

PV-News

November 2008

| | | |
|------|---|----|
| I: | Editorial..... | 1 |
| II: | Flash on current safety signals originating on an ongoing basis from the Swiss database at the Unit Vigilance | 2 |
| III: | Safety information published on the Swissmedic website..... | 8 |
| IV: | Descriptive Statistics of Adverse Drug Reactions (ADRs) in Switzerland..... | 9 |
| V: | Panorama | 12 |
| • | Haemovigilance | 12 |

I: Editorial

Swissmedic receives more than 4'000 suspected adverse event reports every year from manufacturers as well as from the Regional Pharmacovigilance Centres (RPVC). There are inherent limitations to a voluntary reporting system for adverse events associated with the use of a drug, including but not limited to, underreporting, duplicate reporting, and reporting biases. Furthermore, for any given report, the reported adverse event(s) may not be causally related to the product(s) reported to have been taken. The event may have been related, for example, to the underlying disease being treated or to other medical conditions. The number of cases reported to Swissmedic cannot be used to calculate the incidence rates, to estimate drug risk for a particular product or to compare risks between products. The main utility of reviewing all the adverse event reports is to identify safety signals or potential drug safety issues.

What is a safety signal? It is an apparent excess of adverse events associated with the use of a product. It may also be a new aspect of a known risk. Often a signal is generated based upon a series of case reports in patients. But a single well-documented case report may be viewed as a signal. Preclinical findings or experience with other products of the same class may be sufficient to generate a signal, even in the absence of case reports in patients. A product's risk profile may be characterized by several safety signals.

It is important to emphasize that well-documented serious adverse event reports are mandatory either to generate or to corroborate safety signals.

The Swissmedic-approved drug product labeling is the primary source of information about a drug's safety and effectiveness and it summarizes the essential scientific information needed for the safe and effective use of the drug.

If you ever have any comments or questions, please send an e-mail to the following address: vigilance@swissmedic.ch

II: Flash on current safety signals originating on an ongoing basis from the Swiss database at the Unit Vigilance

Orales Isotretinoin und Behandlung der Akne

Ein Update

In letzter Zeit wurden in der Schweiz und anderen europäischen Ländern Fragen zur Einnahme von Isotretinoin durch junge Erwachsene im Rahmen einer Aknebehandlung diskutiert. Die Betroffenen zeigten psychiatrische Symptome, oft obwohl ihre Familien und ihnen nahestehende Personen im Vorfeld der Behandlung keinerlei Anzeichen dafür ausmachen konnten. Das Thema löste auch in den Medien ein beträchtliches Echo aus. Swissmedic fasst im beiliegenden Dokument die wichtigsten Punkte bezüglich Indikationen, Anwendung und Vorsichtsmassnahmen zusammen, die bei Isotretinoin im Zusammenhang mit dessen Teratogenität und mit psychiatrischen Störungen zu beachten sind. Zudem sollen Patienten und Fachleute über die aktuellen Pharmacovigilance-Daten informiert werden.

Swissmedic erhält für alle Arzneimittel insgesamt jährlich über 4000 Meldungen vermuteter unerwünschter Wirkungen. Dabei handelt es sich in der Mehrheit der Fälle um Spontanmeldungen. Unlängst hat Swissmedic 61 Meldungen aus der Schweiz erhalten, die nach einem Aufruf in den Medien durch eine Patientenorganisation gesammelt wurden.

Link:

http://www.swissmedic.ch/de/fach/overall.asp?theme=0.00081.00002&theme_id=477&news_id=5360&page=1

Isotrétinoïne par voie orale et traitement de l'acné

Une mise à jour

Une attention notable a été portée ces derniers temps, non seulement en Suisse, mais aussi dans d'autres pays européens, sur la prise d'isotrétinoïne par de jeunes adolescents dans le cadre d'un traitement de l'acné. Ces derniers ont présenté des troubles de type psychiatrique alors que souvent aucun signe prémonitoire n'avait pu être identifié par leurs familles et leurs proches. Ce thème a également fait l'objet d'un écho médiatique.

C'est la raison pour laquelle Swissmedic rappelle dans l'article ci-joint l'indication, l'utilisation et les précautions d'emploi de

l'isotrétinoïne en rapport avec la tératogénicité et les troubles psychiatriques. Il s'agit aussi d'informer patients et professionnels de la santé sur les données actuelles de pharmacovigilance.

Swissmedic reçoit, tous médicaments confondus, plus de 4000 annonces d'effets indésirables suspectés par année. Ces annonces sont rapportées dans la plupart des cas de façon spontanée.

Récemment, 61 annonces suisses d'effets indésirables sont parvenues à Swissmedic de manière sollicitée à la suite d'un appel dans les médias d'une organisation de patients.

Lien:

http://www.swissmedic.ch/fr/fach/overall.asp?theme=0.00081.00002&theme_id=477&news_id=5360&page=1

Das Präparat Caniphedrin unter Beschluss wegen Missbrauch

Caniphedrin ad us. vet.: Änderung der Abgabekategorie

Das Präparat Caniphedrin ad us. vet. ist in der Schweiz zur Behandlung der Harninkontinenz bei Hündinnen und Rüden unter Ausschluss einer entzündlichen Genese zugelassen. Es handelt sich um ein Monopräparat, dessen Tabletten je nach Dosierungsstärke 20 oder 50 mg Ephedrin enthalten¹.

Allgemeines, medizinischer Einsatz

Ephedrin ist ein Alkaloid, welches zusammen mit chemisch verwandten und ähnlich wirksamen Wirkstoffen aus verschiedenen Pflanzengattungen der *Ephedra* (insbesondere *Ephedra sinica*) gewonnen wird. Der Wirkstoff ist deshalb sowohl in Präparaten der klassischen Medizin, als auch in vielen pflanzlichen Extrakten der traditionellen chinesischen Medizin enthalten. Das Molekül besitzt zwei Chiralzentren: Während Ephedrin definitionsgemäss ein Gemisch der (1R,2S)- und (1S,2R)-Enantiomere ist, werden die (1R,2R)- und (1S,2S)-Enantiomere Pseudoephedrin genannt. In kommerziellen Präparaten ist meistens (1R,2S)-Ephedrin ent-

¹ Tierarzneimittelkompendium der Schweiz 2008, zugänglich unter www.tierarzneimittel.ch

halten². Ephedrin entfaltet seine pharmakologischen Wirkungen als Sympathomimetikum, welches Alpha- und Beta-Rezeptoren stimuliert³. Es werden sowohl eine direkte agonistische Wirkung an den Rezeptoren, als auch eine indirekte Wirkung durch Freisetzung von Norendalin aus adrenergen Speichervesikeln und die Hemmung der Neurotransmitter-Wiederaufnahme beschrieben³. Die derzeit in der Schweiz zugelassenen humanmedizinischen Indikationen von Ephedrin sind die Behandlung der Hypotonie während einer Anästhesie (Spinal- und Allgemeinanästhesie), die Behandlung einer refraktären Hypotonie und die adjuvante Therapie akuter Asthmaanfälle oder anaphylaktischer Reaktionen durch subkutane Applikation³. Der Wirkstoff Ephedrin wird schnell und komplett nach oraler, intramuskulärer oder subkutaner Applikation absorbiert⁴. Eine Bronchodilatation wird 15-60 Minuten nach oraler Einnahme beobachtet und dauert 2 bis 4 Stunden. Die kardiovaskulären Wirkungen halten ca. 1 Stunde an⁴. Es wird angenommen, dass Ephedrin die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta passiert, obwohl definitive Nachweise fehlen. Bei Tieren wird die Passage der Blut-Hirn-Schranke als partiell beschrieben⁴. Ein kleiner Teil des Ephedrins unterliegt einer langsamen hepatischen Metabolisierung und der Wirkstoff wird über den Urin eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden bei einem Harn-pH-Wert von 5, und 6 Stunden bei einem Harn-pH-Wert von 6.3⁵.

Nicht-medizinische Einsätze und Missbrauch

Ephedrin wird als Synthetikum oder in diversen Pflanzenextrakten und Energiegetränken, wegen seiner anorexigenen Wirkung und einer vermuteten Stimulierung des Fettmetabolismus ("fat burner"), häufig zur Abmagerung konsumiert⁵. Diese Wirkungen sind besonders bei

Sportlern gefragt, die eine Sportart praktizieren, bei welcher das Gewicht eine wichtige Rolle spielt wie z.B. Gewichtheben oder Boxen. Studien in den USA zeigten bei ca. 4% der Studenten in athletischen Wettkämpfen und bei 13 bis 25% der regelmässigen Sportler⁵ eine missbräuchliche Anwendung von Ephedrin. Die Wirksamkeit von Ephedrin zur Steigerung der Leistung ist aber nicht endgültig bewiesen. Es wurden nur wenige Studien von kurzer Dauer, bei meistens gesunden Probanden durchgeführt. Diese zeigten, dass die dem Ephedrin zugeschriebene Wirkung nur durch Zusatz von Koffein (eine häufige Mischung in Energiegetränken, da Koffein zur Potenzierung der Ephedrin-Wirkungen führt) beobachtet wurde⁵. Die Langzeitwirkungen auf die sportliche Leistung ist auch weitgehend unbekannt. Zusätzlich stellt bei Sportlern die zentral stimulierende Wirkung (reduzierte Müdigkeit, erhöhtes Stärkegefühl und verkürzte Reaktionszeit) einen wichtigen Anreiz zum Konsum dar⁶. Die letztgenannten Wirkungen wurden auch bei jungen Partygängern gesucht. Eine Studie aus dem Jahr 1998 untersuchte spezifisch den Missbrauch von Ephedrin bei Athletinnen⁷. Dabei wurde bei 36 von 64 Frauen (56%) ein Ephedrinkonsum festgestellt. Im Vergleich dazu, wurde der Konsum von Anabolika und Clenbuterol nur von 19 bzw. 18 Frauen angegeben. Frauen mit Ephedrinmissbrauch berichteten über eine tägliche Einnahme von 120 mg und mehr über einen Zeitraum von 1 Jahr. Ephedrin wurde meistens in Form von Nahrungsergänzungsmitteln (mit oder ohne Koffeinzusatz) konsumiert. Als Gründe für die Einnahme wurden Gewichts- und Fettreduktion sowie erhöhter Energiebedarf bei Trainingseinheiten genannt. Viele Frauen entwickelten eine Abhängigkeit mit Entzugssymptomen wie Müdigkeit und Gewichtszunahme.

Unerwünschte Wirkungen nach Ephedrineinnahme

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen können aus den Wirkungsmechanismen abgeleitet werden: Es dominieren kardiovaskuläre und zentralnervöse Erschei-

² Sweetman SC (ed), Martindale: The Complete Drug Reference 35. [online] London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Letzter Zugang am 15.10.2008).

³ Arzneimittelkompendium der Schweiz 2008, Documed AG, Basel (CH), 29 Edition, 4411Seiten, 2007

⁴ Plumb DC: Veterinary Drug Handbook. PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota 5 Auflage: 1311 Seiten, 2005

⁵ AHFS Drug Information 2007, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, USA, ISBN: 978-1-58528-161-9, 3824 Seiten

⁶ Powers, M.E.: Ephedra and its application to sport performance: another concern for the athletic trainer? J. Athl. Train., 36 : 420-424, 2001

⁷ Gruber, A.J., Pope, H.G.: Ephedrine abuse among 36 female weightlifters. Am. J. Addict., 7:256-261, 1998

nungen. Die häufigsten kardiovaskulären Symptome sind Palpitationen, Tachykardie und Blutdrucksteigerungen³. Seltener können auch Arrhythmien (bis zu ventrikulären Fibrillationen, insbesondere bei Patienten mit Organschädigungen) und Angina pectoris durch Erhöhung der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs auftreten³. Allgemein wird die Empfindlichkeit des Herzens gegenüber Katecholaminen erhöht. Nach langfristiger Anwendung kann eine Tachyphylaxie der kardialen und vasalen Effekte durch Depletion der Noradrenalin-speicher auftreten. In der Fachliteratur sind verschiedene Fälle von unerwünschten Wirkungen nach Einnahme von Ephedrin beschrieben, darunter ein Myokardinfarkt⁸ sowie ein Fall von Synkope und Brustschmerzen⁹. Zu zentralnervösen Erscheinungen gehören Nervosität, Erregungszustände, Rededrang, Schlaflosigkeit sowie unter anderem Kopfschmerzen, Schwitzen oder Nausea. Psychiatrische Störungen in Form von Verwirrtheit, Angstzuständen, Delirium und Halluzinationen sind relativ häufig³. Andere Effekte sind Harnverhaltung nach längerer Einnahme sowie seltener Ödeme, Hämorrhagien und renale Nekrose³. Im Laufe der Jahre wurden der Swissmedic insgesamt 13 Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen spontan gemeldet. In vielen Fällen wurden mehrere Wirkstoffe verabreicht. Die am häufigsten betroffenen Organsysteme waren das ZNS, inklusive Seh- und psychiatrische Störungen, sowie das kardiovaskuläre System.

In einer zusammenfassenden Analyse von 140 Meldungen unerwünschter Wirkungen nach Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln aus dem Zeitraum Juni 1997 bis März 1999 wurde in den USA festgestellt, dass in 31% der Fälle ein Kausalzusammenhang zwischen Einnahme und unerwünschter Wirkung bewiesen oder sehr wahrscheinlich war¹⁰. In 47% der

wahrscheinlichen und möglichen Fälle wurden kardiovaskuläre Symptome beobachtet, darunter am häufigsten Hypertension, gefolgt von Palpitationen und Tachykardie. In 18% der Fälle wurden ZNS-Symptome beobachtet, v.a. Schlag- und epileptische Anfälle. 10 Fälle führten zum Tode und 13 zu permanenter Invalidität. Aufgrund dieser verschiedenen zum Teil gravierenden Fälle erliess die FDA im April 2004 eine Verordnung, wonach Herstellung, Vertrieb und Verkauf von Ephedrin-haltigen Nahrungsergänzungsmitteln verboten wurden¹¹. Seit August 2006 wird jede auch noch so minimale Dosierung in einem solchen Produkt als gefährlich und deshalb als illegal betrachtet¹². In der Schweiz befindet sich der Wirkstoff Ephedrin, da er als Ausgangssubstanz zur Herstellung verschiedener Amphetamine (darunter Metamphetamin und verschiedene Ecstasy-Derivate) dienen kann, auf der Liste der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Vorläuferchemikalien und andere Chemikalien, die zur Herstellung von Betäubungsmitteln und psychotropen Stoffen verwendet werden (VorIV-Swissmedic, SR 812.121.31).

Missbrauch von zugelassenen Tierarzneimitteln in der Schweiz

Das Präparat Caniphedrin ad us. vet. ist in der Schweiz seit über 20 Jahren zugelassen. Die Tabletten enthalten als einzigen Wirkstoff 20 oder 50 mg Ephedrin zur "Behandlung der Harninkontinenz bei der kastrierten Hündin sowie bei älteren Hündinnen und Rüden"¹. Als Wirkung wird der im humanmedizinischen Bereich beobachtete Effekt der Harnverhaltung über die alpha-sympathomimetische Wirkung ausgenutzt. Der Wirkstoff wird als lebenslängliche Therapie in einer Dosierung von 1-2 mg/kg eingesetzt. Aus diesem Grund sind Packungen à 100 und 500 Tabletten erhältlich. Seit der Zulassung war das Präparat in der Abgabekategorie C (Abgabe nach Fachberatung

⁸ Krajec, I., Cerne, A., Noc M : Ephedrine-induced acute Myocardial infarction in a young athlete : a case of thrombus management. *Angiology*, 2.4.2008, Epub ahead of print

⁹ Myers, J.B., Guskiewicz, K.M., Riemann, B.L.: Syncope and atypical chest pain in an intercollegiate wrestler: a case report. *J. Athl. Train.*, 34 : 263-266, 1999

¹⁰ Haller, C.A., Benowitz, N.L.: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N. Engl. J. Med.*, 343: 1833-1838, 2000

¹¹ Sales supplements containing ephedrine alkaloids (Ephedra) prohibited, zugänglich unter www.fda.gov/initiatives/ephedra/fbruary2004/

¹² FDA statement on tenth circuit's ruling to uphold FDA decision banning dietary supplements containing ephedrine alkaloids, zugänglich unter <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01434.html>

durch Medizinalpersonen, nicht-rezeptpflichtig) eingeteilt. Dies führte dazu, dass die schweizerische Situation lange als "Geheimtipp" auf Bodybuilder-Foren des deutschsprachigen Raumes galt. Unter der Angabe, eine inkontinente Hündin zu besitzen, wurden Packungen in verschiedenen Apotheken gekauft. Obwohl die Situation den kantonalen Behörden und Swissmedic seit gewisser Zeit bekannt war, fehlten eindeutige Beweise des Missbrauchs. Anfangs 2007 wurde Swissmedic eine Meldung über einen potentiell missbräuchlichen Kauf des Präparates erstattet. Kontakte mit dem Vertreiber ergaben, dass das Präparat tatsächlich je länger je mehr über Apotheken abgesetzt wurde, während die Lieferungen an Tierärzte mit Selbstdispensationsrecht gleich blieben. Anfangs 2008 erhielt Swissmedic 2 zusätzliche Meldungen. In einem Fall weigerte sich eine Apotheke, 2 Packungen mit 500 Tabletten zu verkaufen. Diese Meldungen führten zu erneuten Kontakten mit dem Vertreiber, welche ergaben, dass die Verkäufe über Apotheken im Vergleich zu 2007 noch weiter gestiegen waren. Dies veranlasste nach zusätzlichen Kontakten mit dem Vertreiber, die Umteilung des Präparates von der Abgabekategorie C in die rezeptpflichtige Abgabekategorie B. Somit ist das Präparat seit Juni 2008 in Apotheken nur noch gegen Vorweisen eines Rezeptes erhältlich. Man erhofft sich dadurch, den Missbrauch einzudämmen und somit einer möglichen Gesundheitsgefährdung vorzubeugen.

La préparation Caniphedrin sous le feu de la critique pour usage abusif

Caniphedrin ad us. vet. : modification de la catégorie de remise

La préparation Caniphedrin ad us. vet. est autorisée en Suisse pour le traitement de l'incontinence urinaire des chiens mâles et femelles, à l'exclusion de l'incontinence d'origine inflammatoire. Il s'agit d'une préparation à principe actif unique, dont les comprimés contiennent, selon le dosage, 20 ou 50 mg d'éphédrine¹³.

Usage médical général

L'éphédrine est un alcaloïde obtenu, avec des principes actifs chimiquement associés et

d'action similaire, à partir de diverses variétés de plantes du genre *Ephedra* (notamment *Ephedra sinica*). Ce principe actif se retrouve aussi bien dans des préparations de la médecine classique que dans de nombreux extraits végétaux de la médecine traditionnelle chinoise. La molécule possède deux centres de chiralité : par convention, on appelle éphédrine les énantiomères (1R,2S) et (1S,2R), tandis que les énantiomères (1R,2R) et (1S,2S) sont appelés pseudoéphédrine. Les préparations commerciales contiennent le plus souvent de l'éphédrine (1R,2S)¹⁴. L'éphédrine déploie ses effets pharmacologiques comme sympathomimétique qui stimule les récepteurs alpha et bêta¹⁵. On observe aussi bien un effet agoniste direct sur les récepteurs qu'une action indirecte par libération de noradrénaline à partir de vésicules de stockage adrénérgiques et inhibition de la recapture des neurotransmetteurs¹⁵. Les indications pour les préparations contenant de l'éphédrine actuellement autorisées en Suisse en médecine humaine sont les suivantes : traitement de l'hypotension pendant une anesthésie (péridurale et anesthésie générale), traitement de l'hypotension réfractaire et traitement adjuvant de crises d'asthme aiguës ou de réactions anaphylactiques par application sous-cutanée¹⁵. Le principe actif éphédrine est rapidement et totalement absorbé après administration orale, intramusculaire ou sous-cutanée¹⁶. On observe une bronchodilatation entre 15 et 60 minutes après la prise par voie orale, qui se prolonge pendant 2 à 4 heures. Les effets cardiovasculaires persistent environ une heure¹⁶. Bien qu'aucune preuve ne vienne l'attester formellement, on suppose que l'éphédrine passe la barrière hémato-encéphalique et le placenta. Le passage de la barrière hémato-encéphalique est décrit comme partiel chez les animaux¹⁶. Une part minime d'éphédrine est soumise à une métabolisation hépatique lente, le principe actif étant éliminé par les urines. La demi-vie d'élimination

¹⁴ Sweetman SC (ed), Martindale: The Complete Drug Reference 35. [online] London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (dernière consultation le 15.10.2008)

¹⁵ Compendium suisse des médicaments 2008, Document SA, Bâle (CH), 29^{ème} édition, 4411 pages, 2007

¹⁶ Plumb DC: Veterinary Drug Handbook. PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota, 5^{ème} édition: 1311 pages, 2005

¹³ Compendium suisse des médicaments vétérinaires 2008, à consulter sous www.tierarzneimittel.ch

est d'environ 3 heures en cas de pH urinaire de 5, et de 6 heures en cas de pH urinaire de 6.3¹⁷.

Usages non médicaux et utilisation abusive

Du fait de ses propriétés anorexigènes et de sa stimulation présumée du métabolisme graisseux ("brûleur de graisses"), l'éphédrine est souvent consommée comme préparation de synthèse ou dans divers extraits de plantes et boissons énergétiques pour maigrir¹⁷. Ses effets sont particulièrement recherchés par les sportifs pour lesquels le poids joue un rôle important, comme les haltérophiles ou les boxeurs. Des études réalisées aux Etats-Unis ont ainsi révélé un usage abusif d'éphédrine chez 4% environ des étudiants lors de compétitions d'athlétisme et entre 13 et 25% chez les sportifs pratiquant régulièrement un sport¹⁷. Or, l'efficacité de l'éphédrine pour accroître les performances n'a jamais été prouvée. Seules ont été réalisées quelques rares études de courte durée, dont la plupart impliquaient des sujets sains. Ces études ont montré que les effets attribués à l'éphédrine n'étaient observés qu'en cas d'adjonction de caféine (un mélange fréquent dans les boissons énergisantes puisque la caféine potentialise les effets de l'éphédrine)¹⁵. L'action à long terme sur la performance sportive est elle aussi largement méconnue. En outre, l'effet stimulant sur le système nerveux central (diminution de la fatigue, accroissement du sentiment de résistance et réduction des temps de réaction) constitue un attrait de poids pour les sportifs¹⁸. Ce sont ces mêmes effets que recherchent d'ailleurs les jeunes "fêtards". Une étude de 1998 portant spécifiquement sur l'usage abusif de l'éphédrine chez les femmes athlètes¹⁹ a révélé que, sur les 65 sujets analysés, 36 consommaient de l'éphédrine (soit 56%). Par comparaison, la consommation d'anabolisants et de clenbutérol n'a été indiquée que par respectivement 19 et 18 de ces athlètes. Les femmes consommant de l'éphédrine ont déclaré en avoir pris tous les jours 120 mg pendant une

période d'au moins un an, le plus souvent sous forme de compléments alimentaires (avec ou sans adjonction de caféine). Les raisons invoquées étaient la perte de poids, la réduction de la masse graisseuse ainsi qu'un besoin accru en énergie lors des séances d'entraînement. Nombre de ces femmes ont développé une dépendance accompagnée de symptômes de sevrage tels que fatigue et prise de poids.

Effets indésirables consécutifs à la prise d'éphédrine

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dérivent des mécanismes d'action de l'éphédrine. Ils affectent donc le plus souvent le système cardiovasculaire et le système nerveux central. Les symptômes cardiovasculaires les plus fréquents sont les suivants : palpitations, tachycardie et élévations de la pression sanguine¹⁵. Peuvent également survenir, bien que plus rarement, des arythmies (pouvant aller jusqu'à des fibrillations ventriculaires, notamment chez les patients souffrant de lésions des organes) et des angines de poitrine dues à l'augmentation du travail du cœur et de la consommation d'oxygène du myocarde¹⁵. D'une façon générale, on constate également un accroissement de la sensibilité du cœur aux catécholamines. Après une prise prolongée, une tachyphylaxie des effets cardiaques et vasculaires peut survenir par déplétion des stocks en noradrénaline. Divers cas d'effets indésirables après la prise d'éphédrine ont été décrits dans des publications spécialisées, dont un infarctus du myocarde²⁰ et un cas de syncope et de douleurs thoraciques²¹. Parmi les symptômes liés au système nerveux central, on peut citer la nervosité, des états d'agitation, la logorrhée, l'insomnie et en particulier aussi des maux de tête, des sueurs et des nausées. Des troubles psychiatriques de type confusion, états d'anxiété, délire et hallucinations sont relativement fréquents¹⁵. Parmi les autres effets, citons également la rétention d'urine après une prise de longue durée ainsi que, plus rarement,

¹⁷ AHFS Drug Information 2007, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, USA, ISBN: 978-1-58528-161-9, 3824 pages

¹⁸ Powers, M.E.: Ephedra and its application to sport performance: another concern for the athletic trainer? J. Athl. Train., 36 : 420-424, 2001

¹⁹ Gruber, A.J., Pope, H.G.: Ephedrine abuse among 36 female weightlifters. Am. J. Addict., 7:256-261, 1998

²⁰ Krajec, I., Cerne, A., Noc M : Ephedrine-induced acute Myocardial infarction in a young athlete : a case of thrombus management. Angiology, 2.4.2008, Epub ahead of print

²¹ Myers, J.B., Guskiewicz, K.M., Riemann, B.L.: Syncope and atypical chest pain in an intercollegiate wrestler: a case report. J. Athl. Train., 34 : 263-266, 1999

des œdèmes, des hémorragies et une nécrose rénale¹⁵. Jusqu'à présent, 13 cas d'effets indésirables de médicaments ont été spontanément annoncés à Swissmedic. Un grand nombre d'entre eux ont révélé l'administration de plusieurs principes actifs. Les systèmes d'organes les plus fréquemment touchés étaient le SNC, troubles de la vue et psychiatriques compris, ainsi que le système cardiovasculaire.

Lors d'une analyse récapitulative de 140 annonces d'effets indésirables après la prise de compléments alimentaires sur la période allant de juin 1997 à mars 1999, l'existence réelle ou très vraisemblable d'un rapport de causalité entre la consommation d'éphédrine et la survenue d'effets indésirables a été constaté aux Etats-Unis dans 31% des cas²². Des symptômes cardiovasculaires, le plus souvent de l'hypertension suivie par des palpitations et une tachycardie, ont été observés dans 47% des cas considérés comme vraisemblables ou possibles. En outre, des symptômes liés au SNC ont été constatés dans 18% des cas, notamment des attaques cérébrales et des crises d'épilepsie. 10 cas ont entraîné le décès du patient et 13 une invalidité permanente. Du fait de la gravité de certains de ces cas, la FDA a édicté en avril 2004 une ordonnance interdisant la fabrication, la distribution et la vente de compléments alimentaires contenant de l'éphédrine²³. Depuis le mois d'août 2006, toute dose, aussi minime soit-elle, d'éphédrine dans ce type de produit est considérée comme dangereuse et donc illégale dans ce pays²⁴. En Suisse, le principe actif éphédrine, qui peut être utilisé comme précurseur pour la fabrication de diverses amphétamines (dont la métamphétamine et différents dérivés de l'ecstasy), figure dans la liste des produits de l'Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les précurseurs et autres produits chimiques utilisés pour la fabri-

cation de stupéfiants et de substances psychotropes (OPrec-Swissmedic, RS 812.121.31).

Usage abusif de médicaments vétérinaires autorisés en Suisse

La préparation Caniphedrin ad us. vet. est autorisée en Suisse depuis plus de 20 ans. Les comprimés contiennent comme seul principe actif l'éphédrine, dosée à 20 ou 50 mg, pour le "traitement de l'incontinence urinaire de la chienne castrée et des chiens mâles et femelles âgés"¹³. L'effet recherché est celui observé en médecine humaine, à savoir la rétention d'urine par action alpha-sympathomimétique. Le principe actif étant administré à vie à raison de 1-2 mg/kg, les emballages disponibles contiennent 100 ou 500 comprimés. Depuis son autorisation, cette préparation était classée dans la catégorie de remise C (remise sur conseil spécialisé d'un membre du corps médical, non soumise à prescription médicale), une situation depuis longtemps considérée comme tellement avantageuse par les bodybuilders, qu'ils se transmettaient ce "bon tuyau" sur leurs forums des régions germanophones. Des emballages de Caniphedrin avaient ainsi été vendus dans diverses pharmacies à des personnes prétendant posséder une chienne incontinente. Bien que les autorités cantonales et Swissmedic aient eu connaissance du problème depuis quelque temps déjà, il leur manquait des preuves claires de cet abus. Or, début 2007, une annonce a été envoyée à Swissmedic, qui faisait état d'une vente éventuellement abusive de cette préparation. Contact pris avec le distributeur, il s'est avéré que les ventes dans les pharmacies étaient en croissance constante, tandis que les livraisons aux vétérinaires dispensant restaient stables. Swissmedic a ensuite reçu deux nouvelles annonces début 2008. Dans l'un de ces cas, une pharmacie avait refusé de vendre deux emballages de 500 comprimés. Les annonces ont à nouveau entraîné des échanges d'informations avec le distributeur, qui ont révélé que les ventes via les pharmacies s'étaient encore accrues par rapport à 2007. Après de nouvelles discussions avec le distributeur, la préparation a finalement été transférée de la catégorie de remise C à la catégorie B soumise à prescription médicale. Depuis juin 2008, la préparation ne peut donc plus être remise par les pharmaciens que sur présentation d'une ordonnance. Une mesure qui devrait permettre d'endiguer les abus et de prévenir ainsi tout risque pour la santé.

²² Haller, C.A., Benowitz, N.L.: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N. Engl. J. Med., 343: 1833-1838, 2000

²³ Sales supplements containing ephedrine alkaloids (Ephedra) prohibited, à consulter sous www.fda.gov/initiatives/ephedra/february2004/

²⁴ FDA statement on tenth circuit's ruling to uphold FDA decision banning dietary supplements containing ephedrine alkaloids, à consulter sous <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01434.html>

III: Safety information published on the Swissmedic website

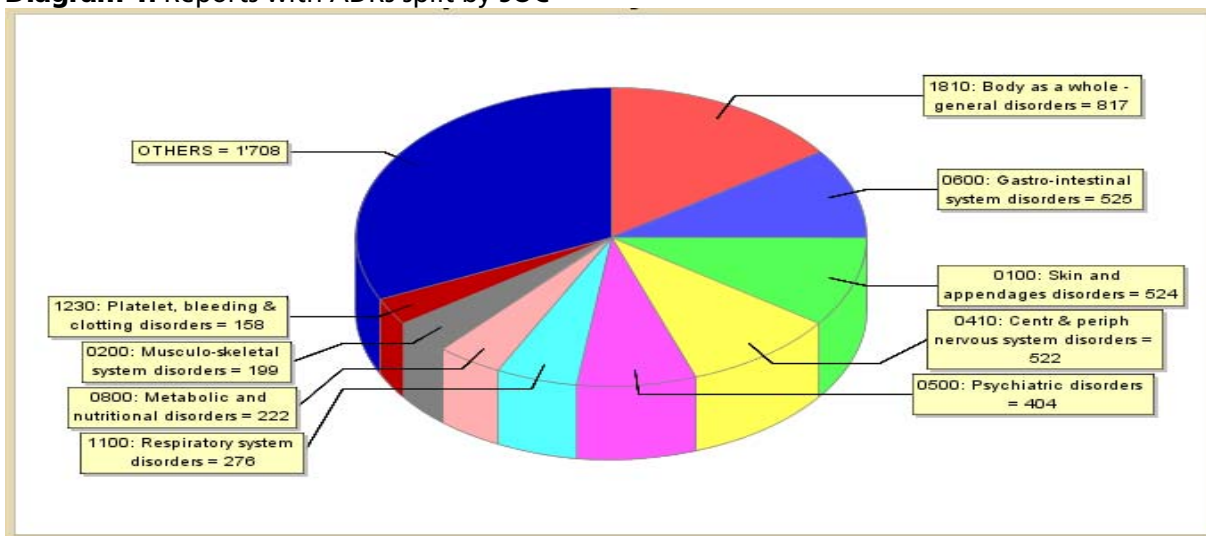
| | |
|------------|--|
| 30.10.2008 | Acomplia® (Wirkstoff Rimonabant) - Sistierung der Zulassung Acomplia® (principe actif: rimonabant) - suspension de l'autorisation |
| 24.10.2008 | Marktzulassung von Appetitzügler Acomplia sistiert Swissmedic suspend l'anorexigène Acomplia |
| 21.10.2008 | Swissmedic ruft Kieselerde-Präparat Actilife zurück Swissmedic retire du marché la terre de silice d'Actilife |
| 15.10.2008 | Neue Publikation einer Studie über Hepatitis-B-Impfung und Multiple Sklerose Nouvelle publication d'une étude concernant la vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques |
| 07.10.2008 | Orales Isotretinoin zur Behandlung der Akne: zugelassene Anwendung, Vorsichtsmassnahmen und Pharmacovigilance - Ein Update Isotrétinoïne par voie orale dans le traitement de l'acné, indication autorisée, précautions et pharmacovigilance. Une mise à jour |
| 16.09.2008 | Dear Doctor Letter (DDL) an die Anwender des Transplantatproduktes Urocell Dear Doctor Letter (DDL) aux utilisateurs du transplant standardisé Urocell |
| 02.09.2008 | Aufhebung Sistierung der Zulassung und Wiedereinführung von Viracept Annulation de la suspension de l'autorisation et réintroduction de Viracept sur le marché |
| 26.08.2008 | DDL: Permax® (Pergolid) DDL: Permax® (Pergolide) |
| 26.07.2008 | DDL: Wichtige Mitteilung zur Anwendungssicherheit von Revlimid® (Lenalidomid) DDL: Communication importante concernant la sécurité d'utilisation de Revlimid® (lénelidomide) |
| 18.07.2008 | DRINGLICHE ÄNDERUNG VON HEPARIN-MONOGRAPHIEN IN DER EUROPÄISCHEN PHARMAKOPOË MODIFICATION URGENTE DE MONOGRAPHIES DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE RELATIVES A L'HEPARINE |
| 13.06.2008 | DDL: Wichtige Mitteilung zur Anwendungssicherheit von AVALOX® (Moxifloxacin) DDL: Communication importante concernant la sécurité d'utilisation d'AVALOX® (moxifloxacine) |
| 12.06.2008 | Swissmedic warnt vor kosmetischen Behandlungen mit Botulinum-Toxin Swissmedic met en garde contre les traitements cosmétiques à base de toxine botulique |
| 09.06.2008 | DDPL: Mitteilung zu InductOs (Diboterminalfa) DDPL: Information concernant InductOs (dibotermine alfa) |
| 03.06.2008 | DDPL: Wichtige Mitteilung betreffend Orthoclone OKT 3 Lieferungen DDPL: Message important concernant la livraison d'Orthoclone OKT 3 |
| 06.06.2008 | Zur Problematik der kontaminierten Heparin-Präparate |
| | Complete list to be found at the following address: http://www.swissmedic.ch/ under "Fachpersonen- Mitteilungen / Spécialistes-Communications" |

IV: Descriptive Statistics of Adverse Drug Reactions (ADRs) in Switzerland

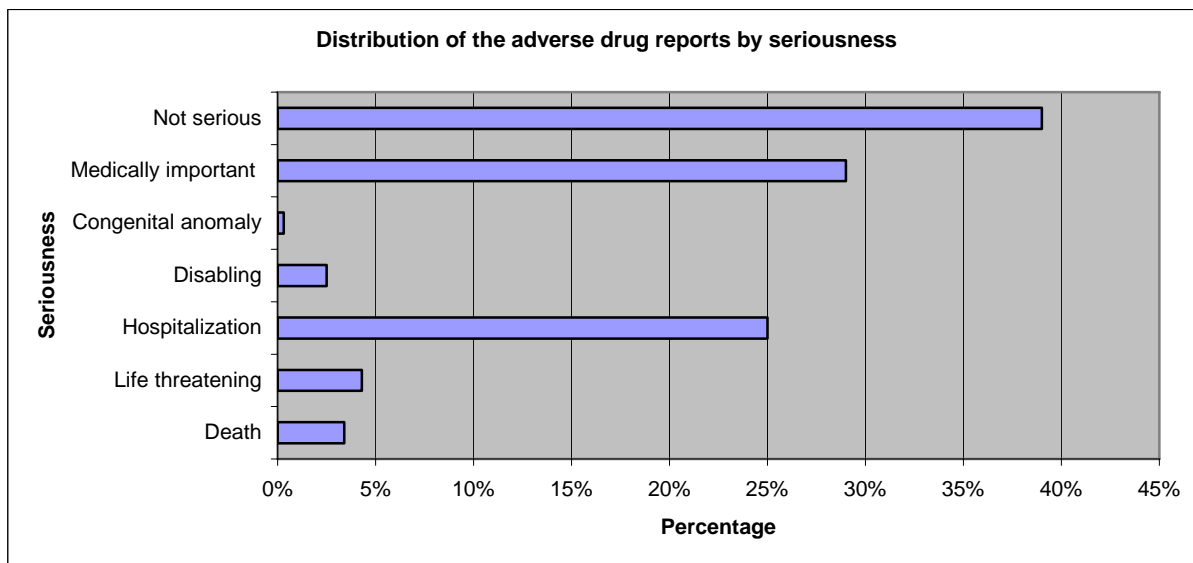
3246 adverse drug reactions* reports have been notified to Swissmedic during the period from January to October 2008 (status: 13.10.2008). In an adverse drug reactions report, there is at least one adverse drug reaction mentioned, but often more.

As indicated in Diagram 1, of the 3246 reports, most adverse drug reactions are classified by decreasing order of frequency under the following top 9 System Organ Classes (SOC / WHO Adverse Reaction Terminology): body as whole - general disorders**, gastrointestinal system, skin and appendages, central and peripheral nervous system, psychiatric, respiratory system, metabolic and nutritional, muscular-skeletal system, platelet, bleeding & clotting.

Diagram 1: Reports with ADRs split by SOC



The distribution of the 3246 adverse drug reaction reports split by seriousness is shown in **Diagram 2:**

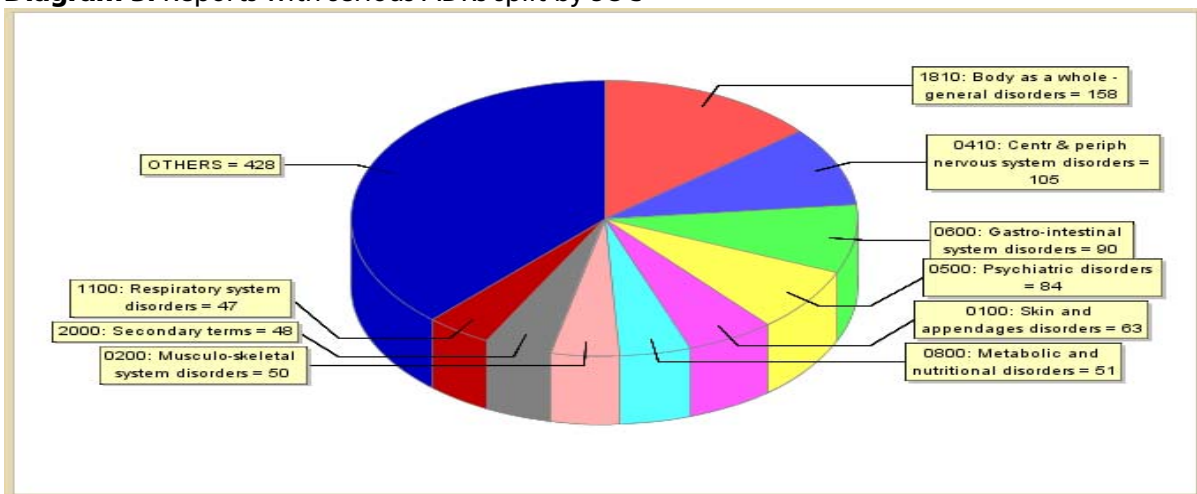


39% of all reports were considered as non serious; 25% resulted in hospitalization or prolonged hospitalization and 3% in death; 4% were considered as life threatening; 29% were classified as other medically important condition, 2% as disabling and less than 0.5% as congenital anomaly.

In about 21% (680) of all the adverse drug reaction reports, at least one **serious** adverse drug reaction was considered as not consistent with the labelling mentioned in the product information and in about 18% (604) of all reports, at least one **non serious** adverse drug reaction was considered as not consistent with the labelling.

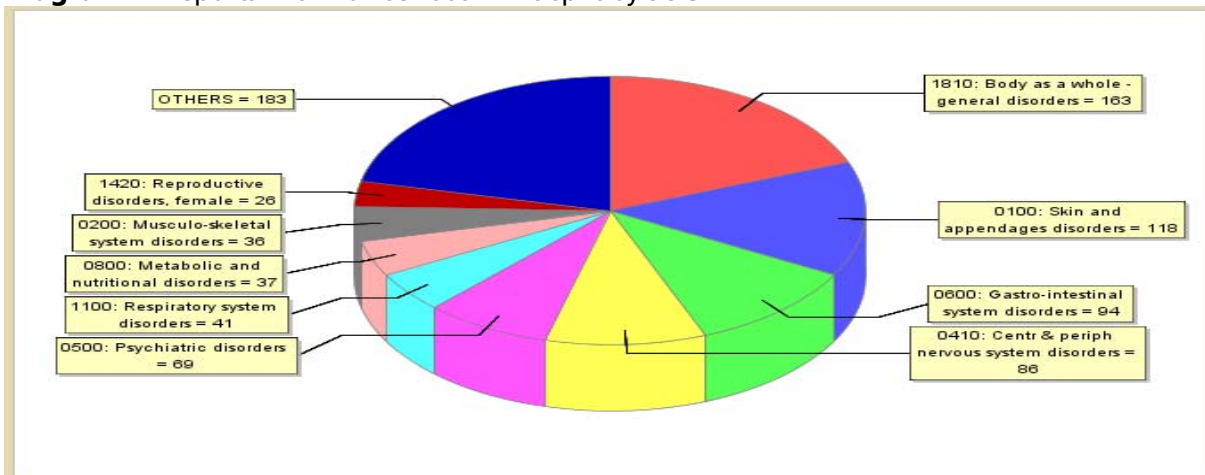
As shown in Diagram 3, of the 680 **serious** adverse drug reaction reports, most reactions considered as **not adequately labelled** are classified by decreasing order of frequency under the following top 9 System Organ Classes (SOC): body as whole – general disorders, central and peripheral nervous system, gastrointestinal system, psychiatric, skin and appendages, metabolic and nutritional, muscular-skeletal system, secondary terms, respiratory system.

Diagram 3: Reports with serious ADRs split by SOC



As shown in Diagram 4, of the 604 **non serious** adverse drug reaction reports, most reactions considered as **not adequately labelled** are classified by decreasing order of frequency under the following top 9 System Organ Classes (SOC): body as whole – general disorders, skin and appendages, gastrointestinal system, central and peripheral nervous system, psychiatric, respiratory system, metabolic and nutritional, muscular-skeletal system, reproductive disorders/female.

Diagram 4: Reports with non serious ADRs split by SOC



There are slight differences between the distribution of the serious unlabelled*** reactions (Diagram 3) and the non serious unlabelled reactions (Diagram 4) split by SOC.

The serious and non serious reactions considered as not adequately labelled are those which may lead to **signals**.

It is therefore important to provide Swissmedic with the reports within the legally (HMG, LPT^{****}) defined timelines as follows:

- As soon as possible (within max. 15 days upon receipt)
 - Death
 - Life threatening
 - Unexpected increasing number of known or unknown adverse reactions (especially in view of possible quality problems)
- Within 15 days
 - Serious reactions (including those considered as medically important)
- Within 15 days after completed evaluation, but not later than 60 days upon receipt)
 - All other reactions

Footnotes:

*Source: The ADR Search Tool is in development.

**Most frequent ADRs in the SOC 1810 (body as a whole – general disorders) are the following: fever, malaise, allergic reactions, medicine ineffective, pain, oedema and condition aggravated. But effects like allergic reactions, medicine ineffective and condition aggravated may also be coded in specific SOC.

***Note: “unlabelled” corresponds in the first instance to a “not adequately labelled” Adverse Drug Reaction.

**** HMG: Heilmittelgesetz, LPT^h: Loi sur les produits thérapeutiques

V: Panorama**• Haemovigilance**

Please find the link to the following letter to the editor "TRALI – wird ein unterdiagnostiziertes Ereignis häufiger gemeldet? Schweiz Med Forum 2008; 8 (30-31): 556-557":

http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_d/2008/2008-30/2008-30-093.PDF

Any question should be addressed to M. Jutzi, the author.

Below please find the summaries of the "2nd Swiss Haemovigilance Meeting 2008" in German and French:

2. Schweizerische Haemovigilance Tagung 2008

Am 11.09.2008 fand in Bern die 2. Schweizerische Haemovigilance Tagung in den Räumlichkeiten der "BEA bern expo" statt. Die von 150 Teilnehmern besuchte Veranstaltung wurde durch Fr. Dr. med. Brigit Brand, der Schweizer Haemovigilance Pionierin, mit einem kurzen Referat zur Geschichte der Haemovigilance in der Schweiz eröffnet.

Im ersten Themenblock wurde von Swissmedic eine Übersicht über die Entwicklung und den aktuellen Stand der nationalen Haemovigilance Daten gegeben, und die Zuständigen aus den Universitätsspitalern Basel und Genf schilderten ihre teilweise dornigen aber schliesslich doch zum Erfolg führenden Erfahrungen im Zusammenhang mit dem Aufbau der lokalen Haemovigilance.

Die zweite Hälfte des Morgens war der Klassifikation von Transfusionsreaktionen und der Diskussion von Fallbeispielen gewidmet. Diese Beiträge wurden von besonders engagierten Haemovigilance-Verantwortlichen verschiedener Schweizer Spitäler präsentiert und von Gastreferent Pierre Robillard MD, Vorsitzender der Arbeitsgruppe Haemovigilance des ISBT (International Society of Blood Transfusion) und PD Dr. med. U. Schanz moderiert.

Am Nachmittag fanden vier Vorträge zum Thema Patientensicherheit und Fehlerkultur statt. Die beiden Grundlagenreferate "Risk Management in HRO (High Reliability Organisationen)" und "Systemische Fehleranalyse - Kernelement des klinischen Risikomanagements" wurden durch Erfahrungen und Fallbeispiele aus der Praxis der Spitäler St. Gallen und Interlaken ergänzt.

Mit seinem Vortrag "Clinical Impact of Red Cell Storage Lesions" diskutierte PD Dr. med. Behrouz Mansouri die Beobachtung, dass die Transfusion "älterer" Erythrozytenkonzentrate (EK) möglicherweise mit einer höheren Komplikationsrate zusammenhängt. Patienten mit eingeschränkter kardialer Funktion scheinen besonders gefährdet zu sein. Ob bestimmte Patientengruppen von der gezielten Anwendung kürzer gelagerter EK profitieren könnten, muss im Rahmen prospektiver Studien untersucht werden.

Mit seiner aktuellen und vielseitigen Thematik stiess die Tagung bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern auf lebhaftes Interesse, dies ergab auch die Auswertung der Feedback-Fragebögen. Es besteht allgemein der Wunsch, diese Tagungsreihe weiterzuführen, nicht zuletzt auch deshalb, weil sie eine ausgezeichnete Plattform für den Austausch unter den Schweizer Haemovigilance-Verantwortlichen darstellt.

Die Unterlagen zur Tagung finden Sie hier: <http://www.swissmedic.ch/html/content/Haemovigilanz-Tagung-Sept08-d.html>

Haemovigilance-Website der Swissmedic:

www.swissmedic.ch/haemo.asp

2ème Journée suisse Hémovigilance 2008

Le 11 septembre 2008 a eu lieu dans les locaux de la "BEA bern expo" la 2^{ème} Journée suisse Hémovigilance. Cet événement, auquel ont pris part 150 personnes, a été inauguré par le Dr Brigit Brand, pionnière de l'hémovigilance en Suisse, qui a retracé brièvement l'histoire de l'hémovigilance dans notre pays.

Pendant le premier bloc thématique, Swissmedic a présenté un résumé du développement et de la situation actuelle des données nationales d'hémovigilance, après quoi les responsables des hôpitaux universitaires de Bâle et de Genève ont exposé leurs expériences, certes épineuses au départ mais finalement couronnées de succès, de mise en place d'un système local d'hémovigilance.

La seconde moitié de la matinée a été consacrée à la classification des réactions transfusionnelles et à la discussion de divers cas de figure. Ces contributions ont été présentées par des responsables d'hémovigilance de différents hôpitaux suisses particulièrement engagés dans ce domaine et ont été animées par M. Pierre Robillard MD, président du groupe de travail Hémovigilance de la SITS (Société Internationale de Transfusion Sanguine) et orateur invité d'une part, et par le Dr U. Schanz, privat-docent, d'autre part.

L'après-midi ont eu lieu quatre conférences sur le thème de la sécurité des patients et de la culture des erreurs. Les deux principales interventions "Gestion des risques dans des organisations high reliability (HRO)" et "Analyse systématique des erreurs – élément principal de la gestion des risques" ont été complétées par la présentation d'expériences et de cas concrets issus de la pratique dans les hôpitaux de St-Gall et d'Interlaken.

Dans son allocution "Clinical Impact of Red Cell Storage Lesions", le Dr Behrouz Mansouri, privat-docent, a ensuite commenté l'observation selon laquelle la transfusion d'"anciens" culots d'érythrocytes pouvait être liée à une augmentation du taux de complications. Des patients ayant une fonction cardiaque limitée semblent particulièrement exposés. La question de savoir s'il serait judicieux d'utiliser de manière ciblée des concentrés d'érythrocytes récents pour des groupes de patients déterminés doit être étudiée dans le cadre d'études prospectives.

Du fait de son caractère hautement actuel et varié, cette journée a suscité un vif intérêt chez ses participants, un résultat confirmé par l'analyse des questionnaires de feedback remplis. Les personnes présentes ont d'ailleurs globalement exprimé le souhait de voir se réitérer cette série d'événements, en particulier parce qu'elle constitue une excellente plate-forme d'échanges pour les responsables de l'hémovigilance en Suisse.

Les documents relatifs à cette journée sont disponibles sous:

<http://www.swissmedic.ch/html/content/Haemovigilanz-Tagung-Sept08-f.html>

Page Web de Swissmedic sur l'hémovigilance:

www.swissmedic.ch/hemo.asp