

PharmakoVigilanz

für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von
Tierarzneimitteln

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Tierarzneimittel, Mauerstraße 39–42, 10117 Berlin, Tel. (0 30) 18 44 4-3 04 44, Fax (0 30) 18 44 4-3 04 09, www.bvl.bund.de

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Dr. Klaus Cuißler, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel. (0 61 03) 77-18 00, Fax (0 61 03) 77-12 79, www.pei.de

Zwischenfälle nach Anwendung von Naxcel®

Naxcel ist eine antibiotische Suspension mit dem Wirkstoff Ceftiofur. Die opake, weiße bis hellbraune Suspension wird bei Rindern am Ohransatz unter die Haut injiziert. Es ist wichtig, dass Naxcel ausschließlich subkutan in die Ohrbasis – also in nicht essbares Gewebe – injiziert wird, damit die Bedingungen für die Wartezeit für Fleisch eingehalten werden. Am 19. Mai 2005 erteilte die Europäische Kommission dem Unternehmen Pfizer die Zulassung für die Anwendung bei Schweinen. Im Oktober 2009 folgte die Zulassung für die Anwendung bei Rindern in der gesamten Europäischen Union.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in den Studien für die Zulassung beim Rind beobachtet wurden, waren örtliche Schwellungen und andere leichte Reaktionen an der Einstichstelle (Hautverfärbungen, kleine Zysten). Diese Erscheinungen bildeten sich nach wenigen Wochen zurück und bedurften keiner weiteren Behandlung. Ceftiofur kann (wie andere Cephalosporine oder Penicilline auch) allergische Reaktionen bei Menschen und Tieren auslösen, die gelegentlich schwerwiegend sein können. In sehr seltenen Fällen (bei weniger als einem von 10 000 Tieren) kam es nach Verabreichung des Tierarzneimittels zu plötzlichen

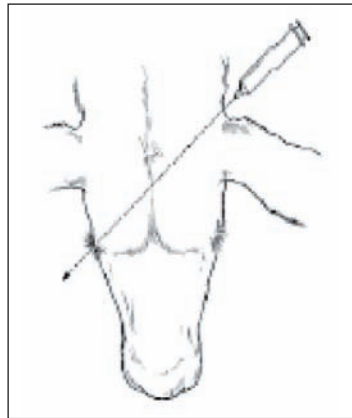


Abb. 1: Subkutane Verabreichung von Naxcel an der Hinterseite des Ohransatzes am Kopf (Ohrbasis).

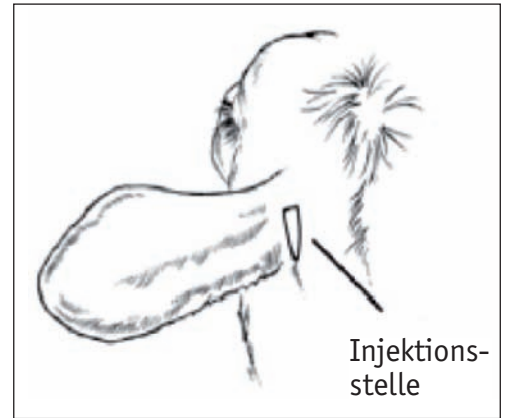


Abb. 2: Injektionsstelle für die subkutane Verabreichung von Naxcel an der Hinterseite des Ohransatzes am Kopf (Ohrbasis).

Todesfällen. Diese wurden einer Anaphylaxie oder einer versehentlichen intravasalen Applikation des Tierarzneimittels zugeschrieben. Die Gebrauchsinformation weist auf diese Nebenwirkungen hin.

Bei der Anwendung von Naxcel beim Rind unter Praxisbedingungen ist es in Deutsch-

land und anderen Mitgliedsstaaten unmittelbar nach der Injektion zu schwerwiegenden Zwischenfällen gekommen. Einige Todesfälle sind während oder bald nach der Injektion von Naxcel aufgetreten. Weiterhin wurde vereinzelt über eine kurzzeitige oder länger anhaltende Erblindung berichtet.

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) nur zum Teil erfassen.

UAWs werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAWs zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAWs kommen kann.

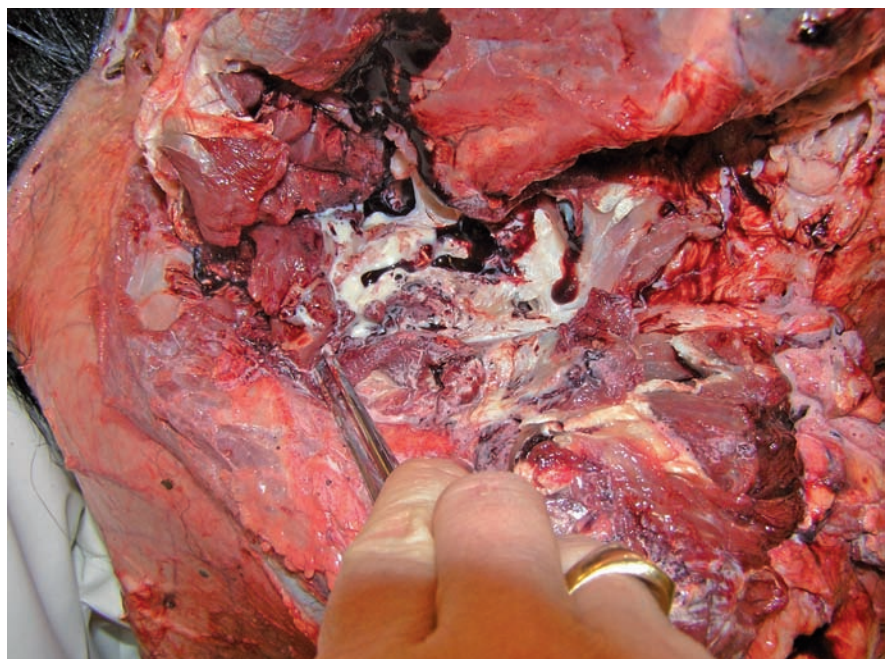


Abb. 3: Sektionsbefund: Weißliche Suspension am Atlanto-Okzipital-Gelenk.

Quelle: Frédéric Klein, Pharmacovigilance – Vétérinaire unit, Federal Agency for Medicines and Health Products, Brussels

Bei den Todesfällen scheinen, neben dem bisher bekannten Risiko einer sehr seltenen schweren allergischen Reaktion, vor allem Fehl-injektionen eine Rolle zu spielen. Insbesondere die Einspritzung der Suspension in arterielle Gefäße kann unmittelbar zum Tod führen oder die Tiere gehen nieder und zeigen Festliegen, zum Teil mit neurologischen Ausfallserscheinungen, sodass eine Euthanasie angezeigt sein kann. Auch die wenigen Fälle einer beobachteten schweren Sehstörung könnten auf eine versehentliche Gefäßinjektion zurückzuführen sein. Wesentlich für eine Beurteilung der Todesursache ist deshalb ein Sektionsbefund.

Da bereits zum Zeitpunkt der Zulassung bekannt war, dass eine intraarterielle Injektion tödliche Folgen haben kann, weist die Gebrauchsinformation für Rinder mit zwei Abbildungen auf die korrekte Injektionsstelle hin (**Abb. 1 und 2**). Aus einem pathologischen Bericht geht hervor, dass es auch zu einer tiefer gehenden Fehlinjektion bis hin in das Atlantookzipitalgelenk hinein kommen kann (**Abb. 3**).

Dies könnte durch eine zu lange Injektionsnadel bedingt sein. Ferner könnten Abwehrbewegungen des Tieres unter der Injektion zu einer solchen Schädigungen beigetragen haben.

Zur Abklärung von Zwischenfällen bei der Verabreichung von Naxcel ist es daher wichtig, eine Meldung über unerwünschte Arzneimittelwirkungen an das BVL zu schicken. Dies kann online unter www.vet-uaw.de erfolgen und sollte auch bei einer offensichtlichen Fehlinjektion, z. B. aufgrund von Abwehrbewegungen des Tieres, geschehen. Das Meldeformular kann auch von der Homepage des BVL heruntergeladen werden.

Detaillierte Angaben zu dem Tierarzneimittel Naxcel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verfügbar unter www.ema.europa.eu/.

BVL

Anzeige

Caninsulin® – aktuelle Situation

Aufgrund diverser Meldungen von Tierbesitzern möchte das BVL die Gelegenheit nutzen, die Situation von Caninsulin klarzustellen:

Die Herstellung von Tierarzneimitteln unterliegt Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -anlagen, der sogenannten Good Manufacturing Practice („Gute Herstellungspraxis“, kurz GMP). Dies beinhaltet auch Tests zur Überprüfung der Herstellungseinrichtungen durch das Abfüllen von sterilen Nährmedien (Media Simulation), die für Caninsulin von Intervet als Zulassungsinhaber und Hersteller zweimal jährlich durchgeführt werden. Bei der letzten Media Simulation im November 2010 wurde festgestellt, dass das

festgesetzte Akzeptanzkriterium nicht eingehalten wurde. Die Produktion von Caninsulin wurde von Intervet zu diesem Zeitpunkt sofort eingestellt und weiterführende Untersuchungen hinsichtlich der Ursache der Kontamination und der Unbedenklichkeit des hergestellten Produktes durchgeführt.

Die Ursache der Kontamination wurde in der Herstellungsanlage identifiziert. Leider wird für das Beheben dieses Problems ein Zeitraum von mehreren Monaten benötigt, in denen kein neues Caninsulin produziert werden kann.

Intervet hat die betroffenen Chargen auf ihre Unbedenklichkeit hin untersucht. Mit dem gefundenen Keim wurde ein Wirksamkeitstest des Konservierungsmittels durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass eine Inaktivierung der Mikroorganismen innerhalb von 14 Tagen stattfindet. Die Wahrscheinlichkeit, dass der nachgewiesene Keim im Fertigprodukt überlebt, wurde daher als sehr gering eingestuft. Bisher haben alle Caninsulin-Chargen, die auf dem Markt sind, den endgültigen Produkt-Freigabe-Test bestanden. Somit ist davon auszugehen, dass das Endprodukt steril ist und eingesetzt werden kann.

Da unklar ist, ab wann die Kontamination der Produktionsanlage bestand, wurde für die Chargen, die zwischen der letzten erfolgreichen Media Simulation und dem fehlgeschlagenen Test hergestellt wurden, in Zusammenarbeit mit dem BVL und der Regierung von Oberbayern, die für die Überwachung der GMP verantwortlich ist, folgende klinische Problematik diskutiert:

- Caninsulin ist in Deutschland das einzige als Tierarzneimittel zugelassene Insulinpräparat für Hunde und Katzen mit Diabetes mellitus.
- Die Umstellung auf ein anderes (Human-) Insulin ist bei an Diabetes erkrankten Tieren, insbesondere Hunden, nicht unproblematisch.
- Das vor der letzten erfolgreichen Media Simulation produzierte Caninsulin kann den Bedarf für den Zeitraum des Produktionsausfalles nicht decken.

Unter Berücksichtigung sowohl der klinischen als auch der pharmazeutischen Aspekte haben Intervet, das BVL und die Regierung von Oberbayern gemeinsam beschlossen, die betroffenen Chargen von Caninsulin auf

dem Markt zu belassen. Allerdings wurden die Tierärzte in einem sogenannten „Dear Doctor Letter“ über die Problematik und die betroffenen Chargen informiert, sodass sie für ihre Patienten, insbesondere bei der Einstellung neuer Diabetiker, eine informierte Entscheidung treffen können. Zur Information werden hier nochmals die betroffenen Chargen aufgeführt:

10 ml	A218A	LZ 04.2012
10 ml	A221C	LZ 05.2012
10 ml	A229C	LZ 08.2012
10 ml	A232A	LZ 09.2012
10 ml	A232B	LZ 09.2012
2,5 ml	A220A	LZ 05.2012
2,5 ml	A228A	LZ 08.2012
2,5 ml	A229A	LZ 08.2012
2,5 ml	A231A	LZ 09.2012
2,5 ml	A233A	LZ 10.2012

Es ist davon auszugehen, dass ab September 2011 der Mangel in der Herstellungsanlage behoben ist und alle Herstellungsschritte wieder einwandfrei laufen werden.

Kräftig schütteln oder vorsichtig schwenken? Neuer Anwendungshinweis

In letzter Zeit hat außerdem ein geänderter Anwendungshinweis zur Verunsicherung von Patientenbesitzern geführt. Bisher sollte das Fläschchen Caninsulin vor Gebrauch vorsichtig geschüttelt bzw. geschwenkt werden. Jetzt steht ein Hinweis in der Gebrauchsinformation, dass die Durchstechflasche kräftig zu schütteln ist, bis die Injektionssuspension homogen und gleichmäßig milchig erscheint. Für diese Änderung hat Intervet dem BVL eine Änderungsanzeige mit entsprechenden Untersuchungen eingereicht, die vom BVL beurteilt wurde. Als Ergebnis der Bewertung wurde der Änderungsanzeige zugestimmt. „Schütteln“ ist für eine Suspension ein üblicher Anwendungshinweis, um eine gleichmäßige Dosierung zu gewährleisten. Somit ist Caninsulin vor der Anwendung ab sofort kräftig zu schütteln. Durch das Schütteln entstandener Schaum auf der Suspension sollte vor der Anwendung wieder aufgelöst sein. Die entsprechenden Hinweise in der Gebrauchsinformation sind zu beachten!

Inke Reimer, BVL

Informationen in Kürze

Mögliche Strahlenbelastung in Japan hergestellter Arzneimittel

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) weißt in einer Bekanntmachung vom 2. Mai 2011 auf eine mögliche Strahlenbelastung von Arzneimitteln mit Herstellungsstätten in Japan hin. Antragsteller sind dafür verantwortlich, die gleichbleibende Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der produzierten Arzneimittel sicherzustellen.

Weitere Informationen finden Sie unter folgendem Link auf der Homepage des BVL: www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/04_Fachmeldungen/2011/strahlenbelastung_japan.html?nn=1644492

BVL/EMA

EMA empfiehlt Ruhen der Zulassung für Hiprabovis Pneumos®

Der veterinärmedizinische Ausschuss der Europäischen Arzneimittelagentur (CVMP) hat das Verfahren nach Artikel 78 der Richtlinie 2001/82/EG für Hiprabovis Pneumos, einem inaktivierten Impfstoff gegen *Mannheimia haemolytica* und *Histophilus somni* des Pharmazeutischen Unternehmens Laboratorios Hipra in seiner Julisitzung abgeschlossen. Die Angelegenheit war an den CVMP weitergeleitet worden, nachdem die Aussetzung der Zulassung des Produktes in Frankreich wegen Bedenken von Seiten der Pharmakovigilanz aufgrund einer erhöhten Anzahl von anaphylaktischen Reaktionen veranlasst worden war. Der Ausschuss kam zu dem Ergebnis, dass die erhobenen Daten auf einen Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten anaphylaktischer Nebenwirkungen und dem Produkt hinweisen. Die zugrunde liegende Ursache für die unerwünschten Ereignisse konnte jedoch noch nicht ermittelt werden. Der CVMP empfiehlt die Aussetzung der Zulassung von Hiprabovis Pneumos bis der Zulassungsinhaber geeignete Maßnahmen vorschlägt, die das Risiko derartiger Nebenwirkungen nach bestimmungsgemäßer Anwendung mildern und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Produkt vorliegt.

Quelle: www.ema.europa.eu