

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Ibrutinib** (Imbruvica, Janssen-Cilag) bei rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Notizen Nr. 9/2014)
- **Simococog alfa** (Nuwiq, Octapharma) bei Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 07/2014).
- **Sofosbuvir/Ledipasvir** (Harvoni, Gilead) bei chronischer Hepatitis C (siehe Notizen Nr. 11/2014)

Zulassungsempfehlung für **Apremilast** (Otezla, Celgene): Das oral anwendbare Immunsuppressivum soll allein oder in Kombination mit DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Psoriasisarthritis, die auf DMARD nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, zugelassen werden. Außerdem soll es bei erwachsenen Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Psoriasis, die auf eine systemische Therapie einschließlich Methotrexat, Ciclosporin oder Psoralen plus UVA (PUVA) nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, zugelassen werden. Apremilast hemmt die Phosphodiesterase 4 (PDE-4), die für die Hydrolyse von cAMP mitverantwortlich ist. Somit kommt es zu einem Anstieg von cAMP, wodurch proinflammatorische und inflammatorische Mediatoren moduliert werden können.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für **Dasabuvir** (Exviera, AbbVie): Das Virustatikum soll in Kombination mit anderen Medikamenten bei Erwachsenen mit Hepatitis C zugelassen werden. Der nichtnukleosidische NS5B-Polymerasehemmer unterbindet in Kombination mit anderen Medikamenten die Virusreplikation in infizierten Zellen und kann zur Eradikation des Virus führen. Somit können Patienten

ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose und HCV-Infektion vom Genotyp 1a/1b geheilt werden.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für **Eliglustat** (Cerdelga, Genzyme): Eliglustat soll bei Erwachsenen mit Gaucher-Krankheit Typ 1, die schlechte, intermediäre oder extensive Metabolisierer über CYP2D6 sind, zugelassen werden. Patienten mit der seltenen Gaucher-Krankheit mangelt es an dem Enzym Glucocerebrosidase (β -Glucosidase), was zur Folge hat, dass Glucosylceramide nicht abgebaut werden können. Eliglustat verringert die Bildung von Glucocerebrosiden, weil es die Glucosylceramid-Synthase hemmt. Vorteil gegenüber einer Enzymtherapie ist die orale Anwendbarkeit.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für **Nintedanib** (Ofev, Boehringer Ingelheim): Der oral applizierbare Tyrosinkinasehemmer soll bei Erwachsenen mit idiopathischer Lungenfibrose zugelassen werden. Er hemmt die Wachstumsfaktoren VEGFR 1–3, PDGFR alpha und beta und FGFR 1–3. Bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose wird so der Abfall der Vitalkapazität verlangsamt.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für **Ospemifen** (Senshio, Shionogi): Der selektive Estrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) soll zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit mäßig schwerer bis schwerer symptomatischer Atrophie von Vulva und Vagina zugelassen werden, bei denen eine lokale Therapie nicht angezeigt ist. Ospemifen wirkt in einigen Geweben aktivierend auf den Estrogenstoffwechsel, in anderen Geweben aber auch hemmend.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir** (Viekirax, Abbvie): Die fixe Kombination von

In dieser Rubrik werden wichtige aktuelle Meldungen nationaler und internationaler Arzneimittelbehörden zusammengefasst, die bis Redaktionsschluss vorliegen. Berücksichtigt werden Meldungen folgender Institutionen:

EMA www.ema.europa.eu

Die European Medicines Agency (EMA) ist für die zentrale Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in Europa zuständig. Die vorbereitende wissenschaftliche Evaluation erfolgt für Humanarzneimittel durch das **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen durch das **COMP** (Committee for Orphan Medicinal Products). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

FDA www.fda.gov

Die US Food & Drug Administration (FDA) ist die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde.

BfArM www.bfarm.de

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit und u. a. zuständig für Zulassung und Pharmakovigilanz in Deutschland.

AkdÄ www.akdae.de

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bietet unter anderem unabhängige aktuelle neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln (z. B. Risikobekanntgaben, Rote-Hand-Briefe).

Virustatika soll in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C zugelassen werden.

Während Ritonavir als Enhancer eingesetzt wird, hemmen Ombitasvir und Paritaprevir zwei unterschiedliche für die Virusreplikation essenzielle Proteine (NS5A-Protein bzw. den NS3/4A-Proteasekomplex). Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die keine oder eine kompensierte Zirrhose aufweisen, ist so eine vollständige Viruseradikation bzw. Heilung möglich.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für **Secukinumab** (Cosentyx, Novartis): Das Immunsuppressivum soll für die Behandlung von Erwachsenen mit mäßig schwerer bis schwerer Psoriasis, bei denen eine systemische

Therapie angezeigt ist, zugelassen werden. Es hemmt die Bindung von Interleukin-17A an seinen Rezeptor und verhindert dadurch die Freisetzung von proinflammatorisch wirkenden Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren, die Zellen und Gewebe schädigen können. Der Antikörper wird parenteral als Infusion, Pen oder Fertigspritze appliziert.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungsempfehlung für Vorapaxar (Zontivity, MSD): Der Thrombozytenfunktionshemmer soll für die Reduktion atherothrombotischer Ereignisse bei Erwachsenen mit einem Herzinfarkt in der Anamnese in Kombination mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel zugelassen werden. Vorapaxar ist ein Antagonist am Protease-aktivierten Rezeptor-1 (PAR-1) und hemmt die Thrombin-induzierte Thrombozytenaggregation ohne andere Blutgerinnungsparameter zu beeinflussen.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungserweiterung für Diboterminalfa (Imductos, Medtronic, Biopharma) *empfohlen*: Das Knochenmorphogenese-Protein wird bisher bei Erwachsenen mit degenerativen Bandscheibenerkrankungen zur anterioren Lendenwirbelfusion auf einer Ebene (L4–S1) als Ersatz für eine autologe Knochentransplantation eingesetzt, wobei zukünftig die Beschränkung auf L4–S1 wegfallen soll.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Zulassungserweiterung für Travoprost (Travatan, Alcon Laboratories) *empfohlen*: Das Glaukommittel soll zukünftig auch bei Kindern ab zwei Monaten zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei okulärer Hypertension oder pädiatrischem Glaukom zugelassen werden. Bisher war die Anwendung auf erwachsene Patienten beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Antrag auf Zulassung für Balugrastim (Egranli, Teva) *zurückgezogen*: Der

Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF) erhielt in der Sitzung des CHMP vom September 2014 ein positives Votum. Es sollte zur Reduktion der Dauer einer Neutropenie sowie zur Vermeidung febriler Neutropenien im Rahmen einer zytotoxischen Chemotherapie eingesetzt werden. Die Firma begründet die Rücknahme mit einer veränderten Marketingstrategie mit Fokus auf andere Produkte.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Antrag auf Zulassungserweiterung für humanes Protein C (Ceprotin, Baxter) *zurückgezogen*: Das bei angeborenem Mangel an Protein C zugelassene Präparat sollte auch bei erworbenem Protein-C-Mangel zugelassen werden. Nachdem das CHMP weitere Daten forderte, erfolgte die Rücknahme des Zulassungsantrags.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Maßnahmen zur Reduktion kardialer Risiken von Ivabradin (Procoralan, Servier) *empfohlen*: Um das Risiko für Herzinfarkt und Bradykardien unter Therapie mit Ivabradin zu reduzieren, werden folgende Maßnahmen empfohlen: Bei Patienten mit Angina pectoris soll Ivabradin nur eingesetzt werden, wenn die Patienten einen Ruhepuls von mindestens 70 Schlägen/Minute haben. Die Anwendung zielt nur auf eine Besserung der Symptomatik, eine Reduktion von Herzinfarkten oder kardiovaskulär bedingten Todesfällen ist nicht nachgewiesen. Daher soll die Behandlung überprüft werden, wenn innerhalb von drei Monaten keine symptomatische Besserung nachgewiesen ist. Außerdem soll Ivabradin nicht zusammen mit Diltiazem oder Verapamil, die ebenfalls die Herzfrequenz verlangsamen, eingesetzt werden und die Patienten sollen sorgfältig auf das Auftreten eines Vorhofflimmerns überwacht werden.

Unklar ist nach den bisher vorliegenden Daten, ob eine höhere Do-

sierung das Risiko für ein Vorhofflimmern erhöht. Dennoch betont das PRAC, dass die Initialdosis zur Behandlung der Angina nicht höher als zweimal täglich 5 mg und die maximale Dosis nicht höher als zweimal täglich 7,5 mg sein sollte.

Mitteilungen der EMA vom 7.11.2014 und 21.11.2014

Empfehlung zur Abgabe ohne Rezept für Ulipristalacetat 30 mg (ellaOne, HRA Pharma): Durch den Verzicht auf eine Verschreibungspflicht für das Notfallkontrazeptivum soll den Frauen ein schnellerer Zugang zur Therapie ermöglicht werden und damit eine bessere Wirkung erreicht werden. Die beste Wirkung wird erreicht, wenn es innerhalb von 24 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr angewendet wird. Es verhindert oder verzögert die Ovulation. Levonorgestrel-haltige Notfallkontrazeptiva sind in den meisten EU-Ländern ebenfalls nicht verschreibungspflichtig.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für rekombinanten antihämophilen Faktor (Obizur, Baxter): Der Blutgerinnungsfaktor wurde für die Behandlung von Blutungen bei Erwachsenen mit erworbener Hämophilie A zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 24.10.2014

Zulassung für Meningokokkenimpfstoff (Trumenba, Wyeth-Pfizer): Der Impfstoff gegen Neisseria meningitidis Serogruppe B wurde beschleunigt zugelassen und kann bei Personen zwischen 10 und 25 Jahren eingesetzt werden.

Mitteilung der FDA vom 29.10.2014

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Informationsbrief zu Codein-haltigen Arzneimitteln in flüssiger Darreichungsform der UCB Pharma GmbH wegen Rückruf: In einem Risikobe-

wertungsverfahren auf europäischer Ebene wurde 2013 die Altersgrenze für Codein-haltige Arzneimittel zur Anwendung als Schmerzmittel auf zwölf Jahre erhöht. Der Hersteller weist in einem Informationsbrief darauf hin, dass es in den letzten Wochen dennoch zu Fällen von Fehlanwendung von Codicaps Saft gegen Reizhusten bei Kindern unter zwölf Jahren gekommen ist, teilweise mit Zeichen der Überdosierung.

Um jegliches Risiko weiterer Fehlanwendungen auszuschließen, ruft UCB Pharma GmbH Codicaps Kindersaft und einige weitere flüssige Codein-haltige Arzneimittel zurück (siehe Informationsbrief unter www.akdae.de)

AkdÄ Drug-Safety-Mail 29–2014 vom 13.11.2014

Erster Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter **Dimethylfumarat** (Tecfidera, Biogen Idec): Dimethylfumarat ist seit Anfang 2014 zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Die Europäische Arzneimittelagentur berichtet über einen ersten, tödlich verlaufenden Fall einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) nach Langzeitan-

wendung von Dimethylfumarat. Der PML vorausgegangen war eine lang bestehende schwere Lymphopenie. Lymphopenie wird in der Fachinformation von Dimethylfumarat als Nebenwirkung angegeben. Kontrollen des Differenzialblutbilds werden vor Behandlungsbeginn sowie nach sechsmonatiger Behandlung und anschließend alle sechs bis zwölf Monate und wenn klinisch indiziert empfohlen.

In Deutschland ist Dimethylfumarat in Kombination mit drei Salzen von Ethylhydrogenfumarat als Fumaderm bereits seit Mitte der 90er-Jahre zur Behandlung der Psoriasis vulgaris zugelassen. Unter Fumaderm sind schwere Formen von Lymphopenie bei ca. 3% der Patienten aufgetreten. Aufgrund des Risikos einer opportunistischen Infektion bei Fortführung der Therapie trotz schwerer anhaltender Lymphopenie empfiehlt die AkdÄ bei Behandlung mit Dimethylfumarat Kontrollen des Blutbilds und ggf. Absetzen analog zu den Empfehlungen zu Fumaderm.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 28–2014 vom 7.11.2014

Rote-Hand-Brief zu **Ustekinumab** (Stelara, Janssen) wegen exfoliativer Dermatitis (Erythrodermie) und

Exfoliation der Haut: Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko der exfoliativen Dermatitis im Zusammenhang mit der Behandlung mit Ustekinumab. Auch eine Exfoliation der Haut ohne weitere Symptome einer exfoliativen Dermatitis wurde beschrieben. Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis kann sich auch im Verlauf der Erkrankung eine erythrodermische Psoriasis entwickeln, die klinisch nicht von einer exfoliativen Dermatitis zu unterscheiden ist.

Wenn entsprechende Symptome auftreten, muss unverzüglich eine angemessene Therapie eingeleitet werden. Wird ein Zusammenhang mit Ustekinumab vermutet, soll die Therapie beendet werden. Die Patienten sollten über die möglichen Symptome (z. B. stärkere Rötung, Schälen der Haut über eine größere Fläche des Körpers) informiert werden. Die Fachinformation wird aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 31–2014 vom 21.11.2014

Bettina Christine Martini, Legau