

Vigilance-News

Edition 22 – Mai 2019

In dieser Ausgabe

- Aktueller Fallbericht
- WHO – 41. PV-Jahrestreffen
- Kommunikation von Arzneimittelrisiken
- Patienteninformation
- Internationale Zusammenarbeit zur Arzneimittelsicherheit

Impressum

Redaktionsteam

Martina Schäublin, Eva Eyal, Helena Bill

Autoren

Véronique Ditesheim, Eva Eyal, Christoph Küng,
Cedric Müntener, Martina Schäublin,
Thomas Schwartz, Valeriu Toma

Wir danken allen Kolleginnen und Kollegen, die zum Entstehen dieser Swissmedic Vigilance-News-Ausgabe beigetragen haben.

Kontakt

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News richten Sie bitte an news.vigilance@swissmedic.ch.

Newsletter abonnieren

Abonnieren Sie die Swissmedic Vigilance-News und registrieren Sie sich beim **Newsletter Arzneimittelsicherheit!**

Sie erhalten laufend per E-Mail neue Informationen aus der Pharmacovigilance (Health Professional Communication) und Marktkontrolle (Chargenrückrufe, Out-of-Stock): www.swissmedic.ch/newsletter-de

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

Swissmedic empfiehlt, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden (direkt oder durch Hochladen einer XML-Datei).

Elektronisches Vigilance-Meldeportal EIViS:
www.swissmedic.ch/elvis

Inhaltsverzeichnis

Editorial	3
Aktueller Fallbericht	4
Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie bei zwei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie nach Behandlung mit Zoledronat	4
Kongressbericht	5
WHO: 41. Pharmacovigilance-Jahrestreffen in Genf	5
Regulatory	7
Kommunikation von Arzneimittelrisiken durch Swissmedic	7
Patientinnen und Patienten: Informieren Sie sich!	10
Internationale Zusammenarbeit der Swissmedic zur Arzneimittelsicherheit	14
Statistischer Rückblick	16
Tierarzneimittel-Vigilance	16
Informationen auf der Webseite von Swissmedic	21
Healthcare Professional Communication	21
Allgemeine Mitteilungen	22

Editorial

Liebe Leserin, lieber Leser

Die adressatengerechte Kommunikation zwischen Swissmedic und der Öffentlichkeit, d. h. Patientinnen und medizinischen Fachpersonen, aber auch Medien und Politik, wird immer wieder diskutiert.

Eine wichtige Aufgabe von Swissmedic besteht darin, über potentielle Arzneimittelrisiken und daraus resultierende Massnahmen zu informieren. Damit die medizinischen Fachpersonen und Patientinnen diese neuen Informationen richtig einordnen und die Anwendung eines Arzneimittels sorgfältig abwägen können, werden die Hintergründe, die aktualisierten Arzneimittelinformationen und die praktischen Auswirkungen für die Patienten beschrieben. Der Sachverhalt sollte präzise und wissenschaftlich exakt dargestellt werden, ohne jedoch mit zu vielen Daten überfrachtet zu sein.

Ein Artikel der vorliegenden Edition der Swissmedic Vigilance-News beschäftigt sich mit dem Thema der Patienteninformation. Ein anderer Beitrag hat die Kommunikation von Arzneimittelrisiken an die Fachkreise mittels DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) zum Inhalt.

Mit der Publikation eines Signals bzw. einer Safety Information sind die risikomindernden Massnahmen nicht abgeschlossen. Wie wirksam eine Massnahme ist, zeigt sich erst im

Verlauf der nächsten Monate bzw. Jahre anhand der Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oder in zusammenfassenden Berichten wie PSUR (*Periodic Safety Update Report*).

Selbstverständlich beobachtet Swissmedic nicht nur die Signale in der Schweiz, sondern auch im internationalen Umfeld. Die internationale Zusammenarbeit mit anderen Arzneimittelbehörden ist ein relevanter Faktor bei der Beurteilung potentieller Risiken. Eine wichtige Rolle spielt dabei auch die Teilnahme von Swissmedic an internationalen Arbeitsgruppen, wie der Artikel über die «*International Post-market Surveillance – Teleconference*» zeigt. Eine weitere Möglichkeit ist das «*Networking*» an Meetings und Kongressen, an denen man sich mit Kolleginnen und Kollegen aus der ganzen Welt austauschen kann (siehe Bericht über das WHO-Meeting in Genf im November 2018).

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News wiederum einige neue und interessante Informationen vermitteln können.

Die Redaktion

Anregungen und Rückmeldungen zu dieser Ausgabe der Swissmedic Vigilance-News richten Sie bitte an: news.vigilance@swissmedic.ch.

Aktueller Fallbericht

Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie bei zwei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie nach Behandlung mit Zoledronat

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine erbliche Muskelkrankheit, die bei einem von 3'600–10'000 männlichen Neugeborenen auftritt. Die Standardbehandlung erfolgt nach wie vor mit Kortikosteroiden, die jedoch zusammen mit der Grunderkrankung das Risiko für eine verminderte Knochendichte erhöhen. Dies wiederum führt bei den betroffenen Patienten zu Schmerzen, Frakturen und eingeschränkter Lebensqualität. Zur Verbesserung der Knochendichte werden bei diesen Patienten meist Bisphosphonate eingesetzt.

Eine Arbeitsgruppe der Universitätskliniken Lausanne und Bern berichtet von zwei jugendlichen Patienten, die unter der Behandlung mit Zoledronat eine Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie entwickelten.

Patient 1 ist ein 14-jähriger Junge, der seit dem 10. Lebensjahr mit Kortikosteroiden behandelt wurde. Wegen Knochenschmerzen und niedriger Knochendichte wurde mit 13 Jahren eine Behandlung mit Zoledronat begonnen. Zwei Tage nach der zweiten Infusion (6 Monate nach Behandlungsbeginn) entwickelte der Patient grippeähnliche Symptome mit diffusen Muskelschmerzen, Erbrechen und dunkelbraun verfärbtem Urin.

Patient 2 ist ein 13-jähriger Junge, der seit dem 5. Lebensjahr mit Kortikosteroiden behandelt wurde. Wegen Rückenschmerzen und niedriger Knochendichte wurde mit 13 Jahren eine Behandlung mit Zoledronat begonnen. Nach der ersten Infusion traten

Muskelschmerzen, Fieber, Übelkeit und ein dunkelbraun verfärbter Urin auf.

Bei beiden Patienten sprechen die aufgetretenen Symptome für eine vorübergehende Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie.

Die Rhabdomyolyse wird nicht in den Fachinformationen Zoledronat-haltiger Arzneimittel beschrieben. Nach Aussage der Autoren gibt es auch keine diesbezüglichen Publikationen, insbesondere nicht bei Patienten mit DMD. Als mögliche Mechanismen werden eine arzneimittelinduzierte Hypophosphatämie und/oder ein myotoxischer Effekt stickstoffhaltiger Bisphosphonate diskutiert. Niedrige Calcium und Vitamin-D-Werte könnten ferner begünstigend wirken. Hypophosphatämie und Hypokalzämie sind bekannte Nebenwirkungen Zoledronat-haltiger Arzneimittel.

Fazit: Zoledronat kann in seltenen Fällen bei DMD-Patienten eine Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie verursachen. Die Autoren weisen darauf hin, dass vor der Infusion die Kalzium-, Phosphat- und Vitamin-D-Spiegel im Normbereich liegen sollten.

Dieser Literaturbericht wurde uns von einem pharmazeutischen Unternehmen gemeldet, das Zoledronat in der Schweiz vertreibt. Literaturberichte werden ebenso wie klassische Spontanmeldungen fortlaufend von Swissmedic bewertet und insbesondere im Hinblick auf ihre Signalwirkung überprüft.

Literatur

Ivanyuk A., Segarra N., Buclin T., Klein A., Jacquier D., Newman C., Bloetzer C., Myoglobinuria in two patients with Duchenne muscular dystrophy after treatment with zoledronate: a case report and call for caution, *Neuromuscular disorders* 2018; 28: 865-867

Kongressbericht

WHO: 41. Pharmacovigilance-Jahrestreffen in Genf

Im vergangenen Jahr 2018 konnte die WHO gleich mehrere Jubiläen feiern: 70 Jahre zuvor wurde die WHO gegründet, im Jahr 1968 startete das «International Drug Monitoring Programme» der WHO und zehn Jahre später, 1978, wurde das «Uppsala Monitoring Centre (UMC)» gegründet.

Die Feier zum 50-Jahr-Jubiläum des «WHO Programme for International Drug Monitoring» wurde zusammen mit dem 41. Jahrestreffen der «Representatives of National Pharmacovigilance Centres participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring» im November in Genf abgehalten. Organisiert und durchgeführt wurden beide Meetings von der WHO zusammen mit Swissmedic für das Gastland Schweiz.

Das Meeting zum 50-Jahr-Jubiläum des «WHO Programme for International Drug Monitoring» wurde am 5. November 2018 im Hauptquartier der WHO in Genf abgehalten. Mehr als 200 frühere und derzeitige Vertreter der nationalen Pharmacovigilance-Zentren, internationale PV-Experten, Vertreter von diplomatischen Gesandtschaften und WHO-Mitarbeiter nahmen an der Feier teil.

Nach einem WHO-Rückblick auf die vergangenen Jahrzehnte wurde auch auf die Veränderungen der Ziele in der Pharmacovigilance in dieser Zeit eingegangen. Verschiedenen Podiumsdiskussionen und Pharmacovigilance-Erfolgsgeschichten einzelner Länder rundeten die Feier zum 50-Jahr-Jubiläum ab.

An den darauffolgenden drei Tagen, vom 6.–8. November, fand das alljährlich stattfindende Pharmacovigilance-Treffen der «Representatives of National Pharmacovigilance

Centres participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring» statt. Von den 160 an dem Programm teilnehmenden Ländern, waren ca. 180 Vertreter aus mehr als 80 Ländern nach Genf gereist.

Nach der Begrüssung durch Dr. Küng (Swissmedic) und Dr. Ondari (WHO) berichteten zwei Kolleginnen aus Uganda vom vorjährigen Meeting in Kampala (Uganda) und von den Aktivitäten, die aus den Empfehlungen der Arbeitsgruppen von 2017 resultierten.

Eine Reihe von «Plenary Sessions» beleuchteten verschiedene hochaktuelle Aspekte der Pharmacovigilance, wie zum Beispiel: Reporting-Systeme für Substandard- und gefälschte Medizinprodukte, Verpackungs- und Labellingmassnahmen zur Verhinderung von «Medication Errors», und Datenschutz. Viel Zeit wurde auch wieder den «Signals of current interest» gewidmet. Vertreter von verschiedenen Behörden hatten hier die Möglichkeit, interessante Signale oder PV-Massnahmen in ihren Ländern vorzustellen und angeregt mit Kollegen anderer Behörden zu diskutieren.

Auch an diesem Meeting gab es wieder insgesamt acht Arbeitsgruppen, um Informationen auszutauschen und für die Zukunft zu planen. Die Teilnehmer des Meetings konnten an zwei Tagen zwischen je vier Arbeitsgruppen wählen. Die Themen waren wiederum aktuellen Topics gewidmet, wie zum Beispiel: «Improving communication», «Strategies for improving the quality of information in Individual Case Safety Reports», «Monitoring medicines safety in special populations», «Reporting and preventing medication errors» oder «Reporting quality problems». Die Ergebnisse der Diskussionen und Empfehlungen an die WHO wurden anschliessend von den Arbeitsgruppen im Plenum vorgestellt.

Abgerundet wurde das Meeting durch das Angebot einer Reihe von Tutorials, in denen die Teilnehmer ihr PV-Wissen auffrischen und vertiefen konnten. Themen waren unter anderem «Benefit-Risk-Assessment», «Signal Detection», «VigiLyze» oder «MedDRA».

Am Ende des Meetings wurde das Gastland für das nächste Meeting bekanntgegeben und präsentiert. Im Oktober 2019 werden

die Vertreter der Nationalen Zentren in Bogota, Kolumbien, wiederum die Möglichkeit haben sich zu treffen, aktuelle Themen der Pharmacovigilance zu diskutieren und voneinander zu lernen.

Regulatory

Kommunikation von Arzneimittelrisiken durch Swissmedic

Das Heilmittelgesetz (1) definiert eine zentrale Aufgabe von Swissmedic wie folgt: *«Das Institut ist zuständig für die Überwachung der Sicherheit der Heilmittel. Zu diesem Zweck sammelt es insbesondere Meldungen nach Artikel 59, wertet sie aus und trifft die erforderlichen Verwaltungsmassnahmen.»*

Bei den **Meldungen nach Artikel 59** sind namentlich schwerwiegende oder bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen und Vorkommnisse gemeint. Zu den Verwaltungsmassnahmen gehört auch die Information der medizinischen Fachpersonen sowie der Öffentlichkeit über die festgestellten Arzneimittelrisiken und korrigierende Massnahmen.

Ein wichtiges Element, um neue Risiken aus dem Einsatz von Medikamenten in der Schweiz zu erkennen, sind die Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus der Praxis. Daher ist im Heilmittelgesetz eine Meldepflicht für die Zulassungsinhaberinnen, Ärzte und Ärztinnen, Apotheker und Apothekerinnen, sowie weitere Fachpersonen festgelegt.

Auch aus dem Ausland werden Swissmedic Arzneimittelrisiken gemeldet, sowohl von Zulassungsinhaberinnen gemäss Vorgabe der Arzneimittelverordnung (2), wie auch von Partnerbehörden im Ausland. Die internationale Zusammenarbeit wurde dank Vereinbarungen zum Informationsaustausch laufend ausgebaut, verläuft zeitnah und ist gut eingespielt.

Sobald ein neues Arzneimittelrisiko identifiziert ist, müssen adäquate Massnahmen getroffen werden. Diese hängen von der möglichen Gefährdung für den Patienten ab, aber auch von der Evaluation von Nutzen

und Risiken, einschliesslich der Verfügbarkeit von medikamentösen Alternativen. Die Palette von möglichen Massnahmen ist dementsprechend vielfältig und reicht von einfachen Anpassungen der Fachinformation und der Packungsbeilage über Warnschreiben an die medizinischen Fachpersonen bis hin zu Anwendungseinschränkungen des Arzneimittels oder gar dessen Marktrückzug.

Nun stellt sich die Frage, wie man die medizinischen Fachpersonen und die Patientinnen respektive die Öffentlichkeit am effektivsten informiert. Die Information muss zeitnah, breit und koordiniert erfolgen. Im Falle von schwerwiegenden Arzneimittelrisiken sowie von wichtigen Sicherheitshinweisen werden die Fachpersonen mit Warnschreiben, den sogenannten *Direct Healthcare Professional Communications (DHPC)* adressiert. Die DHPC werden von den Zulassungsinhaberinnen direkt an die medizinischen Fachpersonen versandt, bei den *Healthcare Professional Communications (HPC)* erfolgt die Kommunikation durch Aufschalten der Information auf der Swissmedic Homepage und Rundmail an die FMH, Pharmasuisse, das BAG, die Kantonsärzte sowie die Kantonsapotheker. Pro Jahr gibt es rund 25 Warnschreiben mit Informationen zum festgestellten Risiko, den daraus abgeleiteten Massnahmen, und oft auch ersten allgemeinen Verhaltensempfehlungen für die medizinischen Fachpersonen und die betroffenen Patienten.

In Fällen von hohem Gefährdungspotential wird eine DHPC jeweils gleichzeitig über vier verschiedene Informationskanäle verbreitet:

1. Swissmedic veröffentlicht die DHPC auf der eigenen Homepage. Die Warnschreiben findet man öffentlich zugänglich

hier: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-.html>. Interessierte Fachpersonen aber auch die Öffentlichkeit können solche Warnschreiben über unsere Homepage abonnieren.

2. Swissmedic informiert die Kantonsärzte und die Kantonsapotheker per Emailversand vorab, einen Tag vor der Aufschaltung der DHPC. Diese kantonalen Stellen informieren in ihrem Verantwortungsgebiet ebenfalls zu wichtigen Themen.
3. Swissmedic publiziert die DHPC in den beiden grossen offiziellen Standesorganen für medizinische Fachpersonen, nämlich in der *Schweizerischen Ärztezeitung* sowie im *pharmaJournal*.
4. Die betroffenen Zulassungsinhaberinnen müssen ihrerseits die DHPC per Post gezielt den medizinischen Fachpersonen zusenden. Diese Warnschreiben gehen nicht nur an alle Mitglieder der entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften, sondern meist auch an Chefarzte und leitende Ärzte in Spitälern sowie an Apotheken und Spitalapotheken. Nur solche Briefe der Zulassungsinhaberinnen dürfen die Aufschrift «Wichtige Mitteilung» tragen und sind somit von Werbemailings der Firmen klar unterscheidbar.

Durch diese parallele Kommunikation von neu festgestellten Arzneimittelrisiken über vier Kanäle soll sichergestellt werden, dass alle betroffenen Ärzte und Apotheker, aber auch die Öffentlichkeit zu neu festgestellten Arzneimittelrisiken informiert werden.

Trotz all dieser Massnahmen hat gegen Ende 2018 eine DHPC mit Informationen zum neu festgestellten Risiko für hellen Hautkrebs unter der Behandlung mit Hydrochlorothiazid (ein Blutdrucksenker) zahlreiche Ärzte, aber auch Apotheker nicht erreicht.

Die Abklärungen von Swissmedic haben ergeben, dass bei der Erstellung der Versandlisten durch die Zulassungsinhaberinnen Fehler gemacht wurden. Dies wurde durch ergänzende Aussendungen behoben, und die entsprechenden Prozesse bei den Zulassungsinhaberinnen sollen künftig im Rahmen der regelmässig stattfindenden Pharmacovigilance-Inspektionen verstärkt überprüft werden.

Aber warum haben die drei weiteren Kommunikationskanäle ebenfalls nicht genügt? Überlegungen dazu:

- Sind die Aufgaben und Informationsangebote von Swissmedic im Bereich Arzneimittelsicherheit zu wenig bekannt?
- Gibt es technische Hürden für die Informationsbeschaffung, oder ist die Swissmedic Homepage nicht benutzerfreundlich genug?
- Müsste Swissmedic andere Kommunikationskanäle nutzen, bspw. via Social Media?
- Ist es die hohe tägliche Arbeitsbelastung, welche bei den medizinischen Fachpersonen die vorhandene Hol-Schuld für Informationen zur Arzneimittelsicherheit eher zu einer Bring-Schuld werden lässt?
- Ist es die Herausforderung, wenn es darum geht, in der Arztpraxis oder in der Apotheke im hektischen Berufsalltag wichtige Warnschreiben aus der Informations- und Werbeflut herauszufiltern?
- Wie könnte man die medizinischen Fachgesellschaften besser einbinden?
- Und langfristig: Sollte das Bewusstsein für das Thema Arzneimittelsicherheit nicht schon früh und stärker in der universitären und klinischen Ausbildung von Medizin- und Pharmaziestudenten verankert werden?

Eine diesbezügliche Erkenntnis wurde am letztjährigen *Annual Meeting of Representatives of National Pharmacovigilance*

Centres der WHO sehr prägnant durch eine Vertreterin aus Ostafrika formuliert: *“Catch them young!”*

Das gemeinsame und wichtigste Ziel kann nur eines sein: Arzneimittel werden in Kenntnis der aktuell bekannten Risiken eingesetzt, zum Wohle der Patientinnen und Patienten!

Referenzen

- 1) HMG Art. 58, Abs.3
- 2) VAM Art. 61, Abs. 4

Patientinnen und Patienten: Informieren Sie sich!

Einleitung

Das «Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte» (HMG vom 15. Dezember 2000, Stand am 1. Januar 2019) soll zum Schutz der Gesundheit unter anderem gewährleisten, dass nur qualitativ hochstehende, sichere und wirksame Heilmittel in Verkehr gebracht werden (1).

Im Rahmen der Marktüberwachung erfasst Swissmedic Sicherheitssignale, die ihr durch Meldungen vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Schweiz kommuniziert werden. Swissmedic bezieht bei der Auswertung auch internationale Daten zur Arzneimittelsicherheit mit ein. Wenn die Ergebnisse dieser Abklärungen ein neues Risiko bestätigen, trifft das Institut die erforderlichen Massnahmen.

Die Fach- bzw. Patienteninformation müssen entsprechend angepasst und aktualisiert werden, falls es die neuen Erkenntnisse über die Humanarzneimittel erforderlich machen, dass die medizinischen Fachpersonen oder die Patientinnen und Patienten darauf hingewiesen werden.

Patienteninformation für Humanarzneimittel

Jede Behandlung mit einem Arzneimittel erfordert eine angemessene Information des Patienten durch die behandelnden medizinischen Fachpersonen.

Genauso wichtig ist es, dass der Patient Zugang zu allen nützlichen, relevanten und zuverlässigen Daten im Zusammenhang mit seiner medikamentösen Behandlung erhält. Das ist für alle Patienten – unabhängig von ihrer Erkrankung – zentral.

Die Patienteninformation (2) ist im Allgemeinen als Beipackzettel der Verpackung des Arzneimittels beigelegt. Meist hat sie die

Form einer Faltbroschüre, sie kann aber auch als Büchlein oder als Kombination von Etikette und Beipackzettel vorliegen. Die Patienteninformation ist in Deutsch, Französisch und Italienisch verfasst und darf keine Werbebotschaften enthalten. Sie ist ein Referenzdokument, das der Patient zu Rate ziehen kann, wann immer er es für angebracht hält.

Ausserdem steht eine Suchplattform zur Verfügung (3), welche die Patienteninformationen enthält, aber auch die Arzneimittel-Fachinformationen. Diese Plattform kann über folgenden Link aufgerufen werden: www.swissmedicinfo.ch.

Beispiele

Um aufzuzeigen, dass es für Patientinnen und Patienten sinnvoll und ratsam ist, die Patienteninformation zu lesen und die dort aufgeführten Ratschläge und Hinweise zu berücksichtigen, sollen nachfolgend zwei Beispiele vorgestellt werden.

Das **erste Beispiel** betrifft Iberogast® Tinktur, ein phytotherapeutisches Arzneimittel, das bei Reizmagen und funktionellen Magen-Darm-Beschwerden angewendet wird.

Unter dem Titel «Wann darf Iberogast nicht oder nur mit Vorsicht angewendet werden?» der Patienteninformation ist folgende Aussage festgehalten:

«Unter der Anwendung von Schöllkraut (Chelidonium)-Präparaten wurden in sehr seltenen Fällen Leberschädigungen beobachtet (siehe Abschnitt «Welche Nebenwirkungen kann Iberogast haben?»).

Wenn bei Ihnen eine Lebererkrankung vorliegt oder dies früher einmal der Fall war oder wenn Sie mit anderen Arzneimitteln/Wirkstoffen behandelt werden, welche die Leber beeinträchtigen können, sollten Sie vor Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt befragen.

Achten Sie auf Anzeichen und Symptome, die auf eine Störung der Leberfunktion hinweisen können. Wenn Sie eines der folgenden Anzeichen und Symptome bemerken, müssen Sie die Behandlung absetzen und sich an Ihren Arzt wenden, da diese möglicherweise auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten: Appetitverlust, ungewöhnliche Müdigkeit (insbesondere zusammen mit den nachfolgend genannten Symptomen), Schmerzen im rechten Oberbauch, Gelbfärbung der Haut/des Augenweisses, ungewöhnlich dunkler Urin, heller Stuhl.»

Das **zweite Beispiel** ist Esmya® 5 mg, Tabletten, ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ulipristalacetat zur symptomatischen Behandlung eines Uterus myomatosus bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter (Arzneimittel der Abgabekategorie B).

Im Abschnitt «Wann ist bei der Einnahme von Esmya Vorsicht geboten?» der Patienteninformation werden folgende Warnhinweise aufgeführt:

«Bevor Sie die Behandlung mit Esmya beginnen, wird ein Bluttest durchgeführt, um festzustellen, ob Ihre Leber gut funktioniert. In Abhängigkeit vom Testergebnis wird Ihr Arzt dann entscheiden, ob die Behandlung mit Esmya für Sie geeignet ist. Diese Tests werden während der ersten beiden Behandlungszyklen monatlich wiederholt. Bei weiteren Behandlungszyklen wird Ihre Leber einmal vor Beginn jedes neuen Behandlungszyklus und bei Auftreten mindestens eines der nachfolgend beschriebenen Symptome überprüft. Darüber hinaus sollte 2–4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine weitere Untersuchung der Leber durchgeführt werden.

Folgende Symptome können Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sein: Appetitlosigkeit, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit und Erbrechen, Gelbsucht (Gelbfärbung der Augen und der Haut), dunkler Urin, Juckreiz. Sollten Sie während der Behandlung eines

oder mehrere dieser Symptome aufweisen, müssen Sie die Behandlung unterbrechen und umgehend Ihren Arzt kontaktieren. Dieser wird die Funktionsfähigkeit Ihrer Leber überprüfen und anschliessend entscheiden, ob Sie die Behandlung fortsetzen können.

Ebenso können starke Müdigkeit oder ein plötzlich auftretendes Gefühl körperlicher Erschöpfung das erste Anzeichen einer Leberschädigung sein. Auch in diesem Fall müssen Sie Ihren Arzt umgehend informieren. Er wird nach Kontrolle der Leberwerte entscheiden, ob die Behandlung unter besonders sorgfältiger Überwachung fortgesetzt werden kann. Da das Präparat Esmya ein geringes Risiko für eine Leberschädigung aufweist, vermeiden Sie es, während der Behandlung mit Esmya sowie in den behandlungsfreien Intervallen zwischen den Behandlungszyklen Alkohol zu konsumieren.»

Deshalb sollten Patientinnen und Patienten die Patienteninformation lesen

Unabhängig davon, ob es sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel handelt oder nicht, enthält die Patienteninformation in der Verpackung eines Arzneimittels wichtige Hinweise zur richtigen Anwendung des Heilmittels und zur Sicherheit des Patienten, wie die oben aufgeführten Beispiele zeigen. Die Patienteninformation weist auf die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung des Medikaments hin, und darauf, wie diese Risiken vermieden oder minimal gehalten werden können. Es ist deshalb wichtig, den Patienten das Lesen der Packungsbeilage nahelegen.

Zusätzliche Überwachung

Mit dem Inkrafttreten der geltenden «Arzneimittel-Zulassungsverordnung» (AMZV vom 9. November 2001, Stand am 1. Januar 2019) muss bei Arzneimitteln, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, namentlich in die Patienteninformation (2) ein

auf der Spitze stehendes gleichseitiges schwarzes Dreieck «▼» aufgenommen werden. Auf das Dreieck folgen der Vermerk: *«Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.»* und der Kurztext: *«Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie Nebenwirkungen melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Kapitel „Welche Nebenwirkungen kann ... haben?“».* Symbol in Form eines Dreiecks, Vermerk und Kurztext sind unmittelbar vor der ersten Rubrik der Patienteninformation zu platzieren.

Verpackungen von Humanarzneimitteln

Die Patienten müssen von den medizinischen Fachpersonen ausserdem darauf aufmerksam gemacht werden, dass sich auf den Verpackungen von Medikamenten Piktogramme oder kurze Warnhinweise zur Sicherheit befinden können (2).

Beispiele

Nachfolgend drei Beispiele von Verpackungen mit solchen Piktogrammen und Warnhinweisen.

Das **erste Beispiel** betrifft Arzneimittel mit dem Wirkstoff Valproat, die zu den Antiepileptika gehören.



WARNUNG FÜR FRAUEN UND MÄDCHEN

- Risiko für schwere Entwicklungsstörungen und Missbildungen der ungeborenen Kinder bei Einnahme während der Schwangerschaft!
- Notwendigkeit einer wirksamen Methode zur Empfängnisverhütung!
- Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Ihre Ärztin, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind.
- Unterbrechen Sie die Einnahme von Valproat nicht ohne Einverständnis Ihres Arztes.

Das **zweite Beispiel** bezieht sich auf Arzneimittel mit dem Wirkstoff Isotretinoin, die im Rahmen einer Behandlung schwerer Fälle von Akne oral angewendet werden.

Achtung:

- Schwangerschaft verboten.
- Schwere Missbildungsgefahr für das ungeborene Kind!
- Strikte Schwangerschaftsverhütung unbedingt notwendig.

Das **dritte Beispiel** schliesslich betrifft Medikamente mit Methotrexat, die in geringer Dosierung bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis angewendet werden, das heisst mit einer einzigen Verabreichung pro Woche, um unbeabsichtigte Überdosierungen auszuschliessen.

Bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis
Einnahme nur 1 x wöchentlich
Einnahmetag: _____

Piktogramme oder visuelle Warnhinweise

Wie die drei oben aufgeführten Beispiele zeigen, ist es notwendig, Angaben auf Medikamentenverpackungen zu beachten, weil sie wichtige Hinweise enthalten können, wie Piktogramme, die visuell auf Vorsichtsmassnahmen aufmerksam machen, die bei der Anwendung zu beachten sind.

Schlussfolgerung

Es ist wichtig, dass Patientinnen und Patienten wachsam bleiben und nicht zögern, sich bei medizinischen Fachpersonen über Arzneimittel zu informieren.

Genauso wichtig ist es, zu beachten, dass die Patienteninformation nützliche, relevante und zuverlässige Daten im Zusammenhang mit der Anwendung und Sicherheit einer medikamentösen Behandlung enthält. Es ist daran zu erinnern, dass eine Suchplattform zur Verfügung steht (3), welche die Patienteninformationen enthält, aber auch die Arzneimittel-Fachinformationen. Diese Plattform kann über folgenden Link aufgerufen werden: www.swissmedicinfo.ch.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen bei einem Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIVIS) können UAW direkt erfasst werden. Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch.

Referenzen

- (1) www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/legal/rechtsgrundlagen.html
- (2) Arzneimittelinformation Humanarzneimittel und Packmittel HmV4: www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/documents/humanarzneimittel_hmv4.html
- (3) www.swissmedicinfo.ch

Internationale Zusammenarbeit der Swissmedic zur Arzneimittelsicherheit

Einführung

Seit einigen Jahren verfolgen international anerkannte Zulassungsbehörden zunehmend eine Strategie zur besseren Vernetzung untereinander. Die Gründe hierfür sind vielfältig und teilweise offensichtlich.

- Die Heilmittelindustrie entwickelt und produziert weltweit Arzneimittel und ist auf international harmonisierte Standards und Vorschriften angewiesen.
- Die Marktüberwachung der bereits zugelassenen Arzneimittel erfolgt ebenfalls global und bringt stetig neue Erkenntnisse und Informationen bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit hervor, die in das regulatorische Umfeld mit einbezogen werden müssen.
- Um die Sicherheit der einzelnen Patienten nach neustem Stand der Information gewährleisten zu können, ist ein grenzüberschreitender Austausch zum Thema Arzneimittelsicherheit unerlässlich. Deshalb hat Swissmedic zusammen mit anderen international anerkannten Zulassungsbehörden ihre Zusammenarbeit auf dieser wichtigen Ebene aufgebaut und ist stetig dabei, diese zu intensivieren.

In verschiedenen internationalen Gremien diskutiert Swissmedic wichtige Aspekte der Arzneimittelsicherheit unter den Partnerbehörden. Bei neu auftretenden Risiken von Arzneimitteln strebt das Institut einen raschen und frühen Austausch von Informationen an und koordiniert die zu ergreifenden Massnahmen mit anderen Behörden. Bereits im Frühstadium der Vermutung neuer Arzneimittelrisiken bzw. neuer Aspekte von bekannten Risiken (sogenannter Sicherheits-signale) kann der internationale Austausch eine rasche und effektive Umsetzung von notwendigen Massnahmen auch in der Schweiz ermöglichen.

Multilaterale internationale Zusammenarbeit / Initiativen

Die internationale Zusammenarbeit im Bereich der Arzneimittelsicherheit findet nicht nur bilateral zwischen einzelnen Behörden, sondern zunehmend auch multilateral auf verschiedenen Plattformen statt. Multilaterale Plattformen zur Harmonisierung der Arzneimittelsicherheit können internationale Initiativen sowie privatrechtliche Vereinigungen sein, welche von mehreren nationalen Heilmittelbehörden und von internationalen Organisationen, z. B. der WHO oder dem Europarat, initiiert und getragen werden.

Swissmedic bringt sich in den für das Heilmittelinstitut relevanten Kommissionen und Arbeitsgruppen dieser Plattformen aktiv ein. Voraussetzung für die aktive Beteiligung der Abteilung Arzneimittelsicherheit ist der konkrete Nutzen für die Erfüllung des gesetzlichen Auftrages sowie des Leistungsauftrages im Hinblick auf die Gewährleistung des Schutzes der Gesundheit der Bevölkerung.

Wichtige Initiativen (Beispiele) in diesem Zusammenhang sind:

Das ACSS Consortium

Swissmedic ist Teil des ACSS Consortium, dem neben Swissmedic folgende Arzneimittelbehörden angehören:

- Therapeutic Goods Administration (TGA), Australien
- Health Products and Food Branch (HPFB) of Health Canada, Kanada
- Health Sciences Authority (HSA), Singapur

Das Consortium wurde 2007 von «gleichgesinnten» Regulierungsbehörden mit dem Zweck gegründet, enger zusammenzuarbeiten und die Regulierungsbestimmungen zu harmonisieren.

Hauptziele sind eine möglichst weitgehende internationale Zusammenarbeit und die Beseitigung von Doppelspurigkeiten. Ausserdem sollen die einzelnen Behörden noch besser in der Lage sein, der Bevölkerung Zugang zu qualitativ guten, sicheren und wirksamen Heilmitteln zu verschaffen. Die Mitglieder nehmen regelmässig an informellen Telekonferenzen teil, bei denen sie Informationen über regulatorische Themen und Schwierigkeiten austauschen.

Das Consortium prüft zudem Möglichkeiten für Projekte zum Informationsaustausch und zur Zusammenarbeit in verschiedenen Bereichen, unter anderem zur Überwachung der Heilmittelsicherheit.

Der Austausch vertraulicher Informationen erfolgt in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der bestehenden Vereinbarungen und unter Berücksichtigung der rechtlichen Vorgaben der einzelnen Behörden zum Austausch solcher Informationen mit Partnerbehörden.

International Post-market Surveillance – Teleconference

Als Folge von Diskussionen zwischen den Behörden aus den USA und Kanada im November 1997, fand erstmals im Februar 1998 die Pharmacovigilance-Videokonferenz zwischen der FDA (*Food and Drug Administration*) und Health Canada statt. Ab der Videokonferenz im November 2001 nahm die australische Behörde TGA (*Therapeutic Goods Administration*) teil, sowie die neuseeländische Behörde Medsafe ab Januar 2002. Seitdem wurde die Konferenz als «4-way Pharmacovigilance Videoconference» bezeichnet. Im September 2008 wurde das Format von einer Videokonferenz zu einer Telekonferenz verändert. Die HSA (*Health Sciences Authority*) aus Singapur kam im Juli 2011 hinzu. Ab März 2017 beteiligte sich

auch die Schweizer Swissmedic. Seitdem wurde die Konferenz in «*International Post-market Surveillance Teleconference*» umbenannt. Seit Februar 2018 nimmt die britische MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) ebenfalls teil.

Das Mandat der *International Post-market Surveillance Teleconference* besteht hauptsächlich aus folgenden Punkten:

- Als Forum für Austausch und Diskussion zu Pharmacovigilance-Themen, die für die teilnehmenden Behörden von allgemeinem Interesse sind.
- Koordination der regulatorischen Pharmacovigilance-Aktivitäten zwischen den nationalen Behörden.

Das Ziel der *International Post-market Surveillance Teleconference* ist die Problemerkennung und -bearbeitung bei adhoc und bekannten Pharmacovigilance-Themen, über die Informationen international ausgetauscht werden können:

- Pharmacovigilance von spezifischen Arzneimitteln. Selten werden auch Fragen zu Phytopharmaka, Lebensmitteln und anderen gesundheitsbezogenen Produkten diskutiert.
- Laufende regulatorische Prozesse, z. B. Richtlinien, Wegleitungen, etc., die sich nicht auf ein spezifisches Arzneimittel beziehen.

Seit Beitritt von Swissmedic bei der *Internationalen Post-market Surveillance Teleconference* (März 2017), hat die Abteilung «Arzneimittelsicherheit» zum Austausch von Informationen und regulatorischen Erfahrungen zu zahlreichen sicherheitsrelevanten Themen an allen Konferenzen aktiv beigetragen.

Statistischer Rückblick

Tierarzneimittel-Vigilance

Dieser Artikel ist eine verkürzte Version der Publikation in der Fachzeitschrift Schweizer Archiv für Tierheilkunde: Müntener C.R., Kupper J., Naegeli H., Gassner B. Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2017. Schweiz. Arch. Tierheilk., 2019 161: 107-112.

Gemeldete unerwünschte Wirkungen 2017

Im Jahr 2017 wurden 306 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Tierarzneimitteln eingereicht, was einer Zunahme von 21 % gegenüber dem Vorjahr entspricht. Am häufigsten wurden Reaktionen bei Kleintieren (180 Hunden und 59 Katzen) sowie bei Rindern/Kälbern (38 Meldungen) und Pferden (14 Meldungen) gemeldet. Die am häufigsten betroffenen Medikamentengruppen waren wie in früheren Jahren Antiparasitika (158 Meldungen), Hormonpräparate (30) und Entzündungshemmer (25). Von Tox Info Suisse, Zürich wurden 40 Fälle übermittelt, die mehrheitlich die Aufnahme von Tierarzneimitteln mit Aromastoffen in Überdosis sowie einige Umwidmungen betrafen. Aus den gesammelten Meldungen wurden neun Signale identifiziert, die zur Anpassung der Arzneimittelinformation der betroffenen Präparate in den Rubriken «Unerwünschte Wirkungen» oder «Kontraindikationen» führten.

Einleitung

Von besonderem Interesse für die Vigilance der Tierarzneimittel sind Reaktionen, die sehr selten auftreten (definiert als eine Inzidenz von höchstens 1 Ereignis pro 10'000 Anwendungen) und deshalb während der Zulassungsstudien auf Grund der geringen Anzahl untersuchter Tiere nicht beobachtet wurden. Im Bereich der Tierarzneimittel sind in der Schweiz Swissmedic und das Institut für Virologie und Immunologie (IVI, Mittelhäusern)

für die Überwachung zuständig. Zulassungsinhaberinnen und Medizinalpersonen (Tierärzte und Apotheker) sind zur Erstattung von Meldungen verpflichtet, während Drittpersonen wie Tierbesitzer sich freiwillig beteiligen können (Heilmittelgesetz Art. 59 Abs. 3 und 4). Die Auswertung der letzten Jahre (1) zeigte, dass viele Meldungen zwar ursprünglich von Tierärzten stammen, doch sehr häufig über die zuständige Firmen ins System eingegeben wurden. Für unmittelbare Beratungen können sich Tierbesitzer ebenfalls an Tox Info Suisse, Zürich wenden. Alle Beratungsfälle, bei welchen sowohl ein Tier als auch ein Tierarzneimittel involviert sind, werden periodisch an Swissmedic weitergeleitet. Nach Erhalt wird jede Meldung auf den Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und Reaktion überprüft (ABON System) (2) und als Ergebnis können Modifikationen der Arzneimittelinformation in den Rubriken «Unerwünschte Wirkungen», «Vorsichtsmassnahmen» oder «Kontraindikationen» eingefügt werden. Das Ziel der Anpassungen ist eine Verbesserung der Sicherheit für Tiere und Anwender. Bei Präparaten für Nutztiere können auf Grund der Lebensmittelsicherheit auch Absetzfristen angepasst werden. Für die Sicherheit der Impfstoffe und Anpassungen ihrer Arzneimittelinformation ist in der Schweiz die Vaccinovigilance-Stelle des IVI zuständig.

Nachfolgend wird eine Übersicht der 306 im Jahr 2017 bei Swissmedic eingegangenen Meldungen zu Tierarzneimitteln mit einer Auswertung in Bezug auf betroffene Tierarten, Medikamentenklasse und Kausalzusammenhang zwischen Anwendung und unerwünschter Reaktion präsentiert. Relevante Beispiele werden summarisch präsentiert.

Meldungen zu Tierarzneimitteln

Auf **Abbildung 1** wird die Entwicklung der Meldezahlen von 2003 bis 2017 präsentiert. In

diesem letzten Jahr wurde mit einer Gesamtanzahl von 306 Meldungen eine wesentliche Zunahme von 21 % gegenüber den insgesamt 253 Meldungen im Jahr 2016 verzeichnet (1). Hingegen folgte die Eingangsverteilung einem über die Jahre etablierten Muster (1): 67,3 % der Meldungen (N=206) wurden von Vertriebsfirmen eingereicht, 18,3 % direkt von praktizierenden Tierärzten (N=56) und 13,1 % (N=40) wurden aus Beratungen von Tox Info Suisse aufgenommen. Diese Verteilung wird im Ausland ebenfalls beobachtet: In Deutschland betrug im Jahr 2016 der Anteil der von Firmen eingereichten Meldungen 71 % der Gesamtanzahl (1039 aus 1453) (3). In der Schweiz wurden die restlichen Meldungen entweder direkt von Tierbesitzern (1 % oder N=3) oder von einem Amt (0,3 %, N=1) eingereicht. Die Verteilung der betroffenen Tierarten bleibt ebenfalls über die Jahre stabil (1): Am häufigsten wurden im Jahr 2017 Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Hunden (180 Meldungen, 58,8 %) und Katzen (59 Meldungen, 19,3 %) eingereicht, gefolgt von Rindern oder Kälbern (38 Meldungen, 12,4 %) und Pferden (14 Meldungen, 4,6 %). Der hohe Anteil an Meldungen zu Reaktionen bei Kleintieren (78,1 % in der Schweiz) wird ebenfalls in anderen europäischen Ländern beobachtet: so machten diese 78,5% der während des Jahres 2015 in Grossbritannien eingereichten Meldungen aus (4329 aus einem Total von 5512 Meldungen) (4). Eine Publikation der Europäischen Heilmittelbehörde zeigte ebenfalls einen Anteil von 82 % der Meldungen des Jahres 2016 zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Hunden und Katzen (5). Schliesslich wurden 4 Meldungen zu Reaktionen bei Anwendern eingereicht. Drei dieser Fälle betrafen den Kontakt einer topisch zu applizierenden antiparasitären Flüssigkeit mit den Fingern des Anwenders. Die Flüssigkeit ist sehr klebrig und schwierig zu entfernen, dennoch blieben die betroffenen Anwender symptomlos.

Tabelle 1 präsentiert die eingegangenen Meldungen sortiert nach dem ATCvet Code der Arzneimittelklassen. Am häufigsten wurden Reaktionen nach Anwendung von Antiparasitika gemeldet (158 Meldungen, 51,6 %). Dieser hohe Anteil wurde in allen früheren Jahren bereits beobachtet und ist grösstenteils auf der regelmässigen Verabreichung solcher Präparate sowohl bei Kleintieren als auch bei Nutztieren zurückzuführen (1). 50 solcher Meldungen betrafen eine vermutete Unwirksamkeit des Präparates, insbesondere gegen Zecken bei Kleintieren. Solche Meldungen beruhen auf der ersten Linie darauf, dass gemäss der zurzeit gültigen Richtlinien ein Präparat auch als wirksam gilt, wenn in den ersten 24 bis 48 Stunden nach Applikation einzelne lebende Zecken auf dem Tier gefunden werden (6). Die meisten dieser Meldungen wurden entweder mit der Beurteilung «möglich» oder «zu wenig Informationen» abgelegt, im letztgenannten Fall vor allem wenn die Latenz zwischen der Applikation und der Beobachtung von Zecken auf dem Tier unbekannt war. Für ein Spot-On mit dem insektiziden Wirkstoff Fluralaner erhielten wir eine Meldung über eine schwerwiegende Hautveränderung: Bei einer 11-jährigen Katze traten 2 Tage nach Applikation «asbestartige Schuppen» (Originalwortlaut der Meldung) über den gesamten Körper, sowie grossflächig oberflächlich erodiertes Ballenhorn auf den Pfoten und Erythemen auf Zitzen und Ohren auf. Das histologische Bild von Stanzbiopsien am Thorax, einer Zitze sowie am mukokutanen Übergang bei der Lippe zeigte eine Interface-Dermatitis. Gemäss Histologiebericht kam ursächlich ein Erythema multiforme in Frage, dennoch konnte differentialdiagnostisch eine exfoliative Dermatitis nicht ausgeschlossen werden. Als Ursache letzterer kann bei der Katze insbesondere ein Thymom in Frage kommen (7). Die Katze wurde wegen ausgedehnter und ausgeprägter Hautveränderungen ca. 3 Wochen nach Initialmeldung auf Wunsch der Besitzerin euthanasiert. Da keine Sektion durchgeführt

wurde, konnte eine Neoplasie als Ursache nicht ausgeschlossen werden. Dennoch lieferten Röntgenbilder auch keine Hinweise dafür. Auf Grund der passenden Latenz und der histologischen Befunde wurde der Kausalzusammenhang als «möglich» eingestuft. Nach den Antiparasitika folgten der Häufigkeit nach Hormonpräparate (30 Meldungen, 9,8 %), Präparate zur Behandlung des muskuloskelettalen Systems (25 Meldungen, 8,2 %, meistens als nicht-steroidale Entzündungshemmer) und Antiinfektiva (21 Meldungen, 6,9 %). 21 Meldungen betrafen (6,9 %) unerwünschte Wirkungen nach einer Umwidmung, das heisst wenn in diesen Fällen das Präparat bei einer anderen als der zugelassenen Zieltierart angewendet wurde. Sieben solcher Anwendungen fanden bei Katzen statt. In zwei Fällen wurden irrtümlich Spot-On-Präparate mit einem Permethringehalt von bis zu 500 mg pro Pipette appliziert. Die dermale LD50 liegt bei Säugetieren im Bereich von 1 bis 1,5 g/kg (8). Katzen können aber wegen eines Glukuronidierungsdefekts den Wirkstoff sehr schlecht eliminieren (9) und weisen deshalb eine grössere Empfindlichkeit auf. Zusätzlich führt bei Katzen das intensive Pflegeverhalten zu einer repetitiven, oralen Aufnahme und spielt dadurch eine zusätzliche Rolle. Eine Katze wurde mit Gleichgewichtsstörungen einem Tierarzt vorgestellt, bei einer anderen wurde der Fehler sofort bemerkt, so dass die Katze mit Shampoo gewaschen wurde und anschliessend keine Symptome zeigte. Bei 58 Meldungen (19 % der Gesamtzahl) konnte der Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Präparates und der gemeldeten Reaktion eindeutig festgestellt werden (Kausalität «wahrscheinlich»), bei 105 Fällen (34 %) wurde mindestens eine Alternativursache identifiziert (Kausalität «möglich») und bei 15 Fällen (5 %) konnte ein Zusammenhang eindeutig ausgeschlossen werden. Bei den restlichen 128 Fällen (42 %) gab es für eine definitive Kausalitätsbeurteilung zu wenig Informationen. Im

Jahr 2017 wurden insgesamt 9 Signale identifiziert, die zu einer Anpassung der Rubriken «Unerwünschte Wirkungen» oder «Kontraindikationen» in den Arzneimittelinformationen führten.

Beratungen von Tox Info Suisse

Im Jahr 2017 führte Tox Info Suisse 40'309 Beratungsgespräche durch. 2058 dieser betrafen Fälle, bei welchen Tiere absichtlich oder versehentlich Noxen exponiert wurden. Bei 111 der letzten Fälle war ein Tierarzneimittel beteiligt. Die Verteilung der Medikamentenklassen in diesen Fällen entspricht einem über die Jahre bekannten Muster (1), das sich an die Verteilung der Tierarzneimittelzulassungen anlehnt: Am häufigsten waren Antiparasitika involviert (33 % der Fälle) gefolgt von Entzündungshemmern (27 %) und Antiinfektiva (10 %). Von den 111 übermittelten Fällen wiesen nur deren 40 die Minimalkriterien für eine Aufnahme ins System auf. In 30 Fällen fand eine Aufnahme von aromatisierten Tabletten in Überdosis durch 24 Hunde und 6 Katzen statt. In 16 dieser Fälle waren Entzündungshemmer beteiligt: Ein Hund nahm 150 Tabletten mit je 100 mg Carprofen auf, was einer Menge von ca. 600 mg pro kg Körpergewicht entsprach (ca. 150-fache Überdosierung). Es konnte nicht geklärt werden, wie eine solch hohe Menge aufgenommen werden konnte, da sie deutlich höher war als die grösste zugelassene Packung mit 100 Tabletten. Das Tier wurde zum Erbrechen gebracht, zeigte danach leicht erhöhte Leberwerte und erholte sich schliesslich. Weitere Fälle beschrieben die Aufnahme von 29 Tabletten mit je 100 mg Carprofen (davon wurden 21 wieder erbrochen) oder 20 Tabletten mit je 2,5 mg Pimobendan (zusammen mit 10 Kausticks, der Hund war leicht apathisch, ansonsten symptomlos). Vereinzelt kam es ebenfalls zu Berichten über solche Aufnahmen bei Katzen: Es wurden Tabletten mit 100 mg Carprofen (maximale Aufnahme ca. 143 mg/kg Körpergewicht) sowie 60 oder

600 mg Cefalexin (maximale Aufnahme 600 mg/kg Körpergewicht) aufgenommen. In diesem Kontext wird auf den entsprechenden Warnhinweis zu aromatisierten Präparaten in der Arzneimittelinformation verwiesen (10).

Referenzen

- (1) Müntener C., Kupper J., Naegeli H., Gassner B.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2016. Schweiz. Arch. Tierheilk. 2017; 159: 581-585.
- (2) EMEA/CVMP/552/03: Guideline on causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products, 2003.
- (3) BVL, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: Pharmakovigilanzreport Tierarzneimittel 2016. Spontanmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland. Dtsch Tierärzteblatt. 2018; 9: 1254-1260.
- (4) Cooles S., Diesel G., Blenkinsop J.: Suspected adverse events, 2015. Vet. Rec. 2017; 180: 467-469.
- (5) EMA, European Medicines Agency: Veterinary pharmacovigilance 2016. Public bulletin. EMA/568976/2016, 2017.
- (6) EMEA/CVMP/EWP/005/2000-Rev.3: Guideline for the testing and evaluation of the efficacy of antiparasitic substances for the treatment and prevention of tick and flea infestation in dogs and cats, 2016.
- (7) Rottenberg S., Tschärner von C., Roosje PJ. Thy-moma associated Exfoliative Dermatitis in Cats. Vet. Pathol. 2004; 41: 429-433.
- (8) Ungemach F. R.: Antiparasitika. In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, Hrsg. W. Löscher, F. R. Ungemach und R. Kroker, Parey Buchverlag, Berlin, 2003.
- (9) Richardson J. A.: Permethrin spot-on toxicoses in cats. J. Vet. Emerg. Crit. Care. 2000; 10: 103-106.
- (10) Tierarzneimittelkompendium der Schweiz: Hrsg. D. Demuth & C. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, 2017. Zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch.

Abbildung 1

Entwicklung der Anzahl eingereicherter Meldungen in den Jahren 2003 bis 2017, mit Aufteilung nach Klein- und Nutztieren

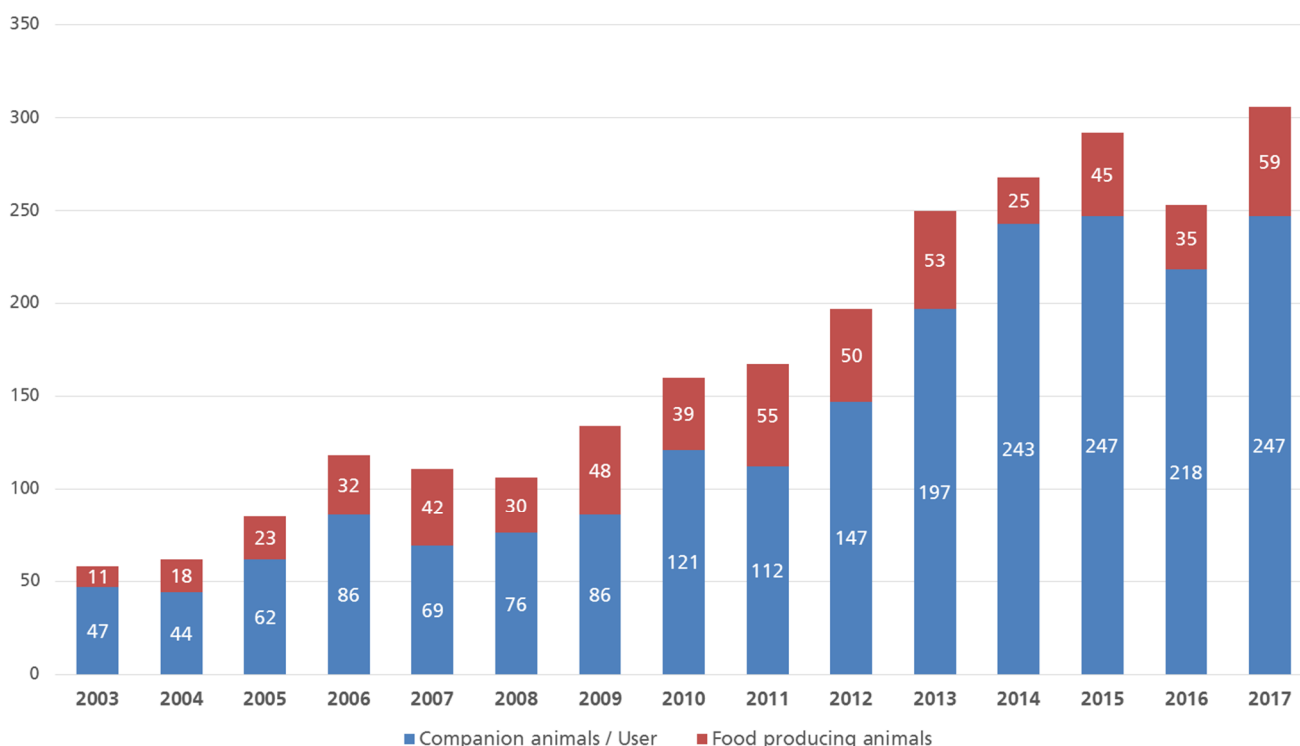


Tabelle 1

Aufteilung der im Jahr 2017 gemeldeten unerwünschten Wirkungen, sortiert nach ATCvet Code, mit spezifischer Darstellung für Hunde, Katzen und Nutztiere. Der fiktive Code QZ erlaubt Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d. h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet; use under the cascade) spezifisch zu gruppieren.

ATCvet group	Number of reports (% of each total)				Food producing animals ¹
	All species	Dogs	Cats		
QA: Alimentary tract and metabolism	7 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (1.7%)	5 (11.1%)	
QB: Blood and blood forming organs	5 (1.6%)	0	0	5 (11.1%)	
QC: Cardiovascular system	6 (2.0%)	5 (2.8%)	1 (1.7%)	0	
QD: Dermatologicals	9 (2.9%)	6 (3.3%)	0	1 (2.2%)	
QG: Genitourinary system and sex hormones	10 (3.3%)	4 (2.2%)	1 (1.7%)	5 (11.1%)	
QH: Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	30 (9.8%)	24 (13.3%)	5 (8.5%)	0	
QJ: Antiinfectives for systemic use	21 (6.9%)	5 (2.8%)	2 (3.4%)	12 (26.7%)	
QL: Antineoplastic and immunomodulating agents	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0	
QM: Musculo-skeletal system	25 (8.2%)	17 (9.4%)	3 (5.1%)	2 (4.4%)	
QN: Nervous system	9 (2.6%)	5 (2.8%)	3 (5.1%)	0	
QP: Antiparasitic products, insecticides and repellents	158 (51.6%)	100 (55.5%)	35 (59.3%)	12 (26.7%)	
QS: Sensory organs	9 (2.9%)	9 (5%)	0	0	
QV: Various	1 (0.3%)	0	1 (1.7%)	0	
«QZ»: Use under the cascade	21 (6.9%)	3 (1.7%)	7 (11.8%)	3 (6.7%)	
Total	306	180	59	45	

¹Cattle, dairy cows, calves, sheep, goats and pigs

Informationen auf der Webseite von Swissmedic

Healthcare Professional Communication

06.05.2019

[DHPC – Tecentriq® \(Atezolizumab\)](#)

Fälle von immunbedingter Myositis im Zusammenhang mit Tecentriq®

30.04.2019

[DHPC – Dantrolen i.v., Injektionslösung](#)

Neue Filtrationsvorrichtung, um eine schnellere Vorbereitung für die Verabreichung an die Patienten zu ermöglichen

30.04.2019

[DHPC – Darzalex® \(Daratumumab\)](#)

Neu festgestelltes Risiko einer Hepatitis-B-Virus Reaktivierung

26.04.2019

[DHPC – Xeljanz® \(Tofacitinib\)](#)

Erhöhtes Risiko von Lungenembolie und Mortalität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in einer klinischen Prüfung 10 mg 2x täglich erhielten

17.04.2019

[DHPC – Néo-Mercazole® \(Carbimazol\)](#)

Risiko einer akuten Pankreatitis und Verstärkung der Empfehlung zur Kontrazeption

20.03.2019

[DHPC – Haemocomplettan® P \(Fibrinogen aus Humanplasma\)](#)

Vorsichtsmassnahme: geänderte Lagertemperatur

15.03.2019

[HPC – Iberogast® Tinktur](#)

Risiko von Leberschädigungen: weitere Anpassung der Arzneimittelinformation

13.02.2019

[DHPC – Mydrane® \(Tropicamid, Phenylephrin, Lidocain\)](#)

Risiko eines Irisprolapses, insbesondere bei Patienten mit einer flachen Vorderkammer mit Gefahr eines Verschlusses des Iridokornealwinkels

04.02.2019

[HPC – Systemisch und inhalativ angewendete Fluorochinolone](#)

Risiko für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen
Aufnahme eines neuen Warnhinweises in die Arzneimittelinformation

01.02.2019

[DHPC – Lartruvo® \(Olaratumab\)](#)

Die Ergebnisse der beauftragten klinischen Phase 3 Studie, die nach der Zulassung durchgeführt wurde, bestätigen nicht die klinische Wirksamkeit von Olaratumab in der zugelassenen Indikation.

14.01.2019

[DHPC – Prezista® \(Darunavir\)](#)

Erhöhtes Risiko für Therapieversagen und für eine Mutter-Kind-Übertragung der HIV-Infektion während der Schwangerschaft

10.01.2019

[DHPC – Xofigo® \(Radium-223-Dichlorid\)](#)

Neue risikominimierende Massnahmen in der Fachinformation von Xofigo® in Bezug auf die Kombination mit Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon

12.12.2018

[DHPC – Valproat \(Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®\)](#)

Valproat: Neue Anwendungseinschränkungen; Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

30.11.2018

[DHPC – Hydroxyethylstärke \(HES\)-haltige Infusionslösungen](#)

(Tetraspan 6%, Infusionslösung, Venofundin 60 mg/ml, Infusionslösung, Voluven 6% balanced, Infusionslösung)

27.11.2018

[DHPC – Ferinject®, Injektionslösung zur i.v. Verabreichung](#)

Die Firma Vifor (International) AG informiert über das Auftreten eines Ferinject-Vials (Ampulle) mit blauem Inhalt (blau anstelle von dunkelbraun) in einer Klinik in Spanien.

21.11.2018

[DHPC – Präparate mit Wirkstoff Hydrochlorothiazid \(HCTZ oder auch HCT genannt\)](#)

Präparate mit HCT – Risiko für nicht-melanozytäre Malignome der Haut (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom)

Allgemeine Mitteilungen

13.05.2019

[Einstufung Permethrin-haltiger Präparate zur topischen Anwendung bei Tieren](#)

Permethrinhaltige topische Insektizide gelten in der Schweiz als zulassungspflichtige Tierarzneimittel

02.05.2019

[Statistik illegale Medikamenten-Importe 2018](#)

Am häufigsten werden nach wie vor Potenzmittel illegal importiert

25.04.2019

[Round Table Innovation \(RTI\)](#)

Multi-Stakeholder Dialog

16.04.2019

[Behandlung peripher arteriosklerotischer Gefässerkrankungen mit Paclitaxel-beschichteten Ballonen und Paclitaxel-eluierenden Stents](#)

Potentielle Assoziation mit erhöhter Mortalität

11.04.2019

[DHPC – Flunixin ad us. vet., Injektionslösung](#)

DEA in Tierarzneimitteln

09.04.2019

[Anpassung Wegleitung Orphan Drug HMV4](#)

ZL100_00_002d_WL

08.04.2019

[Umteilung Arzneimittel der Abgabekategorie C in neue Abgabekategorien](#)

Publikation der Entscheide

05.04.2019

[Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches Großzell-Lymphom \(BIA-ALCL\) – aktualisierte Informationen](#)

Stellungnahme Swissmedic

03.04.2019

[Swissmedic Institutsrat wählt neuen Leiter des Bereichs Stab und Internationales](#)

Jörg Schläpfer zum Nachfolger von Petra Dörr bestimmt

01.04.2019

[Einstellung des Vertriebes von Netzen für Prolapskrankungen der Beckenorgane und Belastungsinkontinenz der Firma C.R. Bard, Inc. sowie deren Entfernung aus Krankenhäusern und Distributionszentren](#)

28.03.2019

[DHPC – Vetaflumex 50 mg/ml ad us. vet., Injektionslösung](#)

DEA in Tierarzneimitteln

07.03.2019

[DHPC – Meflosyl ad us. vet., Injektionslösung](#)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

06.03.2019

[DHPC – Finadyne ad us. vet., Injektionslösung](#)

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

06.03.2019

[F&A Umteilung Abgabekategorien](#)

27.02.2019

[Update: Korrektur der neuen eCTD-Vorgabedokumente Swiss M1 Specification und Swiss eCTD Validation Criteria](#)

18.02.2019

[Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches Großzell-Lymphom \(BIA-ALCL\) – aktualisierte Informationen](#)

18.02.2019

[Beckenbodennetze und Schlingen – Hinweis auf Expertenbriefe der SGGG \(Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe\)](#)

08.02.2019

[Publikationen](#)

Rückblick TAM-Vigilance 2017

Müntener C.R., Kupper J., Naegeli H., Gassner B. Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2017. Schweiz. Arch. Tierheilk., 2019 161: 107-112

01.02.2019

[DHPC – Vetagent ad us. vet., Injektionslösung](#)

Anpassung von Dosierung, Therapiedauer und Absetzfristen

01.02.2019

[DHPC – Pargenta-50 ad us. vet., Injektionslösung](#)

Anpassung von Dosierung, Therapiedauer und Absetzfristen

08.01.2019

[Spitalinspektionen: Schwerpunktthema Aufbereitung flexibler Endoskope](#)

Ankündigung

28.12.2018

[Neues Formular zur Meldung schwerwiegender Vorkommnisse für Hersteller & Inverkehrbringer](#)

14.12.2018

[Swissmedic-Labor veröffentlicht Testmethode für Nitrosamine in Sartanen](#)

Prüfmethode für Wirkstoffe und Fertigarzneimittel

13.12.2018

[ICH-Treffen in Charlotte, USA vom 10. bis 15. November 2018](#)

Weiterführung der Harmonisierungsbestrebungen in einem zunehmend globaleren International Council for Harmonisation

08.12.2018

[Betäubungsmittel](#)

Jahresrechnung 2018

04.12.2018

[Umteilung Arzneimittel der Abgabekategorie D in E: Evaluation abgeschlossen](#)

Mehr Arzneimittel sind für den freien Verkauf geeignet – Patientensicherheit im Vordergrund

30.11.2018

[Betäubungsmittelverzeichnis um 16 neue psychoaktive Substanzen ergänzt](#)

Medienmitteilung

23.11.2018

[Befristete Bewilligung zur Anwendung von Arzneimitteln](#)

Befristete Bewilligung zur Anwendung von Arzneimitteln gemäss Artikel 9b Absatz 1 HMG

23.11.2018

[Arzneimittel-Bewilligungsverordnung: Publikation der Texte](#)

Der Bundesrat verabschiedet die Totalrevision der AMBV. Swissmedic und BAG publizieren die angepassten Texte zur Vorabinformation.

23.11.2018

[Analysen der im Juli 2018 zurückgerufenen Valsartan-Chargen bestätigen die Belastung mit NDMA](#)

Verunreinigungen in zurückgerufenen Valsartan-Präparaten nachgewiesen

16.11.2018

[Umteilung der Tierarzneimittel der Abgabekategorie C: Evaluation abgeschlossen](#)

Die eigentliche Umteilung wird Anfang 2019, nach Inkrafttreten des revidierten Heilmittelrechts, im Rahmen von ordentlichen Verwaltungsverfahren erfolgen.

16.11.2018

[Umteilung Arzneimittel der Abgabekategorie C: Evaluation abgeschlossen](#)

Die Abgabekategorie C wird mit Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes aufgehoben

14.11.2018

[Erneut Verunreinigung in Valsartan-Medikamenten gefunden](#)

Das Swissmedic-Labor entdeckt in einzelnen Valsartan-Chargen Verunreinigung mit N-Nitrosdiethylamin über tolerierbarem Gehalt.

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