere noch fehlende Daten, wie z. B. zu speziellen Patientengruppen oder bei Anwendung über einen längeren Zeitraum, ermittelt werden. Dies kann über spezifische Studien, aber auch mittels Schulungsmaterialien und bestimmten Anwendungshinweisen erfolgen. Das zum Zeitpunkt der Zulassung angegebene Nutzen-Risiko-Verhältnis kann sich durch solche neuen Erkenntnisse laufend verändern.

Im Sinne der Transparenz wurde von Swissmedic beschlossen, das sog. «RMP Summary», eine prägnante Zusammenfassung der wichtigsten bekannten und vermuteten Risiken eines Arzneimittels inkl. Massnahmen zu deren Prävention bzw. Reduktion, auf der Swissmedic Homepage zu veröffentlichen: https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00165/03153/index.html?lang=de

Die «RMP Summaries» werden von den Zulassungsinhaberinnen, die auch für den korrekten Inhalt verantwortlich sind, auf Englisch zur Verfügung gestellt. Verbindliche Referenzdokumente für die Anwendung bleiben jedoch die von Swissmedic genehmigten Arzneimittelinformationen (Fach- und Patienteninformation), die unter www.swissmedicinfo.ch publiziert sind. Auf dieser Arzneimittelinformationsplattform sind die aufgeschalteten «RMP Summaries» ebenfalls verlinkt.

Eine weitere Massnahme zur Risikominderung bei neuen, aber auch bei bekannten Arzneimitteln, ist die sog. «Enhanced Pharmacovigilance», die über die routinemässig erfasste Pharmacovigilance aus Spontanmeldungen, die Signaldetektion und den Review von *PSUR/PBRER (Periodic Safety Update Report/ Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)* hinausgeht. Enhanced Pharmacovigilance dient der gezielten, strukturierten Datensammlung zu spezifischen Sicherheitsfragen eines Arzneimittels nach der Marktzulassung. Sie erfolgt, wenn die Datenlage die Sammlung weiterer Information erforderlich macht. Der Fokus liegt dabei auf bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die sich aufgrund des Wirkstoffs und/oder eines Signals ergeben.

Beispiele dafür sind die Überwachung resp. Meldungen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter Präparaten gegen Multiple Sklerose, oder die Beobachtung von akzidentellen Überdosierungen mit Methotrexat. Dabei ist die abgestimmte Kooperation der Zulassungsinhaberin mit Swissmedic zur Evaluation dieser Fälle, z. B. mit speziellen Fragebögen und/oder Hearings, von grosser Bedeutung, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis möglichst verlässlich und kontinuierlich neu bewerten und gegebenenfalls Massnahmen treffen zu können.

Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre und freuen uns über Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Vigilance-News unter news.vigilance@swissmedic.ch.

Die Redaktion

Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit

Der interessante Fall: Toxisches Kleinhirnsyndrom durch Methotrexat

Der nachfolgende Literaturbericht wurde uns von mehreren pharmazeutischen Unternehmen gemeldet, die Methotrexat-haltige Arzneimittel in der Schweiz vertreiben. Literaturberichte werden ebenso wie klassische Spontanmeldungen fortlaufend von Swissmedic bewertet und insbesondere im Hinblick auf ihre Signalwirkung überprüft.

Eine Arbeitsgruppe des Inselspitals Bern beschreibt den Fall einer 62-jährigen Frau, die nach einem Treppensturz auf der Notfallstation eingeliefert wurde (1). In den letzten Wochen war die Patientin mehrfach gestürzt, ferner entwickelte sie Sprech- und Schluckstörungen. Sie wurde seit 4,5 Jahren wegen einer rheumatoiden Arthritis mit subkutanem Methotrexat (25 mg pro Woche) und Folsäure (5 mg pro Tag) behandelt. Als Begleitmedikation erhielt sie Quetiapin, Lamotrigin und Aripiprazol wegen einer bipolaren Störung.

Bei der körperlichen Untersuchung zeigten sich Zeichen eines Kleinhirnsyndroms wie Blickrichtungsnystagmus, hypermetrische Sakkaden, visuelle Fixation mit Unfähigkeit den vestibulären Nystagmus zu unterdrücken und Sprechstörungen. Ferner fielen eine Gangataxie sowie eine schwankende Haltung im Romberg-Test auf. Blut- und Liquoruntersuchungen waren normal. Magnetresonanzuntersuchungen sowie weiterführende differentialdiagnostische Abklärungen führten zur Verdachtsdiagnose einer toxischen Kleinhirnschädigung durch Methotrexat. Methotrexat wurde abgesetzt und 6 Monate später hatten sich die klinischen Symptome und die Untersuchungsbefunde signifikant gebessert.

Diese Patientin entwickelte ein teilweise reversibles Kleinhirnsyndrom, das durch die Toxizität einer subkutanen mehrjährigen Methotrexat-Behandlung verursacht wurde. Eine Leukoenzephalopathie ist eine seltene unerwünschte Wirkung von Methotrexat und sowohl in den Fachinformationen Methotrexat-haltiger Arzneimittel als auch in der Literatur beschrieben (2–5). Das Risiko scheint nach intrathekaler oder hochdosierter intravenöser Anwendung grösser zu sein, als nach niedrig dosierter oraler oder subkutaner Gabe. Die Ausprägung kann sehr unterschiedlich sein und von einer, nur durch spezielle neurologische Untersuchungen erfassbaren, minimalen Enzephalopathie bis hin zu erheblichen Funktionsstörungen und -ausfällen mit kognitiven Störungen, Psychosen, motorischen Störungen, Tremor, Krämpfen, Sehstörungen, Demenz und Bewusstlosigkeit reichen.

In unserer schweizerischen Arzneimittelsicherheitsdatenbank sind 13 weitere Einzelfallberichte von Enzephalopathien unter Methotrexat dokumentiert. 11 Fälle wurden von medizinischen Fachpersonen an ein regionales Pharmacovigilance-Zentrum gemeldet, 2 Meldungen haben wir von pharmazeutischen Unternehmen erhalten.

Schlussfolgerung

Wir stimmen mit den Autoren überein, dass eine toxische Hirnschädigung bei jedem Methotrexat-Patienten mit zerebraler Dysfunktion in Betracht gezogen werden sollte. Das Erkennen ist von entscheidender Bedeutung, da ein frühzeitiges Absetzen von Methotrexat die Symptome und Untersuchungsbefunde wesentlich verbessern kann.

Literatur

1) Kinzel O et al., Toxic cerebellar syndrome due to methotrexate, Prac Neurol 2015; 15: 214-215
2) Aradillas E et al., Methotrexate-induced posterior reversible encephalopathy syndrome, J Clin Pharm Ther 2011; 36: 529-536

3) Raghavendra S et al., Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate, Eur J Neurol 2007; 14: 309-314
4) Gowan GM et al., Methotrexate-induced toxic leukoencephalopathy, Pharmacotherapy 2002; 22: 1183-1187
5) Ferhanoglu B et al., Intrathecal methotrexate-induced acute cerebellar syndrome, Ann Hematol 2003; 82: 241-243

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) – Update

In diesem Update informieren wir über einen kürzlich zugelassenen Faktor Xa-Hemmer in der Schweiz, über das weltweit erstzugelassene Antidot für eine DOAK-Substanz, sowie über die Entwicklung der UAW unter DOAK-Medikation in der Schweiz.

Zulassung Lixiana®

- Am **31.03.2015** wurde **Lixiana®** (Wirkstoff: Edoxaban) **in der Schweiz zugelassen**. Somit steht seit diesem Zeitpunkt ein dritter Faktor Xa-Hemmer für eine antikoagulative Therapie zur Verfügung.
- Lixiana® hatte zuvor in nachstehenden Zulassungsstudien eine sicherheitsbezogene Überlegenheit im Vergleich zu Warfarin gezeigt (1, 2).

Engage AF-TIMI 48

21‘105 Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern in den letzten 12 Monaten und einem mittleren CHADS2-Wert von 2,8 wurden in diese randomisierte, doppelblinde Studie aufgenommen. Die Patienten wurden entweder mit 60 oder 30 mg Edoxaban behandelt, oder aber mit Warfarin in der Kontrollgruppe. Die jeweilige Edoxaban-Dosis wurde halbiert, wenn einer oder mehrere der folgenden klinischen Faktoren vorlagen: mittelschwer eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min), niedriges Körpergewicht (< 60 kg) oder gleichzeitige Anwendung spezifischer P-gp-Inhibitoren (Verapamil, Chinidin, Dronedaron). Die mediane Behandlungsdauer betrug 907 Tage. Die mediane Follow-up-Dauer lag bei 2,8 Jahren.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren Schlaganfall sowie systemische embolische Ereignisse (SEE).

Während der Behandlungsperiode trat der primäre Endpunkt in 232 Patienten der Warfarin-Kontrollgruppe auf (1,50 % pro Jahr), verglichen mit 182 Patienten in der *High-Dose* Edoxaban-Gruppe (1,18 % pro Jahr; *hazard ratio* vs. Warfarin, 0,79; p<0,001 für *non-inferiority*). In der *Low-Dose* Edoxaban-Gruppe wurde der primäre Endpunkt von 253 Patienten (1,61 % pro Jahr; *hazard ratio* vs. Warfarin 1,07; p=0,005 für *non-inferiority*) erreicht. Somit konnte in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt eine Nicht-Unterlegenheit von Edoxaban für beide im Rahmen dieser Studie untersuchten Dosierungen im Vergleich zu Warfarin nachgewiesen werden.

Der **sekundäre Wirksamkeitsendpunkt** war zusammengesetzt aus:

- Schlaganfall, systemisch embolischem Ereignis oder Tod mit kardiovaskulärer Ursache;
- Myokardinfarkt, Schlaganfall, SEE oder Tod mit kardiovaskulärer Ursache;
- Schlaganfall, SEE oder Tod beliebiger Ursache.

Die Patienten in der *High-Dose* Edoxaban-Gruppe erreichten diese Endpunkte signifikant seltener als jene Patienten in der Warfarin-Gruppe. Zwischen der *Low-Dose* Edoxaban-Gruppe und der Warfarin-Gruppe gab es bezüglich des Erreichens dieses zusammengesetzten Endpunktes keine signifikanten Unterschiede.

Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen.

Diese wurden bei 524 mit Warfarin behandelten Patienten (3,43 % pro Jahr) und bei 418 Patienten (2,75 % pro Jahr), welche 60 mg Edoxaban erhielten, beobachtet (*hazard ratio* 0,80;

p<0,001). Bei 254 der mit 30 mg Edoxaban behandelten Patienten (1,61 % pro Jahr) traten ebenfalls schwere Blutungen auf (*hazard ratio* 0,47; p<0,001). Somit traten unter beiden Edoxaban-Dosierungen signifikant weniger schwere Blutungen auf als unter Medikation mit Warfarin.

Die Anzahl der Adverse Events (AE) und Serious Adverse Events (SAE) war in den 3 Gruppen annährend gleich.

Hokusai-VTE

In dieser Studie erhielten 8‘292 randomisierte Patienten mit akuten venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) eine Initialtherapie mit Heparin für mindestens 5 Tage, gefolgt von Edoxaban 60 mg einmal täglich. Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) oder aber mit einem Körpergewicht < 60 kg wurde eine reduzierte Edoxaban-Dosis von 30 mg verordnet. Im Kontrollarm erhielten die Patienten eine Initialtherapie mit Heparin und gleichzeitig Warfarin, titriert auf einen INR-Zielwert von 2,0 bis 3,0, und im Anschluss ausschliesslich Warfarin.

Die Behandlungsdauer betrug zwischen 3 und danach 12 Monate, und wurde vom Prüfer gemäss der klinischen Merkmale der Patienten und ihrer Präferenzen festgelegt.

Als **primärer Wirksamkeitsendpunkt** wurden rezidivierende Thrombosen definiert. Diese traten bei 130 Patienten in der Edoxaban-Gruppe (3,2 %) und 146 Patienten in der Warfarin-Gruppe (3,5 %) (*hazard ratio* 0,89; p< 0,001 für *non-inferiority*) auf. Somit erwies sich Edoxaban als Warfarin nicht unterlegen bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes.

Primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere und nicht schwere klinisch relevante Blutungen. Diese traten bei 349 Patienten in der Edoxaban-Gruppe (8,5 %) und bei 423 Patienten in der Warfarin Gruppe (10,3 %) auf (*hazard ratio* 0,81; p=0,004 für *superiority*). Die Rate der übrigen Adverse Events war in beiden Gruppen ähnlich. Damit konnte eine sicherheitsbezogene Überlegenheit von Edoxaban belegt werden.

- Die **Indikationen** sind therapeutischer und prophylaktischer Natur:
  - Behandlung von erwachsenen Patienten mit venösen Thromboembolien einschliesslich tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien **nach vorhergehender Behandlung mit fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin für 5 Tage** sowie Prophylaxe von rezidivierenden venösen Thromboembolien**.**
  - Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.

- **Dosierung**
  Für Patienten mit einem Körpergewicht > 60 kg gilt grundsätzlich eine Dosierungsempfehlung von 60 mg Lixiana® einmal täglich.

- **Besondere Patientengruppen**
  - Nierenfunktionsstörung
    Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) oder Dialysepatienten wird die Anwendung von Lixiana® nicht empfohlen.
  - Leberfunktionsstörung
    Die Anwendung von Lixiana® wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.
  - Körpergewicht
    Bei Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg beträgt die empfohlene Dosis 30 mg einmal täglich.

- **Interaktionen**
  - Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion werden weniger als 10 % der oral verabreichten Edoxaban-Dosis über CYP3A4 metabolisiert. Daher ist eine Wechselwirkung mit CYP3A4-Inhibitoren bzw. -Induktoren nicht zu erwarten. Bei Patienten, die CYP-Inhibitoren oder -Induktoren einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

- Edoxaban ist ein Substrat für den Efflux-Transporter P-gp. Es kann bei gleichzeitiger Anwendung mit den P-gp-Inhibitoren Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil zu erhöhten Edoxaban-Plasmakonzentrationen kommen und eine Dosisreduktion auf 30 mg Lixiana® erforderlich machen. Der P-gp-Induktor Rifampicin verringerte zwar die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Edoxaban im Blut, hatte jedoch keine offensichtliche Wirkung auf die maximale Konzentration (C_{max}) von Edoxaban im Blut, weshalb keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Für weitere Details zu Lixiana® wird auf die Fachinformation verwiesen, welche unter http://www.swissmedicinfo.ch einzusehen ist.

Entwicklung von Antidoten für die Substanzklasse der DOAK

Erstes Antidot von der FDA zugelassen

Unter allen DOAK können im ungünstigen Fall lebensbedrohliche Blutungen auftreten. Ferner kann es vorkommen, dass ein mit einem DOAK behandelter Patient sich notfallmässig einem chirurgischen Eingriff unterziehen muss. Nicht zuletzt aus diesen beiden Gründen gibt es in der Fachwelt seit längerem den Ruf nach einem wirksamen Antidot für die Substanzklasse der direkten oralen Antikoagulantien.

Am 16.10.2015 wurde erstmalig ein **Antidot** für den Faktor IIa-Hemmer **Pradaxa®** von der FDA zugelassen (3). Es handelt sich hierbei um das von Boehringer Ingelheim entwickelte Präparat **Praxbind®** (Wirkstoff Idarucizumab). Die Zulassungsstudie **RE-VERSE AD** wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Praxbind® in mit Pradaxa® behandelten Patienten zu untersuchen (4).

Zwischen Juni 2014 und Februar 2015 wurden zunächst 90 Patienten in diese prospektive 2-armige Kohortenstudie eingeschlossen. Mehr als 90 % der Patienten waren mit Dabigatran zur Schlaganfall-Prophylaxe bei bestehendem Vorhofflimmern antikoaguliert. Gruppe A bestand aus 51 Patienten mit schweren Blutungen. 16 dieser Patienten waren hämodynamisch instabil durch anhaltenden Blutverlust bei Studieneintritt. 18 der Gruppe A zugehörigen Patienten litten an Gehirnblutungen, 20 an gastrointestinalen Blutungen und 9 wiesen durch ein Trauma verursachte Blutungen auf. Zusätzlich kam es in 11 Fällen zu nicht näher bezeichneten Blutungen. Gruppe B bestand aus 39 Patienten, welche eines dringenden chirurgischen Eingriffs bedurften. Das mediane Zeitintervall seit der letzten Dabigatran-Gabe betrug 15,4 Stunden. Das mediane Alter der Patienten lag bei 76,5 Jahren.

Die Gabe von 5 mg Praxbind® konnte innerhalb von Minuten die antikoagulative Wirkung von Dabigatran bei 88 bis 98 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten aufheben.

18 Todesfälle, jeweils 9 in beiden Gruppen, waren zu beklagen. 10 dieser Todesfälle hatten eine kardiovaskuläre Ursache, 5 Patienten verstarben an Blutungsereignissen. Alle Todesfälle, die innerhalb der ersten 96 Stunden nach erfolgter Medikation auftraten, wurden auf folgende SAE zurückgeführt: Septischer Schock in 2 Fällen, intrakranielle Blutungen in 3 Fällen, jeweils 1 Mal war die Todesursache ein Multiorganversagen, ein hämodynamischer Kollaps, ein respiratorisches Versagen, sowie ein Herzversagen. Alle nach diesem Zeitpunkt aufgetretenen Todesfälle waren nach Einschätzung der Prüfärzte mit vorbestehenden Leiden der Patienten assoziiert.

Thrombotische Ereignisse wurden in «frühe Ereignisse», welche bis 72 Stunden nach Praxbind®-Administration auftraten, oder in «späte Ereignisse» mit einem Auftreten später als 72 Stunden nach Gabe dieser Medikation unterteilt und traten bei 5 Patienten auf:

- 1 Patient erlitt eine tiefe Venenthrombose und eine Lungenembolie nach 2 Tagen
- 1 Patient beklagte eine tiefe Venenthrombose, eine Lungenembolie und einen linken Vorhof-Thrombus nach 9 Tagen

- bei 1 Patienten wurde eine tiefe Venenthrombose nach 9 Tagen diagnostiziert
- 1 Patient entwickelte einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) nach 13 Tagen
- 1 Patient erlitt einen Apoplex (Schlaganfall) nach 26 Tagen.

Keiner dieser 5 Patienten erhielt bei Eintritt der vorgenannten thrombotischen Ereignisse eine antikoagulative Therapie.

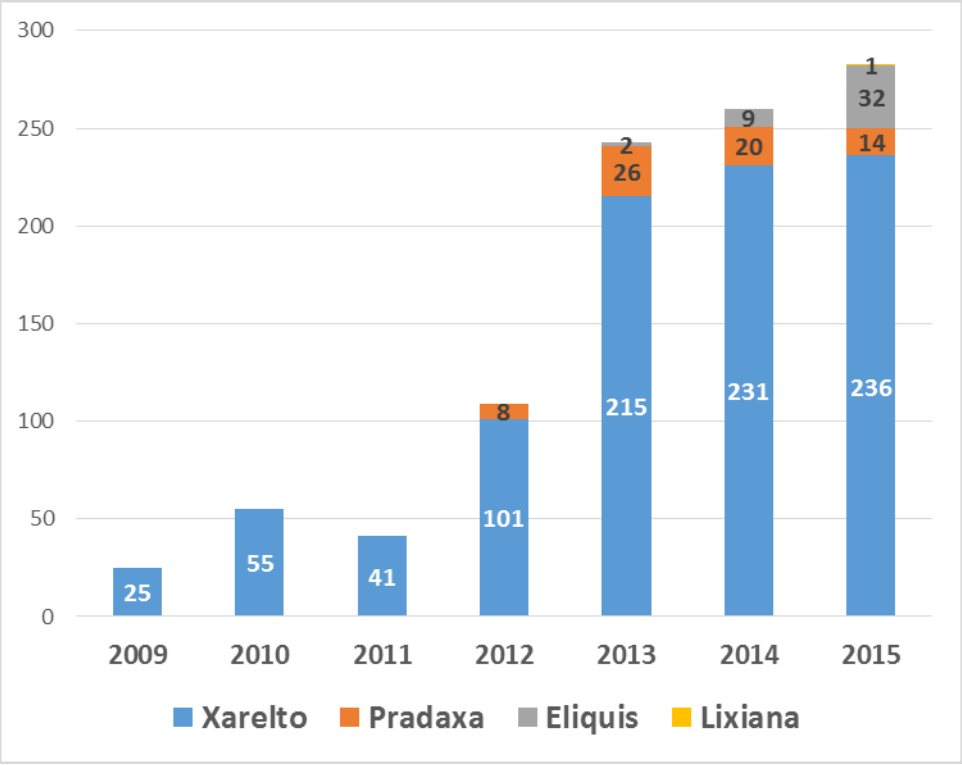
Insgesamt bei 21 Patienten kam es zu als schwerwiegend eingestuften unerwünschten Ereignissen während der Studienteilnahme. Diese beinhalteten zusätzlich zu den bereits aufgeführten schwerwiegenden Ereignissen gastrointestinale Blutungen bei 2 Patienten und jeweils bei einem Patienten eine postoperative Wundinfektionen, ein Delirium, ein Rechtsherzversagen sowie ein Lungenödem.

Antidote in klinischer Prüfung (5)

- Andexanet (aktuell in Phase III): Antidot für alle Xa-Hemmer
- Ciraparantag (aktuell in Phase II): Antidot für IIa-Hemmer, Xa-Hemmer und alle Heparine

Entwicklung der UAW

Das nachstehende Diagramm gibt einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der Meldungen von **unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter einer DOAK-Medikation in der Schweiz bis zum 31.12.2015**.



Die UAW-Meldungen unter einer **Xarelto®**-Medikation in der Schweiz haben sich grundsätzlich im Zeitraum von 2009 bis 2013 jährlich mehr als verdoppelt. Dieser Verlauf gilt jedoch nicht für das Jahr 2011. Hier kam es zu einer Verringerung der Meldungen im Vergleich zum Vorjahr. In der Schweiz scheint ab dem Jahr 2013 eine Plateauphase bezüglich der Swissmedic gemeldeten UAW unter Xarelto® erreicht zu sein.

Pradaxa® wurde Mitte 2012 in der Schweiz zugelassen. Diese Tatsache ist für die Anzahl von 8 in diesem Jahr gemeldeten Fälle zu berücksichtigen. Die 26 gemeldeten UAW im Jahre 2013 wurden im Folgejahr und auch 2015 nicht übertroffen. Nachdem **Eliquis**® bereits im August 2011 in der Schweiz zugelassen wurde, wurden in diesem Jahr und im Folgejahr keine UAW zu diesem Präparat gemeldet. Ab 2014 kam es zu einer deutlichen (relativen) Zunahme der Meldungen. Nachdem **Lixiana**® am 31.03.2015 zugelassen wurde, erhielt Swissmedic eine Meldung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung zu diesem Produkt 2015.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick, wie viele der oben aufgeführten Meldungen als medizinisch schwerwiegend eingestuft wurden. Ferner ist die Anzahl der tödlich verlaufenen Fälle ersichtlich.

UAW-Meldungen unter DOAK-Medikation, unterteilt nach serious (S) und non-serious (NS) Fällen, die Swissmedic bis zum 31.12.2015 erreichten

	Xarelto®	Pradaxa®	Eliquis®	Lixiana®
Total	904	68	43	1
NS	113	15	15	1
S	791	53	28	0
Fatal	54	11	2	0

Von den bis Ende 2015 Swissmedic gemeldeten 904 UAW unter **Xarelto**® wurden 791 Meldungen als schwerwiegend eingestuft. 54 Fälle verliefen tödlich. 29 Patienten verstarben an einer Hirnblutung, 11 Patienten erlagen einer gastrointestinalen Blutung, 4 Patienten erlagen anderen nicht kontrollierbaren Blutungen. 10 Patienten verstarben nicht an einem Blutungsereignis: 2 Patienten verstarben an einem ischämischen Apoplex, jeweils 1 Patient verstarb an einer Lungenembolie, einem paralytischen Ileus sowie an einer Perikarditis. Bei 3 Patienten blieb die Todesursache unklar.

Von den 68 unter **Pradaxa**®-Medikation gemeldeten UAW-Meldungen, wurden 53 als schwerwiegend eingestuft. 11 dieser schwerwiegenden Fälle verliefen tödlich. Darunter waren 2 Hirnblutungen, 1 gastrointestinale Blutung sowie 3 andere Blutungsereignisse. 1 Patient verstarb an einem ischämischen Schlaganfall, bei 4 Patienten blieb die Todesursache unklar.

43 Meldungen unter **Eliquis**®-Medikation gingen bei Swissmedic bis zum Ende des Jahres 2015 ein. 28 UAW wurden als schwerwiegend eingestuft. 2 dieser Fälle verliefen tödlich. Ein Patient verstarb an einer nicht näher bezeichneten Blutung, bei einem weiteren Patienten blieb die Todesursache unklar.

2015 erreichte Swissmedic eine als nichtschwerwiegend eingestufte UAW-Meldung unter **Lixiana**®-Medikation.

Diskussion

Das Risiko von Blutungen stellt bei der ganzen Klasse oraler Antikoagulantien (direkte OAK und Vitamin-K-Antagonisten VKA) zweifellos ein entscheidendes Risiko dar. Die Spontanmeldungen ergeben wichtige Hinweise auf die Risiken im Alltag, erlauben jedoch keinen zuverlässigen Vergleich zwischen den Medikamenten. Dazu müssen klinische und epidemiologische Studien herangezogen werden. Was die Pharmacovigilance-Daten angeht, erinnert Swissmedic an Folgendes:

- Es handelt sich um Spontanmeldungen: Swissmedic sammelt und interpretiert die eintreffenden Spontanmeldungen und leitet daraus Sicherheitssignale ab, d. h. neue Risiken oder neue Aspekte bekannter Arzneimittelrisiken. Swissmedic erhält dabei nur von einer begrenzten Anzahl UAW Kenntnis, und es ist deshalb nicht möglich, eine Inzidenzrate zu berechnen oder eine zuverlässige Beurteilung der Häufigkeit der UAW vorzunehmen.
- Die Melderate ist variabel: Bei neu zugelassenen Arzneimitteln ist sie höher als bei älteren Medikamenten.
- Es besteht lediglich ein Verdacht auf eine UAW: Eine Meldung erfolgt, sobald ein Arzneimittel verdächtigt wird, eine UAW ausgelöst zu haben.
- Absolute Zahlen von Spontanmeldungen sollten in Bezug zur Exposition einschliesslich des Datums der Erstzulassung gesetzt werden.
- Der Zeitpunkt, zu dem die UAW aufgetreten ist: Das in der Meldung angegebene Datum entspricht häufig dem Datum der Meldung und nicht dem Datum des Auftretens der UAW, was sich natürlich auf die Inzidenz auswirkt.

Bei der Interpretation von Spontanmeldungen sind weitere wichtige Parameter zu berücksichtigen:

- Arzneimittel werden normalerweise für verschiedene Indikationen verschrieben sowie für verschiedene Patientengruppen, die auch in einem unterschiedlichen Alter sind und unterschiedliche Risikofaktoren aufweisen.
- Andere Arzneimittel oder nicht-medikamentöse Faktoren können als Auslöser eine Rolle spielen (Interaktion).
- Die Schwere der Komplikationen/UAW muss ins richtige Verhältnis mit dem Nutzen des Arzneimittels gesetzt werden (z. B. Prävention von schweren Komplikationen, wie im Fall von Hirnschlägen).

Spontanmeldungen bieten deshalb keine geeignete Grundlage, um Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen miteinander zu vergleichen. Vergleiche sind nur aufgrund von klinischen und epidemiologischen Studien möglich.

Literatur

1) Gugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369(22): 2093-104
2) Büller HR et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 369(15):1406-15
3) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf
4) Pollack CV Jr et al. Idarucizumab for Dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015; 373(6): 511-20
5) https://clinicaltrials.gov/

Akzidentelle Überdosierungen von Low-Dose Methotrexat mit täglicher anstelle 1 x wöchentlicher Einnahme bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis

Das Problem der täglichen anstelle 1 x wöchentlichen Einnahme von *Low-Dose* Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis ist seit Jahren bekannt. Swissmedic publizierte bereits im November 2012 eine gemeinsame Mitteilung mit der Stiftung für Patientensicherheit (SPS) und erinnerte an die Vorsichtsmassnahmen. In der Schweiz wurden seither jedoch immer wieder Zwischenfälle mit irrtümlicher täglicher Einnahme gemeldet, so dass Swissmedic erneut eine gemeinsame Mitteilung mit der Stiftung für Patientensicherheit verfasste. Diese wurde am 09.12.2015 in der Schweizerischen Ärztezeitung sowie am 10.12.2015 im pharma-Journal publiziert.

Die Fehler entstanden auf allen Ebenen an den Schnittstellen des Medikationsprozesses: Bei der ärztlichen Verordnung, der Verabreichung durch Pflegende oder Angehörige, der Abgabe in der Apotheke oder der Anwendung durch Patienten, durch fehlende oder mangelhafte Kommunikation. Sie beschränken sich nicht auf den Beginn der Therapie, sondern traten auch bei gut eingespielter Behandlung auf. Kritisch ist jeder Wechsel, z. B. von s.c. Fertigspritzen auf Tabletten, Wechsel der Institution oder der Pflegenden.

Swissmedic stellt bei der Auswertung der gemeldeten Fälle auch fest, dass die Patienten häufig das Gefühl haben, die Einnahme einer Tablette nur 1 x wöchentlich sei nicht ausreichend. Deshalb ist es umso wichtiger, dass die Patienten von den Fachpersonen ganz genau instruiert und überwacht werden.

Von 1997 bis Mitte 2015 wurden Swissmedic insgesamt 675 Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Methotrexat gemeldet.

- Davon waren 18 akzidentelle Überdosierungen primär durch orale Einnahme, vereinzelt auch subkutaner Gabe, täglich statt wöchentlich, wovon 4 tödlich ausgingen (2000, 2009 (2) und 2014).

  Bei den 4 Todesfällen erfolgte die tägliche Einnahme während 10, 12, 14 bzw. 17 Tagen. Bei 3 dieser 4 Patienten bestand gleichzeitig eine Niereninsuffizienz.

- Bei 14 Meldungen erfolgte die tägliche Einnahme während mehr als 10 Tagen, bei 4 Meldungen während 6, 8, 8 und 9 Tagen.

Aus Sicht von Swissmedic besteht aufgrund der immer wieder auftretenden Fälle von täglicher anstelle 1 x wöchentlicher Einnahme von *Low-Dose* Methotrexat mit schweren Intoxikationen mit teilweise letalem Ausgang weiterer Handlungsbedarf; Information alleine ist nicht mehr ausreichend.

Zur Besprechung der möglichen Massnahmen wurden alle Firmen, welche in der Schweiz Methotrexat für die Indikationen Rheumatoide Arthritis und Psoriasis unabhängig der galenischen Formen (Tabletten, Fertigspritzen, Infusionskonzentrat) vertreiben, Mitte Januar 2016 zu einem Hearing eingeladen.

Swissmedic stellte die aktuelle Situation sowie mögliche Massnahmen vor, welche die Sicherheit erhöhen können. Ziel war es, einen gemeinsamen Konsensus zu finden und rasch umsetzbare Massnahmen zeitnah aufzugleisen.

In der Schweiz ist die Situation betreffend Tabletten unbefriedigend:

Es gibt nur Tabletten in Glasflaschen oder Kunststoffflaschen, zugelassene Blister sind derzeit nicht im Handel.

Im Handel gibt es Packungen zu 5 mg (20er Packung) und 10 mg (10er Packung) sowie 100er Packungen zu 2,5 mg und 5 mg.

Obgenannte Situation zeigt, dass kleinere Packungsgrössen und zusätzliche Dosierungsstärken zur Vermeidung der akzidentellen Überdosierungen erforderlich sind.

Es wurde folgender Massnahmenplan beschlossen:

Kurzfristig: 3–6 Monate

- Klebeetikette auf der Packung (DE/FR): Bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis Einnahme/Anwendung nur 1 x wöchentlich
- oder direkt fixer Aufdruck auf Packungen als «Boxed Warning» und mit Platzhalter für die Angabe des Wochentags durch die abgebende Stelle (die Etikette bzw. der Aufdruck sollen prominent auf der Faltschachtel platziert sein, evtl. auch farblich abgesetzt, so dass der Anwender dies leicht erkennen kann).
- angepasste und umstrukturierte FI und PI
- Merkblatt/Karte für Patienten und Angehörige
- gemeinsame *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)* durch die betroffenen Zulassungsinhaberinnen, die an das Risiko erinnert, auf die oben erwähnten Massnahmen sowie zusätzliche Vorsichtsmassnahmen hinweist. Swissmedic wird einen entsprechenden Textentwurf zur Verfügung stellen. Exemplare des Merkblatts/der Karte werden beigelegt.
- Der Inhalt der DHPC soll auch als Inserat in Ärztezeitung und pharmaJournal publiziert werden, sowie in einem geeigneten Publikationsorgan, mit welchem die Pflegenden erreicht werden.

Langfristig: ab 12 Monaten

- getrennte Indikationen: Onkologie/RA und Psoriasis mit entsprechenden Dosierungsstärken und kleineren Packungsgrössen
- Suffix bei Medikamentennamen: z. B. *Methotrexat Onko*
- gemeinsame DHPC, die über die neuen Massnahmen orientiert.

Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie und Präparate gegen Multiple Sklerose – Update

Der letzte Artikel zum Thema progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) in den Vigilance-News erschien Ende 2011. Das vorliegende Update betrifft das Risiko unter MS-Präparaten. Einerseits gibt es Fortschritte in der Diagnose zu verzeichnen, die zu neuen Verhaltensempfehlungen, v. a. für Natalizumab (Tysabri®) führen. Inzwischen wurden aber auch einzelne PML-Erkrankungen unter dem in der Schweiz seit 2014 zugelassenen Dimethylfumarat (Tecfidera®) sowie unter Fingolimod (Gilenya®) berichtet. Diese beiden Medikamente wirken auf die Lymphozyten und erfordern ein systematisches Monitoring der Lymphozytenzahl, um opportunistischen Infektionen vorzubeugen.

PML entsteht durch die Infektion des zentralen Nervensystems durch das JC-Virus (John Cunningham). Zur Erkrankung an PML durch dieses in der Bevölkerung weit verbreitete Virus kommt es nur bei Patienten mit erheblich und längerdauernd geschwächter Immunabwehr, wie bei Leukämien, AIDS oder eben unter immunsuppressiven Medikamenten.

Neue Ansätze zur Erkennung der PML mittels MRI geben Anlass zu Hoffnung, die Erkrankung in einem Frühstadium zu erfassen, d. h. bevor sie zu Symptomen geführt hat und – durch Absetzen des auslösenden Medikaments – besser aufgehalten werden kann. Zur Testung, ob ein Patient mit dem JC-Virus in Kontakt gekommen ist, werden seit Jahren Antikörper gegen das Virus im Serum bestimmt. Neu wird dafür der JC-Antikörper-Index herangezogen. **Bei Patienten, die nicht vorangehend mit Immunsuppressiva behandelt wurden, korreliert dessen Höhe mit dem Risiko, an PML zu erkranken.** Ein Index unter 0,9 entspricht einem niedrigen, ein Wert über 1,5 einem deutlich erhöhten Risiko.

Wichtige Faktoren, die das Risiko einer PML-Erkrankung steigern, sind ausserdem die Dauer

der Behandlung mit Natalizumab und eine vorangehende Behandlung mit Immunsuppressiva.

Natalizumab (Tysabri®)

Aus den erwähnten Neuerungen ergeben sich primär Konsequenzen für die Patienten unter Natalizumab (Tysabri®), die ja systematisch in Bezug auf das PML-Risiko überwacht werden müssen. Nachfolgend die wichtigsten neuen Empfehlungen der EMA vom Februar 2016 – sie werden nun auch in der Schweiz umgesetzt:

- Häufigere MRI-Kontrollen, z. B.: alle 3 bis 6 Monate, bei Patienten mit höherem PML-Risiko, unter Verwendung eines kürzeren Protokolls und primär ohne Gabe von Kontrastmitteln
- weiterhin jährliche MRI-Kontrollen bei Patienten mit tieferem Risiko
- weiterhin halbjährliche Bestimmung des JC-Antikörper-Index bei Patienten mit tieferem Risiko.

Das Risiko einer PML ist nach Absetzen von Natalizumab noch während eines halben Jahres erhöht. Swissmedic sieht vor, auch zu diesem Zeitpunkt eine MRI-Kontrolle zu empfehlen.

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

Im August 2014 wurde in der Schweiz Tecfidera® (Dimethylfumarat) in der Indikation MS zugelassen. Zuvor waren im Ausland bereits während längerer Zeit Präparate mit anderen Fumarsäurederivaten zur Behandlung der Psoriasis im Handel. Bei etwa 30 % der Behandelten kommt es zu einem Abfall der Lymphozyten. Ein Absinken der Lymphozytenzahl unter 0,5 G/l ist der wichtigste Risikofaktor für PML (oder andere opportunistische Infektionen) auch unter Dimethylfumarat. Bereits bei der Zulassung von Tecfidera® verlangte Swissmedic deshalb einen entsprechenden Warnhinweis und eine Kontraindikation. Aufgrund eines Berichts über PML mit tödlichem Ausgang unter Tecfidera® erfolgte Ende 2014 eine DHPC. Seither wurden einzelne weitere Berichte über PML gemeldet. Auch bei diesen bestand meist eine längerdauernde Lymphopenie und mindestens mehrmonatige Therapiedauer.

Folgendes ist zu beachten:

- Dem Risiko einer PML ist Rechnung zu tragen und auf entsprechende Symptome ist zu achten.
- Vor Therapiebeginn mit Dimethylfumarat sowie engmaschig und regelmässig danach, und je nach klinischer Situation, ist ein Differentialblutbild erforderlich (s. Fachinformation).
- Sinkt die Zahl der Lymphozyten unter 0,5 G/l oder die Leukozytenzahl unter 3,0 G/l ist Dimethylfumarat abzusetzen. Eine erneute Gabe darf erst nach vollständiger Normalisierung dieser Werte in Erwägung gezogen werden.

Fingolimod (Gilenya®)

Dieses Präparat wurde in der Schweiz anfangs 2011 in der Indikation MS zugelassen. Auch unter Fingolimod wurden einzelne Erkrankungen an PML gemeldet. Sie waren nicht mit einer Lymphopenie unter dem Grenzwert korreliert.

Ein Monitoring der Lymphozytenzahl ist jedoch erforderlich wegen des Risikos anderer opportunistischer Infektionen. Fingolimod führt aufgrund seines Wirkmechanismus zu einer Sequestration der Lymphozyten im lymphatischen Gewebe und zu einem Absinken der Lymphozytenzahl im Blut auf 20–30 %. Sinkt sie unter 0,1 G/l kann es zu opportunistischen Infektionen kommen, namentlich Kryptokokkeninfekten.

Folgerungen:

- Dem Risiko einer PML ist Rechnung zu tragen und auf entsprechende Symptome ist zu achten.
- Kontrolle der Lymphozytenzahl (Differentialblutbild) vor Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach mindestens jährlich.
- Bei einer bestätigten Gesamtlymphozytenzahl < 0,1 G/l sollte Fingolimod bis zur Besse-

rung pausiert werden. Bei einer Gesamtlymphozytenzahl < 0,2 G/l sollten engmaschige Kontrollen des Differentialblutbildes mindestens alle 3 Monate erfolgen.

Unterschiedliche regulatorische Bewertung von Leberschäden bei Hepatitis C-Patienten

Aufgrund von Nebenwirkungsmeldungen kam es auf internationaler Basis zu Änderungen der Arzneimittelinformationen, welche die als Filmtabletten erhältlichen Präparate **Viekirax®** (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir) und **Exviera®** (Dasabuvir) betreffen. Diese Handelsnamen sind in der Schweiz und in Europa im Bereich der EMA identisch. In den USA heissen die entsprechenden Kombinationspräparate Viekira Pak™ (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir) und Technivie™ (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir), wobei Technivie™ nur in Kombination mit Ribavirin zu verwenden ist.

Die Indikation in der Schweiz für Viekirax® lautet (www.swissmedicinfo.ch):

Viekirax ist in Kombination mit Exviera oder Exviera mit Ribavirin für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 indiziert (siehe «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

Die Indikation in der Schweiz für Exviera® lautet (www.swissmedicinfo.ch):

Exviera ist in Kombination mit Viekirax oder Viekirax mit Ribavirin für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 indiziert (siehe «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

Im August 2015 begann Swissmedic mit der Signalabklärung von schweren Leberschäden unter Viekirax®, wobei auch Lebertransplantationen notwendig geworden waren und Todesfälle vorgekommen sind. Die bewährten und geeigneten Massnahmen zur Risikominimierung sind Änderungen der Arzneimittelinformation, insbesondere der Fachinformation für die Medizinalpersonen, und eine *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*. Die DHPC wird in der Regel via Aufschaltung auf der Homepage der Behörde veröffentlicht und per Brief direkt an den relevanten Adressatenkreis versandt. Inserate in ausgewählten Fachzeitschriften gehören in der Schweiz ebenfalls zu den Sensibilisierungsmassnahmen. Die Zulassungsinhaberin kann die ihr bekannten Zielgruppen vorschlagen. Oft wird dabei abgewogen, ob die Allgemeinmediziner als grösste Facharztgruppe mit einzubeziehen sind oder nicht. Im Zweifel entscheidet Swissmedic regelmässig für grösstmögliche Risikominimierung, also für den grösseren Adressatenkreis.

Aufgrund von Schwere und Anzahl sowie einer gewissen Kausalität der Leberschädigungen musste eine neue Kontraindikation aufgenommen werden. In diesem Zusammenhang ist nicht zu diskutieren, inwieweit die Patienten mit einer fortgeschrittenen oder dekompensierten Leberzirrhose vor Beginn der medikamentösen Therapie die Kausalitätsbewertung beeinflussten. Da das potentielle Risiko nicht auszuschliessen ist, ging es nicht um ein «Ob» für die Kontraindikation, sondern um den Einschluss von Patienten mit enger oder weiter gefasster Beeinträchtigung der Leberfunktion.

Die Beeinträchtigung der Leberfunktion wird international mit dem *Child-Pugh-Score* in drei Stadien oder Klassen eingeteilt: A, B, C. In den Score fliessen folgende Parameter ein: der Serum-Gesamt-Bilirubin-Wert, das Serum-Albumin, der Quick-Wert, Aszites im Ultraschall und hepatische Enzephalopathie. Die sich ergebenden Punktwerte für A, B, oder C geben Anhaltswerte in Prozent für die Überlebensrate nach 1 Jahr, 5 Jahren und 10 Jahren sowie für die perioperative Mortalität.

Im Anschluss an die erfolgte Signalabklärung zeigte sich, dass die beiden grössten Zulassungs- und Marktüberwachungsbehörden (EMA und FDA) teilweise unterschiedlich entschieden haben. Swissmedic und die japanische Behörde PMDA fällten ihre Entscheide später, dies aufgrund eigener Prüfung und nach Abwägung der Risikominimierung für ihre Bevölkerung.

Behörde	KI Child-Pugh «B»	KI Child-Pugh «C»
FDA, USA	JA	JA
EMA, Europa	NEIN *	JA
Swissmedic	JA	JA
PMDA, Japan	JA	JA
Health Canada	NEIN	JA

KI = Kontraindikation

* = Anwendung «wird nicht empfohlen», d. h. es wird stark abgeraten, aber eine vollumfängliche KI mit ihren juristischen Implikationen für Arzt/Ärztin ist dies nicht.

Welche Gründe führten zum von der EMA (EU) abweichenden Entscheid von Swissmedic?

- Gleichbehandlung innerhalb der Präparategruppe (ATC-Code) bzw. innerhalb der Indikation
- Es gibt Therapiealternativen
- Aufgrund der Risikosituation soll der Arzt/die Ärztin eine eindeutige behördliche Vorgabe erhalten und nicht durch eine vagere Formulierung das Haftungsrisiko tragen müssen, wenn er von der Empfehlung abweicht und die schwerwiegende unerwünschte Wirkung dann eintritt.

Regulatory

PV-Verantwortung der Industrie: Medizinische Bewertung von Einzelfallmeldungen

Die medizinische Bewertung von Einzelfallberichten verbessert die Qualität der Meldungen und ist ein wichtiges Instrument zur frühzeitigen Erkennung von Signalen. Swissmedic erwartet daher für alle von pharmazeutischen Unternehmen gemeldeten Einzelfallberichte eine medizinische Bewertung mit folgenden Informationen:

Bekanntheit der UAW

Angaben zur *labelledness* in der Schweizer Fachinformation bzw. bei dort nicht beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zusätzliche Angaben zu *listedness* im *Core Company Data Sheet CCDS*, Erkenntnissen aus der Literatur, Klasseneffekten, ähnlichen Fällen in der Datenbank, usw.

Beurteilung der Kausalität

Berücksichtigt werden sollen z. B. der zeitliche Zusammenhang, Informationen zu *De- und Rechallenge* sowie alternative Ursachen. Eine Bewertung mit *unrelated* oder *not assessable* ist nur gerechtfertigt, wenn dies plausibel und nachvollziehbar begründbar ist (z. B. mit *unrelated*, wenn das unerwünschte Ereignis vor der Anwendung des verdächtigten Arzneimittels aufgetreten ist). Eine unzureichende Datenlage oder auch alternative Erklärungen sind prinzipiell als Begründung nicht geeignet, da ein kausaler Zusammenhang mit dem verdächtigten Medikament nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Bei Spontanmeldungen ist viel mehr von einer sogenannten *implied causality* auszugehen und folglich die Kausalität mit *related* bzw. *possible* zu bewerten.

Notwendigkeit risikomindernder Massnahmen (einschliesslich Signalabklärung)

Swissmedic empfiehlt, diese Angaben im Feld *Sender's comment* zu machen.

Referenzen

VAM Art. 35 Absatz 2, Art. 39, Absatz 1
Internationale Guidelines zur Good Case Management Practice (EMA Module VI, CIOMS V, ICH E2D)

FAQ Enhanced Pharmacovigilance

Link: https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00160/00163/03220/index.html?lang=de

Was ist und wozu dient Enhanced Pharmacovigilance?

Enhanced Pharmacovigilance, also vertiefte Pharmacovigilance (PV), dient der gezielten, strukturierten Datensammlung zu spezifischen Sicherheitsfragen eines Arzneimittels nach Marktzulassung. Sie erfolgt, wenn die Datenlage die Sammlung weiterer Information erforderlich macht.

In aller Regel werden dazu spezifische Follow-up-Informationen zu bestimmten Spontanfällen von der Meldequelle eingeholt. Dabei werden massgeschneiderte Questionnaires/Fragebögen mit spezifischen, relevanten Fragen verwendet. Beispielsweise könnten alle Fälle von Enzephalopathien, die unter einem bestimmten Medikament auftreten, nachverfolgt werden, um zusätzliche Daten zum Verlauf zu generieren.

Wer veranlasst Enhanced PV-Massnahmen?

Enhanced PV-Massnahmen können als Teil des *Risk Management Plans (RMP)* verfügt, oder auch unabhängig von einem RMP durch Swissmedic separat veranlasst werden, sofern zur Risikominimierung bei einem Signal spezifische Informationen benötigt werden. Die Zulassungsinhaberin kann auch selbstständig Enhanced PV-Massnahmen initiieren.

Was müssen MAH bei Enhanced PV-Massnahmen in der Schweiz beachten?

Sofern die regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) in die Datensammlung eingebunden werden sollen, ist eine frühzeitige Abstimmung und Planung mit Swissmedic erforderlich. Swissmedic und die Zulassungsinhaberin legen den Umfang und das organisatorische Vorgehen zur Datenerhebung fest, danach wird mit Swissmedic das vorgesehene Prozedere einschliesslich voraussichtlichem Zeitrahmen schriftlich vereinbart.

Welche Unterlagen sind bei Enhanced PV-Massnahmen einzureichen?

Die folgenden Unterlagen sind bei Swissmedic einzureichen:

- Beschreibung der geplanten Massnahme, z. B. RMP oder ein anderes relevantes Dokument.
- Konkrete Beschreibung, wie die Massnahmen in der Schweiz umgesetzt werden sollen.
- Materialien zu Datenerhebung (z. B. Questionnaires/Fragebögen) in allen verwendeten Sprachen.

Entstehen für die Zulassungsinhaberin Kosten im Rahmen von Enhanced PV-Massnahmen?

Die Sammlung von Zusatzinformationen bei der primären Meldequelle durch die RPVZ verursacht Mehrkosten durch zusätzliche Kontakte beim Primärmelder sowie durch Mehraufwand bei der Falleingabe/Fallbearbeitung. Der Mehraufwand wird bei der Zulassungsinhaberin von Swissmedic nach Aufwand erhoben.

Wer ist der Ansprechpartner zu Enhanced PV bei Swissmedic?

Anfragen zu Enhanced PV sind an die Einheit Risk Management (Abteilung Arzneimittelsicherheit) unter: riskmanagement@swissmedic.ch zu richten.

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Mitteilungen zur Arzneimittelsicherheit

- 18.05.2016
  Neue Erkenntnisse zu Risiken des Antiepileptikums Pregabalin in der Schwangerschaft
  Eine neue internationale Studie, die unter der Leitung des Universitätsspitals CHUV in Lausanne durchgeführt wurde, stellte nach Einnahme des Wirkstoffs Pregabalin in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko kindlicher Fehlbildungen fest.
- 11.05.2016
  DHPC – Invokana® (Canagliflozin) und Vokanamet® (Canagliflozin/Metformin)
  Risiko einer Amputation an den unteren Gliedmassen (in erster Linie der Zehen)
- 03.05.2016
  DHPC – Wichtige Mitteilung zur sicheren Anwendung von Peyona® (Coffeincitrat)
  20mg/ml Infusionslösung und Lösung zum Einnehmen
- 18.04.2016
  DHPC - Locabiotal® (Fusafungin)
  Widerruf der Zulassung und Marktrücknahme
- 13.04.2016
  HPC - Misodel® Vaginal-Insert (Misoprostol)
  Polysystolien (verstärkte Wehentätigkeit)
- 08.04.2016
  DHPC Viekirax® (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir) und Exviera® (Dasabuvir)
  Neue Kontraindikation und Empfehlungen
- 31.03.2016
  DHPC – Dancor® (Nicorandil)
  Kein Einsatz als First-Line-Therapie für Angina pectoris; Risiko von Ulzerationen und Fortschreiten zu Komplikationen – Therapie mit Nicorandil muss bei Auftreten von Ulzerationen abgebrochen werden.
- 22.03.2016
  Patentblau V Guerbet
  Die Zulassungsinhaberin Guerbet AG informiert über einen möglicherweise irreführenden Hinweis auf dem Primär- respektive Sekundärpackmitteln.
- 21.03.2016
  DHPC – Zydelig® (Idelalisib)
  Einschränkungen für die Anwendung
- 15.03.2016
  DHPC - Levonorgestrel-haltige Intrauterinsysteme und kupferhaltige Intrauterine Devices
  Aktualisierte Information zum Risiko einer Uterusperforation
- 04.03.2016
  DHPC Xalkori®
  Neuer Warnhinweis zu Herzinsuffizienz und Aufnahme von Herzinsuffizienz als unerwünschte Wirkung in die Arzneimittelinformation

- 01.03.2016
  Sistierung der Zulassung von InductOs 1.5 mg/ml, Pulver, Lösungsmittel und Matrix zur Herstellung einer Matrix zur Implantation
  Bei einer behördlichen GMP-Inspektion des Herstellers der in InductOs verwendeten resorbierbaren Kollagenmatrix wurden Abweichungen von den EU-Vorgaben der Guten Herstellungspraxis (GMP, Good Manufacturing Practice) festgestellt.
- 19.02.2016
  DHPC CellCept® - Teratogenes Risiko von Mycophenolat Mofetil
  Neue Kontraindikationen und wichtige neue Hinweise zu Schwangerschaftstests sowie zur Schwangerschaftsverhütung bei Frauen und Männern für CellCept® und für mycophenolat mofetil-haltige Arzneimittel der Zulassungskategorie „Bekannter Wirkstoff“ (früher „Generika“).
- 29.12.2015
  Dafalgan Kindersirup 30 mg / ml zum Einnehmen für Kinder
  Zusatzinformation zum Chargenrückruf
- 22.12.2015
  DHPC - Genotropin, Injektionspräparat im vorgefüllten Pen GoQuick (Somatropin)
  Die Pfizer AG informiert über einen Defekt im Dosierungsmechanismus von Genotropin® GoQuick zur Administration von Genotropin (Somatropin).
- 22.12.2015
  DHPC - Falsche Dosierungsangaben und fehlende Angabe zu Maximaldosierung von Methotrexat
  im Hinblick auf die intrathekale Prophylaxe bei akuter lymphatischer Leukämie und Therapie der Meningeosis leucaemica in den Fachinformationen von Cytosar® und Solu-Cortef® SAB
- 09.12.2015
  Akzidentelle Überdosierungen von Low Dose Methotrexat
  Gemeinsame Mitteilung der Swissmedic und der Stiftung für Patientensicherheit (SPS)
- 08.12.2015
  DHPC – Potenzierung der Strahlentoxizität in Zusammenhang mit Zelboraf®
- 07.12.2015
  Information zu Laboratoire Stallergenes
  Auslieferungsstopp für allergologische Arzneimittel der Firma Laboratoire STALLERGENES Greer SAS, F-Antony Cedex, Frankreich

Allgemeine Mitteilungen

- 10.05.2016
  Fragen und Antworten zur Umsetzung der per 01. Januar 2013 revidierten Arzneimittelzulassungsverordnung (AMZV; SR 812.212.22): neue Anforderungen zu Angaben und Texten auf Behälter und Packungsmaterial
  Die Antwort zu Frage 33 wurde bezüglich Vorgehen bei Änderungen der Packungselemente und bei Verzicht auf Musterpackungen ergänzt.
- 03.05.2016
  Anpassung der Merkblätter Erläuterungen zur Patienteninformation / Fachinformation
  Die neuen Versionen der Merkblätter treten per sofort in Kraft.

- 08.04.2016
  Mitteilung "Warnung vor Harvoni®-Packungen mit falschem Inhalt": Berichtigung
  In der ursprünglichen Mitteilung wurde die Farbe der Original-Tabletten falsch angegeben. Das Institut entschuldigt sich für diesen Fehler.
- 01.04.2016
  Nachtrag 8.7 der Europäischen Pharmakopöe in Kraft
  Der Institutsrat hat den Nachtrag 8.7 der Europäischen Pharmakopöe auf den 1. April 2016 in Kraft gesetzt.
- 01.04.2016
  Änderung im Pflichthinweis für Arzneimittelwerbung ab 1. April 2016 - Inkrafttreten der Teilrevision der Arzneimittel-Werbeverordnung (AWV)
  Am 1. April 2016 tritt eine Teilrevision der Arzneimittel-Werbeverordnung in Kraft, mit der insbesondere die folgenden Artikel der AWV geändert oder neu aufgenommen werden: Art. 16 Abs. 5 Bst. c, Art. 17 und Art. 17a (neu).
- 04.03.2016
  Medikamente gegen Hepatitis: Warnung vor Harvoni®-Packungen mit falschem Inhalt
  In Israel sind Fälschungen des Präparats Harvoni® entdeckt worden. Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic prüft zusammen mit anderen europäischen Behörden, ob Harvoni®-Packungen mit falschem Inhalt auch in weitere Länder eingeführt wurden.
- 25.02.2016
  Illegaler Medikamentenhandel: Weniger Schlankheitsmittel, mehr Schlaf- und Beruhigungsmittel
  Im Jahr 2015 wurden dem Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic vom Schweizer Zoll 1‘134 illegale Arzneimittelimporte gemeldet.
- 11.02.2016
  Zika Virus Press Release of the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA
  Global medicines regulators pledge support to tackle Zika virus disease
- 01.01.2016
  Nachtrag 8.6 der Europäischen Pharmakopöe in Kraft
  Der Institutsrat hat den Nachtrag 8.6 der Europäischen Pharmakopöe auf den 1. Januar 2016 in Kraft gesetzt.
- 16.12.2015
  Neuerungen zu den elektronischen Meldungen in der Pharmacovigilance
- 15.12.2015
  Der Kampf gegen Designerdrogen geht weiter
  Um den Kampf gegen neue Designerdrogen erfolgreich führen zu können, verbietet die Schweiz weitere 21 Einzelsubstanzen.
- 10.12.2015
  WTO-Ausschreibung zur Beschaffung eines neuen Pharmacovigilance Systems

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