

## // Signaldetektion und -analyse //

B. KELLER-  
STANISLAWSKI

R. STREIT

(PEI)

N. PAESCHKE

(BfArM)

Die Europäische Kommission hat erstmals gesetzlich verbindliche Regelungen zur Signaldetektion potenzieller Risiken und deren Bewertung im Rahmen der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung festgelegt (Commission implementing regulation [EU] No 520/2012). Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Signaldetektion auf Basis weltweiter Spontanmeldungen von Nebenwirkungsverdachtsfällen in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance. Die gesetzlichen Regelungen werden durch detaillierte Empfehlungen – sogenannte Good Vigilance Practice (GVP)-Module – der Europäischen Arzneimittelagentur und der Mitgliedstaaten ergänzt. Neue, bisher unbekannte Arzneimittelrisiken sowie geänderte Schwere, Ausprägung und Häufigkeit bekannter Risiken sollen auf diese Weise effizienter und schneller detektiert und analysiert werden, um so schneller risikominimierende Maßnahmen einleiten zu können. Hierzu wurde eine systematische, harmonisierte und arbeitsteilige Vorgehensweise der Signaldetektion und -analyse durch die nationalen Behörden in der EU und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eingeführt. Nachfolgend wird der Prozess der Signaldetektion vorgestellt.

**SIGNAL**

Die Europäische Kommission definiert in der Verordnung (EU) 520/2012 neue Informationen zu bisher unbekanntem erwünschten und unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Gabe eines Arzneimittels beziehungsweise neue Aspekte zu bereits bekannten Ereignissen als Signal. Die Definition ist gleichlautend mit der international akzeptierten Definition des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).<sup>1</sup>

Signale können aus unterschiedlichen Quellen stammen, zum Beispiel

- Datenbanken zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen (Synonym: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UAW), wie die EudraVigilance-Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und nationale Datenbanken wie die des BfArM und des PEI oder die Datenbank des Uppsala Monitoring Center der WHO
- aktive Überwachungssysteme (z. B. Schwangerschaftsregister)
- nicht interventionelle Sicherheitsstudien (PASS, Post-authorisation safety studies; siehe Bulletin 3/2012, S. 30–35)
- klinische Prüfungen
- wissenschaftliche Literatur
- Informationen durch Zulassungsinhaber und Sponsoren klinischer Prüfungen (z. B. Periodische Sicherheitsberichte, Risikomanagementpläne)

Nicht jede neue Information im Bereich der Arzneimittelsicherheit stellt automatisch ein neues Signal und nicht jedes Signal ein neues Arzneimittelrisiko dar. Signale, die bei Arzneimitteln detektiert werden, die in mehr als einem Mitgliedsland zugelassen sind, werden nunmehr nach einem detailliert beschriebenen Prozess validiert, von der zuständigen nationalen Behörde wissenschaftlich analysiert und abschließend vom Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA bewertet. Die einzelnen EU-Behörden und die EMA (für zentral zugelassene Arzneimittel) sind dabei arbeitsteilig für die Signalbearbeitung unterschiedlicher Wirkstoffe zuständig. Sofern erforderlich, empfiehlt der PRAC zusätzliche

Pharmakovigilanzaktivitäten, um den ursächlichen Zusammenhang zwischen Signal und Arzneimittel weiter zu untersuchen. Gegebenenfalls werden risikominimierende Maßnahmen empfohlen. Die Bewertung der identifizierten Signale durch den PRAC und die weitere Vorgehensweise werden seit Juli 2012 von der EMA veröffentlicht.<sup>2</sup>

## SIGNALDETEKTION IN DEUTSCHLAND

### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM hat in seiner Nebenwirkungsdatenbank drei verschiedene Verfahren zur Erkennung neuer Nebenwirkungen oder veränderter Häufigkeiten etabliert. Die Analyse wird am Ende jedes Quartals routinemäßig durchgeführt und die gewonnenen Ergebnisse in der Folgezeit analysiert.

Das BfArM prüft dabei routinemäßig mit einer statistischen Methode – Proportional Reporting Ratio (PRR) – auf Disproportionalität der Meldungen (zur Methode siehe Bulletin 1/2012, S. 18–19). Dies dient der Erkennung veränderter Häufigkeiten. Dabei werden die PRR-Werte anhand zweier Bezugsgrößen berechnet:

- Gesamtzahl der berichteten Nebenwirkungen in der Datenbank sowie
- Gesamtzahl der berichteten Nebenwirkungen zu Stoffen derselben ATC-Gruppe (z. B. Fluorochinolone, Sartane)

Letztere Berechnung soll helfen zu erkennen, ob eine Nebenwirkung bei einem Vertreter einer Substanzgruppe häufiger auftritt als bei anderen, vergleichbaren Wirkstoffen dieser Gruppe. Der Zusammenfassung von Wirkstoffen zu einer Gruppe liegt die ATC-Klassifikation zugrunde, wobei für Stoffe in bestimmten ATC-Gruppen, die bekanntermaßen ein breites, nicht vergleichbares Spektrum an Wirkstoffen zusammenfassen, diese Berechnung nicht durchgeführt wird.

Ferner wird die Datenbank auf neue Nebenwirkungen geprüft, die bisher für einen Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination nicht berichtet worden sind. Solche neuen Wirkstoff-Nebenwirkungskombinationen müssen dabei mindestens zweimal in der Datenbank vorhanden sein.

Daneben werden die im Laufe der Zeit gesammelten Nebenwirkungsberichte quartalsweise nach Eingangsdatum gezählt und die Quartale miteinander verglichen. Dieses Vorgehen dient der Analyse, ob eine an sich bekannte Nebenwirkung mit einer erwarteten Häufigkeit im Gesamtdatenbestand in bestimmten Zeiträumen jedoch auffällige Häufungen zeigt. Solche Auffälligkeiten müssen allerdings nicht notwendigerweise mit einem erhöhten Risiko einhergehen, sondern können auch Ausdruck verstärkter Meldetätigkeit sein, die das BfArM oft nach entsprechenden Mitteilungen auf seiner Webseite oder als Folge eines „Rote-Hand-Briefes“ registriert.

### Paul-Ehrlich-Institut

Das Paul-Ehrlich-Institut wertet regelmäßig die PEI-Datenbank hinsichtlich der deutschen Nebenwirkungsmeldungen aus, wobei die Häufigkeit der Auswertung einer Priorisierung unterliegt. Arzneimittel in den ersten drei Jahren der Vermarktung in Deutschland werden häufiger analysiert als ältere Produkte, deren Sicherheitsprofil besser bekannt ist. Im PEI werden sowohl summarische Auswertungen, statistische Auswertungen (PRR) als auch Einzelfallbewertungen durchgeführt. Ein Beispiel für den Bewertungsalgorithmus zur Signaldetektion bei Impfstoffen ist in Tabelle 1 dargestellt. Von einem Signal wird dann ausgegangen, wenn  $PRR \geq 2$  und  $Chi^2 > 4$  betragen und mindestens drei zu berücksichtigende Meldungen vorliegen. Einzelne Signale werden vom PEI zusätzlich validiert. Dabei wird die Zahl der beobachteten Fälle eines unerwünschten Ereignisses nach Impfung der statistisch zu erwartenden

**Tabelle 1:**  
**Beispiel des Bewertungsalgorithmus zur Signaldetektion bei Impfstoffen durch das Paul-Ehrlich-Institut**

	Anzahl Einzelfallberichte
Gesamtzahl UAW-Fälle MedDRA PT „Thrombozytopenie“ nach Gardasil® Deutschland (Stand November 2012)	17
Ist eine wissenschaftliche Evidenz für Kausalität bekannt (z. B. bekannte UAW laut Fachinformation, veröffentlichte Studien)?	nein
PRR (stratifiziert nach Alter und Geschlecht) (95 %-KI)	0,6 (0,4–1,0)
Beschreibung der UAW entspricht nicht international anerkannten Fallkriterien (z. B. den Kriterien der Brighton Collaboration)	0
das Intervall zwischen Impfung und ersten Symptomen ist biologisch/immunologisch nicht plausibel	7
alternative Diagnosen sind wahrscheinlicher	1
gleichzeitig verabreichte Arzneimittel haben mit höherer Wahrscheinlichkeit die UAW verursacht	1
andere Confounder (Störgrößen) wurden berichtet/identifiziert (z. B. Familienanamnese, andere gleichzeitige Impfung)	3
nicht beurteilbare Berichte wegen mangelhafter Datenlage	4
verbleibende Berichte, bei denen keine andere Ursache für die UAW gefunden wurde	1

zufällig auftretenden Zahl dieses unerwünschten Ereignisses in einer vergleichbaren Kohorte gegenübergestellt (observed versus expected-Analyse). Ein validiertes Signal wird den EU- Mitgliedsländern und der EMA kommuniziert.

### **METHODIK DER SIGNALDETEKTION IM RAHMEN DES SPONTANERFASSUNGSSYSTEMS AUF EU-EBENE**

Eine der bedeutendsten Informationsquellen für Signale sind die UAW-Datenbanken nationaler Zulassungsbehörden. Diese sind gesetzlich verpflichtet, Nebenwirkungsmeldungen pseudonymisiert und elektronisch an die europäische Datenbank EudraVigilance der EMA weiterzuleiten. Ferner müssen die Zulassungsinhaber Verdachtsmeldungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen aus Nicht-EU-Ländern ebenfalls an die EudraVigilance-Datenbank (und an die nationalen Datenbanken) senden. Mit der stetigen Zunahme der Nebenwirkungsmeldungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe, Patienten und Zulassungsinhaber an die nationalen Behörden und die EMA werden immer häufiger neben der Einzelfallbewertung auch strukturierte Analysen auf Datenbankebene zur Signaldetektion eingesetzt. Auf Basis solcher Analysen führen EMA und nationale Behörden gemeinsam ein kontinuierliches Monitoring von Signalen in der EudraVigilance-Datenbank durch. Die EMA ist dabei für die strukturierte Ausgabe von Daten und Statistiken aller Berichte in der EudraVigilance-Datenbank – bezogen auf Wirkstoff und Arzneimittel – zuständig. Die Auswertung der Daten durch die EMA erfolgt monatlich beziehungsweise 14-täglich für intensiv zu überwachende Arzneimittel gemäß Artikel 23 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Dabei wird jede Nebenwirkung berücksichtigt, die zu einem Wirkstoff in der EudraVigilance-Datenbank berichtet worden ist, unabhängig davon, ob sich bei den Fallzahlen zwischenzeitlich Änderungen ergeben haben oder nicht. Die für das jeweilige Arzneimittel zuständigen Mitgliedsländer erhalten die Daten dieser sogenannten electronic Reaction Monitoring Reports (eRMR) in Form einer summarischen Excel-Liste zur Bewertung.<sup>3</sup> Ein exemplarischer Ausschnitt dieser Liste ist in Tabelle 2 dargestellt. In mehr als 50 Spalten werden den einzelnen Wirkstoffen beziehungsweise Arznei-

mitteln summarisch die Zahl der im Beobachtungszeitraum sowie kumulativ berichteten unerwünschten Reaktionen entsprechend der Codierung in MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) zugeordnet. Insbesondere werden die Anzahl bestimmter unerwünschter Ereignisse, die von besonderem Interesse sind, die Zahl der unerwünschten Reaktionen mit tödlichem Ausgang, die Zahl der Meldungen zu bestimmten Altersgruppen, die Zahl der Meldungen innerhalb und außerhalb der EU sowie die Zahl der Meldungen aus klinischen Prüfungen summarisch dargestellt.

Zusätzlich zu dieser summarischen Auswertung unerwünschter Reaktionen zu einem Wirkstoff/Arzneimittel (Wirkstoff-UAW-Kombinationen) wird mit Hilfe des PRR auf Disproportionalität der Meldungen geprüft. Dieses Verfahren wird damit sowohl von der EMA als auch von nationalen Behörden wie BfArM und PEI im Rahmen der Signaldetektion angewandt.

Bei der Analyse der eMRM berücksichtigt das jeweils für das Arzneimittel / den Wirkstoff verantwortliche Mitgliedsland neben dem PRR-Wert auch, ob die unerwünschte Reaktion bekannt ist oder im Zusammenhang mit einer bekannten Reaktion stehen könnte (z. B. Symptom einer bekannten Nebenwirkung). Zur detaillierten Beurteilung möglicher Signale werden gegebenenfalls auch Einzelfallberichte beurteilt und/oder zusätzliche EudraVigilance-Datenbankanalysen durchgeführt. Wichtige Aspekte bei der Bewertung eines Signals sind im Kasten auf Seite 28 aufgeführt. Ganz grundsätzlich gilt, dass für die Bewertung der Kausalität eines vermuteten Zusammenhangs möglichst detaillierte Informationen zum Fall vorliegen sollten.

Die Informationen in den eMRM stellen zunächst „Rohdaten“ dar, die zunächst einer Priorisierung und im Weiteren einer genaueren Analyse unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bedürfen.

Das 2. AMG-Änderungsgesetz (§ 62 Abs. 5 AMG) verpflichtet die Bundesoberbehörden, die EudraVigilance-Datenbank entsprechend auszuwerten, wobei insbesondere die von der EMA bereitgestellten eMRM die Grundlage dafür darstellen. Das Konzept auf europäischer Ebene sieht dabei einen arbeitsteiligen Ansatz vor, das heißt, ein Mitgliedsland übernimmt die Federführung zur Auswertung der EudraVigilance Datenbank für bestimmte Stoffe. So ist das BfArM zurzeit für 96 Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen federführend.

**Tabelle 2:**  
**Beispielhafter Ausschnitt**  
**eines eMRM (electronic Reaction Monitoring Reports) der**  
**EMA zu einem Wirkstoff**

Active Substances	SOCs	(...)	PTs	IME / DME	New EV	Tot EV	New Fatal	Tot Fatal	(Paed., Geriatr., EEA, HCP, Serious, Spontaneous)	PRR (-)	PRR	Priority	Changes	SDR	Signal Status	New Lit	Tot Lit	New CT	Tot CT	Roa 1	New Roa 1	Tot Roa 1
Active Substance	Gastr	...	Abdominal Pain		0	72	0	0	...	1,24	1,55			Sdr (4)		0	0	0	0	i.m. Use	0	24
Active Substance	Immun	...	Anaphylactic Shock	Ime / Dme	1	5	0	0	...	0,10	0,23	Pr 1	Increased			0	0	0	0	i.m. Use	1	5
Active Substance	Musc	...	Arthralgia		3	167	0	0	...	3,23	3,75	Pr 3	Increased	Sdr (4)	Disease	0	1	0	0	i.m. Use	1	98
Active Substance	Nerv	...	Febrile Convulsion		1	89	0	0	...	18,29	22,51	Pr 3	Increased	Sdr (4)		0	0	0	0	i.m. Use	1	48
Active Substance	Nerv	...	Guillain-Barre Syndrome	Ime	1	13	0	1	...	6,34	7,89	Pr 2	Increased	Sdr (1)	Monitor	0	1	0	0	i.m. Use	3	23
Active Substance	Nerv	...	Loss Of Consciousness	Ime	1	43	0	0	...	0,98	1,12	Pr 2	Increased	Sdr (4)		0	0	0	0	i.m. Use	1	26
Active Substance	Blood	...	Lymphadenopathy		0	24	0	0	...	1,48	2,21			Sdr (2)	Listed	0	0	0	0	i.m. Use	0	11

SOC: System organ class (Systemorganklasse); PT: preferred term (unterste Ebene der Codierung einer Reaktion in MedDRA); IME: important medical event; DME: designated medical event; EV: EudraVigilance; PRR: Proportional Reporting Ratio; PRR (-): untere Grenze des PRR-Konfidenzintervalls; SDR: Signal of Disproportionate Reporting (Hinweis auf Disproportionalität); CT: clinical trials (klinische Prüfungen); Lit: Literatur; Roa: route of administration (Darreichungsweg/Art der Anwendung)

**Kasten:**  
**Wichtige Aspekte bei der  
 Bewertung eines Signals**

- Anzahl der Meldungen zu einem Wirkstoff und einer vermuteten Nebenwirkung
- Patientendemografie (Alter und Geschlecht, Grunderkrankung etc.)
- verdächtiges Arzneimittel (einschließlich Dosis, Formulierung)
- vermutete Nebenwirkungen (einschließlich Anzeichen und Symptome)
- zeitlicher Zusammenhang
- mögliche alternative Ursachen einschließlich anderer Begleitmedikamente
- klinischer Verlauf bei Fortsetzung beziehungsweise Beendigung der Arzneimitteltherapie (Rechallenge und Dechallenge)
- biologische beziehungsweise pharmakologische Plausibilität eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen der Nebenwirkung und der Arzneimittelgabe

### VERARBEITUNG DER ERMR IN BFARM UND PEI

Die eRMR für die Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen mit Federführung beim BfArM sowie die zu Informationszwecken bereitgestellten eRMR für zentral zugelassene Arzneimittel und/oder für intensiv überwachte Wirkstoffe werden in eine Datenbank überführt. Allein die eRMR für die Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen mit Federführung beim BfArM enthalten zusammen rund 60.000 Wirkstoff-UAW-Kombinationen, sodass nur eine Datenbankanwendung eine sinnvolle Bearbeitung und Selektion neuer Signale erlaubt.

Die Speicherung aller 14-täglich beziehungsweise monatlich erstellten eRMR erlaubt es BfArM und PEI, statistische Kenngrößen und zahlenmäßige Entwicklungen der Zählstatistiken im Zeitverlauf zu beobachten. Grafische Darstellungsmöglichkeiten unterstützen den Überblick über die Informationen aus den o. g. 50 Spalten, das heißt Datenfeldern, die für jede der Wirkstoff-UAW-Kombination geliefert werden. Für die Priorisierung der Bearbeitung von Informationen aus den monatlich eingehenden eRMR finden im BfArM und PEI folgende, in der EU festgelegte Kriterien Anwendung:

- **Neu eingegangene UAW-Berichte in EudraVigilance**  
 Verdachtsfälle für bestimmte Wirkstoff-UAW-Kombinationen gehen nicht in jedem Monat neu in EudraVigilance ein. Prioritär betrachtet werden daher solche, für die neue Fälle oder Ergänzungen zu bereits vorhandenen Fällen eingegangen sind. Die entsprechende Spalte enthält dann Zahlenwerte  $>0$ .
- **Untere Grenze des PRR-Konfidenzintervalls  $\geq 1$**   
 Die untere Grenze des PRR-Konfidenzintervalls ist ein Maß für die statistische Signifikanz. Ein Wert von  $\geq 1$  zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung des PRR an und wird daher als besser geeignet für die Erkennung von positiven Signalen angesehen als beispielsweise die Festlegung auf PRR-Werte  $>3$ , bei der auch sehr kleine Fallzahlen zu hohen PRR-Werten führen können.
- **Gesamtzahl der Verdachtsfälle in EudraVigilance  $\geq 5$**   
 Die Anzahl an Nebenwirkungsberichten ist entscheidend für den Grad der Evidenz und mögliche regulatorische Maßnahmen. Obgleich theoretisch und gemäß SPC (Summary of Product Characteristics)-Guideline bereits ein sehr gut dokumentierter Einzelfall (z. B. bei positivem Rechallenge) eine Aufnahme in die Produktinformation bedingen kann, zeigt die Erfahrung, dass Signale, die zu regulatorischen Änderungen geführt haben, in den meisten Fällen auf mehr als fünf Fallberichten basierten. Dieser Ansatz wird auch durch Erfahrungen der EMA gestützt, die in einem internen „working document“ niedergelegt sind.

- **Kennzeichnung der Nebenwirkung als „important medical event“**

Für die Arzneimittelsicherheit sind insbesondere solche Nebenwirkungen relevant, die schwerwiegend beziehungsweise medizinisch bedeutsam sind (important medical events). Der Fokus der Signaldetektion und -analyse liegt daher auf diesen Nebenwirkungen. Die Kennzeichnung erfolgt anhand einer von der EudraVigilance Expert-Working-Group (EV-EWG) erarbeiteten Liste von Nebenwirkungsbegriffen aus MedDRA, die mit jeder neuen MedDRA-Version fortgeschrieben und aktualisiert wird.

- **Berücksichtigung der Nebenwirkung in der Fachinformation**

Im Sinne der Signaldetektion sind insbesondere die Nebenwirkungen von Bedeutung, die nicht in der Fachinformation enthalten sind und als solche in der Datenbank gekennzeichnet werden. Der Abgleich erfolgt automatisiert durch Vergleich der in einem eRMR zum Wirkstoff genannten Nebenwirkungen mit den im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) enthaltenen Informationen aus einer repräsentativ ausgewählten Fachinformation eines Arzneimittels mit diesem Wirkstoff. Die dort enthaltenen Nebenwirkungen wurden zuvor in der Datenbank in codierter Form hinterlegt. Der elektronische Abgleich erlaubt unter Verwendung der MedDRA-Hierarchie auch eine Einschätzung, mit welchem Grad der Genauigkeit eine Nebenwirkung aus dem eRMR in der Fachinformation enthalten ist.

Falls sich aus der weiteren Analyse der so identifizierten „Rohsignale“ Anhaltspunkte für weitere Schritte ergeben, die von der weiteren Beobachtung bis hin zum Maßnahmenvorschlag reichen können, werden diese vom federführenden Mitgliedsland beim PRAC (Pharmakovigilance Risk Assessment Committee) auf europäischer Ebene eingebracht, wo über das Vorgehen zur weiteren Abklärung des Signals und über regulatorische Konsequenzen entschieden wird (siehe oben). Die Umsetzung von Maßnahmen folgt dabei denselben Vorgaben und Verantwortlichkeiten wie es für andere Verfahren festgeschrieben ist.

### FAZIT

Die Methode der Signaldetektion mit den eRMR auf europäischer Ebene ist vergleichsweise neu und im Zuge der weitgehenden Änderungen der pharmazeutischen Gesetzgebung eingeführt worden. Es liegen also noch keine weitreichenden Erfahrungen vor, sodass eine Evaluierung der Methode der Signaldetektion auf europäischer Ebene wie auch der in den nationalen Behörden der Mitgliedsländer zu etablierenden Verarbeitungsprozesse der eRMR zunächst engmaschig erfolgen muss. Notwendige Adaptierungen sollten zeitnah erfolgen. Mittelfristig ist allerdings damit zu rechnen, dass die Analyse der eRMR sowie die europäisch abgestimmten weiteren Verfahrensschritte das vorherrschende Vorgehen für die Signaldetektion bei zentral zugelassenen Arzneimitteln und bei solchen mit Bedeutung für mehrere Mitgliedsländer werden wird. Dennoch werden die nationalen Systeme nicht überflüssig, da zum Beispiel zusätzliche Auswertungen der Mitgliedsländer (siehe PEI-Bewertungsalgorithmus für Impfstoffe) auf nationaler Ebene durchgeführt werden und auch noch nicht für alle Wirkstoffe ein federführendes Land festgelegt worden ist. Auch gibt es Wirkstoffe mit vorwiegend nationaler Bedeutung. Die weiteren Erfahrungen im Umgang mit den eRMR werden zeigen, inwieweit die vorhandenen Systeme, basierend auf den nationalen Datenbeständen, durch das eRMR-Verfahren ersetzt werden oder dieses sinnvoll ergänzen können.

### REFERENZEN

1. Practical aspects of signal detection in Pharmacovigilance (CIOMS, Geneva 2010)
2. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf#section2](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf#section2)
3. [www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Work\\_Instruction\\_-\\_WIN/2012/09/WC500132805.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_Instruction_-_WIN/2012/09/WC500132805.pdf)