
Off-label use in der Geburtshilfe und in der Pädiatrie / Off-label use en obstétrique et pédiatrie

Interlaken 30.11.11
Congrès pharmaSuisse / GSASA

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach
Dr pharm. Priska Vonbach
Dr pharm. Jérôme Berger

Buts de ce workshop

- Etre plus à l'aise avec l'emploi off-label en obstétrique et en pédiatrie
- Savoir quels sont les enjeux, responsabilités et fréquences de ce type de prescription
- Connaître des outils pratiques facilitant la remise de médicaments dans ce contexte

Déroulement du workshop

Rappel / définitions – Que savent les pharmaciens?

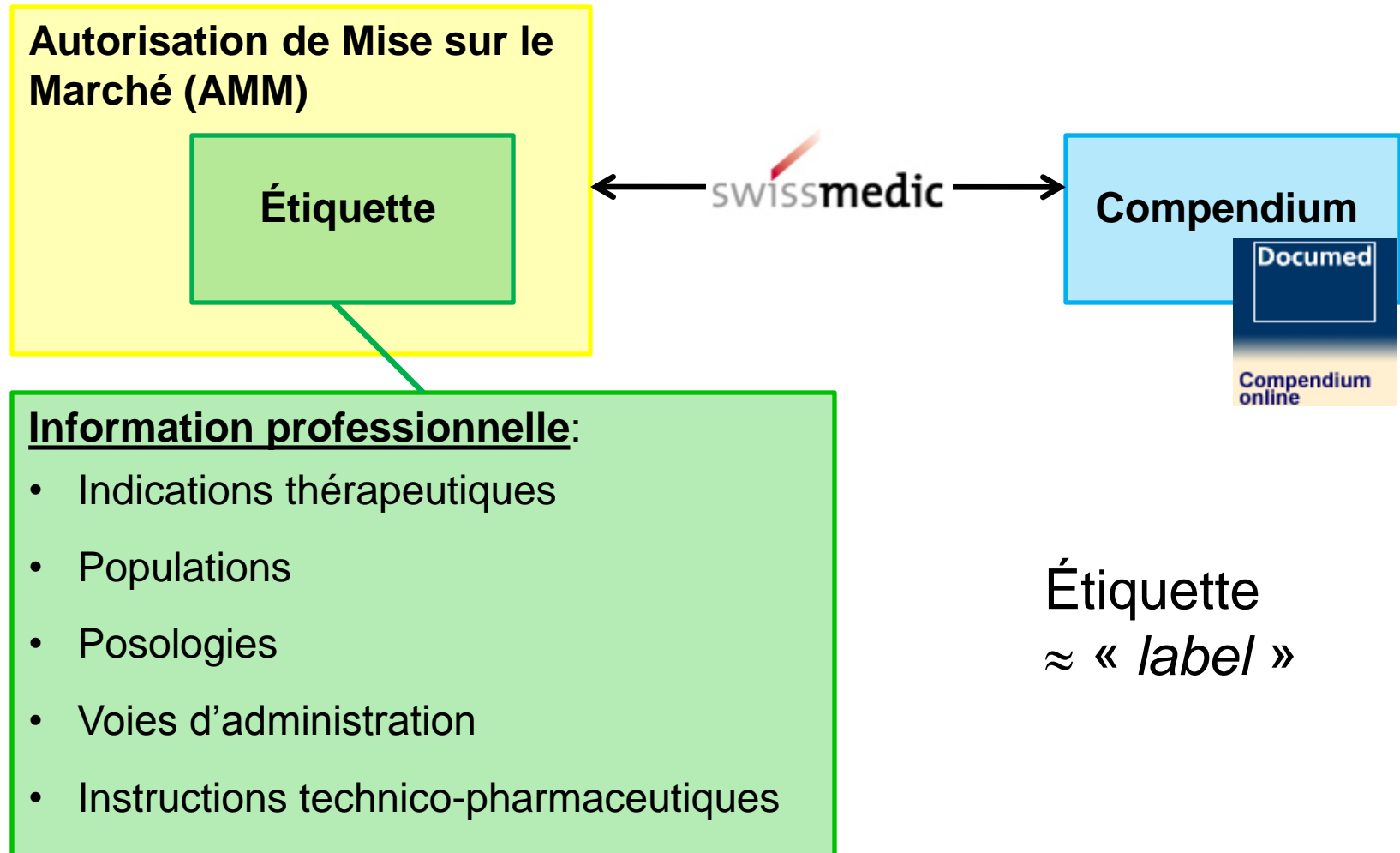
off-label
durant la
grossesse

- Théorie: fréquence, situation juridique, consentement
- Pratique: littérature
- Etude de cas

off-label
en
pédiatrie

- Théorie: fréquence, situation juridique, consentement des parents
- Pratique: littérature (dosages?)
- Etudes de cas

Étiquette = informations professionnelles



Exemples d'usage hors-étiquette

- **Médicaments employés *off-label***
emploi non-conforme à l'AMM en Suisse
p.ex. Neurontin® en prévention des crises de migraine
- **Médicaments étrangers (*unlicensed use*)**
importés en petites quantités (LPTTh art. 20 et OAMéd art. 36)
p.ex. Colchicine importée de France
- **Médicaments fabriqués en petites quantités (p.ex. PM)**
dispensé d'autorisation (LPTTh art. 9)
p.ex. Solution de morphine 2%

!Responsabilité!

Art. 26 LPT_h: « les **règles reconnues** des sciences pharmaceutiques et médicales doivent être **respectées** lors de la prescription et de la **remise** de médicaments »

Médicament utilisé conformément à son *label*

- Sécurité, qualité et efficacité: **vérifiées** et garanties
- Responsabilité: **dépositaire de l'AMM**

Médicament utilisé « hors-étiquette »

- Sécurité, qualité et efficacité: n'ont **pas été vérifiées**
- Responsabilité: **médecin et pharmacien**



Recommandations de l'Associations des pharmaciens cantonaux suisses et de Swissmedic au sujet de l'utilisation des médicaments au sens de l'"off label use". Bâle 2006

Que savent les pharmaciens?

Travail de Master de S. Varini – Soutient de la
Société Vaudoise de Pharmacie:



« Perception de la prescription hors-étiquette (*off-label*)
par les pharmaciens d'officine romands »

- Questionnaire en ligne
- Pharmaciens d'officine romands
- Taux de réponse: 26% (n=189 sur 728 envois)

Workshop: Off label use in der Geburtshilfe

1. Schweizer Apothekerkongress, Interlaken 30.11.11

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach
Leiterin Perinatale Pharmakologie
Präsidentin SAPP
Klinik für Geburtshilfe, Univ.spital Zürich
8091 Zürich
Tel 044 255 51 36/48
Fax: 044 255 44 30
Email: ursula.vonmandach@usz.ch
www.geburtshilfe.usz.ch
www.sappinfo.ch



Off label use in der Geburtshilfe

Ziele des Workshops

- Aktuelle Situation - Gender
- Rechtliche Situation, Aufklärung
- Literatur
- Umgang



Aktuelle Situation

Medikamente in der Geburtshilfe

- Unsicherheit
 - Wenig Wissen
 - Studien limitiert (**Gender!**)
 - Studien nicht fremdfinanziert, da Markt zu klein
- > **OFF-LABEL USE**

Aktuelle Situation

Medikamente in der Geburtshilfe

Wie?

Wir behandeln 2 Individuen:

- Mutter (Gender: Kinetik, Dynamik)
- Kind (Teratogenität), gestilltes Kind

Nutzen/Risiko ist stets zu beurteilen



Aktuelle Situation

nature

www.nature.com/nature

Vol 465 | Issue no. 7299 | 10 June 2010

Putting gender on the agenda

Biomedical research continues to use many more male subjects than females in both animal studies and human clinical trials. The unintended effect is to short-change women's health care.



USA

1986: die NIH empfiehlt den Einschluss von Frauen in Klinischen Versuchen.

1993: die NIH fordert Frauen in Phase III Studien, um die Wirkung und UAWs bei Frauen zu erfassen.

1993: Food and Drug Administration (FDA) weitet ihre Richtlinien auf Frauen generell aus, um klinisch relevante Unterschiede in den Studien festzustellen.

FDA Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation drugs. Dept. of Health and Human Services Food and Drug Administration. Fed Reg 1993. 5839409–39411.

Prout M N, Fish S S. Participation of women in clinical trials of drugs therapies: a context for the controversies. <http://www.medscape.com/viewarticle/408956> (accessed 11 aug 2006)

European Medicines Agency (EMA)

In a document about gender considerations in the conduct of clinical trials, the EMA argues against the need for separate International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) guidelines on women as a special population group, based on their internal review and experience, **but without providing the sources.**

European Medicines Agency Gender considerations in the conduct of clinical trials (EMA/CHMP/3916/2005).

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/391605en.pdf> (accessed 11 aug 2006)

European Medicines Agency (EMA)

“Some of the factors that influence the effect of a medicine in the population may be important when considering potential differences in response between men and women” and “gender-specific influences can also play a significant role in drug effect”.

European Medicines Agency Gender considerations in the conduct of clinical trials (EMEA/CHMP/3916/2005).

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/391605en.pdf> (accessed 11 aug 2006)

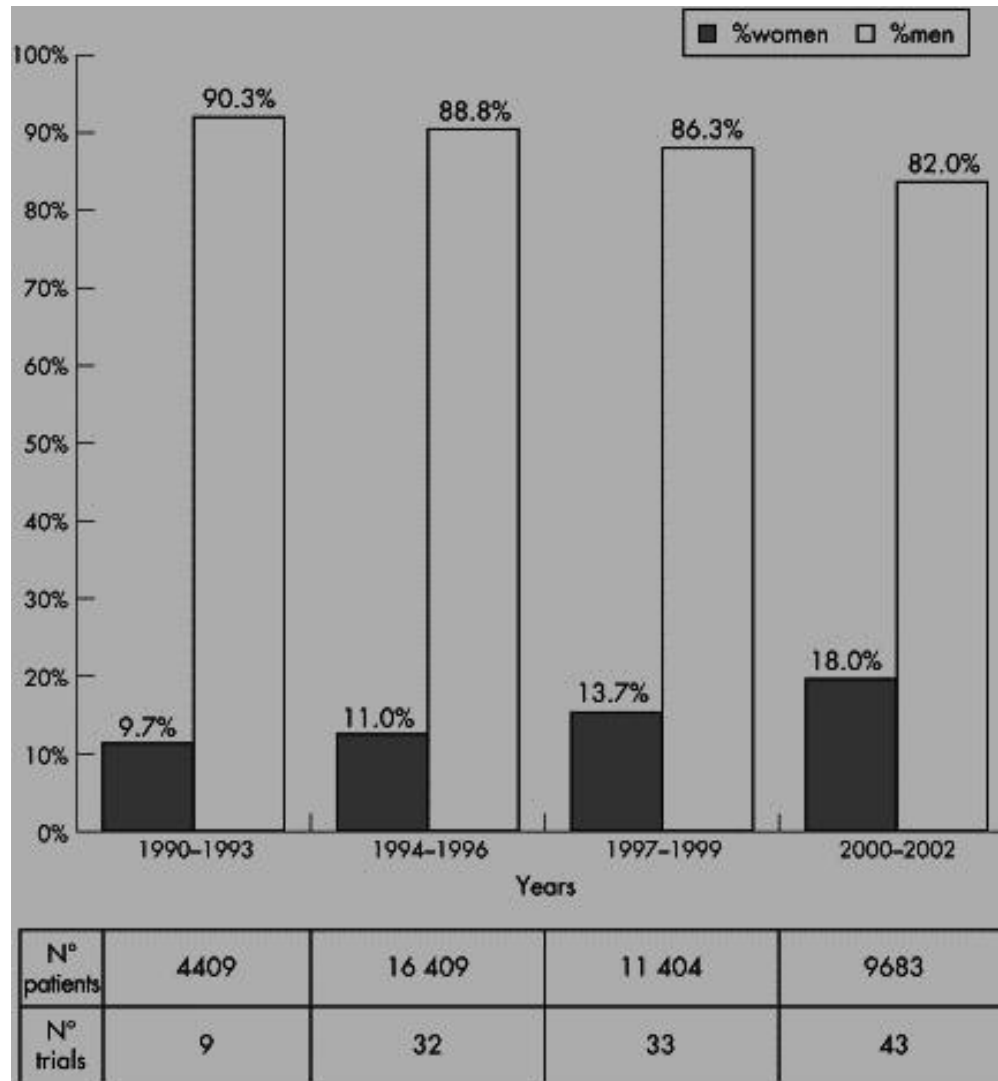
The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

After 1990 the ICH promoted the regulatory standards for clinical trials.:

- Guideline E8: The study population should be **representative of the target patient population**, and also demands phase I pharmacokinetic information in women.
- Guideline E4: Dose-response data need to be obtained for relevant subpopulations
- Guidelines E3 and M4E: According to gender for a characterisation of the patient population, call analyses and critical assessment of the data with respect to sex.

ICH

So, it appears that several of the ICH guidelines deal with gender issues today, although these recommendations are not reinforced as it is not usual that reports of clinical trials include the minimum gender information.



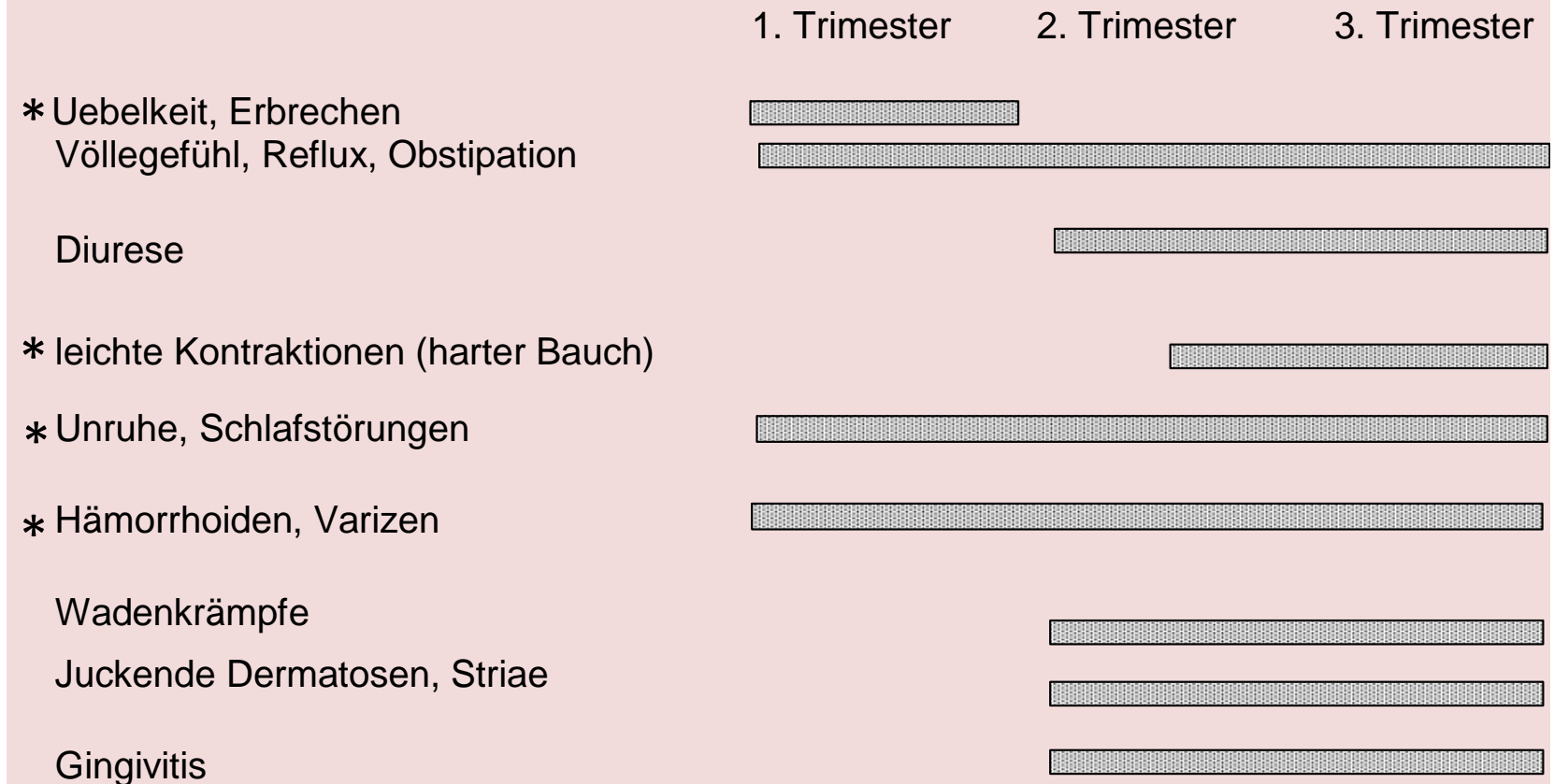
UNAIDS-WHO Global summary of the HIV/AIDS epidemic 2002.

http://www.who.int/hiv/strategic/en/epi_2002.en.ppt (accessed 11 aug 2006)

Medikamente in der Geburtshilfe

Indikation SS Beschwerden

Häufige Schwangerschaftsbeschwerden



*off-label

Medikamente in der Geburtshilfe

Indikation Komplikationen

- (Intrauterine) Infektion *
- Anämie *
- Präeklampsie *
- Gestationsdiabetes*
- Prävention von Thromboembolien*
- Drohende Frühgeburt *
- Intrauteriner Fruchttod *
- Abort-/Geburtseinleitung*
- Postpartale Blutungen*

*off-label

Off-label Medikamente in der Geburtshilfe

- Antianämika
- Antiinfektiva
- Antidiabetika
- Aspirin
- Tokolytika
- Uterotonika

Häufige off-label Medikamente in der Geburtshilfe

Generic Name	Trade Name	Indikation	Beipackzettel	Alternativen	Preis/Indik (SFR)
Misoprostol	Cytotec	Abort-, Geburtseinleitung	KI ganze SS	Prostglandin E2 s.o.	1
Mifepristone	Mifegyne	Einleitung bei Spätabort oder IUFT	Limitiert bis 49 d	Keine	143
Prostaglandin E2	Propess, Prostin E2	Einleitung vor 37 SSW	Limitiert ab 37 SSW	Keine	?
Oxytocin	Syntocinon	Einleitung bei St.n. Sektio	Kontraindiziert nach Uterus-OP	keine	?
Carbetoxin	Pabal	Atonieprophylaxe nach vag. Geburt	Nur für Sektio registriert	Oxytocin	?
Ursodeoxycholsäure	De-Ursil, Ursofalk	SS-Cholestase	NW durch Excipients (Phthalat)	Keine	5.60
Cholestyramin	Quantalan	SS-Cholestase	NW durch Malabsorption	Keine	2.30
Varizellen-IG	Varitect CP	Varizellenprophyl in SS	Unklar	Keine	189.45
CMV-IG	Cytotect	CMV-Therapie in SS*	Unklar	Keine	396.85

Häufige off-label Medikamente in der Geburtshilfe

Generic Name	Trade Name	Indikation	Beipackzettel	Alternativen	Preis/Indik (SFR)
Betamethason	Celestone Chronodose	Lungenreifungs- induktion	Tierstudien unerw. Wirkung	keine	4x18.55
Nifedipin	Adalat CR	Tokolyse	Tierstudien unerw. Wirkung	Gynipral, Tractocile	2 /d
Indomethacin	Indocid u.a.	Tokolyse	Unerw. Humanwirkung	Gynipral, Tractocile	0.1 /d
Nitroglyzerin	Perlinganit u.a.	Tokolyse	Keine bekannt	Gynipral, Tractocile	2.88 /d
Progesteron	Utrogestan, Proluton depot	Tokolyseergänzung	Es gibt keine Indik. für Einsatz in SS	Gynipral, Tractocile	1.80 /d
Aspirin 100	Diverse	Eklampsieprophyla xe	Unerw. Humanwirkung	Keine	.20/d
Magnesiumsulfat	?	Eklampsieprophyla xe	?	Keine	?
LMW Heparine	Fragmin, Fraxiparin	Thromboseproph.	Kontraindikation zur Therapie	Clexane	7/d
rFVIIa	Novoseven	DIC postpartal	-	Keine	1000-4000

Rechtliche Situation

Die von der Swissmedic genehmigte Fachinformation über ein Arzneimittel („die Etiketete“) beinhaltet namentlich die zugelassene/n **Indikation/en**, **Dosierung/en (Dosis, Zeitintervall, Infusionsgeschwindigkeit, etc.)**, **Patientenpopulation/en** (wie etwa Alter oder Geschlecht) sowie technisch-pharmazeutische Vorgaben (Haltbarkeitsfrist u.a.).

Der off label ist unendlich.....

Rechtliche Situation

Off-label use in der Geburtshilfe

Voraussetzung für alle Regelungen:
Heilmittelgesetz (HMG) vom 1.1.2002
(plus Erneuerungen ab 1.10. 2010)

Rechtliche Situation

Off-label ist im Rahmen von Art. 3 und 26 HMG trotz fehlender Zulassung legal, falls

- Evidenz erbracht
- Gesundheit nicht gefährdet
- Bestmögliche Therapie
- **Patientin aufgeklärt**

Rechtliche Situation

Kostenträger der off-label Medikamente

Ambulant

- Nicht aus OKP, nur aus Zusatzversicherung
- OKP hat keinen Freiraum (keine „Kulanz“)

Stationär

- Mit DRG (Diagnosis Related Groups)
innerhalb der Fallkostenpauschale für OKP

Rechtliche Situation

Voraussetzungen für die Kostenübernahme aus der Grundversicherung (OKP)

- Fehlende Alternativen
- hoher therapeutische Nutzen
- Einsatz wissenschaftlich unbestritten
- vertrauensärztliche Zustimmung
- Listenprinzip (SL-Aufnahme als Voraussetzung für eine Vergütung) darf nicht umgangen werden

Rechtliche Situation

Indikationserweiterung - Voraussetzungen

- Vereinfachte Zulassung
- Vertriebsfirma reicht Unterlagen ein:
Nachweis von Wirksamkeit, Sicherheit
Fach- und Patienteninformation

Nur was man selber tut...

Forschung, praktische Opinionleaders, Fachgesellschaften, SAPP:

- Wissen zusammentragen
- Gespräch mit Swissmedic* (→ Scientific Advice**)
- Gespräch mit Firmen (Indikationserweiterung)

* Misoprostol

** kann nur Herstellerfirma beantragen

Literatur

Pubmed

- «Off-label and Obstetrics», n=42
- Erste Publ. aus dem Jahre 1993
- Publ. mit konkreten Zahlen zur Häufigkeit, n=4

USA: University of Oklahoma City

Off-label drug use during pregnancy:

- A total of 165 (22.6%) of the 731 eligible subjects took $>$ or $=$ 1 (average 1.7, 95% confidence interval 1.3-3.8) drugs for off-label indications.

Rayburn WF & Turnbull GL. J Reprod Med 1995;40:186-8.

USA: University of Oklahoma City

Reasons for off label-use during pregnancy include:

- **prevention of repetitive abortion**
- **inhibition of premature labor**
- **reduction of fetal or neonatal infection**
- **reduction in development of preeclampsia and its complications**
- **ripening of the cervix or induction of labor**

Rayburn WF & Farmer KC. Obstet Gynecol Clin North Am 1997;24:471-8



UK: Off label use in Obstetrics

Drugs of particular significance

Drug and indication	Licensed?	BNF	RCOG
1. Oxytocin 10 im to prevent PPH	X	✓	✓ ²¹
2. Misoprostol for termination of pregnancy before 24 weeks	X	✓	✓ ¹⁰
3. Antenatal betamethasone to prevent neonatal respiratory distress syndrome in premature deliveries	X	X	✓ ²²
4. Clindamycin to treat β haemolytic streptococci in pregnancy	X	X	✓ ²³
5. Oxytocin 5 iv to treat missed miscarriage	✓	X	X
6. Norethisterone (days 19–26) to treat menorrhagia	✓	✓	X

BNF: British National Formulary; RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists

BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology
March 2005, Vol. 112, pp. 269–272

DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00490.x

COMMENTARY

Misoprostol and the debate over off-label drug use

USA: FDA

The process for drug approval in the United States is complex and time-consuming.

- There are comparatively few drugs with U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved indications for obstetric use in this country at this time; however, several are under development.
- We review the process for drug approval and recount the approval histories of obstetric drugs reviewed in the recent past.

Wing DA et al. *Obstet Gynecol* 2010;115:825-33.

Germany: Off label in Gynaecology

215 physicians:

- Off-label use was common for 65 (91%) of the physicians.
- Only 9% of them obviate the application of off-label drugs.
- About a half of the medication is related to application in obstetrics (54%) and in most cases on **an every day basis**.
- Uterotonics were the most commonly used off-label medications (34%).

Ditsch N et al. Eur J Med Res 2011;16:7-12.

Switzerland: Misoprostol



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb



Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland

Elke Krause, Simona Malorgio, Annette Kuhn, Corina Schmid, Marc Baumann, Daniel Surbek*

Department of Obstetrics and Gynecology, Inselspital, Bern University Hospital and University of Bern, Switzerland

Switzerland: Misoprostol use

A total of 512 out of 656 obstetricians/gynaecologists (**78%**) use misoprostol for labor induction.

- Among the users of misoprostol, 314 (61%) answered that they do not inform their patients about the off – label use of the medication.
- If misoprostol were to be licensed for this indication, and commercially available, 69% of current non-users would use it.

Krause E et al. 2011



Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse

- Frau N, geb. 1971
- Rezept für Adalat CR 60 mg 1/Tag

Schwangerschaft



Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse

Vorgehen

- Aufklärung
- Alternativen
- Nutzen
- Risiko



Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse

Aufklärung

- Notwendigkeit der Tokolyse
- Evidenz Nifedipin

Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse



Alternativen

- Betamimetika
- UAW!



Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse

Risiko

- Mutter: Veränderung der Pharmakokinetik und -dynamik →
Veränderung von Wirksamkeit und Verträglichkeit (Compliance!)
- Embryo/Fet: Teratogenität



Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse

Risiko

- Mutter: Veränderung der Pharmakokinetik und -dynamik →
Veränderung von Wirksamkeit und Verträglichkeit (Compliance!)



Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse

Risiko

Risikofaktoren für ein Medikament,
ein Teratogen zu sein

- Pharmakokinetik bei Mutter und Kind
- Pharmakogenetik bei der Mutter
- Pharmakodynamik beim Kind

Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse



Risiko

Risikofaktoren für ein Medikament, ein Teratogen zu sein

- Pharmakokinetik bei Mutter und Kind
- Pharmakogenetik bei der Mutter
- Pharmakodynamik beim Kind

Risiko: Fetus

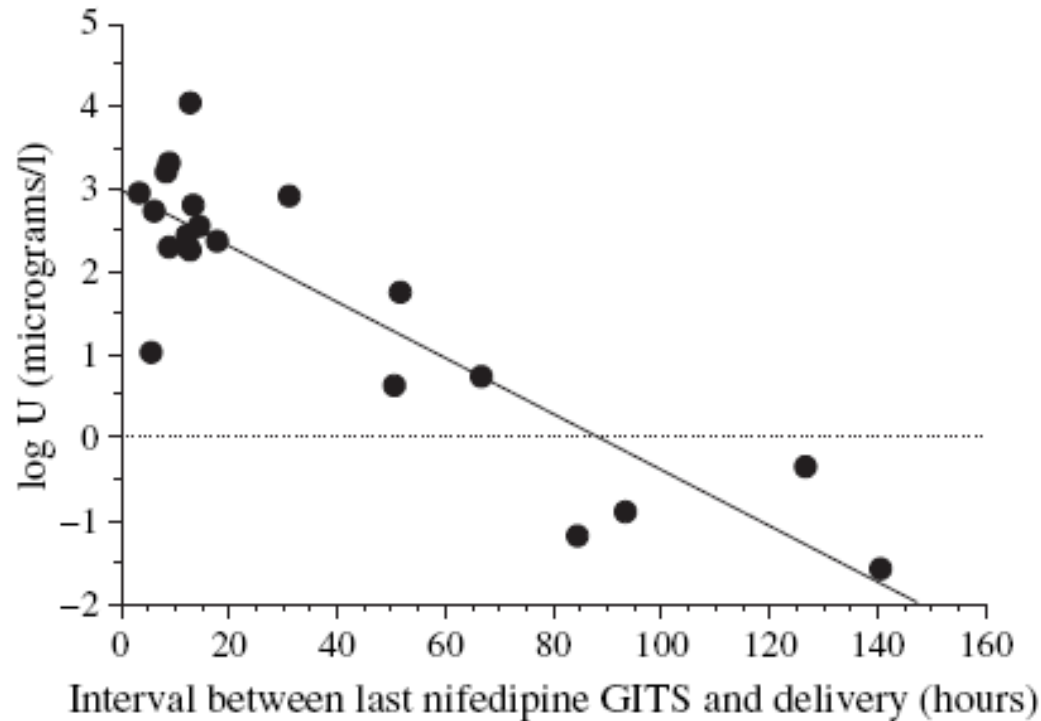


Figure 3. Regression plot of nifedipine ln concentration (micrograms/l) in umbilical cord blood plasma (U) at delivery versus last dose-delivery interval (hours). $Y = -0.0340x + 2.998$ ($n = 21$); $R^2 = 0.780$; $P < 0.0001$. The half-life of elimination ($t_{1/2}$) from umbilical cord plasma was calculated as $t_{1/2}U = -\ln 2/k_{el} = 20.4$ hours, where k_{el} was -0.0340 ± 0.0041 (regression coefficient \pm SE).

Silberschmidt AL et al., BJOG 2008;115:480-5.



Risiko Fetus

Fetale Pharmakodynamik

Nachgewiesene Rezeptortypen im fetalen Gewebe:

- GABA-Rezeptoren bei der Ratte
- peripherer Benzodiazepinrezeptor bei der Ratte
- Opiatrezeptoren beim Menschen
- β 1-Adrenozeptoren beim Menschen
- Steroidrezeptoren beim Affen



Off label in der Geburtshilfe

Fallbeispiel: Nifedipin zur Tokolyse

Nutzen

- Tokolyse allgemein
- Gute Verträglichkeit
- Günstige Medizin

Weitere Informationen zu Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit finden Sie unter www.sappinfo.ch

A
S
P
P

Association
Suisse
Pharmacologie
Périnatale



S
A
P
P

Schweizerische
Arbeitsgemeinschaft
Perinatale
Pharmakologie

S
A
P
P

Swiss
Association
Perinatal
Pharmacology

Geschäftsstelle:
Universitätsspital
Forschung Geburtshilfe
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

www.sappinfo.ch



Interdisziplinäre Plattform aus ÄrztInnen und PharmazeutInnen mit Spezialgebieten

Ziel

- SAPP sammelt Wissen und gibt es **praxisnah** weiter in Form von Monographien, Fortbildungen, Links. (Infodienst)
- SAPP ist Bindeglied zwischen Praxis, Forschung, Behörden und Industrie



Ansprechpartner

- Geburtsmediziner
- Neonatologen (Pädiater)
- Offizinapotheker
- Klinische Pharmazeuten
- Hausärzte
- Spezialisten: Dermatologen, Anästhesisten, Psychiater u.a.



- **4. Jahrestagung und Mitgliederversammlung**

8.12.11, Univ.spital Zürich

**Thema: Schmerz und Analgesie in
Schwangerschaft, Stillzeit und Neonatalperiode**

- **Workshop**

22.3.12, Univ.spital Zürich

**Thema: Psychopharma in Schwangerschaft und
Stillzeit**

Organisation und wissenschaftliche Leitung

Dr. med. Antje Heck
Psychiatrische Klinik
Königsfelden
Windisch

Prof. Dr. med. Irene Hält
Geburtsmedizin
Universitätsklinik Basel

PD Dr. med. Stefan Ruzsanyi
Klinik für Klinische Pharmakologie und
Toxikologie
USZ

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach
Perinatale Pharmakologie
Klinik für Geburtshilfe
USZ

Kontakt

Geschäftsstelle SAPP

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach
Forschung Geburtshilfe
Universitätsklinik Zürich
Rath 0 51a
Schmelzbergstrasse 12 / Postfach 125
CH-8091 Zürich
Telefon: 044 255 51 36
E-Mail: ursula.vonmandach@usz.ch

Referentinnen und Referenten

Prof. Dr. med. El Alon
Praxis für Schmerztherapie
Zürich

Dr. med. Marie Besson
MCUG
Genève

PD Dr. med. Thierry Girard
Department Anästhesie
Universitätsklinik Basel

Martine Egan Moog
Physiotherapeutin
Basel

Dr. med. Hans Ogal
Anästhesie Klinik
Brünen

PD Dr. med. Peter Sander
Akutnache Neurorehabilitation Rhehaclic
Kantonsspital Baden

Liljan Stoffel
Pflegespezialistin Neonatologie
Universitäts-Kinderklinik
Bern

Dr. med. Eva Maria Tinner
Kinderklinik
Kantonsspital Aarau

Gebühren bis 31.10.2011:

- | | |
|--|-------------------------|
| <input type="checkbox"/> SAPP-Mitglied | [Anmeldegebühr CHF 50] |
| <input type="checkbox"/> Nichtmitglied | [Anmeldegebühr CHF 120] |
| <input type="checkbox"/> Medizin- oder Pharmazie-Studentin | [Anmeldegebühr CHF 20] |
| <input type="checkbox"/> Möchte SAPP-Mitglied werden und nehmen an der Tagung teil | [Anmeldegebühr CHF 100] |
| <input type="checkbox"/> Wünsche Posteringabe, Titel: | _____ |

Name | Vorname _____

Titel | Beruf/Firma _____

Strasse | Nr. | PLZ | Ort _____

Telefon | E-Mail _____

Datum | Unterschrift _____

Nach Eingang Ihrer Anmeldung erhalten Sie eine Rechnung mit Zahlungsschein. Jede Teilnehmerin/jeder Teilnehmer erhält eine Teilnahmebestätigung und eine Abstractsammlung der Vorträge und Poster.

Anmeldung

Wir freuen uns auf Ihre Anmeldung bis am 31.10.11 per Post (Talon ausfüllen und absenden an Kontaktadresse) oder per E-Mail: ursula.vonmandach@usz.ch

PROGRAMM

Association
Suisse
Pharmacologie
Perinatale



Schweizerische
Arbeitsgemeinschaft
Perinatale
Pharmakologie

Swiss
Association
Perinatal
Pharmacology

4. Jahrestagung und Mitgliederversammlung 2011

**Donnerstag, 8. Dezember 2011
13:00–19:00 Uhr**

**Hörsaal NORD 1, Stock D,
Frauenklinikstrasse 10
Universitätsklinik Zürich**

**Schmerz und Analgesie in Schwangerschaft,
Stillzeit und Neonatalperiode**

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für
Perinatale Pharmakologie (SAPP)

Kreditpunkte der FPH, GSA SA, SGGG, SGKPT, SGP, SSN

Fréquence en pédiatrie

60 enfants (3 jours à 14 ans) – env. 500 prescriptions 

- **Médicaments employés *off-label*** 25%
- **Médicaments étrangers** 24%
- **Médicaments fabriqués en petites quantités**

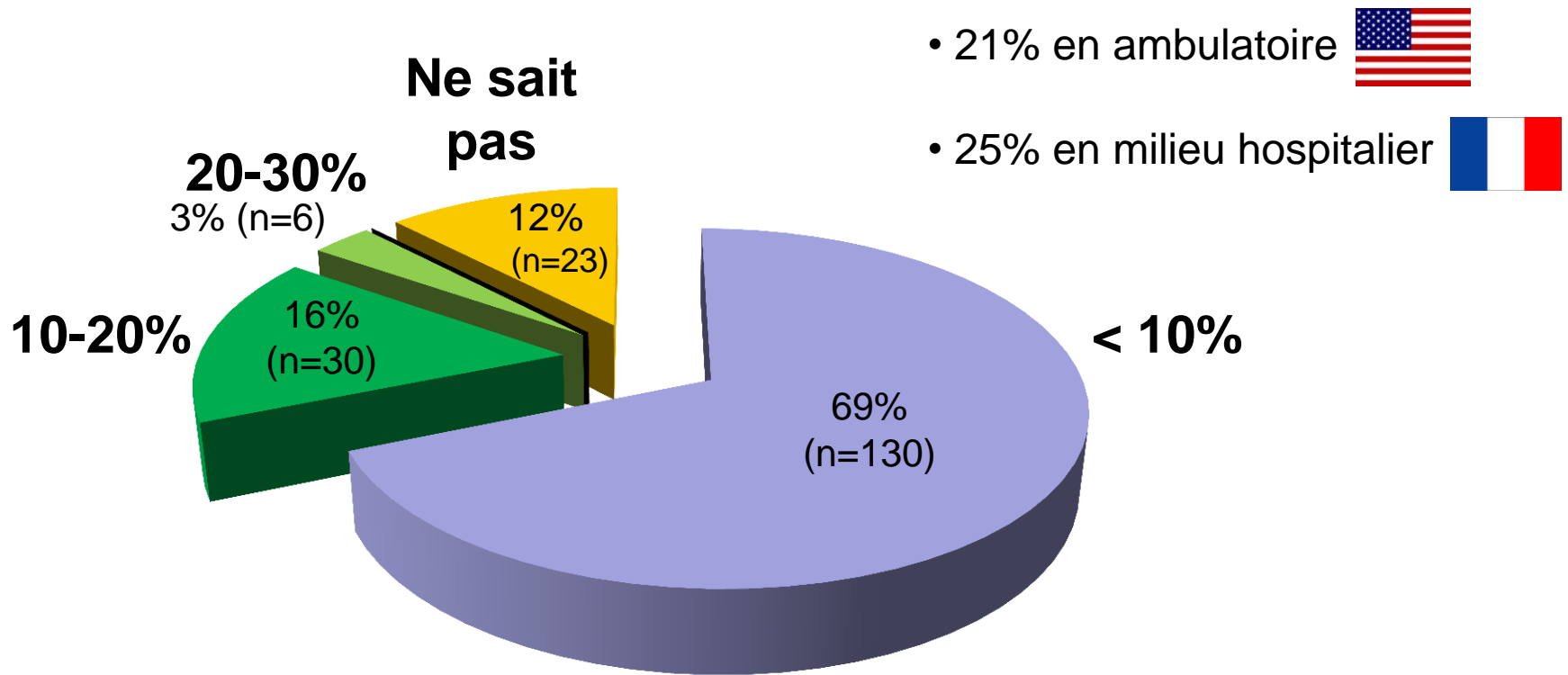
≥ 1 prescription « hors étiquette » / enfant

Milieu hospitalier: env. 40%
Ambulatoire: env. 10%



Swiss Med Wkly, 2006; 136: 218 – 222
Br J Clin Pharmacol, 64 (1): 90 - 95

Sous-estimation de la fréquence



Étude anglaise: également sous-estimation

La prescription "off-label". Revue Médicale Suisse. 2008; 4:1661-5

Prescription *off-label*: difficile à identifier!

85%: trouvent difficile/très difficile **d'identifier** une prescription *off-label*

66%: communication avec le **patient** « facile » ou « très facile »

**Patient = source d'information
pour identifier un usage off-label!**

Remboursement: connu par 1 pharmacien sur 2

Remboursement d'un médicament *off-label* par l'assurance de base:

54%: sur accord du médecin-conseil

25%: sans condition particulière

Parmi différents critères, le remboursement est jugé comme **le - important**: vérifier le remboursement = « **peu important** » pour 30%

Médicament *off-label* délivré et refus de remboursement de l'assurance: **au pharmacien de se le faire rembourser ou de demander au médecin d'écrire à l'assurance...**

S. Varini, Perception de la prescription hors-étiquette (*off-label*) par les pharmaciens d'officine romands, EPGL, 2011

Consentement

« Obligation de légitimation »: prouver avoir informé le patient: pourquoi un médicament sans autorisation officielle? alternatives possibles ? risques? etc.

Notification dans le dossier patient, voire formulaire de consentement (**recommandé**). Pédiatrie: à signer par les parents ou le représentant légal!

Consentement: obligatoire si d'importation!!!

Recommandations de l'Associations des pharmaciens cantonaux suisses et de Swissmedic au sujet de l'utilisation des médicaments au sens de l'"off label use". Bâle 2006

Importation sans autorisation

- Traitement d'un ou plusieurs patients donnés (= **patient(s) identifié(s) au moment de l'importation**) ou pour les cas d'urgence
- AMM dans pays avec système reconnu: p.ex. Pays membre de l'UE, Pays membre de l'AELE, Etats-Unis, Japon.
- **Aucun médicament substitutif** n'existe en Suisse ou changement de médication non approprié: **ne pas raisonner qu'en terme de DCI** mais aussi en forme galénique p.ex.

≥ 1 critère non-rempli => demande d'importation auprès de Swissmedic

Autorisation d'importation

Notre compétence au service de votre confiance dans l'

swissmedic
Institut suisse des produits thérapeutiq.

Home | Sitemap | Index | FAQ | Contact

Rechercher | Recherche avancée

Informations | **Swissmedic** | **Autorisations d'exploitation** | Autorisations de mise sur le marché | Surveillance du marché | Affaires

Home > Autorisations d'exp... > Autorisation spéci...

S'abonner à cette page

Autorisation spéciale

Médicaments à usage humain:

- [BW107_00_002f_FO Autorisation spéciale H \(05.01.2009 | 158 kb | doc\)](#)
- [BW107_00_001f_AA Autorisation d'utilisation et d'importation d'une préparation non autorisée en Suisse \(« autorisation spéciale »\) \(01.01.2011 | 59 kb | pdf\)](#)
- [BW107_00_003f_FO Autorisation spéciale Déclaration écrite consentement H \(01.11.2008 | 142 kb | doc\)](#)

swissmedic

Autorisation spéciale n° SBH ___-___
Art. 9, al. 4 LPTH / art. 36, al. 2 OAMéd
Page ___ de ___
Espace réservé à Swissmedic, ne pas compléter SVP!

Requérant

Nom ; fonction / titre ; adresse : _____
N° de tél. : _____
N° de fax : _____
Courriel : _____

N.B. : le champ ci-contre sert notamment au renvoi du formulaire par courrier A et doit donc être rempli de manière correspondante.

Informations relatives au médicament

Nom commercial : _____ Fabricant / distributeur (nom / adresse) : _____
Forme / conditionnement : _____
Principe(s) actif(s) : _____
Code ATC : _____

Indication thérapeutique pour laquelle l'utilisation du médicament est demandée en Suisse : _____

Statut d'autorisation à l'étranger : autorisé non autorisé

Autorité compétente / pays : _____

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : _____

N.B. : pour les médicaments autorisés dans l'UE, il suffit d'indiquer un seul pays de l'Union ; si le médicament n'est autorisé dans aucun pays, il y a lieu de nous faire parvenir des documents étayant l'efficacité, la sécurité et la qualité de ce dernier (et de les mentionner à la rubrique « Remarques »).

Durée du traitement : _____

Données relatives au patient aucunes pour le moment, il s'agit d'un médicament d'urgence
(initiales, date de naissance) _____ femme homme

En cas de question liée à une importation, N° spécial chez Swissmedic: 079 828 50 76

„Unlicensed use“ - Importarzneimittel

Heilmittelgesetz Art. 9 Abs. 4

Arzneimittelbewilligungsverordnung, Art. 36

Eine Medizinalperson, die über eine Detailhandelsbewilligung des zuständigen Kantons verfügt, darf solche Humanarzneimittel in kleinen Mengen ohne Bewilligung einführen, sofern:

- a. Das Arzneimittel für eine bestimmte Patientin oder einen bestimmten Patienten oder aber für Notfälle bestimmt ist;
- b. Das Arzneimittel **von einem Staat mit einem vom Institut als gleichwertig anerkannten Zulassungssystem zugelassen** ist oder eine Touristin oder ein Tourist ein im Wohnsitzstaat zugelassenes Arzneimittel benötigt, und
- d. für das betreffende Arzneimittel:
 1. in der Schweiz **kein alternativ einsetzbares** Arzneimittel zugelassen ist,
 2. ein alternativ einsetzbares Arzneimittel in der Schweiz zugelassen, aber **auf dem schweizerischen Markt nicht erhältlich** ist, oder
 3. eine **Umstellung der Medikation nicht angemessen** ist.



Importarzneimittel

Swissmedic „Sonderbewilligung“

Bewilligung für den Einsatz und die Einfuhr eines in der Schweiz nicht zugelassenen Präparates; Erläuterungen (Stand 1. Jan. 2011) [1]

Kriterienkatalog: Ist für die beabsichtigte Präparateinfuhr eine Sonderbewilligung nötig?

Länder mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle [2]

Australien, EWR-Mitgliedstaaten, Japan, Kanada, Neuseeland, Singapur, USA

Bedingung für die Erteilung einer Sonderbewilligung (Auszug)

Die Schwere der Krankheit wird berücksichtigt, für leichte Fälle werden in der Regel keine Sonderbewilligungen erteilt.

Grundsätzlich werden keine Sonderbewilligungen erteilt, um ein Präparat an Lager zu nehmen, davon ausgenommen sind Notfallmedikamente.

[1] www.swissmedic.ch ⇒ Bewilligung ⇒ Sonderbewilligungen

[2] Liste, Stand Mai 2010: www.swissmedic.ch/rechtstexte/00201/00203/index.html?lang=de



Importarzneimittel

Swissmedic „Sonderbewilligung“

Bewilligung für den Einsatz und die Einfuhr eines in der Schweiz nicht zugelassenen Präparates; Erläuterungen (Stand 1. Jan. 2011) [1]

Einsatz von Arzneimitteln, die über eine Sonderbewilligung zur Verfügung gestellt werden oder die bewilligungsfrei eingeführt werden (Auszug)

Die Meldepflicht betreffend unerwünschter Wirkungen und Vorkommnisse gilt auch für die Präparate, die über eine Sonderbewilligung zur Verfügung gestellt werden oder die bewilligungsfrei eingeführt werden.

Der Patient oder dessen Vormund ist über die Anwendung zu informieren und seine schriftliche Einverständniserklärung ist einzuholen. (Formular siehe [1])

[1] www.swissmedic.ch ⇒ Bewilligung ⇒ Sonderbewilligungen



Schriftliche Einverständniserklärung der Patientin* bzw. des Patienten*

Der/die Unterzeichnende erklärt, dass er/sie aufgrund der vom behandelnden Arzt oder von der behandelnden Ärztin erhaltenen Information mit der Anwendung des Arzneimittels einverstanden ist welches, in der Sonderbewilligung Ref.-Nr. _____ erwähnt ist. Er/sie bestätigt, dass über folgende Punkte informiert wurde:

- dass es sich beim eingesetzten Arzneimittel um ein in der Schweiz nicht zugelassenes Arzneimittel handelt
- dass der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin klare Anweisungen für die Anwendung des eingesetzten Arzneimittels gegeben hat
- dass Wirkung, Nebenwirkungen und Risiken des eingesetzten Arzneimittels vom behandelnden Arzt oder von der behandelnden Ärztin mitgeteilt wurden
- dass der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin die aus der Behandlung entstehenden Kosten genannt hat, sofern sie zu Lasten der Patientin bzw. des Patienten gehen

Ort, Datum

Unterschrift des/der Patient/in*

* bei unmündigen Personen der/die Erziehungsberechtigte/n oder der amtliche Vormund



„Machbarkeit“ Einverständniserklärung

■ Kompetenzenregelung?

- Einfuhr durch den Apotheker
 - (oft) bewilligungsfrei oder (eher selten) mit Sonderbewilligung
- Aufklärungspflicht liegt beim Arzt

⇒ **Wer ist verantwortlich für die Einverständniserklärung?**

■ Anteil Importarzneimittel in Schweizer Kinderkliniken

- Rund 2% der verordneten Arzneimittel in Schweizer Universitätskinderkliniken sind Importarzneimittel. [1, 2]
- In 8 verschiedenen Schweizer Spitälern mit Kinderkliniken kommen 313 verschiedene Importarzneimittel zum Einsatz. [3]

[1] Di Paolo E et al. Swiss Med Wkly 2006; 136(13-14): 218-22

[2] Lampert ML et al. GSASA-News 2004;18:36-8

[3] Fonzo-Christe C et al. (GSASA Paediatric working group, GSASA, Switzerland). GSASA Sion 2010



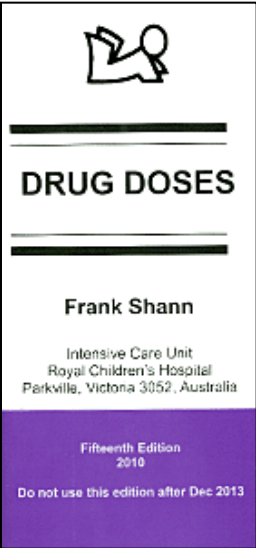
Literatur zu pädiatrischen Dosierungen

- British National Formulary for Children, <http://bnfc.org/bnfc/>
Druck-Version: 2011-2012
online-Version: Zugang kostenpflichtig
- Micromedex, DrugDex, <http://www.thomsonhc.com/>
online-Version
smartphone/tablet: mobileMicromedex online und als App
- Berner Datenbuch Pädiatrie, Krämer R und Schöni MH,
7. Ausgabe, 2007
- Vade-Mecum de Pédiatrie, Gehri M, Département de pédiatrie,
CHUV Lausanne, 2006 (Neuaufgabe ca. Frühling 2012, ca. CHF 70)
- The Harriet Lane Handbook, Custer JW and Rau RE,
18th edition, 2009

Folgende Auswahl nach definierten Kriterien:
„bezahlbar“, Druckversion nicht älter als 2008, „umfassendes Werk“



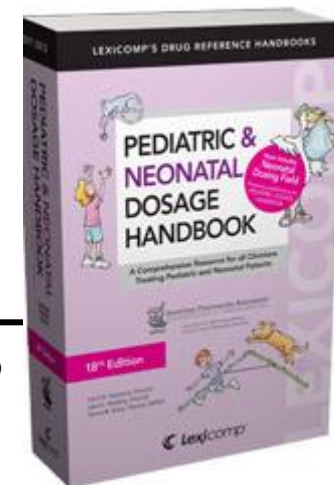
Drug Doses



Papier	Drug Doses, Frank Shann, Royal Children's Hospital, Australia, 15 th edition, 2010	\$ 10.50 (incl post)
Online	http://www.rch.org.au/clinicalguide/forms/drugDoses.cfm	kostenlos
Smartphone / Tablet online	Nicht gefunden	
Smartphone / Tablet App	DrugDoses	CHF 20



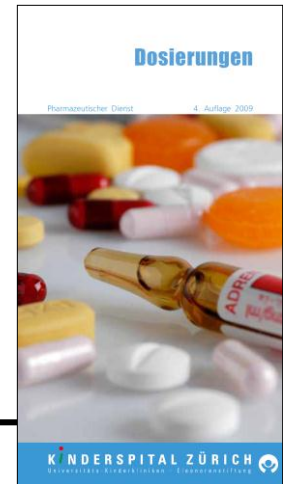
Pediatric Dosage Handbook



Papier	Pediatric & Neonatal Dosage Handbook, Taketomo CK et al. Lexi-Comp, Hudson USA, 18 th edition, 2011/12	\$ 64.95
Online	http://www.uptodateonline.com/ http://www.lexi.com)	Preis auf Anfrage
Smartphone / Tablet online	Lexi Pediatric (inkl. Interaktionen, Tox, Lab, Calc, 5-Minute Pediatric Consult)	\$ 75 / 12 Mte (\$ 175 / 12 Mte)
Smartphone / Tablet App	Lexi Pediatric (inkl. Interaktionen, Tox, Lab, Calc, 5-Minute Pediatric Consult)	\$ 75 / 12 Mte (\$ 175 / 12 Mte)



Dosierungen Kinderspital Zürich



Papier	Dosierungen – Kinderspital Zürich, 4. Auflage, 2009	CHF 30 (Spezialpreis)
Online	im Moment nur Kispi-intern geplant ab Frühling 2012 auch für Externe http://www.kinderdosierungen.ch	Preis noch nicht bekannt
Smartphone / Tablet online	geplant ab Frühling 2012 http://www.kinderdosierungen.ch	Preis noch nicht bekannt
Smartphone / Tablet App	nicht vorgesehen	



Poster

PAEDIATRIC DOSAGE BOOKLET: FROM A CRUDE TEXT FILE TO A SOPHISTICATED SMARTPHONE APPLICATION?

P. Vonbach¹, A. Caduff Good¹, C. Glanzmann¹, R. Thoma¹
¹Division of Pharmacy, University Children's Hospital, Zurich, Switzerland

Introduction

Daily challenge

Paediatric dosages seem to challenge paediatricians and pharmacists daily. Drugs are often prescribed in an "off-label" or "unlicensed" status. Therefore, no regulatory approved dosage is available and professionals rely on dosages summarised by specialists.

Zurich's dosage booklet

For more than ten years the University Children's Hospital Zurich has provided a booklet containing regulatory approved as well as not approved but evidence or at least eminence based paediatric dosages.

Once upon a time...

...our booklet was published as a crude text file (semi-structured by trade and generic name, dosage in text form and further remarks).

Figure 1: Paediatric dosage booklet of the Children's Hospital Zurich (1st edition 2005), sample Departmental

For the future...

... to meet the requirements of our users, we are working on the availability of our database over the Internet and for use with smartphones as of spring 2012. The following homepage is reserved for this purpose (www.kinderdosierungen.ch).

It is our final goal to develop a tool that can be used in sophisticated applications such as the automatic dose calculation. At the same time it seems very important to us that efforts are made towards a national harmonisation of paediatric dosages.

Today...



Figure 2: Paediatric dosage booklet of the Children's Hospital Zurich (2nd edition 2009)



Figure 3: Integration and linkers of the paediatric dosage database of the Children's Hospital Zurich

...In 2009 the 4th edition (figure 2) of our booklet was published, which is highly structured and based on a huge excel database. The product entries are linked with the Swiss drug database HospINDEX and our pharmaceutical logistic software. The data are imported into a software application (eMediTa) from where it can either be exported to the intranet of our hospital or to a word document – and last but not least in the future to the clinical decision support system (figure 3). Dosages are grouped by age and weight and they could be used for automatic dose calculations. Even the remarks are entered in a structured manner (figure 4).

Figure 4: Paediatric dosage booklet of the Children's Hospital Zurich (2nd edition 2009), sample Departmental

Survey on the paediatric dosage booklet

In spring 2011 we conducted a survey on our booklet among all the users. The answers of 165 participants (turnout: 25%) showed that the quality (layout (figure 5)), completeness of the drug list, possible errors and usefulness of the remarks (figure 6) is very satisfying. Further, the users would appreciate our database to be available in an electronic form over the Internet and as a smartphone application (figure 7). In addition, the survey showed that harmonisation of paediatric dosages through whole Switzerland seems to be of concern (figure 8).

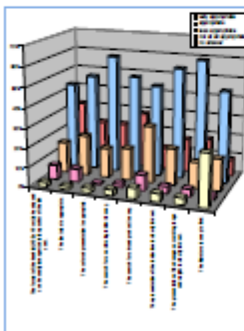


Figure 5: Survey on the paediatric dosage booklet, question: about the layout of the booklet

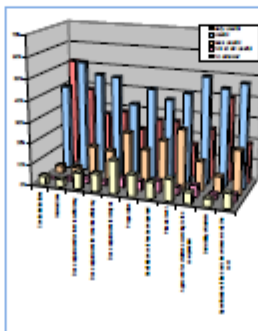


Figure 6: Survey on the paediatric dosage booklet, question: about the usefulness of the remarks in the booklet



Figure 7: Survey on the paediatric dosage booklet, question: How big is your interest regarding other possibilities to use the dosages of the Children's Hospital in Zurich?

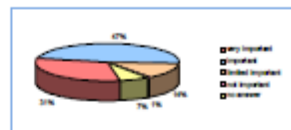


Figure 8: Survey on the paediatric dosage booklet, question: How important is it for you opinion, that paediatric dosages are harmonized through whole Switzerland?

Disclosure of conflict of interest: none



Link für GSASA-Mitglieder

- www.gsasa.ch (geschützter Bereich)
 - ⇒ Informationssupermarkt
 - ⇒ Pädiatrie
 - ⇒ Referenzen (GSASA AG Pädiatrie)

GSASA Ressort Services pharmaceutiques
GT Pédiatrie
Mars 2011

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES UTILES
POUR L'ASSISTANCE PHARMACEUTIQUE ET LA PHARMACIE CLINIQUE EN PEDIATRIE

1. Pédiatrie – Dosages
2. Pédiatrie – Préparations magistrales
3. Grossesse et allaitement

1. PEDIATRIE			
LIVRES			
TITRE	Auteur / édition	Utilisé par :	Commentaire
BERNER DATENBUCH PÄDIATRIE	Richard Kraemer, Martin H. Schöni, 7. Auflage, 2007	INSEL, KISPI	Diagnostische und therapeutische Informationen aus allen wichtigen Bereichen der Pädiatrie, inkl. Dosierungstabelle
BNF FOR CHILDREN	Ed. BMJ publishing group Ltd, 2008	PIC, HUG, CHUV, KISPI	Dosages usuels en UK – succinct mais très utile
DICTIONNAIRE DE THERAPEUTIQUE PEDIATRIQUE WEBER	Ed. De Boeck, 2008	CHUV	Ouvrage québécois très complet. Egalement avec formulaire médicamenteux.
DOSIERUNGEN KINDERSPITAL ZÜRICH	KINDERSPITAL ZH, 4ème Ed., 2009	PIC, INSEL, KISPI, HUG, ICHV	Dosages usuels en CH – très utile
GUIDE PRATIQUE DES MEDICAMENTS EN NEONATOLOGIE	Brigitte Martin, Josianne Malo, CHU Sainte-Justine, Montréal, 3 ^e éd., 2009	CHUV	Formulaire québécois de néonatalogie
HANDBOOK OF PEDIATRIC CARDIOVASCULAR DRUGS	Ricardo Munoz, Carol G. Schmitt, Stephen J. Roth, Eduardo da Cruz (Editors), Springer Verlag, 2008	KISPI, CHUV	Gliederung nach Arzneimittelklassen, Monographien zu Wirkstoffen (Indication, Mechanisms of Action, Dosing, Pharmacokinetics, Drug Interactions, Adverse Effects, Poisoning Information, Compatible Diluents) - gut
LIGHTFADEN: Medikamente in der Pädiatrie	Wigger D., Stange M, Urban & Fischer,	KISPI	gut, mit praktischen Tipps

1



Umgang mit dem off-label use in der Pädiatrie – Fallbeispiele

- Fallbeispiel A
 - stationärer Fall
- Fallbeispiel B
 - ambulanter oder stationärer Fall

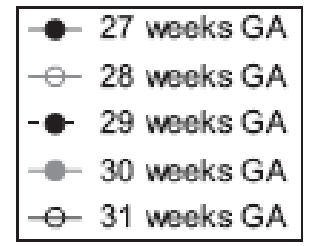
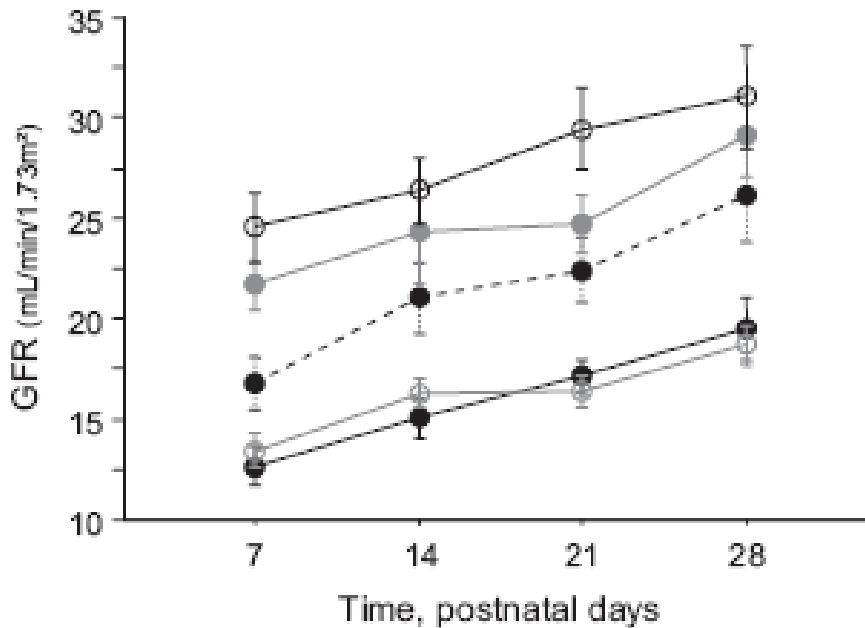


Fallbeispiel A

- Patientin
 - weiblich, Zwilling, 4 Tage alt, SSW 27 2/7, GG 1'360 g, 38 cm
- Diagnose
 - Atemnotsyndrom am ehesten bei Surfactantmangel (Surfactantgabe am Tag 0)
 - Verdacht auf neonatalen Infekt / Sepsis (Beginn mit antibiotischer Therapie am Tag 1)
 - Arterielle Hypotonie
 - Akute Niereninsuffizienz (Erstdiagnose am Tag 3)
- Labor
 - Gentamicin 1.2 mg/L (Soll <2 mg/L)
 - Serumkreatinin am Tag 4: 101 μ mol/L



Glomeruläre Filtrationsrate bei Neugeborenen



GA: completed weeks of gestation

- day 7: $GFR = -63.57 + 2.85 \times GA$
- day 14: $GFR = -60.73 + 2.85 \times GA$
- day 21: $GFR = -58.97 + 2.85 \times GA$
- day 28: $GFR = -55.93 + 2.85 \times GA$

Vieux R et al. Pediatrics 2010; 125: e1186-92

Fallbeispiel A

- errechnete Clearance nach Schwartz: 11 mL/min/1.73 m²
- Soll-Clearance bei Tag 7: 16 mL/min/1.73 m²



Fallbeispiel A

- Medikation (Tag 4)
 - Amoxicillin iv 3x 45 mg (seit 2 Tagen)
 - Gentamicin iv 1x 7 mg (seit 2 Tagen)
 - Infloran Kps po 2x ½ Kapsel
 - Morphin iv 5 µg/kg/h
 - Dopamin iv 6 µg/kg/min

Beurteilung hinsichtlich „off-label use“?

Allfällige Probleme im Zusammenhang mit der Medikation und dem „off-label use“?



Gentamicin

Garamycin® Garamycin Inj 80 mg/2 mL*	Arzneimittel- kompendium	Fallbeispiel A	✓ ? ✗
Alter	Ab Frühgeborene	FG 4 Tage alt (GA SSW 27 6/7)	✓
Indikation	Neugeborenen-Sepsis	Verdacht auf Sepsis	✓
Dosierung	FG und Neo <1 Woche: 2.5- 3.0 mg/kg alle 12 h	1x 5 mg/kg/dosi (Problem FGs: physiologische Niereninsuffizienz!, Q ₀ -Wert: 0.02; <1.2 kg KG: 1x 0.5 mg/kg/dosi) Messung des Talspiegels	✗ ?
Applikation	i.v. Injektion	i.v. Injektion über 2 min Entnahme von 0.125 mL (= 5 mg)	✓ ?

* oder Gentamicin ratiopharm SF Inj 40 mg/mL (Imp D)



Lactobacillus & Bifidobacterium

Infloran® Kapseln	Arzneimittel- kompendium	Fallbeispiel A	✓ ? ✗
Alter	Säuglinge	FG 4 Tage alt (GA SSW 27 6/7)	?
Indikation	Wiederherstellung der Darmflora	Prophylaxe der nekroti- sierenden Enterokolitis	✗
Dosierung	Keine Angabe für die Indikation NEK- Prophylaxe / FGs Kinder: 3x 1 Kps	po 2x ½ Kapsel (für alle FGs <32 0/7 SSW und/oder <1'500 g GG; ab Beginn des oralen Nahrungs- aufbaus während 14 Tagen)	✗ ?
Applikation	Für Säuglinge kann der Kapselinhalt in etwas Milch oder Wasser gegeben werden.	Suspendieren in Muttermilch und Verabreichung über die Magensonde.	✓ ?

Kontraindiziert: bei Sepsisbehandlung erst nach Abschluss der Antibiotika-Therapie



Morphin

Morphin Injektionslösung 10 mg/mL (Sintetica)	Arzneimittel- kompendium	Fallbeispiel A	✓ ? ✗
Alter	Bei Kindern <1 Jahr darf Morphin nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.	FG 4 Tage alt (GA SSW 27 6/7)	✗
Indikation	Mittelstarke bis starke Schmerzen	Tubustoleranz	✗
Dosierung	Keine Angabe zur Dosierung bei Kindern (iv-Applikation)	iv 5 µg/kg/h (Problem FGs: physiologische Niereninsuffizienz!, Q ₀ -Wert: 0.9, aber aktiver/ toxischer Metabolit: Q ₀ -Wert: 0.3)	✗
Applikation	Angabe zum Verdünnen in NaCl 0.9% bei epiduraler / intrathekaler Applikation	DT für 24 h: Entnahme von 0.1 mL (= 0.1 mg) ad 50 mL (Glucose 5%) (Restlösung nach 24 h entsorgen)	✗



Fallbeispiel B

- Patient
 - weiblich, 3 Monate alt, Körpergewicht 4'200 g
- Diagnose: Fallot Tetralogie
- Medikation
 - Propranolol po 3x 5 mg
 - Spironolacton po 1x 6 mg
 - Hydrochlorothiazid po 2x 6 mg
 - Vi-De 3[®] po 1 x 4 Tropfen

Beurteilung hinsichtlich „off-label use“?

Allfällige Probleme im Zusammenhang mit der Medikation und dem „off-label use“?



Vitamin D (Vi-De 3[®])

	Arzneimittelkompendium	Fallbeispiel B	✓ ? ✗
Alter	ab 2.-5. Lebenswoche bis Ende des 1. Lebensjahres	6 Wochen	✓
Indikation	Rachitisprophylaxe	Rachitisprophylaxe	✓
Dosierung	400 E = 4 Tropfen pro Tag	po 1 x 4 Tropfen	✓
Anwendung	Tropfen sind in Trinkflüssigkeit oder Speise zu geben.	Muttermilch	✓



Hydrochlorothiazid

Esidrex® Tabl. 25 mg	Arzneimittel- kompendium	Fallbeispiel B	✓ ? ✗
Alter	keine klare Angabe	6 Wochen	?
Indikation	Herzinsuffizienz und Ödeme	Herzinsuffizienz	✓
Dosierung	Kinder erhalten <u>durchschnittlich bis zu 2 mg/kg/die</u> , dem Krankheitsbild angepasst.	po 2x 6 mg (=1.4 mg/kg/dosi, d.h. 2.8 mg/kg/die)	?
Anwendung	Tablette 25 mg mit Bruchrille; Anwendung bei Dosierungen kleiner 12.5 mg unklar	Hartgelatine kapseln, vor der Verabreichung öffnen und den Inhalt mit Muttermilch aufschlemmen Alternative: orale Lsg. oder Suspension	✗



Spironolacton

Aldactone® Tabl. 25 mg	Arzneimittel- kompendium	Fallbeispiel B	✓ ? ✗
Alter	Zugelassen bei <u>Kindern</u> ; keine genaueren Angaben bezüglich Alter	6 Wochen	?
Indikation	bei Ödemen	Ödeme bei Herz- insuffizienz	✓
Dosierung	Die initiale Dosierung beträgt 1.5-3.0 mg/kg Körpergewicht, <u>verteilt auf mehrere Dosen</u> täglich.	po 1x 6 mg (= 1.4 mg/kg/dosi)	(✓)
Anwendung	<u>Eine Suspension kann durch Zermahlen von Aldactone- Tabletten und Aufnahme in etwas Glycerin und Ver- dünnung in einem Sirup vorbereitet werden.</u> Stabilität: 1 Monat im Kühlschrank	Verabreichung eines Aliquots von 25 mg Tabletten? Alternative: Hartgelatine- kapseln, orale Lösung oder Suspension	?



Dosiergenauigkeit nach Suspendieren von Tabletten und Verabreichen eines Aliquots

- 75 mg dispergierbare Aspirin Tabletten in 10 mL Wasser
- Entnahme eines Aliquots (1 mL)

Table 1: Doses measured from different zones with 1 mL oral syringes

Dispersion time	Zone	Mean dose (mg)	% of intended dose	Range (mg)	Range (% of intended dose)
Three minutes	1	5.2	68.9	4.5-6.0	60-80%
	2	4.4	58.5	3.2-5.3	43-71%
	3	2.8	37.5	1.8-3.3	24-44%
	4	3.5	46.5	2.5-4.2	33-56%
	5	3.7	49.8	2.6-5.0	35-67%
Five minutes	1	5.7	76.5	4.6-6.9	61-92%
	2	5.1	67.5	4.3-6.6	57-88%
	3	4.5	59.4	3.0-6.0	40-80%
	4	4.4	58.3	3.3-7.1	44-95%
	5	3.8	50.4	3.0-6.0	40-80%

The intended dose was 7.5 mg and the number of samples for each zone was 10.

Broadhurst EC et al. EJHPS 2008; 14: 27-31



Propranolol

Inderal® Tabl. 10 mg	Arzneimittel- kompendium	Fallbeispiel B	✓ ? ✗
Alter	bei <u>Kindern</u> in Notfall- situationen	6 Wochen	?
Indikation	Herzrhythmusstörungen, Phäochromozytom, Thyreotoxikose	Ödeme bei Herzinsuffizienz	✗
Dosierung	3-4x 0.25-0.5 mg/kg/dosi (d.h. max. 4x 2 mg)	po 3x 5 mg (=1.2 mg/kg/dosi)	✗
Anwendung	Inderal Tab. 10 mg mit Bruchrille Keine Hinweise bezüglich Verabreichung bei Kindern resp. Suspendieren	Suspendieren der geteilten Tablette Alternative: Hartgelatine- kapseln, orale Lösung, Syprol® Lösung (Import Grossbritannien)	?



Kapseln versus Suspensionen

Kapseln

■ Vorteile

- Einzeldosis
- keine Anbrüche
- lange Haltbarkeit
- keine Konservierungsstoffe

■ Nachteile

- diverse Kapseln für unterschiedliche Dosierung
- Verwechslungsgefahr

Suspensionen

■ Vorteile

- flexible Dosierung
- eine Konzentration für jede Dosierung

■ Nachteile

- Mehrdosenbehältnis
- beschränkte Haltbarkeit
- Konservierungs- und andere Hilfsmittel





MASTERARBEIT

Klinische Pharmazie

Betreuer: Dr. Stefanie Deuster, Dr. Priska Vonbach
 Examinator: Prof. Dr. Christoph R. Meier
 Verfasser: Caroline Portmann
 Abgabedatum: 3. Juni 2011

Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Basel

GSASA AG Pädiatrie
 SGP
 Masterarbeit: C. Portmann
 pharmaSuisse

Erarbeitung und Harmonisierung einer schweizerischen Sammlung pädiatrischer Magistralrezepturen

C. Portmann¹, P. Vonbach²,
¹Spital-Pharmazie, Universitätsspital

Hintergrund und Zielsetzung

Für die Behandlung von Kindern fehlen oft Medikamente in der gewünschten Dosierung oder Arzneiform. Die Rezepturenstellung für Kinder ist deshalb noch weit verbreitet. Dabei gibt der Laitspruch „Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ auch für die Entwicklung von pädiatrischen Magistralrezepturen.

Kinder durchleben allvorgänge, wodurch sich die Pharmakokinetik ergeben können.

Material und Methoden

Von neun Schweizer Spitalapotheken wurden die Rezepturen zu den „Top 30 pädiatrischen Wirkstoffen“ (Tab. 1) eingeholt gemäss der Liste, die von der GSASA AG Pädiatrie zusammen mit den Präsidenten der Schweizer Kinderärzte (Typ A) erarbeitet worden ist. Kapsel-Zubereitungen wurden nicht betrachtet. Diese Rezepturen wurden nach einem auf der Basis der vorhandenen Literatur erarbeiteten Bewertungssystem beurteilt, welches die folgenden sechs Kriterien umfasste:

- verwendete Hilfsstoffe
- verwendete Darreichungsform
- Geschmacksmaskierung
- Wirkstoffquelle
- Stabilität und Haltbarkeit
- Übereinstimmung mit der pädiatrischen Zielpopulation

Basierend auf dieser Bewertung wurde entschieden, ob die Arzneiformulierung sich für die Sammlung pädiatrischer Magistralrezepturen eignet oder ob eine Optimierung der Rezeptur empfohlen wird. Für die Rezepturenentwicklung wurde der Bewertungsalgorithmus (Abb. 1) entwickelt.

Resultate

Es wurden total 121 Rezepturen von 30 verschiedenen Wirkstoffen erfasst und bewertet. Tabelle 2 listet die Wirkstoffe mit den meisten Rezepturen auf und die Anzahl Spitalapotheken, die diese herstellen.

Wirkstoff	Anzahl Rezepturen	Anzahl herstellende Spitalapotheken
Meloxicam	12	2
Meloxicam	10	2
Meloxicam	7	2
Cloxacillin	7	6
Clonidine	6	6
Clonidine	6	6
Clonidine	5	6
Paracetamol	5	2
Clonidine	4	4
Clonidine	4	4
Clonidine	4	4
Clonidine	4	4
Clonidine	4	4
Clonidine	4	4
Clonidine	4	4
Clonidine	4	4

Tab. 2: meist verwendete Wirkstoffe

Die meisten Rezepturen (92%) erfüllen nicht die festgelegten Ansprüche an eine bestmögliche kindgerechte Arzneiformulierung. Häufigster Grund für die negative Bewertung der Rezepturen waren ungeeignete Hilfsstoffe, z.B. Konservierungsmittel. Sowohl die festgelegten Anforderungen an die Stabilität als auch das Kriterium „verwendete Arzneiformen“ waren für die meisten Arzneiformulierungen erfüllt.

Diskussion

- Um das Problem der ungeeigneten Hilfsstoffe zu lösen, sind verschiedene Optionen möglich. Insbesondere die Verwendung von Konservierungsmitteln kann durch geeignete Verfahren minimiert werden. Eine Möglichkeit ist die aseptische Herstellung von Arzneimitteln als Unit-Dose-Formulierung oder das Autoklavieren im Endbehälter.
- Für die Compliance sind Eigenschaften wichtig, die durch die Asepsis beeinflusst werden können.



Abb. 1: Bewertungs

Captopril 1 mg/ml orale Lösung
 Captopril 1 mg/ml solution buvable

Indikation: Antihypertensivum; Bluthochdruck, Herzinsuffizienz
 Indication: Antihypertenseur, Hypertension, l'insuffisance cardiaque

	Rezeptur/ Préparation (100 ml)	Menge/ quantité
I	Captoprilum Ph. Eur.	100 mg
II	Natriumedetat Ph. Eur., Edétate disodique Ph. Eur.	100 mg
III	Aqua ad injectabilia	ad 100 ml

Herstellung

- I. Einwaage von I und II
- I. I und II in einen Messkolben überführen
- III. Einen Teil des Wassers hinzufügen
- IV. Rühren der Lösung
- V. Mit III auf 100 ml auffüllen

Sterilisation und Abfüllung

- I. Abfüllen in Veralfaschen braun

Haltbarkeitsdaten¹

Haltbarkeit: 2 Jahr
 Lagerbedingung: Raumtemperatur

Hinweise

Empfehlung; orale Dosierung; Dosierspritze

Fabrication

- I. Peser I et II
- II. Transvaser I et II dans un ballon jaugé
- III. Ajouter une partie de l'eau
- IV. Agiter la solution
- V. Ajuster avec III ad 100 ml

Répartition et Sterilisation

- I. Remplir des flacons Veral brun

données de stabilité¹

Validité: 2 ans
 Conditions stock: Température ambiante

Renseignement

Suggestion: application oral; seringue

Literatur/ littérature:
¹ Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV); Lausanne, Magistralrezeptur Captopril 1 mg/ml Berger-Gryllaki M, Podilsky G, Widmer N. et al., The development of a stable oral solution of captopril for paediatric patients, European Journal of Hospital Pharmacy Science, 13, 67-72, 2007.



Médicament étranger => traçabilité

Art. 36 OAMéd: en cas d'importation d'un médicament étranger, **il faut « tenir un registre »**

Une solution, pour chaque médicament étranger:

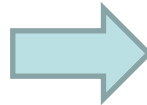
- **Création systématique** dans le fichier d'articles de GoldenGate (GG)
- **Dénomination uniforme** : nom de spécialité + nom du principe actif en français + forme galénique + dosage + quantité ou taille d'emballage
- Mention du nom du **fournisseur** et du **prix** (achat et vente)
- Entrée automatique dans **l'ordonnancier électronique** de GG

p.ex. SYPROL PROPRANOLOL SOL 10 MG / 5ML 150 ML

Information des parents

Parcourir avec eux la notice d'emballage, surtout si elle est en langue étrangère... pour autant qu'on la maîtrise!!!

Pour des médicaments régulièrement délivrés: créer une notice patient sur la base de la notice patient du Compendium?



D1378 Informations de la pharmacie de la PMU concernant le médicament : Syprol® 10mg/5ml solution buvable (150ml)

Qu'est-ce que Syprol® solution buvable et quand est-il utilisé ?

Syprol® solution buvable contient comme substance active du chlorhydrate de propranolol appartenant au groupe des bêtabloquants.

Syprol® solution buvable est employé notamment lors d'hypertension artérielle, d'angine de poitrine, de troubles du rythme, tremblements, d'anxiété généralisée ou en prophylaxie de la migraine.

Quand Syprol® solution buvable ne doit-il pas être utilisé ?

Ne pas employer Syprol® solution buvable en cas d'hypersensibilité au propranolol ou autre substance entrant dans la composition de la solution buvable.

Avant de prendre Syprol® solution buvable veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous présenter une des caractéristiques suivantes: hypotension, tumeur des médullo-surrénales non traité, insuffisance cardiaque non maîtrisée ou angine de Prinzmetal, glycémie non-contrôlée, asthme bronchique ou bronchospasme, acidose métabolique, suite de jeûne prolongé

Quelles sont les précautions à observer lors de la prise de Syprol® solution buvable ?

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien de la prise d'autres médicaments. Il n'est pas recommandé de consommer de l'alcool lors de la prise de Syprol® solution buvable.

Syprol® solution buvable peut-il être utilisé durant la grossesse ou l'allaitement ?

Par mesure de précaution il est recommandé de vous renseigner auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant la prise de médicaments durant la grossesse et l'allaitement.

Comment utiliser Syprol® solution buvable ?

La solution buvable doit être prise selon les instructions reçues, régulièrement et au même moment de la journée.

Quels effets secondaires Syprol® solution buvable peut-il provoquer ?

La prise de Syprol® solution buvable peut provoquer les effets secondaires suivants : crampes et/ou faiblesses musculaire, étourdissements, fatigue, lassitude, troubles du sommeil, cauchemars, trouble de la vision, troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements), réaction allergique (rash cutanée, difficulté à respirer ou oppression dans la poitrine), bradycardie, extrémités froides, bronchospasme

A quoi faut-il encore faire attention ?

Conserver le médicament à température ambiante, à l'abri de l'humidité, de la lumière et hors de portée des enfants.

En cas d'oubli d'une dose de Syprol® solution buvable, prendre la dose oubliée dès que possible puis prendre la dose suivante selon l'horaire habituel. Ne pas prendre de double dose.

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date imprimée avec la mention «EXP».

Que contient Syprol® solution buvable ?

5 millilitres de solution buvable contient 10 milligrammes de chlorhydrate de propranolol, et 0.12% d'alcool. Syprol® solution buvable est exempt de sucre.

Ce médicament n'est pas enregistré auprès de Swissmedic, il est donc possible que votre assurance maladie en refuse le remboursement.

Wahl des Hilfsmittels zur Applikation von oralen flüssigen Arzneiformen (I)

- Problemstellung: Wie häufig treten Fehler beim Dosieren flüssiger Arzneimittel auf?

- Untersuchte Hilfsmittel
 - 15 ml Dosierbecher mit schwarzen Kalibrierungsmarkierungen
 - 30 ml Dosierbecher mit durchsichtigen geätzten Markierungen
 - 10 ml Dosierlöffel
 - 5 ml Spritze
 - 5 ml Spritze mit Adapter

- Dosierung als korrekt wenn +/- 20%
- „kleiner Fehler“ wenn +/- 20% - 40%
- „grosser Fehler“ wenn > 40%

Yin HS et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164: 161-86



Wahl des Hilfsmittels zur Applikation von oralen flüssigen Arzneiformen (II)

Resultate

- Dosierbecher
 - 25% „grosser Fehler“, vor allem Überdosierungen
 - nur 31% korrekte Dosierung
- Dosierspritze
 - 94% korrekte Dosierungen

Fazit

⇒ Dosierspritze bevorzugen

Yin HS et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2010; 164: 161-186



Fallbeispiel B – Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung

■ Fallbeispiel B

- UAW: karchelnde Atmung aufgrund verstopfter Nase
- beobachtet durch die Eltern
- Verlauf: nach der Operation (Fallot-Totalkorrektur) wurde Propranolol abgesetzt ⇒ Symptomatik verbesserte sich innerhalb kürzester Zeit

■ 2. Fall mit Verdacht auf eine UAW unter Propranolol

- Weiblich, 6 Wochen alt, Körpergewicht 4'000 g
- Diagnose: kongenitale hypertrophe Kardiomyopathie
- Medikation: Propranolol 3 x 4.5 mg, Vi.De 3[®] 1 x 4 Tropfen
- UAW: eingeschränkte Nasenatmung ⇒ beim Stillen aufgetretener Bewusstseinsverlust für einige Sekunden bis zu einer Minute
- beobachtet durch die Eltern
- Verlauf: initiale Erholung, später an der Grunderkrankung verstorben



Beurteilung



- zeitlicher Zusammenhang sowie Verbesserung nach Absetzen der Therapie
- Einzelfälle von verstopfter Nase mit vermehrter wässriger Sekretion wurden in der Literatur beschrieben [1, 2]
- Kausalität möglich

- **CAVE** Nasenatmung bei Säuglingen!
- UAW im Arzneimittelkompendium der Schweiz nicht erwähnt
- Mögliche Gründe
 - keine „safety studies“ mit Kindern
 - Relevanz der Nasenatmung bei Erwachsenen?

[1] Malm L. Propranolol as cause of watery nasal secretion. The Lancet 1981;1: 1006

[2] Stewart E et al. The influence of beta-adrenoceptors on nasal mucosal function. Rhinology 1993;31: 121-4



UAWs in der Pädiatrie

- UAWs sind in der Pädiatrie 3x höher als in der Erwachsenenmedizin [1]
- Die Häufigkeit von UAWs bei Arzneimittelgabe im „off-label use“ ist mit 6% 1.5mal so hoch, wie bei einer Anwendung innerhalb der Zulassung (3.9%) [2]
- 10% aller hospitalisierten Kinder erleiden eine UAW, 12% davon sind schwerwiegende Reaktionen [3]
- 2% der Kinder werden aufgrund einer UAW hospitalisiert, 40% davon wegen lebensgefährlichen Reaktionen [3]

[1] Kaushal R et al. JAMA 2001, 285: 2114-20

[2] Gleiter CH et al. Bundesgesundheitsblatt 2003, 46:467-76

[3] Impicciatore P et al. Br J Clin Pharmacol, 2001: 52, 77-83.



Pouvez-vous me donner un générique?

Ord. n° 2

SWISSmedic

Timbre du médecin

Feuillelet bleu = Copie médecin
Feuillelet blanc = Copie pharmacie (médecin dispensant)
Feuillelet rouge = Copie assurance-maladie
reproduction interdite

Nom et prénom du patient

Année de naissance
2005

Adresse

Rp. (un ou plusieurs stupéfiant(s) par ordonnance)

Nombre de boîtes | Médicament | Forme galénique | Dosage | Conditionnement

Posologie

Durogesic Matrix 12mcg
1 patch aux 72h

Posologie

Traitement actuel:

Sevredol 10mg: 5mg aux 4 heures

Vous devez commander cette spécialité, la maman vous demande si un générique est disponible, que répondez-vous?!?

Tableau 4: Dose de Durogesic recommandée en fonction de la dose de morphine orale quotidienne*

Morphine orale pour 24 heures (mg/jour)	Dose de Durogesic Matrix (µg/h)
30-44	12
45-134	25

Dose = OK!
Pas off-label!

Date 05/12/11

Quel générique choisir?

Information professionnelle	PDF	Prix	Firme
Fentanyl Curamed i.v.			Actavis
Fentanyl-Janssen®			Janssen-Cilag
Fentanyl-Mepha® Patch matriciel			Mepha Pharma
Fentanyl Sandoz® MAT			Sandoz
Fentanyl Spirig® Dispositif transdermique			Spirig

Injectables!

Entre ces 3, le choix est-il vraiment important?!?

Co-marketing?

Home | Sitemap | Index | FAQ | Contact Rechercher | Recherche avancée De | Fr | It | En

Informations | Swissmedic | Autorisations d'exploitation | Autorisations de mise sur le marché | Surveillance du marché | Affaires juridiques | **Données sur les produits thérapeutiq.**

Home > Données sur les pr... > Préparations, proc... > Médicaments en co-...

Médicaments en co-marketing

Swissmedic publie des listes de tous les médicaments en co-marketing autorisés Suisse aujourd'hui, énumérant également les préparations de base correspondantes. Les listes seront actualisées régulièrement et publiées sur notre site Internet.

- Liste des préparations de base (01.11.2011 | 96 kb | pdf)
- Excel-Version (01.11.2011 | 162 kb | xls)
- Liste des préparations en co-marketing (01.11.2011 | 97 kb | pdf)
- Excel-Version (01.11.2011 | 161 kb | xls)

[retour au sommaire Préparations, procédés et principes actifs autorisés](#)

Basis-Präparat

Co-Marketing-Präparat

Synthetika human

53904	9	Durogesic Matrix 12 ug/h, Transdermales Pflaster	57997	1	Fentanyl Sandoz MAT 12 ug/h, transdermales Pflaster
53904	5	Durogesic Matrix 25 ug/h, Transdermales Pflaster	57997	2	Fentanyl Sandoz MAT 25 ug/h, transdermales Pflaster

<http://www.swissmedic.ch/daten/00080/00260/index.html?lang=fr> (consulté le 16.11.11)

Substitution générique?

Durogesic Matrix ne doit être utilisé que chez les patients pédiatriques tolérants aux opioïdes (âgés de 2 à 16 ans) **ayant été traités auparavant par au moins 30 mg d'équivalent de morphine orale par jour.**

Chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à 16 ans), **Fentanyl Spirig** dispositif transdermique ne doit être utilisé que s'ils sont tolérants aux opioïdes et ont été **traités auparavant avec une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.**

Chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à 16 ans), **Fentanyl Sandoz MAT** ne doit être utilisé que s'ils sont tolérants aux opioïdes et ont été **traités auparavant avec une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.**

Fentanyl-Mepha ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans. Il ne peut être utilisé qu'avec prudence chez les adolescents de moins de 18 ans.

Substitution générique?

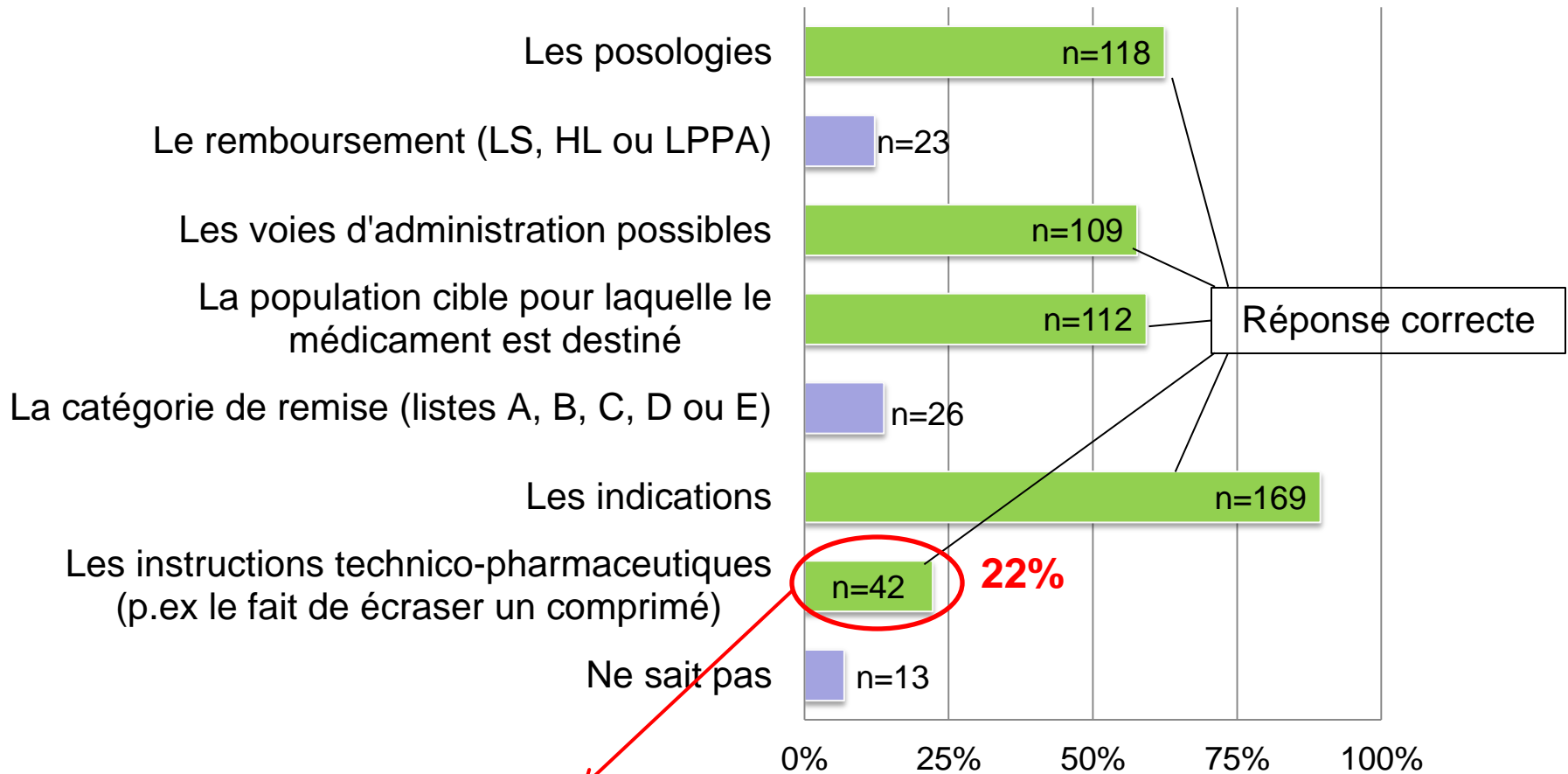


Substitution
générique



Seulement 30% des pharmaciens
interrogés ont reconnu un emploi *off-label*

Label: pensent en 1^{er} aux indications



! Connaissances propres au pharmacien !

S. Varini, Perception de la prescription hors-étiquette (*off-label*) par les pharmaciens d'officine romands, EPGL, 2011

En cas de problème...

Pouvoir **démontrer** avoir agi avec **prudence** et en accord avec les **connaissances actuelles**

Si traitement **reconnu disponible**: avoir des arguments scientifiques **solides** pour ne pas y recourir!

Avertir le patient des risques particuliers d'un médicament

Dans ce cas, il existe des génériques qui ne sont pas contre-indiqués chez les enfants, donc difficile de justifier de pas employer un de ceux-là...

Revue Médicale Suisse 2008, 4 (165), 1661-1665 <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=33364>

Arrêté Tribunal Fédéral 4C.366/2006

Arrêté Tribunal Fédéral 4C.229/2000

En pratique?!?

Pouvoir **démontrer** avoir agi avec **prudence** et en accord avec les **connaissances actuelles**

Annoter l'ordonnance

avant de l'archiver, de l'envoyer pour scan, etc.

Agrafer un document à l'ordonnance

Garder une « **trace papier** » (!)

Nom, prénom et date de naissance du patient			
Date : _____	Visa : _____	Personne <u>contactée</u> (fonction / N° tél)	
Médicament(s) : _____ nouveau : oui / non			
<input type="checkbox"/> Interaction <input type="checkbox"/> Adhésion <input type="checkbox"/> Abus <input type="checkbox"/> Assurance <input type="checkbox"/> Effet indésirable			
<input type="checkbox"/> Contre-indication <input type="checkbox"/> Posologie <input type="checkbox"/> Dosage <input type="checkbox"/> Autre : _____			
Problématique :			
Réponse / résolution			
Date : _____			
Visa : _____			

Gare à l'accident!



Loi exigeante avec le pharmacien...

...mais pas de contrôle systématique actuellement => peu de sensibilisation au problème...



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Les autorités fédérales
de la Confédération suisse

Page d'accueil | Carte du site | Contact | Glossaire |

Deutsch | Français | Italiano |
Rumantsch | English

actualité | Les autorités fédérales | Documentation | Services | A propos du portail

Législation

Recueil Systématique

Explications

Répertoire de mots-clés

Droit interne

Droit international

Textes abrogés

Recueil officiel

Feuille fédérale

Accords bilatéraux

Consultations

Commissions extraparlimentaires

Jurisprudence

Votations

Informations aux médias

Publications

Page d'accueil > Législation > Recueil Systématique > Droit interne > Page de garde > RS 741.031
Ordonnance sur les amendes d'ordre

Recherche avancée

Rechercher

Annexe 1¹

(art. 1)

Liste des amendes

		Fr.
1.	Conducteurs; dispositions administratives	
100.	Ne pas être porteur	
	1. du permis de conduire (art. 10, al. 4, LCR ²)	20
	2. du permis d'élève conducteur (art. 10, al. 4, LCR)	20
	3. du permis de circulation (art. 10, al. 4, LCR)	20
	4. de l'autorisation pour transports spéciaux (art. 10, al. 4, LCR)	20
	5. de la fiche d'entretien du système antipollution (art. 59a, al. 4, OCR ³)	20
	6. de l'autorisation spéciale applicable aux prescriptions indiquées par des signaux (art. 10 LCR et art. 17, al. 1, OSR ⁴)	20
101.	Ne pas être porteur	