



VIGILANCE-NEWS

EDITION NO. 11 – DEZEMBER 2013

In dieser Ausgabe:

- Kombin. hormonale Kontrazeptiva.....3
- Chlorhexidin..... 5
- i.v. Eisenpräparate..... 6
- Fachtagung.....9

Inhalt

Editorial.....	1
Flash: Signale zur Arzneimittelsicherheit.....	3
Tagung.....	9
Statistischer Rückblick 2012.....	14
Humanarzneimittel-Vigilance.....	14
Vaccinovigilance.....	15
Haemovigilance.....	16
Tierarzneimittel-Vigilance.....	20
Informationen zur Arzneimittelsicherheit – publiziert auf der Webseite von Swissmedic.....	24

Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW):

Das UAW-Meldeformular kann elektronisch ausgefüllt werden:

[MU101_20_001d_FO Meldung einer vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkung \(UAW\)](#)

EDITORIAL

Europa und die Schweiz

Liebe Leserin, lieber Leser

Dieses Jahr beschränken wir uns auf eine Ausgabe unserer Vigilance-News. Der Grund dafür sind vor allem sehr zeitaufwändige IT-Umstellungen bei Swissmedic. Den Schwerpunkt dieser Ausgabe legen wir auf die diesjährige Arzneimittelsicherheit-Fachtagung vom 9. September 2013. Das Thema war "Good Pharmacovigilance Practice: Die neuen EU-Regelungen und die Schweiz" (siehe Tagungsbericht).

Immer öfter spielen auch in der Schweiz Beschlüsse der EU eine wichtige Rolle in unserem Alltag. Gerade bei Pharmaprodukten ist eine gegenseitige Transparenz zum Wohle der Patienten unerlässlich. Das bedeutet für Swissmedic, sich mit den neuen

Kontakt:

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

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

Regelungen der EU für Pharmacovigilance auseinanderzusetzen und sie für die Schweiz angemessen zu berücksichtigen und umzusetzen. Dazu gehören z. B. die Umwandlung von "Periodic Safety Update Reports (PSUR)" zu "Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER)" und die damit verbundene Aktualisierung von Swissmedic Formularen und Merkblättern.

Ein anderes Beispiel ist die Codierung von Individual Case Safety Reports (ICSR). In der ersten Jahreshälfte 2014 wird Swissmedic auf MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) umstellen, um die medizinische Terminologie mit der von anderen Behörden und Firmen zu vereinheitlichen.

Auch bei Signalen der Pharmacovigilance und Risikoproblemen werden die Beschlüsse des neu geschaffenen "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)" der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) von Swissmedic mit verfolgt. Zusätzlich ist die Zulassungsinhaberin eines Arzneimittels verpflichtet, von sich aus sicherheitsrelevante Änderungen, die international geplant sind, auch Swissmedic zeitgleich mitzuteilen. Bei den von Swissmedic in diesem Newsletter beschriebenen Signalen zu "Calcitonin" und "Intravenösen Eisenpräparaten" waren sowohl die EU als auch die Schweiz betroffen, haben jedoch ihre Massnahmen individuell durchgeführt.

Es soll noch einmal betont werden, dass Swissmedic nicht einfach Entscheidungen der EU übernimmt, sondern dass sich die Mitarbeiter/ Mitarbeiterinnen selbstständig und durchaus auch kritisch ihre eigene Meinung zu potenziellen Risiken und daraus resultierenden Sicherheitsmassnahmen bilden sowie diese gegebenenfalls in der Schweiz landesspezifisch evaluieren und durchsetzen.

Weiter gibt es viele Signale, die vor allem in der Schweiz erfasst und bearbeitet bzw. aktualisiert werden, z. B. die Anaphylaxien unter Chlorhexidin-Präparaten. Dies zeigt sich auch in unseren Jahresstatistiken, die wir ausnahmsweise in der zweiten Jahreshälfte vorstellen.

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

Wir wünschen Ihnen, unseren Leserinnen und Lesern, schöne Festtage und einen erfolgreichen Start ins Jahr 2014.

Die Redaktion

Redaktionsteam:

Eva Eyal, Thomas Munz,
Thomas Schochat, Helena Bill

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

FLASH: SIGNALE ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT
Kombinierte hormonale Verhütungsmittel und das Risiko venöser und arterieller Thromboembolien – Beurteilung Swissmedic durch europäische Experten bestätigt

Das "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP) der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat das Verfahren zur Überprüfung der kombinierten hormonalen Verhütungsmittel¹ abgeschlossen und seine Empfehlungen abgegeben: der Nutzen überwiegt klar die Risiken, wenn die Indikation und Kontraindikationen sowie die Risikofaktoren einer venösen und arteriellen Thromboembolie (VTE und ATE) bei jeder Verschreibung berücksichtigt werden. Die Arzneimittelinformation dieser Präparate soll EU-weit harmonisiert und durch Informationsmaterial zuhanden der Ärzte und Anwenderinnen ergänzt werden.

Swissmedic hat seit 2009 regelmäßig über das Thema informiert und eine Reihe von Massnahmen zur Verbesserung des Verschreibungsverhaltens dieser Präparate in die Wege geleitet.

Zuletzt hat die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) in Absprache mit Swissmedic Informationsmaterial für Ärzte und Anwenderinnen erarbeitet; dieses ist seit Juli 2013 verfügbar:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/02462/index.html?lang=de>.

Die Arzneimittelinformation wird bzgl. Warnhinweisen und Vorsichtsmassnahmen noch gemäss der aktuellsten Evaluation harmonisiert.

Nachfolgend erinnert Swissmedic an die aktuelle Datenlage zum Risiko von Thrombosen:

- Das VTE-Risiko ist für alle Anwenderinnen eines kombinierten hormonalen Präparates erhöht.
- In diesem Zusammenhang sind unter den kombinierten hormonalen Präparaten jene mit dem Gestagen Levonorgestrel am sichersten, was Venenthrombosen und Lungenembolien betrifft. Das Risiko von VTE ist 1,5- bis 2-mal so groß bei der Anwendung der Gestoden- oder Desogestrel- sowie der Drospirenonhaltigen Präparate.
- Die Erhöhung des Risikos ist in absoluten Zahlen aber klein: nach den aktuell bekannten Daten und der europäischen Evaluation beträgt das jährliche Auftreten einer VTE durchschnittlich:
 - 2 / 10'000 Frauen, die **keine** kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden.
 - 5 – 7 / 10'000 Frauen, die **Levonorgestrel**-haltige kombinierte Kontrazeptiva anwenden.
 - 9 – 12 / 10'000 Frauen, die **Desogestrel**- oder **Gestoden**-haltige oder **Drospirenon**-haltige kombinierte Kontrazeptiva anwenden.
 - 6 – 12 / 10'000 Frauen, die **nicht-orale** kombin. hormon. Kontrazeptiva (**Etonogestrel**-haltiger Vaginalring oder **Norelgestromin**-haltiges Pflaster) anwenden.
 - das Risiko einer VTE ist für Präparate, die andere Gestagene (**Chlormadinon**, **Di-nogest**, oder **Nomegestrol**) und teilweise andere Östrogene beinhalten, noch nicht klar belegt. Es ist aber mindestens so hoch wie dasjenige der Levonorgestrelhaltigen Präparate.
- Das Auftreten einer VTE ist noch höher während der Schwangerschaft (10 - 30 / 10'000 Schwangerschaften) und im Wochenbett (50 - 100 / 10'000 Perioden von 12 Wochen).
- Andererseits ist das Risiko einer arteriellen Thromboembolie (Herzinfarkt, Hirnschlag, Gefässverschluss) unabhängig vom Gestagen bei allen kombinierten Präparaten erhöht, jedoch sehr gering.

Massnahmen zur Risikominderung: Seit 2009 hat Swissmedic wiederholt die Fachpersonen und die Bevölkerung durch Publikationen und Mitteilungen auf ihrer Internet Homepage informiert und die Arzneimittelinformation 2010 und 2012 angepasst.

Im November 2010 publizierte Swissmedic in der Schweizerischen Ärztezeitung auch einen Artikel zur Sensibilisierung der Ärzteschaft für die oft schwer erkennbaren Symptome einer Lungenembolie, um ein rascheres Eingreifen zu fördern, wenn ein solches Ereignis eintritt.

In Absprache mit Swissmedic hat die SGGG im Juli 2013 Informationsmaterial zur Unterstützung der medizinischen Beratung veröffentlicht, das eine eingehende medizinische Beratung und regelmäßige Nachkontrolle bei jeder Verschreibung einer hormonellen Verhütung fordert.

Empfehlungen

Zusammengefasst sind die kombinierten hormonalen Verhütungsmittel bei der Einhaltung der Indikation und Beachtung der Arzneimittelinformation ein sicheres und wirksames Mittel, um unerwünschte Schwangerschaften zu verhindern. Dabei ist zu beachten:

- Eine eingehende Beratung ist vor jeder Verschreibung erforderlich. Kontraindikationen und individuelle Risikofaktoren (Übergewicht, persönliche oder Familiengeschichte einer Thrombose, Tabakkonsum, Gesundheitszustand) sowie Hintergrund und Bedürfnisse der Anwenderinnen sollen dabei erfasst und besprochen werden, um sich für die individuell am besten geeignete Verhütung zu entscheiden. Die Beteiligung der Anwenderin am medizinischen Entscheid ("shared decision making") ist ein wesentlicher Bestandteil der Beratung und setzt eine eingehende Information der Frau voraus, die eine hormonale Verhütung wünscht.
- Bei der Wahl einer kombinierten hormonalen Verhütung, sind Levonorgestrelhaltige Präparate aufgrund ihres niedrigeren VTE-Risikos zu bevorzugen. Für Frauen, die ein Präparat mit Drospirenon,

Gestoden, Desogestrel oder anderen Gestagenen anwenden und es gut vertragen, besteht kein Grund, dieses abzusetzen. Falls sie Fragen haben oder wünschen ihr Präparat abzusetzen, sollten sie ihren Arzt/ihre Ärztin konsultieren.

- Anwenderinnen sollen über die Alarmsymptome einer arteriellen oder venösen Thrombose informiert werden. Bei einseitiger Schwellung des Beines und Beinschmerzen, plötzlicher unerklärter Kurzatmigkeit, einem plötzlichen Auftreten von Husten oder schnellem Atmen, starken Schmerzen in der Brust, einer einseitigen Gefühlstörung oder Kraftlosigkeit in Gesicht, Arm oder Bein soll sofort der Arzt konsultiert werden. Weitere Informationen sind im Informationsblatt für Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva erhältlich, s. Link [SGGG Informationsblatt für Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva \(Stand 6/2013\)](#).

Alle seit 2009 von Swissmedic publizierten Dokumente zum Thema "Hormonale Kontrazeptiva" finden Sie auf der Swissmedic Webseite (>Marktüberwachung > Humanarzneimittel > Sonderthemen (Spalte links):

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/01962/index.html?lang=de>.

Ausser den verschiedenen Mitteilungen und dem Informationsmaterial der Schweiz. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), enthalten die Referenzen insbesondere auch die Aufstellung [In der Schweiz zugelassene hormonale Verhütungsmittel – eine Übersicht](#) und die Daten der UAW-Spontanmeldungen aus der Schweiz, welche beide regelmässig aktualisiert werden.

-
1. *In der EU wurden die Präparate mit den Gestagenen Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden, Nomegestrol, Norelgestromin und Norgestimat überprüft. Diese sind auch in den kombinierten hormonalen Verhütungsmitteln, die in der Schweiz zugelassen sind, enthalten.*

Chlorhexidin: Anaphylaktische Reaktionen

Der verbreitet eingesetzte antiseptische Wirkstoff Chlorhexidin kann zu akuten Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (Anaphylaxie) führen. Aufgrund neuerer Meldungen erinnert Swissmedic an dieses sehr seltene, aber potentiell schwerwiegende Risiko und weist auf die Richtlinien zur Behandlung solcher Reaktionen hin.

Chlorhexidin ist ein seit Jahrzehnten weitverbreitetes Desinfektionsmittel und Antiseptikum, das wegen seiner guten antimikrobiellen Wirkung in vielen Mundspüllösungen, Hautcremes, Wundsprays, Gleitmitteln sowie in Pudern und Kosmetika enthalten ist und auch in Medizinprodukten, z. B. zur Imprägnierung von Kathetern und Verbandsmaterialien verwendet wird.

Es ist davon auszugehen, dass anaphylaktische Reaktionen unter Chlorhexidin sehr selten sind. Die genaue Häufigkeit ist nicht bekannt, jedoch sind eine Zunahme sowie ein "Underreporting" sehr wahrscheinlich (1).

Swissmedic liegen 18 Meldungen innerhalb der letzten 8 Jahre über schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen durch Chlorhexidin-haltige Arzneimittel vor; bei 9 Patienten bestand Lebensgefahr, ein Patient verstarb.

Darüber hinaus liegen Swissmedic 6 Meldungen von Vorfällen in den letzten 12 Jahren vor, bei denen zum Teil lebensgefährliche anaphylaktische Reaktionen nach Anwendung von Medizinprodukten auftraten, welche zuvor mit Chlorhexidin-haltigen Desinfektionsmitteln gereinigt wurden.

Die Anaphylaxie ist ein medizinischer Notfall, weshalb der frühzeitigen medizinischen Versorgung eine entscheidende Bedeutung zukommt. Mehrere Analysen haben gezeigt, dass die Akutbehandlung schwerer allergischer Reaktionen oft von nationalen und internationalen Leitlinien abweicht. So wird insbesondere Adrenalin, das als wichtigstes Medikament bei der Therapie schwerer allergischer Reaktionen gilt, zu selten und zu spät eingesetzt. Weitere therapeutische Massnahmen sind Volumensubstitution, Verabreichung von Antihistaminika und Gluko-

kortikoiden, Schocklagerung und Sicherung der Atemwege, Kontrolle der Vitalparameter, Sauerstoffzufuhr via Maske/Brille und falls nötig Reanimation und Defibrillation (2, 3).

Bei bekannter Chlorhexidin-Allergie sind Produkte mit diesem Wirkstoff unbedingt zu vermeiden. Auch die Anwendung auf der intakten Haut kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen.

Bei unerklärlichen allergischen Reaktionen ist auch zu prüfen, ob Chlorhexidin-haltige Produkte angewendet wurden.

Literatur

1. Nakonechna A, Dore P, Dixon T et al., *Immediate hypersensitivity to chlorhexidine is increasingly recognised in the United Kingdom, Allergol Immunopathol (Madr) 2012*
2. Helbling A, Fricker M, *Management der Anaphylaxie - Therapie beim allergischen Notfall, Hausarzt Praxis 2013; 3: 4-7*
3. Helbling A, Fricker M, Bircher A et al., *Notfallbehandlung beim allergischen Schock, Schweiz Med Forum 2011; 11(12): 206-212*

Salm-Calcitonin: Auswirkungen neuer Studien

Das biotechnologisch hergestellte Salm-Calcitonin (sCT) war unter dem Markennamen Miacalcic® in Form von Ampullen und vor allem Nasalspray jahrzehntelang in der Indikation Postmenopausale Osteoporose (PMO) im Gebrauch. Die Anwendung bei Morbus Paget, tumorbedingter Hyperkalzämie und Algodystrophie (Sudeck-Syndrom) waren wohl vom Umsatz her gesehen von untergeordneter Bedeutung.

Nun wurde seit ca. 2003 eine orale Form von sCT (mit Absorptionsverstärker) entwickelt und zunächst in zwei grösseren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien über 2 Jahre bei Knie-Arthrose geprüft. In einer frühen Interimsanalyse wurden einige Prostata-Karzinom-Fälle in der Verumgruppe im Gegensatz zur Placebo-Gruppe beobachtet; doch die Endauswertung, inkl. Einbezug von PSA-Werten, ergab kein erhöhtes Prostata-Krebsrisiko. Dennoch löste der

Karzinom-Verdacht sowohl bei der EMA wie auch bei Swissmedic ein Überprüfungsverfahren aus. Eine später begonnene, über 3 Jahre laufende (ebenfalls placebokontrollierte) Studie an ca. 4'600 Frauen mit PMO ergab eine völlig fehlende Wirksamkeit, was sich natürlich negativ auf die Nutzen-Risiko-Beurteilung bei der Osteoporose auswirkte (weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation zu Miacalcic®).

Die Zulassungsinhaberin hatte auf Betreiben der EMA eine Meta-Analyse aus 20 randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (einschliesslich der Daten mit der oralen Formulierung) in Bezug auf maligne Erkrankungen durchzuführen. Diese Meta-Analyse zeigte eine kleine, aber statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz maligner Erkrankungen bei langfristigem Einsatz von Calcitonin. Dabei wurde eine Erhöhung der absoluten Rate von Tumoren im Vergleich zu Placebo gefunden. Diese Rate variierte je nach Formulierung zwischen 0.7 % und 2.36 % (Nasalspray), und erste numerische Ungleichgewichte zwischen sCT und Placebo traten ab 6 Monaten auf, akzentuierten sich aber erst nach mehrjähriger Therapie. Es wurden keine Muster spezifischer Tumortypen beobachtet.

Da auf europäischer Ebene der Nasalspray (im Gegensatz zur Schweiz) nur für die PMO zugelassen war, wurde die Zulassung für den Nasalspray widerrufen und die Therapiedauer für die Injektionslösung limitiert. In der Schweiz wurde aufgrund neuerer Daten eine zeitlich beschränkte Anwendungsdauer (2 Monate Injektionslösung / 3 Monate Nasalspray) für die Osteoporose-Prävention in Fällen von akutem Knochenschwund aufgrund plötzlicher Immobilisierung (z. B. Osteoporose-Frakturen) bewilligt. Auch bei den anderen Indikationen wurde eine obere Therapiedauer-Grenze verfügt (vgl. Information des medizinischen Fachpersonals vom April 2013:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/0091/00092/02367/index.html?lang=de>.

Merke: Gut konzipierte Studien mit einer neuen galenischen Form können eine etablierte langjährige Therapie (PMO) ins Wanken und letztlich gar ins Aus bringen!

Risiken der intravenösen Eisenmangel-Behandlung

Zusammenfassung

Die Verschreibung parenteral verabreichter Eisenpräparate hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Die Entwicklung verlief parallel zur steigenden Anzahl von Patienten mit diagnostiziertem Eisenmangel.

Selbst bei neueren Produkten der sogenannten dritten Generation (wie Ferumoxylol oder Eisencarboxymaltose) besteht jedoch das Risiko einer schweren, manchmal tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktion. Es ist nicht bekannt, welche Prädispositionen solche Reaktionen begünstigen.

Deshalb ist es wichtig, die Indikation für eine Behandlung bei jedem einzelnen Patienten sorgfältig abzuklären und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für jedes (orale oder intravenöse) Präparat abzuwägen.

Aktuelle Situation

Seit mehreren Jahren steigt die Zahl der Publikationen über die Betreuung von Patienten, die an einem Eisenmangel mit oder ohne Anämie leiden, sei es aufgrund eines erhöhten Blutverlusts, einer ungenügenden Eisenzufuhr oder eines erhöhten Bedarfs. Diese lange Zeit vernachlässigte Frage gerät nun zusehends ins Scheinwerferlicht.

Chronische Müdigkeit bei jungen Frauen, Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen bei Kindern oder sogar Herzerkrankungen (1; 2) gehören zu den wichtigsten Symptomen und betreffen einen breiten Bevölkerungsanteil, so dass Eisenmangel inzwischen als bedeutendes Problem der öffentlichen Gesundheit betrachtet wird (3).

Früher erhielten die Betroffenen orale Präparate, die oft zu wenig wirksam oder schlecht verträglich waren. Die ersten intravenös verabreichten Präparate auf der Basis von Dextranen waren wiederum mit einem beträchtlichen Risiko für anaphylaktische Reaktionen verbunden und erforderten die Injektion von Test-Dosen vor der eigentlichen Infusion. Deshalb blieb die Anzahl

der Verschreibungen lange beschränkt. Neue Präparate (Ferumoxytol und Eisencarboxymaltose) verfügen über ein besseres Sicherheitsprofil. Deshalb kann auf die Verabreichung von Testdosen verzichtet und eine einzige Injektion oder Infusion mit einer viel höheren Eisendosis verabreicht werden (4; 5). Das Risiko einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion besteht allerdings weiterhin (6). Deshalb sah sich die französische Arzneimittelbehörde ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) im Februar 2012 veranlasst, bei der EMA ein Verfahren zur Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses aller gegenwärtig zugelassenen Eisenpräparate einzuleiten. In ihrer im Juni 2013 publizierten Antwort kommt die EMA zum Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis noch immer positiv zu bewerten ist. Sie verlangt jedoch von den betroffenen Zulassungsinhaberinnen, dass die entsprechenden Fachinformationen angepasst werden, um eine bessere Betreuung bei schwerwiegenden Reaktionen zu gewährleisten (durch die Verfügbarkeit von speziell ausgebildetem Fachpersonal und von geeignetem Material zur Reanimation). Über diese Anpassungen wird auch die Ärzteschaft in der Schweiz informiert werden.

Behandlungsrisiken – gemeldete unerwünschte Wirkungen

In diesem Zusammenhang veröffentlichen wir hier die Aktualisierung vom 1.10.2013 der Statistik der unerwünschten Wirkungen von intravenös verabreichten Eisenpräparaten, die seit dem 1.1.2010 in der Schweiz gemeldet wurden. Diese Statistik ist die Fortsetzung der Statistik, die im Juni 2010 in den Vigilance-News erschien.

- **Ferinject®** (Eisencarboxymaltose): 340 UAW, davon 239 schwerwiegende, gleichmässig verteilt über 4 Jahre (2010: 79, 2011: 56, 2012: 50, 2013: 54). Von 3 Todesfällen betraf einer einen anaphylaktischen Schock bei schwerer Grundkrankheit, bei 2 weiteren ist die ursächliche Rolle von Ferinject unwahrscheinlich (Hirnblutung 3 Wochen nach letzter Gabe und fötaler Tod)*. Gemeldet wurden 185 anaphylaktische Reaktionen, davon 21 Fälle mit anaphylaktischem Schock. Diese UAW betrafen hauptsächlich junge oder Frauen mittleren Alters nach oder wäh-

rend einer intravenösen Eisengabe, unabhängig von der injizierten Dosis.

- **Venofer®** (Eisensaccharose): 30 UAW, davon 27 schwerwiegende, mit jährlich rückläufigem Trend (2010: 17, 2011: 7, 2012: 4, 2013: 2); 16 anaphylaktische Reaktionen, davon 2 Fälle mit anaphylaktischem Schock, jedoch keine Todesfälle. Auch diese UAW betrafen hauptsächlich junge oder Frauen mittleren Alters nach oder während einer intravenösen Eisengabe, unabhängig von der injizierten Dosis.
- **Rienso®** (Ferumoxytol): 4 UAW im Jahr 2013, davon 3 schwerwiegende (und ein Todesfall). Diese UAW betrafen sowohl Männer als auch Frauen nach oder während einer intravenösen Eisengabe, unabhängig von der injizierten Dosis.

Diskussion und Schlussfolgerung

Diese Statistiken bestätigen, dass es weiterhin bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten, denen Präparate der dritten Generation verabreicht wurden, zu schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen kam, die in einigen Fällen tödlich verliefen.

Bis heute sind die Prädispositionen für solche Reaktionen unbekannt. Folglich muss weiterhin auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, die Indikation für eine Behandlung bei jedem einzelnen Patienten sorgfältig abzuklären und das Nutzen-Risiko-Verhältnis für jedes (orale oder intravenöse) Präparat abzuwägen.

Ausserdem war die aktuelle (2. Quartal 2013) und ungeklärte Zunahme von Überempfindlichkeitsreaktionen in der Schweiz nach Anwendung von Rienso® Anlass dafür, das Produkt zurückzurufen und den Hersteller zu verpflichten, die erforderlichen Kontrollen durchzuführen.

***Update vom 20.12.2013**

Literatur

1. *Waeber G, Eisen und Herzfunktion: Dr. Jekyll und Mr. Hyde, [Editorial], Schweiz Med Forum 2010; 10(12):221*
2. *Dörr M, Anämie: unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Sterblichkeit, Deutsches Ärzteblatt, 5. September 2013*
3. *Witte F, Eisen über die Jahre hinweg, Schweiz Med Forum 2010; 10(17): 316-17*

4. McIntyre LA, Tinmouth A, Ballard D, Intravenous iron therapy for treatment of anemia, *BMJ* 2013; 347:5378
5. Macdougall IC, Evolution of IV iron compounds over last century, *J. Clin. Care* 2009; Dec;35 Suppl 2:8-13
6. Auerbach M, Ballard H, Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy and safety, *Hematology Am. Soc Hematol. Educ. Program* 2010;2010:338-347

TAGUNG
**SWISSMEDIC INFORMATIONSVERANSTALTUNG
GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICE: DIE NEUEN EU-REGELUNGEN UND DIE SCHWEIZ
SCHLAGLICHTER**


Am 9. September 2013 fand im Kursaal Bern eine Informationsveranstaltung zum Thema *"Good Pharmacovigilance Practice: Die neuen EU-Regelungen und die Schweiz"* statt. Die von Swissmedic organisierte ganztägige Veranstaltung richtete sich an Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus dem Bereich Arzneimittelsicherheit aus Industrie und Behörden. Mehr als 170 Interessierte nahmen teil. Nationale und internationale Referenten berichteten in vier Themenblöcken über die laufende Neuordnung der EU-Regelungen in der Pharmacovigilance und die Umsetzung in der Schweiz.

Mit einem Überblick über die neuen Herausforderungen und der Betonung des Ziels, eine gute

Basis für die Zusammenarbeit zwischen Industrie und Swissmedic auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit zu schaffen, eröffnete Frau Dr. Karoline Mathys Badertscher, Leiterin Bereich Marktüberwachung, Swissmedic, die Tagung.

- **Prof. Ragnar Löfstedt**, Director, King's Centre for Risk Management, King's College London: **"Risk Communication and Transparency in the Pharma Sector: What Does the Evidence Show?"**

Der Referent belegte den in der EU bestehenden ausgeprägten und zunehmenden politischen Druck, dass Regulierungsbehörden

mit Sicherheitsdaten proaktiv an die Öffentlichkeit gelangen. Dieser Trend wurde vom Referenten als *"fishbowl transparency"* bezeichnet, dass also wie im Goldfischglas alle Informationen sichtbar sind. Bis heute gibt es jedoch aus Sicht der Risikokommunikation keine wissenschaftliche Evaluation dieser Transparenzinitiativen. Der Referent warf die Frage auf, mit welchen Konsequenzen dieser "Tsunami" verknüpft sei. Eine jüngst veröffentlichte Studie aus der USA an 433 Ärzten und 1000 Erwachsenen legt nahe, dass rund 25 % der Patienten ihr Medikament, zu dem eine Sicherheitswarnung vorliegt, absetzen würden. Löffstedt legte die Ergebnisse einer Studie seiner Arbeitsgruppe vor (bisher unveröffentlichte Daten), in der sie in der EU eine repräsentative Stichprobe an 5'648 Personen analog der genannten US-Studie befragten.

Wenn Hinweise auf ein Sicherheitsproblem vorliegen würden, würden 52 % der Menschen ihr Medikament absetzen und 36 % versuchen, weitere Informationen zu erhalten, vom Referenten als *"Stoppers"* resp. *"Seekers"* bezeichnet. Interessant die deutlichen nationalen Unterschiede mit z. B. deutlich mehr *"Seekers"* in den Niederlanden (67 % seekers, 18 % stoppers) und mehr *"Stoppers"* in Spanien (61 % stoppers, 33 % seekers). In Europa würden nur 3 % ihre Medikation unverändert weiter nehmen. 55 % wollen Informationen, dies bevor eine wissenschaftliche Evaluation erfolgt ist.

Der Referent folgerte, dass die *"fishbowl transparency"* wohl weiter besteht, der negative Einfluss auf die Compliance in Europa grösser sei als in der USA. Hausärzte werden mehr als Regulierungsbehörden und Industrie mit Anfragen überschwemmt, eine Stigmatisierung von Arzneimitteln kann ausgelöst werden. Die EMA sei auf die kulturellen Unterschiede nicht vorbereitet.

- **Rudolf Stoller**, Leiter Abteilung Arzneimittelsicherheit, Swissmedic: **"Introduction to the Next Topics of the Day"**

Nach dem Eröffnungsreferat stellte Rudolf Stoller den grundlegenden Anlass, die neuen

Module der EU Good Pharmacovigilance Practice und die Umsetzung in der Schweiz vor, und wie die folgenden Referate des Tages auf diese Thematik eingehen werden.

- **Dr. Martina Schäublin**, Leiterin Einheit Vigilance, Swissmedic: **"Reporting Individual Case Report, Compliance with Swiss Guidelines"**

Einleitend stellte die Referentin Sinn und Zweck der Spontanmeldungen vor und ging darauf ein, welche Erwartungen daran geknüpft sind, warum, wann und wer melden muss, um dann das System der Spontanmeldungen und der regionalen Pharmacovigilance-Zentren und den gesetzlichen Hintergrund vorzustellen.

Martina Schäublin informierte zum gegenwärtigen Stand bezüglich des elektronischen Datenaustausches von Einzelfallmeldungen via E2B Gateway. Swissmedic befindet sich derzeit mit fünf pharmazeutischen Unternehmen in der Pilotphase und tauscht produktiv Daten aus. Im August 2013 fand ein Treffen mit weiteren interessierten Firmen zur späteren Teilnahme am elektronischen Datenaustausch statt. Bevor weitere Firmen Zugang zum E2B Gateway erhalten werden, wird Swissmedic das Datenbanksystem auf MedDRA umstellen und die in der Datenbank vorhandenen Fälle umcodieren, sowie weitere Verbesserungen am System vornehmen. Ab 2014 wird Swissmedic *Individual Case Safety Reports (ICSR)* in MedDRA codieren und an Firmen übermitteln. Swissmedic nimmt ICSR in den Landessprachen sowie in englischer Sprache entgegen, die RPVZ verwenden jedoch die Landessprachen zur Falldokumentation. Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus klinischen Prüfungen mit in der Schweiz nicht zugelassenen Arzneimitteln (SUSAR's), können nicht via Gateway entgegengenommen werden. Es besteht eine gesetzliche Meldepflicht an die Abteilung Klinische Versuche in konventioneller Form.

Einen breiteren Raum nahmen praktische Anleitungen und Hinweise ein, wie Meldungen von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu berichten sind. Weitere

Begriffsdefinitionen zu Schwere der UAW und Interaktionen folgten und wurden von der Referentin mit Beispielen unterlegt. Einen weiteren Fokus legte die Referentin auf Meldungen über Arzneimittel und Schwangerschaft.

- **Dr. Oliver Hellstern, Leiter Einheit Risk Management, Swissmedic: "Signals"**

Der Referent leitete sein Referat mit einer sorgfältigen Definition des Begriffs "Signal" ein. Er legte insbesondere Wert darauf, dass ein Signal aus unterschiedlichen Quellen kommen kann, bislang unbekannt war, die Information bisher nicht als Signal definiert war, oder ein neuer Aspekt hinsichtlich Häufigkeit und Schwere einer bereits bekannten unerwünschten Arzneimittelwirkung hinzukommt. Ein Signal liegt dann vor, wenn es Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit hat, die weitergehende Massnahmen notwendig machen.

Ein weiterer Schwerpunkt des Vortrags waren die unterschiedlichen Wege der Signaldetektion. Ausführlich legte der Referent die unterschiedlichen qualitativen und quantitativen Wege und Methoden der Signaldetektion dar und betonte dabei die Aufgaben sowohl der Headquarters als auch der Affiliates.

Der Referent ging auf die Signalmeldepflicht ein und zeigte auf, welche Informationen Swissmedic dabei erwartete. Er zeigte die Erwartungen von Swissmedic anhand unterschiedlichster Beispiele auf.

- **Prof. Dr. Axel Thiele, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Deutschland: "Die neue EU-Regelungen – Good Pharmacovigilance Practice"**

Der Referent stellte die Ziele der neuen EU Pharmacovigilance Regulierung vor: Fälschungen und illegalen Handel zu unterbinden, Patienten besser zu schützen, und Bürgern besseren Zugang zu Informationen zu gewähren. Er betonte, dass die neuen gesetzlichen Regelungen verbindlich in allen Mitgliedsstaaten umgesetzt werden müssen. Daneben wurde ein Good Pharmacovigilance

Practice (GVP)-Guide herausgegeben, der rechtlich unterhalb einer Verordnung und einer Richtlinie angesiedelt ist. Bisher sind nicht alle Module abgeschlossen, damit ist bis Ende 2013 zu rechnen. Es bestehen komplexe Übergangsbestimmungen.

Zentrale Neuerungen zeigten sich hinsichtlich der folgenden Themenbereiche:

Ein Pharmacovigilance System muss jede Firma vorweisen. Ein *Pharmacovigilance System Master File (PSMF)* hat jede Firma zur Erläuterung zu erstellen, aber lediglich auf Verlangen vorzuweisen; obligatorisch einzureichen ist nur eine sehr kurze Zusammenfassung des Pharmakovigilanzsystems im Rahmen von Zulassungsanträgen.

ADRs sind neu definiert und umfassen künftig auch off label use, Überdosierung, Medikationsfehler, etc., eine Einschränkung auf "bei bestimmungsgemäsem Gebrauch" wie bisher ist nicht mehr vorgesehen. Gemeldet werden müssen alle schwerwiegenden und künftig auch nicht-schwerwiegenden ADRs, letztere nur aus dem Bereich der EU.

Bis zur vollen Funktionalität von EudraVigilance – frühestens 2014/2015 – wird in Deutschland die Meldung der nicht-schwerwiegenden ADRs mit Ausnahme weniger Produktgruppen nicht erforderlich sein. Das BfArM erhält jährlich allein zu in Deutschland aufgetretenen ADRs ca. 35'000 Reports inkl. Follow-ups, was ca. 25'000 Fälle pro Jahr ergibt.

Für jede Neuzulassung einschliesslich Generika wird ein Risk Management Plan als Teil des produktspezifischen Risk Management Systems gefordert.

Für PSURs wird es künftig keine festen Fristen mehr geben, sondern in der publizierten *EU Reference Dates List (EURD)* individuell festgelegte Fristen für einzelne Wirkstoffe.

Eine zentrale Rolle wird künftig das neu geschaffene *PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)* einnehmen. In Europa werden die Pharmakovigilanz-Referrals künftig über dieses PRAC laufen. Die PRAC Empfehlung geht bei zentral zugelassenen Arzneimitteln an das CHMP, wenn keine

zentralen Zulassungen betroffen sind, an die CMDh (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures-human*), und letztlich an die EU-Kommission zur endgültigen bindenden Entscheidung.

Die Kommunikation wird künftig sehr weit gehen. Letztendlich wird alles, was der Pharmacovigilance bekannt ist, sowohl auf der Webseite der EMA als auch auf derjenigen der nationalen Behörden publiziert werden müssen.

- **Dr. Thomas Munz, Clinical Reviewer, Einheit Risk Management, Swissmedic: "The new PBRER – Recommendations from Swissmedic"**

Der *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)*, wie ihn die ICH Guideline E2C (R2) beschreibt, schuf innerhalb der Schweizer Pharmafirmen ein Bedürfnis nach Beantwortung von Fragen und Ausräumung von Unsicherheit. Nach einer Sondierung durch 'scienceindustries' in der Schweiz, nämlich die Arbeitsgruppen 'Pharmakovigilanz' und 'Regulatory Affairs' und auch einer Umfrage durch die 'Implementation Working Group' auf internationaler Ebene hatten sich vor der Tagung folgende Kernfragen herausgeschält:

- In welchen Punkten unterscheidet sich Swissmedic von der EMA (EU)?
- Können PBRER-Perioden, die Swissmedic festgelegt hat, an die EU-Perioden angepasst werden?
- Wie ausführlich soll die Darstellung des Benefits sein?

Das Referat stellte klar, dass Swissmedic im Grundsatz die ICH Guideline E2C (R2) übernimmt, da sie international verbindlich sind. Insofern handle es sich nicht um eine ungeprüfte Anpassung und nicht um ein Schwimmen im Fahrwasser der EU. Die unveränderte gesetzliche Grundlage in der Schweiz wurde dazu dargestellt.

Auf Antrag einer Firma zur Anpassung der Berichtsperiode an diejenige der EU wird Swissmedic dem nach Prüfung in der Regel zustimmen, ohne dass damit eine Präjudizierung für andere Präparate oder Firmen abgeleitet werden kann.

Der Referent machte deutlich, dass die Guideline am besten erfüllt ist, wenn die Information zum Benefit breit angelegt wird. Allerdings mit der Einschränkung auf "neu ausgewertet", sowie kurz und prägnant beschrieben. Hierzu gab der Referent Beispiele.

Das bisherige PSUR-Formular wurde auch zum PBRER-Formular modifiziert und wird in Kürze auf der Swissmedic Homepage veröffentlicht werden. Zwei eminent wichtige Punkte bleiben bestehen:

- Angaben der Exposition Schweiz und Exposition international im Berichtszeitraum
- Relevante Unterschiede zwischen EU-SmPC und Schweizer Fachinformation.

Die Fragerunde mit dem Auditorium liess keine Fragen offen.

- **Dr. Hans-Georg Lippmann, Senior Clinical Reviewer, Einheit Risk Management, Swissmedic: "Pharmacovigilance Planning ICH E2E / Risk Management Plans (RMP)"**

Ähnlich wie im Beitrag von Dr. Munz über die periodischen Sicherheitsberichte bestand auch zu diesem Thema wegen Neuerungen in der EU ein Informationsbedürfnis, das durch einen Fragenkatalog der genannten Industrieverbände konkretisiert worden war. Es ging hier ausschliesslich um den Einfluss der neuen EU Regelungen auf das praktische Vorgehen in der Schweiz, da im Gegensatz zum Bereich PSUR/PBRER die zu Grunde liegende ICH Guideline unverändert bleibt.

Nach einer Einleitung über oft auch bei Fachleuten missverständlicher Terminologie und Abkürzungen stellte der Referent die gesetzlichen Grundlagen für dieses Gebiet in der Schweiz dar.

Im Mittelpunkt des Vortrags stand eine Auswahl der wichtigsten Neuerungen in der EU, GVP Modul V zum RMP, jeweils mit Gegenüberstellung zur Praxis in der Schweiz.

Die meisten EU-Neuerungen haben keinen oder nur geringen Einfluss auf die gängige Einreichungspraxis. Dies gilt insbesondere für die Gesuchstypen, die immer einen RMP in der eingereichten Dokumentation enthalten müssen. Diese Pflicht ist eng angelehnt an

ICH und nicht an die darüber hinaus gehende GVP. Struktur und Format des RMP werden weiterhin analog zu EU akzeptiert bzw. gewünscht.

Die wichtigsten Botschaften betrafen risikomindernde Massnahmen und Transparenz:

- Swissmedic erachtet die Implementation von risikomindernden Massnahmen analog der EU (Kapitel Risk Minimisation im EU RMP) ohne grosse zeitliche Verzögerung oder inhaltliche Abschwächung als ein grundsätzliches und wichtiges Ziel im Bereich Risk Management.
- Die neue gesetzliche Pflicht in der EU zur Publikation einer RMP-Zusammenfassung wird zum Anlass genommen, diese Publikation auch in der Schweiz zu fordern. Inhalt und Form können und sollen soweit möglich dem EU Public Summary RMP entsprechen. Dieses Dokument soll nicht nur die bekannten und möglichen Risiken

bzw. die Wissenslücken, sondern auch den Nutzen kurz und präzise darstellen. Hier braucht es allerdings auch in der EU noch praktische Erfahrung mit der Umsetzung.

- Eine neue und übersichtlichere Anleitung für die Industrie soll in Kürze auf der Swissmedic Website die bisherige ersetzen.

Am anschliessenden Round Table wurden praktisch ausschliesslich Fragen zum Verständnis gestellt und beantwortet.



STATISTISCHER RÜCKBLICK 2012

HUMANARZNEIMITTEL-VIGILANCE:

Im Rahmen des Pharmacovigilance-Netzwerks werden die Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Auftrag von Swissmedic in sechs regionalen Pharmacovigilance-Zentren (RPVZ) evaluiert und in der nationalen Datenbank erfasst. Die meldenden Fachleute erhalten eine entsprechende Rückmeldung. Weitere Berichte zu Nebenwirkungen aus der Schweiz gelangen über die pharmazeutischen Firmen an Swissmedic.

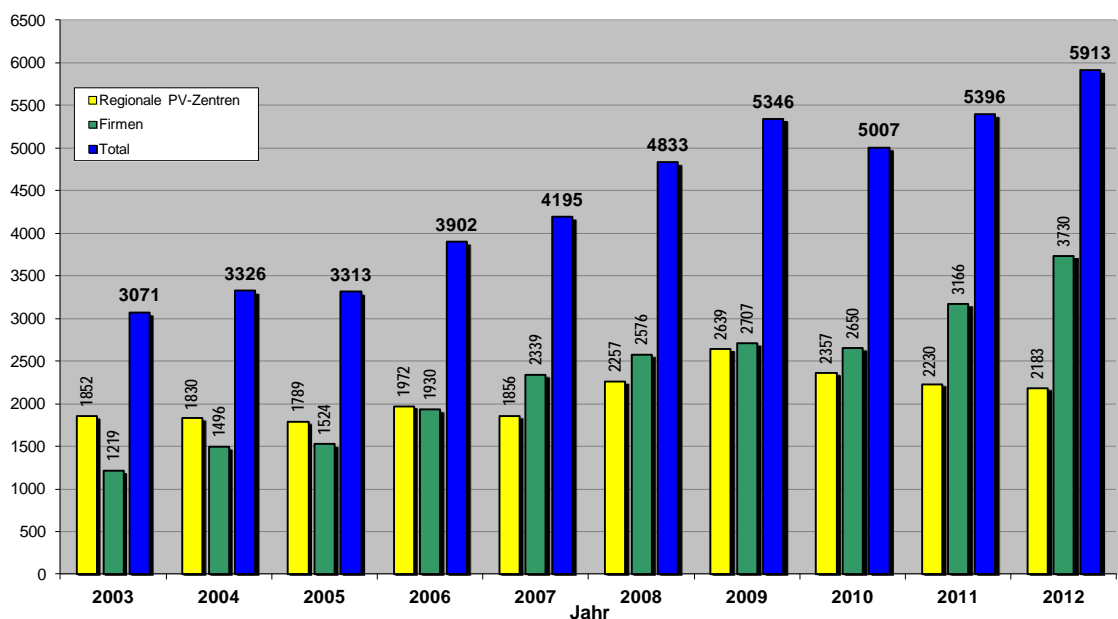
Aktivitäten

- 2012 hat Swissmedic 5'913 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln, übermittelt aus den sechs RPVZ und aus der Industrie, entgegengenommen und ausgewertet. Die Zunahme um 10 % gegenüber

dem Vorjahr beruht auf einem weiteren Anstieg der Firmenmeldungen.

- Angesichts der auch im internationalen Vergleich hohen Meldefrequenz und ihrer stetigen Steigerung seit Bestehen des Systems lag ein Schwerpunkt auf der weiteren Verbesserung der Qualität der Meldungen. Das Thema "Was ist eine gute Meldung?" war Gegenstand eines Workshops an der Fachtagung für die Firmen, an einem Meeting mit den RPVZ und bei einer Publikation für die Fachleute in den Vigilance-News.
- Das Projekt zum elektronischen Austausch von UAW-Meldungen zwischen Firmen und Swissmedic (Gateway) wurde abgeschlossen. Derzeit nutzen fünf Firmen diese Meldemöglichkeit. Nach Kodierungsumstellung von WHO-ART auf MedDRA im 1.Quartal 2014 werden weitere interessierte Firmen aufgeschaltet werden.

Meldefrequenz Pharmacovigilance-Zentrum Swissmedic



**VACCINO-VIGILANCE:
ZUSAMMENFASSUNG DER IN DER
SCHWEIZ GEMELDETEN
UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSE
NACH IMPFUNGEN**

2012 erhielt Swissmedic 183 Meldungen unerwünschter Ereignisse nach Impfungen (*Adverse Events Following Immunization, AEFI*), was einer Zunahme um 28 % (+43 AEFI) gegenüber dem Vorjahr 2011 entspricht. Trotz dieser grösseren Zahl von Meldungen, ist die Rate spontaner Meldungen von AEFI noch immer sehr niedrig, wenn die grosse Zahl (einige Millionen) der jedes Jahr verabreichten Impfungen berücksichtigt wird.

Von den 183 Meldungen betrafen 49 (26.8 %) nicht-schwerwiegende Ereignisse, 93 Meldungen (50.8 %) wurden als medizinisch wichtig eingestuft, und 41 Meldungen (22.4 %) betrafen Ereignisse die zu schwerwiegenden Folgen wie z. B. Hospitalisierung führten. Die relative Häufigkeit (Prozentsatz) der als schwerwiegend bzw. als medizinisch wichtig eingestuften Meldungen war vergleichbar mit derjenigen der im Jahre 2011 gemeldeten Berichte.

Es wurde nur eine AEFI-Meldung mit tödlichem Ausgang erhalten, nämlich ein Fall der 2012 in einem Fachartikel veröffentlicht wurde¹. Der Fall hatte sich 2009 ereignet und betraf einen 40-jährigen Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie, bei dem nach einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine Reihe verschiedener viraler Infektionen auftraten. Er hatte den Impfstoff gegen die saisonale/pandemische Grippe erhalten. Für die gemeldete unerwünschte Wirkung und den tödlichen Ausgang könnten jedoch, mit hoher Wahrscheinlichkeit, die schwere vorbestehende (Background) Immunsuppression des Patienten und die Infektion mit therapieresistenten Virenstämmen während des Spitalaufenthalts verantwortlich sein.

Swissmedic möchte die gute Qualität spontaner Meldungen von AEFI weiterhin aktiv fördern.

Seit 2010 werden innerhalb der Swissmedic wichtige Themen im Zusammenhang mit AEFI vom Human Medicines Expert Committee geprüft.

Link zum kompletten Bericht auf der Swissmedic Homepage:

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/01962/02431/index.html?lang=de>

Literatur

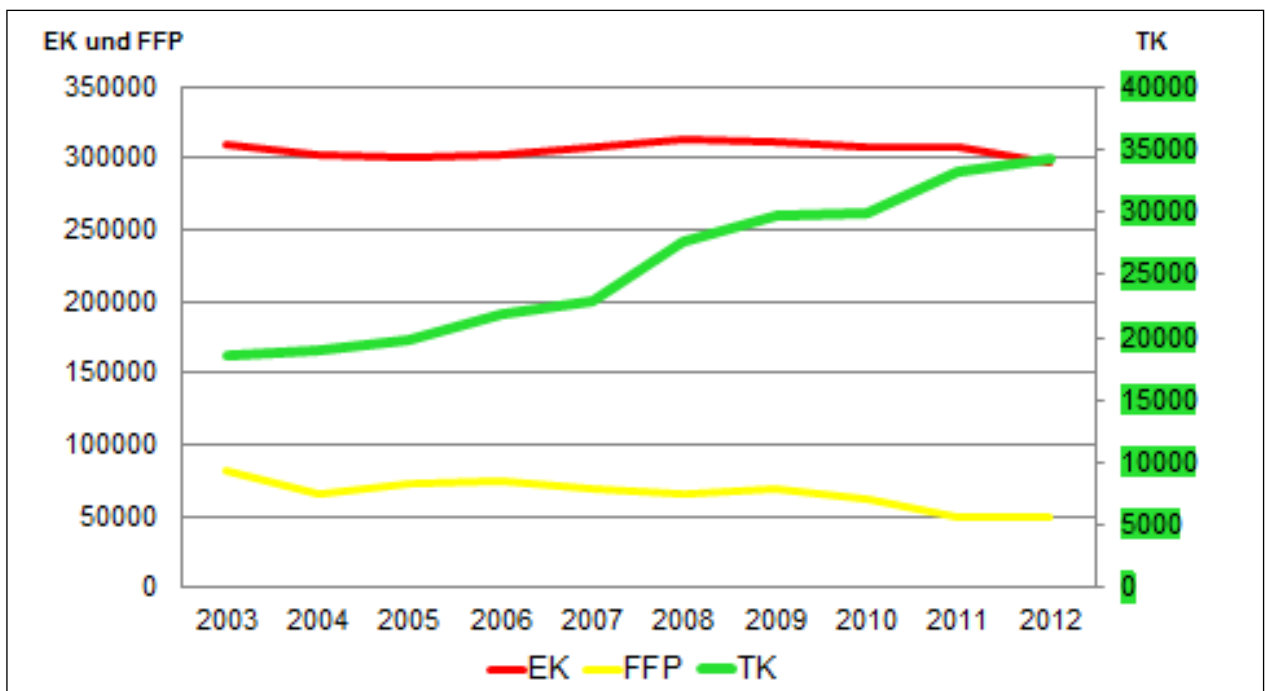
1. Mohty B, Thomas Y, Vukicevic M, Nagy M, Levrat E, Bernimoulin M, Kaiser L, Roosnek E, Passweg J, Chandon Y, *Clinical features and outcome of 2009-influenza A (H1N1) after allogeneic hematopoietic SCT, Bone Marrow Transplant. 2012 Feb;47(2):236-42*

HAEMOVIGILANCE: TRANSFUSIONSSICHERHEIT IN DER SCHWEIZ

Die Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate (TK) hat im Durchschnitt um 10 % pro Jahr zugenommen.

In der Schweiz ist der jährliche Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) und an Plasma zur Transfusion (FFP) in den letzten 5 Jahren leicht zurückgegangen. 2012 wurden ca. 300'000 EK und 50'000 Einheiten Plasma transfundiert.

Grafik 1: Verbrauch von Blutprodukten in der Schweiz



Alle im Rahmen des obligatorischen Spontanmeldesystems erfassten Haemovigilance-Meldungen über vermutete unerwünschte Ereignisse werden von Swissmedic systematisch ausgewertet. Die daraus entstehenden Daten zeigen den aktuellen Stand der Transfusions-sicherheit sowie die Art und die Grössenordnung der Risiken auf.

Die Melderate (Anzahl Haemovigilance-Meldungen pro 1000 ausgelieferte Blutkomponenten) ist kontinuierlich angestiegen. Sie liegt

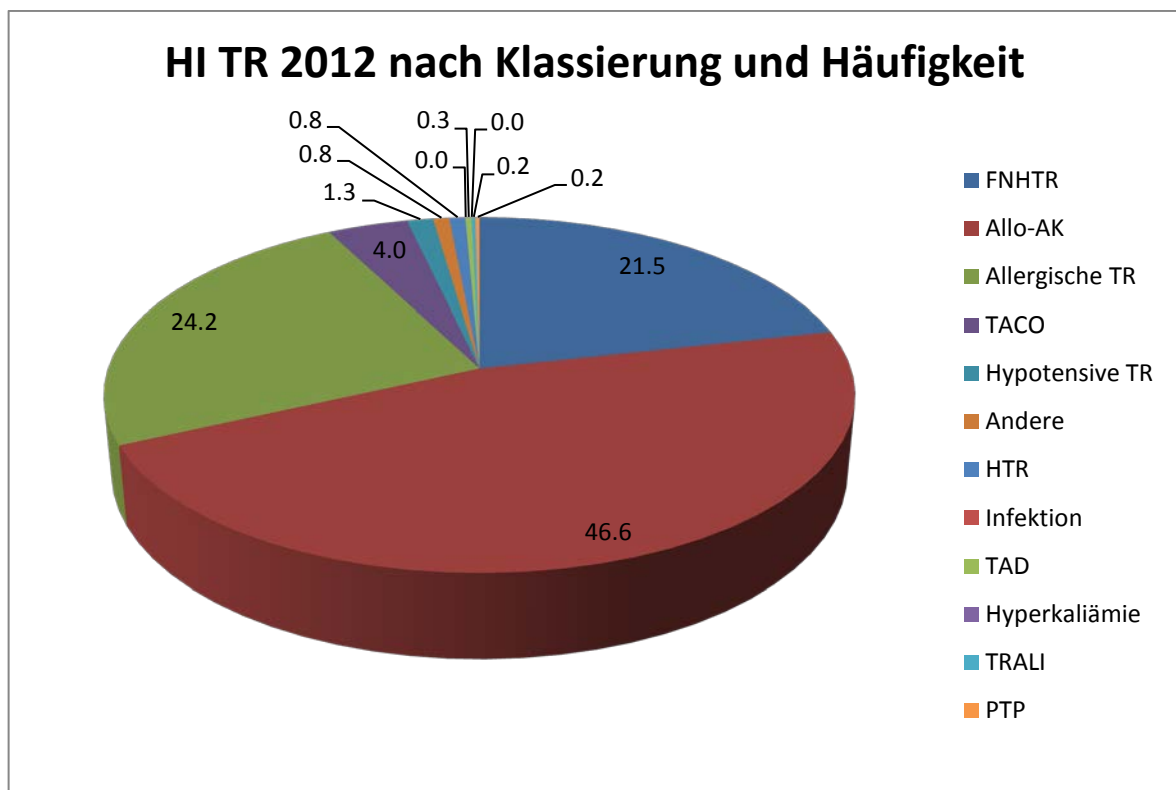
mit aktuell 4.4 im internationalen Vergleich im oberen Bereich (2011 CH 3.9, Frankreich 2.8, NL 3.9) und belegt eine gute Meldebereitschaft und das zuverlässige Erkennen von relevanten Ereignissen im klinischen Alltag.

Die Anzahl gemeldeter Near Miss Ereignisse und Fehltransfusionen hat im Vergleich zum Vorjahr zugenommen, während ungefähr gleich viele Meldungen über vermutete Transfusionsreaktionen eingegangen sind.

Nur Transfusionsreaktionen mit einer hohen Imputability, also Fälle, in denen die Transfusion sicher oder wahrscheinlich die Ursache des beobachteten klinischen Geschehens war, werden zur Quantifizierung der Transfusionsrisiken berücksichtigt. Dies traf 2012 bei ca. 60 % der Meldungen zu. Bei diesen Transfusionsreaktionen wurden wie bisher am häufigsten febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktionen

(FNHTR), Allo-Immunsierungen und allergische TR beobachtet. Sie machen zusammen ca. 90 % der gemeldeten Transfusionsreaktionen aus. An vierter und fünfter Stelle bezüglich Häufigkeit stehen Meldungen über die transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (transfusion associated circulatory overload, TACO) und die hypotensive Transfusionsreaktion (s. **Grafik 2**).

Grafik 2



Die Untersuchung des Schweregrades zeigt, dass 2012 47 % der Transfusionsreaktionen nicht schwerwiegend (Grad 1) waren, weitere 50 % verliefen schwerwiegend oder hinterliessen eine bleibende Schädigung (Grad 2). Dabei handelt es sich meistens um Allo-Immunsierungen, welche die Auswahl für kompatible Blutkomponenten für zukünftige Transfusionen einschränken. Lebensbedrohliche (Grad 3) oder tödlich verlaufende (Grad 4) Transfusionsreaktionen lagen in ca. 3 % der Fälle vor. Hier zeigt die Entwicklung der letzten Jahre eine Abnahme der Anzahl Fälle. Dabei werden am

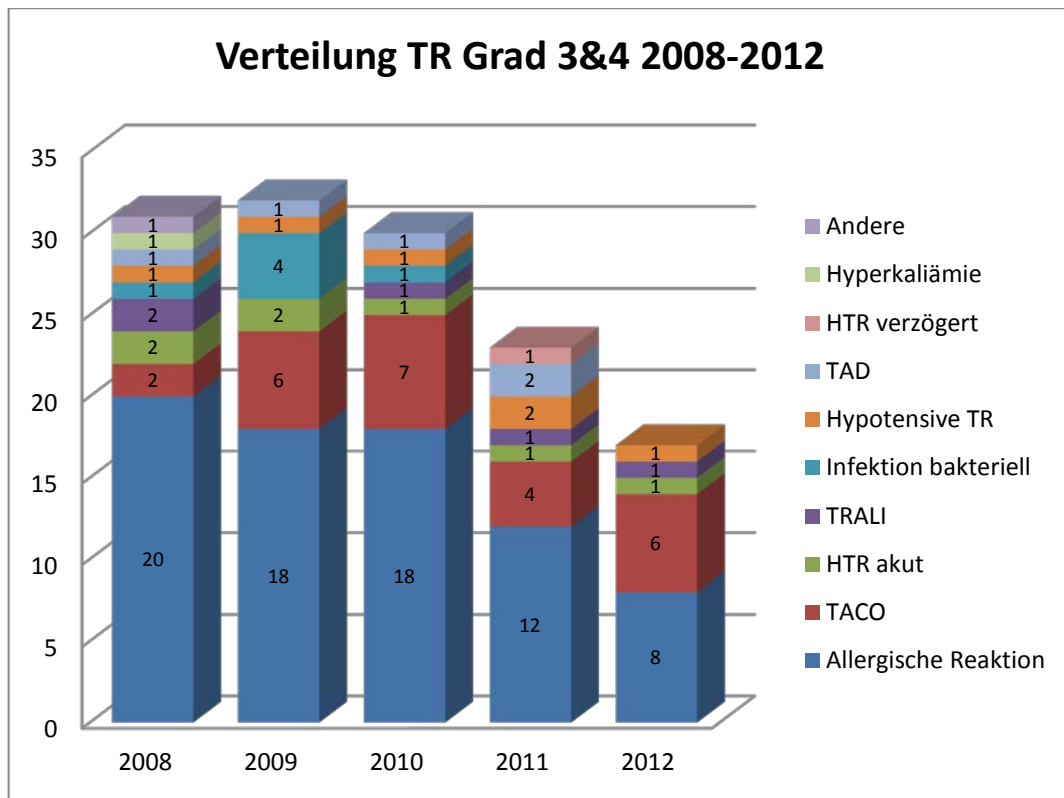
häufigsten allergische Transfusionsreaktionen und transfusionsbedingte Volumenüberlastungen beobachtet.

Seit der Einführung des Intercept-Verfahrens zur Pathogeninaktivierung für alle TK 2011 wurden – wie zu erwarten – keine TR aufgrund bakteriell kontaminierter TK mehr beobachtet. Auch die Anzahl schwerer allergischer TR hat abgenommen, vermutlich aufgrund der verfahrensbedingten Verwendung einer Additivlösung, um die Thrombozyten zu suspendieren, anstelle des bisher weitgehend eingesetzten Plasmas. Dadurch war die Exposition gegenüber Plasmapro-

teinen, welche oft als Auslöser allergischer Reaktionen angenommen werden, geringer. Mit wechselnden absoluten Zahlen, aber immer als zweithäufigste Kategorie unter den TR mit Schweregrad 3 oder 4 wurden transfusionsbe-

dingte Volumenüberlastungen (transfusion associated circulatory overload = TACO) registriert (s. **Grafik 3**).

Grafik 3



Nicht alle Transfusionsreaktionen sind mit den heute zur Verfügung stehenden medizinischen und technischen Möglichkeiten vermeidbar (z.B. FNHTR, allergische TR).

Die Quantifizierung der Transfusionsrisiken unter Berücksichtigung der heute verfügbaren medizinischen und technischen Möglichkeiten ist besonders wichtig, weil sie anzeigt, mit welchen Massnahmen die grösste Erhöhung der Transfusionssicherheit erreicht werden kann.

Die Risiken für produktespezifische Ereignisse sind heute verhältnismässig klein aufgrund verschiedener Massnahmen bei der Gewinnung und Herstellung der Blutkomponenten. Dazu zählen empfindlichere Tests für virale Infektionen bei jeder Spende und die Einführung der

Pathogeninaktivierung aller TK zur Reduktion der Transfusion-übertragenen bakteriellen und viralen Infektionen sowie die Herstellung von Plasma zur Transfusion nur aus Spenden, die ein stark reduziertes Risiko aufweisen, HLA-spezifisch Antikörper zu enthalten (zur Vermeidung von durch diese im Produkt enthaltenen Antikörper ausgelösten Fällen von transfusionsassoziiierter akuter Lungen-Insuffizienz (TRALI)). Diese sind um Grössenordnungen kleiner als die anwendungsbedingten Risiken TACO und die Transfusion nicht optimal für den Patienten geeigneter Blutkomponenten (IBCT= incorrect blood component transfused) bzw. Fehltransfusionen. (s. **Tabelle 1**).

Tabelle 1: Risiko für grundsätzlich vermeidbare TR

TACO	1:16'000 Transfusionen¹⁾
IBCT Fehltransfusionen i.e.S.	1:7'000 Transfusionen¹⁾ 1:27'000 Transfusionen¹⁾
Haemolytische TR	1:95'000 Transfusionen¹⁾
TRALI	1:140'000 (2002-2007)²⁾ 1:330'000 (2008-2012)³⁾
Bakterielle Infektion	1:800'000⁴⁾
HBV	1:600'000 Spenden⁵⁾
HIV	1:4'000'000 Spenden⁵⁾
HCV	1:10'000'000 Spenden⁵⁾
TaGvHD	~ 1:4'000'000 (1 Fall 2002 – 2012)

1. CH-Haemovigilance Daten 2012
2. CH-Haemovigilance Daten 2002 – 2007
3. CH-Haemovigilance Daten 2008 – 2012
4. CH-Haemovigilance Daten 2011 – 2012
5. Blutspendedienst Bern, Fortbildungsveranstaltung 29.11.2011

Weitere Publikationen und Präsentationen zur Haemovigilance in der Schweiz sind verfügbar unter: www.swissmedic.ch/haemo.asp.

TIERARZNEIMITTEL-VIGILANCE: RÜCKBLICK

Hinweis: Dieser Beitrag ist eine abgekürzte Version des jährlichen Berichtes, welcher auf der Swissmedic Webseite publiziert ist (Marktüberwachung > Tierarzneimittel > Meldung unerwünschter Wirkungen (TAM-Vigilance) > Publikationen).

Die Zahl der im Jahr 2012 gemeldeten unerwünschten Wirkungen nahm im Vergleich zu 2011 (167 Meldungen) mit 197 um 18 % zu. Analog zu früheren Jahren wurde ungefähr die Hälfte aller Meldungen von Vertreibern oder Herstellern (52.8 %, 104 Meldungen) eingereicht. Praktizierende Tierärzte melden in vielen Fällen die beobachteten Reaktionen dem zuständigen Vertreter, der aufgrund seiner gesetzlichen Pflichten die Meldung an Swissmedic weiterleitet. Dennoch wurden 35 Meldungen direkt eingereicht (17.8 %). Zusätzlich stammen 45 Meldungen (22.8 %) aus Beratungen des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums (STIZ) in Zürich. Die restlichen Meldungen stammen entweder von Tierbesitzern (7 Meldungen, 3.5 %) oder anderen Amtsstellen (6 Meldungen, 3 %).

Übersicht nach Tierarten und Medikamentenklassen

Tabelle 1 präsentiert die eingereichten Meldungen sortiert nach Tierart. Am häufigsten wurde über Reaktionen nach Anwendung von Tierarzneimitteln bei Hunden (94 oder 47.7 %) und Katzen (53 oder 26.9 %) berichtet. Bei den Nutztieren bilden Rinder, Kühe und Kälber mit 29 Meldungen die wichtigste Gruppe. Für alle anderen Tierarten lagen mit Ausnahme der Pferde (8) und der Schafe (6 Meldungen) weniger als 5 Meldungen für das ganze Jahr vor.

Die Verteilung nach Medikamentenklassen, sortiert nach ATCvet Code, wird auf **Tabelle 2** präsentiert. Hier zeigt sich ebenfalls eine über die Jahre konstante Verteilung, bei welcher Antiparasitika (74, 37.6 %), gefolgt von Antiinfektiva

(31, 15.7 %) und nicht-steroidalen Entzündungshemmern (ATC vet Code QM, 23, 11.7 %) die grösste Anzahl bilden. Diese drei Klassen gehören ebenfalls zu den am häufigsten eingesetzten Tierarzneimitteln sowohl bei Klein- als auch bei Nutztieren. Im Jahr 2012 folgten danach die umgewidmeten Präparate (Anwendung für eine andere Indikation oder bei einer anderen Zieltierart, 18 Meldungen, 9.1 %). Bei den Letztgenannten wurden einige Meldungen zur Anwendung von Präparaten für Hunde bei Katzen eingereicht.

Kausalitätsbeurteilung

Bei 23.9 % der Meldungen konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Applikation und Reaktion nachgewiesen werden ("wahrscheinlich") und bei 21.8 % existierte mindestens eine Alternativursache ("möglich"). Bei den meisten Meldungen (91) lagen zu wenige Informationen vor (46.2 %) und für die restlichen 8.1 % (16 Meldungen) konnte der Zusammenhang eindeutig widerlegt werden.

Paradoxe Reaktionen unter Acepromazin

Dieser Fall wurde uns von einem kantonalen Veterinäramt gemeldet. Einem 36 kg schweren, 9 Monate alten Rottweiler-Rüden wurden zwecks Kastration um 8 Uhr morgens zunächst Butorphanol und 0.08 mg/kg Acepromazin intramuskulär als Prämedikation verabreicht. Die anschliessende Operation erfolgte unter Vollnarkose mit Isofluran nach Einleitung mit Ketamin und Diazepam. Um 09:15 wachte der Hund langsam auf und verliess um 13:30 die Praxis in gehfähigem, aber noch sediertem Zustand. Um 18:00 erkundigte sich die Besitzerin telefonisch, ob es normal sei, dass der Hund immer noch „sediert“ wirke und erhielt als Antwort, dass die Effekte des Acepromazins bis am nächsten Morgen dauern könnten und der Hund zu überwachen sei. Eine Stunde später reagierte der Hund auf den Versuch eines Kindes, einen Apfel aus seinem Maul zurückzunehmen, mit Beuteaggression und biss das Kind mehrmals in die Füsse bis zur Freilegung der Achillessehne. Es stellte sich deshalb die Frage der Kausalität mit den verwendeten Präparaten. Acepromazin ist

das stärkste Neuroleptikum aus der Gruppe der Phenothiazine¹, welches neben der Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen auch zur Sedation vor Untersuchungen oder Beruhigung von sich widersetzenden Tieren eingesetzt wird². Zu den unerwünschten Wirkungen des Wirkstoffes zählen die Ausschaltung der pressorischen Kreislaufregulation, sowie parasympholytische Wirkungen, Photosensibilisierung und Hypothermie. Bei erregten Tieren besteht zudem die Gefahr paradoxer Reaktionen¹. Solche Fälle sind in der Fachliteratur beschrieben: In einem Fall attackierte ein Deutscher Schäferhund unter Einfluss von Acepromazin einen anderen Hund, mit dem er aufgewachsen war und seit Jahren friedlich zusammenlebte³. In einem anderen Fall wurde über einen 3-jährigen Terrier berichtet, welcher den behandelnden Tierarzt ca. 15 Minuten nach einer Injektion von 1.1 mg/kg Acepromazin attackierte und dessen Hände schwer verletzte⁴. Derselbe Tierarzt hatte schon Aggressionen bei einem Chihuahua ca. 15 Minuten nach intramuskulärer Injektion erlebt. Keiner der zwei Hunde hatte zuvor ein ähnliches Verhalten gezeigt. Meyer erwähnt noch zwei zusätzliche Fälle, welche 1993 der FDA gemeldet wurden: ein Shar-Pei mit Aggression 30 Minuten nach intramuskulärer Injektion von 0.1 mg/kg und ein 36 kg schwerer Chow-Chow, welcher eine Babysitterin 8 Stunden nach der letzten oralen Verabreichung von 50 mg Acepromazin biss³. Im vorliegenden Fall wurden mehrere Wirkstoffe verabreicht, die einen Einfluss im Zentralnervensystem ausüben. Die verwendete Dosis für Butrophanol ist im niedrigen Bereich. In der Fachliteratur wird Nervosität, nicht aber Aggression, als unerwünschte Wirkung erwähnt⁵. We-

gen seiner kurzen Serumhalbwertszeit von 2.5 bis 3.2 Stunden beim Hund kommt Diazepam kaum in Frage⁶. Als theoretische Alternative zu Acepromazin käme deshalb nur Ketamin in Frage. Obwohl die Halbwertszeit nach intravenöser Verabreichung auch zu kurz erscheint (94+/-36 Minuten unter Isofluran-Anästhesie, mit starken individuellen Variationen⁷), wurden Fälle von Verhaltensveränderungen erwähnt. Am Forum des *American College of Veterinary Anesthetists*⁸ erwähnte ein Tierarzt der *Missouri State University*, dass die US Army Ketamin zur totalen intravenösen Anästhesie bei Militärhunden nicht mehr einsetzt, weil diese Verhaltensveränderungen zeigen würden. Solche Veränderungen würden sogar mehrere Wochen dauern. Veränderungen sollen auch bei Jagdhunden aufgetreten sein. Solche unerwünschten Wirkungen sind in Referenzwerken nicht erwähnt. Das Sicherheitsprofil von Ketamin weist aber primär kardiovaskuläre Wirkungen, Hypersalivation sowie Erregungserscheinungen bis Konvulsionen auf. Aufgrund der existierenden Berichte in der Fachliteratur, sowie der plausiblen Kinetik (die Wirkungsdauer von Acepromazin nach einer intramuskulären Injektion von 0.15 mg/kg beträgt ca. 24 Std.⁹) wurde die Kausalität zwischen der Anwendung von Acepromazin und der Aggression als möglich beurteilt. Dass die minimalen Sicherheitsmassnahmen, wie die Trennung des sedierten Hundes von den Kindern, nicht eingehalten wurden sowie dass dieser Rüde Zeichen einer nicht kompletten Sozialisierung zeigte, dürfte zweifellos eine zusätzliche Rolle gespielt haben.

¹ Löscher W.: *Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem*. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Hrsg. W. Löscher, F. R. Ungemach und R. Kroker, Enke Verlag, Stuttgart, 2010, 64-133

² *Tierarzneimittelkompendium der Schweiz*, Hrsg. D. Demuth und C. R. Müntener, Institut für Veterinärpharmakologie der Universität Zürich, 2013

³ Meyer, E.K.: *Rare, idiosyncratic reaction to acepromazine in dogs*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 210: 1114-1115, 1997

⁴ Waechter RA. *Unusual reaction to acepromazine maleate in the dog*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 180: 73-74, 1982

⁵ Plumb D.C.: *Butorphanol tartrate*. In: *Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition*. Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008, 156 – 160

⁶ Plumb D.C.: *Diazepam*. In: *Plumb's Veterinary Drug Handbook, Sixth Edition*. Hrsg. D. C. Plumb, Blackwell Publishing, Iowa, USA, 2008, 368 – 372

⁷ Pypendop BH & Illkiw JE: *Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane-anesthetized dogs*. *Am J Vet Res* 66: 2034-2038, 2005

⁸ Zugang unter www.acva.org, zuletzt am 29. August 2012

⁹ Ungemach, F.R.: *Magen-Darm-wirksame Pharmaka*. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Hrsg. W. Löscher, F. R. Ungemach und R. Kroker, Enke Verlag, Stuttgart, 2010, 217-243

Stevens-Johnson Syndrom nach Verabreichung eines selektiven COX-2-Hemmers

Ein 14-jähriger, 13 kg schwerer Mischling (Border Collie x Golden Retriever) erhielt zur Behandlung einer Ellbogendysplasie im Einklang mit der Arzneimittelinformation des Präparates zweimal 30 mg des spezifischen COX-2 Hemmers Mavacoxib im Abstand von zwei Wochen². Eine Woche nach der letzten Applikation wurde die Hündin wegen Gingivitis und vergrößerter Mandibularlymphknoten vorgestellt und erhielt Amoxicillin-Clavulansäure und Prednison zur Behandlung. Fünf Tage danach entwickelte sich nach vorübergehender Besserung die folgende Symptomatik: ulzerative Läsionen an sämtlichen mukokutanen Übergängen (Lefzen, Ohren, Vulva, Anus) und die Ballenhaut aller Pfoten löste sich zwei Tage danach komplett ab. Der Hund wurde mit Antibiotika, Immunglobulinen, Kortikosteroiden und Schmerzmitteln behandelt und zur Zeit der Meldung waren die Läsionen in Abheilung. Die Läsionen wurden biopsiert und anhand der Resultate wurde die Diagnose Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) gestellt. Dieses wurde in den letzten Jahren zweimal gemeldet, einmal bei einer Katze bestätigt¹⁰ und bei zwei weiteren Katzen vermutet¹¹. Im ersten Fall wurde Amoxicillin als Auslöser vermutet, in den anderen zwei Fällen konnte wegen mangelnder Referenzen in der Literatur der Auslöser nicht mit Sicherheit identifiziert werden. Mavacoxib ist mit Celecoxib eng verwandt¹², weist aber dank struktureller Modifikationen eine deutlich niedrigere Clearance und eine mit einem Durchschnitt von 39 Tagen entsprechend sehr lange Eliminationshalbwertszeit auf². Es ist ein spezifischer COX-2 Inhibitor: gemessen an der IC80 Dosis ist der Wirkstoff ca. 38mal spezifischer für

COX-2 als COX-1¹³. Er wird zur Behandlung von Schmerz und Entzündungen im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen bei Hunden angewendet². Die beschriebenen unerwünschten Wirkungen betreffen in erster Linie den Gastrointestinaltrakt (Erbrechen, Durchfall, Ulzera) und seltener die Niere. Bisher ist das SJS als unerwünschte Wirkung des Wirkstoffes nicht beschrieben worden. Hingegen wurde das Syndrom schon mehrmals mit anderen selektiven COX-2 Hemmern zur Anwendung an Menschen in Verbindung gebracht¹⁴ und 2005 wurden Präparate mit Valdecoxib wegen schwerwiegender Hautreaktionen, darunter SJS, vom Markt genommen¹⁵. Aufgrund der plausiblen zeitlichen Korrelation, der histologischen Untersuchung und der publizierten Berichte für verwandte Wirkstoffe wurde die Kausalität als "möglich" eingestuft. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass ein anderer Wirkstoff (wie z. B. Amoxicillin) diese Reaktion auslöste.

Unerwünschte Wirkungen von Veterinär-impfstoffen

Zusätzlich zu den Meldungen über durch Swissmedic zugelassene Tierarzneimittel wurden 96 Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Veterinärimpfstoffen der zuständigen Vaccinovigilance Stelle des IVI (Institut für Virologie und Immunologie, Mittelhäusern) eingereicht.

¹⁰ Müntener CR, Bruckner L, Gassner B, Stürer A, Demuth DC, Althaus FR, Zwahlen R.: Gemeldete unerwünschte Wirkungen von Tierarzneimitteln im Jahr 2006. Schweiz. Arch. Tierheilk., 149: 439–448, 2007

¹¹ Müntener CR, Bruckner L, Stürer A, Althaus FR, Caduff-Janosa P.: Vigilance der Tierarzneimittel: Gemeldete unerwünschte Wirkungen im Jahr 2008. Schweiz. Arch. Tierheilk. 151: 583–590, 2009

¹² Cox SR et al.: The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs. J Vet Pharmacol Ther 33: 461-470, 2010

¹³ Lees P et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mavacoxib in the dog. J Vet Pharmacol Ther 32 Suppl 1: 105-106, 2009

¹⁴ Layton D et al.: Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. Drug saf. 29: 687–696, 2006

¹⁵ s. unter anderen FDA: Information for healthcare professionals: Valdecoxib (marketed as Bextra), 7. April 2005. Zugänglich unter www.fda.gov

Tabelle 1: Im Jahr 2012 eingereichte Meldungen sortiert nach Tierart

Tierart	Anzahl	% Total
Hund	94	47.7 %
Katze	53	26.9 %
Pferd / Esel	8	4.1 %
Rind / Kalb	29	14.7 %
Schwein	2	1 %
Schaf / Ziege	8	4.1 %
Heim-, Zootiere	2	1 %
Mensch	1	0.5 %
Total	197	100 %

Tabelle 2: Meldungen im Jahr 2012, sortiert nach ATCvet Code

Der Code QZ ist fiktiv und erlaubt, Meldungen über unerwünschte Wirkungen bei umgewidmeten Präparaten (d. h. nicht bei der zugelassenen Tierart und/oder Indikation angewendet) spezifisch zu gruppieren.

Medikamentengruppe nach ATCvet	Anzahl Meldungen (% Gesamtanzahl)	
QA: Gastrointestinaltrakt	6	(3 %)
QB: Blut und blutbildende Organe	1	(0.5 %)
QD: Dermatologika	2	(1.2 %)
QG: Urogenitalsystem, Geschlechtshormone	5	(2.5 %)
QH: Hormonpräparate (ausser Sexualhormone und Insulinderivate)	15	(7.6 %)
QJ: Antiinfektiva	31	(15.7 %)
QL: Antineoplastische und immunmodulierende Präparate	1	(0.5 %)
QM: Muskel- und Skelettsystem	23	(11.7 %)
QN: Nervensystem	16	(8.1 %)
QP: Antiparasitika	74	(37.6 %)
QR: Respirationssystem	1	(0.5 %)
QS: Sinnesorgane	1	(0.5 %)
QZ: Umgewidmete Präparate	18	(9.1 %)
ALP: registrierte Produkte, Tierpflegeprodukte,...	3	(1.5 %)
Total	197	(100 %)

INFORMATIONEN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT – PUBLIZIERT AUF DER WEBSEITE VON SWISSMEDIC

[Weiterer Schritt im Kampf gegen Designerdrogen](#)
10.12.2013

[Chargenrückruf: FRAGMIN Inj Lös 5000 E /0.2 ml](#)
06.12.2013

[Chargenrückruf: Sintrom, Tabletten](#)
06.12.2013

[DHPC – Wichtige Information bezüglich möglicher Fehler bei der Zubereitung von Jevtana® \(cabazitaxel\)](#)
06.12.2013

[DHPC – Efient® \(Prasugrel\): Erhöhtes Risiko für Blutungen in NSTEMI Patienten, die eine perkutane Koronarintervention \(PCI\) erhalten, wenn EFIENT vor der diagnostischen Koronarangiographie verabreicht wird](#)
04.12.2013

[DHPC – Arzerra® \(Ofatumumab\): Aktualisierung des Warnhinweises zur Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung - Voruntersuchung auf Hepatitis B bei allen Patienten vor der Behandlung](#)
29.11.2013

[DHPC – Zofran® \(Ondansetron\): neue Dosierungsempfehlungen für die wiederholte Verabreichung und die Anwendung bei älteren Patienten - Serotoninsyndrom und toxisch epidermale Nekrolyse](#)
19.11.2013

[Chargenrückruf / Wichtige Informationen: Jext 150/300 Mikrogramm, Injektionslösung in einem Fertigpen](#)
14.11.2013

[DHPC - Neupogen® \(Filgrastim\) und Neulasta® \(Pegfilgrastim\) sind mit dem Risiko von Kapillarlecksyndrom \(Capillary leak syndrome, CLS\) bei Krebspatienten und gesunden Spendern assoziiert](#)
13.11.2013

[DHPC – MabThera® \(Rituximab\): Voruntersuchung auf Hepatitis B bei allen Patienten vor der Behandlung](#)
12.11.2013

[Vor-Projekt zur Revision der Medizinprodukteverordnung \(MepV\) \(externer Link, neues Fenster\)](#)
30.10.2013

[Botulinumtoxin vom Typ A: Zugelassene Arzneimittel und Indikationen, korrekte Anwendung, Risiken und Vorsichtsmassnahmen](#)
30.10.2013

[DHPC – Erivedge® \(Vismodegib\): Verlängerung der empfohlenen Dauer der Kontrazeption von 7 Monaten auf 24 Monate nach Ende der Behandlung mit Erivedge bei gebärfähigen Frauen](#)
28.10.2013

[Chargenrückruf von NovoMix® 30 in 13 Europäischen Ländern \(inhomogene Abfüllung / Gefahr einer Über- oder Unterdosierung\) Schweiz vom Chargenrückruf nicht betroffen](#)
25.10.2013

[Medienmitteilung - Gefälschte Medikamente ohne Wirkstoff](#)
18.10.2013

[DHPC – Numeta Ped G16%E, Infusionslösung zur totalen parenteralen Ernährung - Mögliches Risiko für das Auftreten einer Hypermagnesiämie](#)
15.10.2013

[Abschaffung des Zulassungsstatus „Generikum“ – Informationen zur Praxisänderung](#)
(01.10.2013)

[Antibiotika in der Veterinärmedizin: Zunahme der Resistenzen trotz Rückgang im Verkauf \(externer Link, neues Fenster\)](#)
(26.09.2013)

[Gefährliche Potenzmittel aus dem Internet](#)
(06.09.2013)

[Supplement 11.1 zur Pharmacopoea Helvetica 11 in Kraft](#)
(04.09.2013)

[Thromboembolierisiko unter hormonalen Verhütungsmitteln – Neue Unterlagen der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe \(SGGG\) zur Unterstützung der medizinischen Beratung und Verschreibung](#)
(23.08.2013)

[Das «Heads of Agency Consortium» traf sich vom 20. bis 22. Mai 2013 in Canberra, um das Worksharing bei der Prüfung von Generika weiter auszubauen](#)
(18.07.2013)

[International Conference on Harmonisation \(ICH\) Meeting in La Hulpe, Belgien](#)
(02.07.2013)

[Illegale Arzneimittelimporte: Massnahmen von Swissmedic zeigen Wirkung](#)
(16.05.2013)

[Handhabung von Firmenmeldungen von nicht schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelmeldungen \(UAW\)](#)
(01.03.2013)

[MEDIENMITTEILUNG: Swissmedic zur aktuellen Diskussion über hormonale Verhütungsmittel](#)
(01.02.2013)

Die komplette Liste finden Sie unter folgender Adresse:
<http://www.swissmedic.ch/aktuell/00003/index.html?lang=de>