

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- Lidocain/Prilocain-Spray (Plethora, Plethora Solutions) bei vorzeitiger Ejakulation

*Empfehlung zur bedingten Zulassung für **Bedaquilin** (Sirturo, Janssen-Cilag):* Das Antituberkulosemittel soll als Teil eines Kombinationsregimes bei mehrfach resistenter Lungentuberkulose eingesetzt werden, wenn andere Medikamente nicht vertragen oder auf diese nicht angesprochen wird. Das Diarylchinolin-Derivat hemmt die ATP-Synthase der Mykobakterien und wirkt bakterizid gegen sich teilende und ruhende Erreger. In bisherigen Studien zeigte sich keine Kreuzresistenz gegen verfügbare Antituberkulosemittel. Bedaquilin hat Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

*Zulassungsempfehlung für **Brimonidin-tartrat** (Mirvaso, Galderma):* Das Gel soll zur symptomatischen topischen Therapie eines Gesichtserytems bei Erwachsenen mit Rosacea zugelassen werden. Die Gesichtsrötung bei Rosacea geht mit einer permanenten Erweiterung kleiner Gefäße einher, die durch die vasokonstriktorische Wirkung von Brimonidin verringert wird. Der Alpha₂-Adrenozeptoragonist wird bereits in Form von Augentropfen zur Glaukomtherapie angewendet.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

*Empfehlung zur bedingten Zulassung für **Cabozantinib** (Cometriq, TMC Pharma Services):* Der Proteinkinasehemmer soll bei medullärem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden, wenn eine operative Tumorentfernung nicht möglich ist oder bereits Metastasen vorliegen. Cabozantinib hemmt verschiedene Rezeptortyrosinkinasen, unter anderem RET (Rearranged during transfection). Bei unbekanntem oder negativem RET-

Mutationsstatus könnte die Wirksamkeit geringer sein. Dies soll bei der individuellen Therapieentscheidung beachtet werden. Cabozantinib hat Orphan-Drug-Status.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

*Zulassungsempfehlung für **Florbetaben (¹⁸F)** (Neuraceq, Piramal Imaging):* Das Radiopharmazeutikum soll für den PET-Nachweis von Beta-Amyloid-Ablagerungen im Gehirn erwachsener Patienten mit kognitiven Störungen zugelassen werden, bei denen eine Alzheimer-Erkrankung oder eine andere kognitive Störung vermutet wird. Ein negativer PET-Scan mit Florbetaben (¹⁸F) bedeutet, dass keine oder nur sehr wenige Plaques vorliegen und damit eine Alzheimer-Erkrankung sehr unwahrscheinlich ist.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

*Zulassungsempfehlung für **Travoprost** (Izba, Alcon):* Die Augentropfen sollen zur Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Erwachsenen mit Offenwinkelglaukom oder okularem Hochdruck zugelassen werden. Das Prostaglandin-F2 α -Analogon bindet selektiv an Prostanoid-Rezeptoren und verstärkt den Kammerwasserabfluss. Bislang war Travoprost in Kombination mit Timolol (Duotrav) im Handel verfügbar.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

*Zulassungserweiterung für **Linagliptin/Metformin** empfohlen (Jentadueto, Boehringer Ingelheim):* Die Fixkombination darf zukünftig in Kombination mit Insulin und Diät bzw. körperlicher Ertüchtigung angewendet werden, wenn Linagliptin und Metformin allein nicht ausreichen, um den Blutzucker zu kontrollieren.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

*Keine Zulassungsempfehlung für **Nalfurafin** (Winfuran, Toray):* Vorgesehen war die Substanz zur Linderung des schweren urämischen Pruritus bei Dialyse-Patienten mit schwerer Nie-

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).

renerkrankung. Der Nutzen des Kappa-Opioidrezeptoragonisten wurde als nicht ausreichend belegt bewertet. Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

*Antrag auf Zulassungserweiterung zurückgezogen für **Rivastigmin-Pflaster** (Exelon, Prometax, Novartis):* Rivastigmin wird in Form von Kapseln, Tropfen und transdermalen therapeutischen Systemen seit 1998 in der EU bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung eingesetzt. Die Pflaster sollten nun auch bei schweren Formen der Alzheimer-Erkrankung eingesetzt werden. Nachdem das CHMP die klinische Wirkung auch in der höheren transdermalen Dosierung in den bisherigen Studien als nicht ausreichend bewertet hat, zog die Firma diesen Zulassungsantrag zurück.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

Bewertung für **Estradiol zur topischen Anwendung** (Linoladiol N, Linoladiol HN, Wolff): Die Estradiol-haltigen Cremes zur Anwendung bei atrophischen Beschwerden an Vagina und Vulva, die auf einen Estrogenmangel zurückzuführen sind, bleiben im Handel. Linoladiol HN, das zusätzlich Prednisolon enthält, wird angewendet, wenn zusätzlich eine entzündliche Hautkrankheit im Genitalbereich vorliegt. Die Anwendung soll allerdings auf vier Wochen beschränkt werden und ein niedriger dosiertes Präparat soll zuvor nicht ausreichend wirksam gewesen sein. In den Produktinformationen sollen die Erkenntnisse, die man inzwischen zu den potenziellen Risiken einer langfristigen Hormonersatztherapie hat, aufgenommen werden. Bei der Entscheidung berücksichtigte das CHMP, dass die Präparate bereits lange Zeit angewendet werden, ohne dass Gesundheitsschäden aufgetreten sind, andererseits die Dosierung in den Cremes aber so hoch ist, dass eine systemische Aufnahme möglich ist.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

Bewertung zu **Octocog alfa** (Kogenate Bayer, Bayer Vital; Helixate Nexgen, CSL Behring): Der Nutzen überwiegt weiterhin die Risiken einer Therapie mit dem gentechnisch hergestellten Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparaten der zweiten Generation. Sie werden zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie eingesetzt. Es bestanden Bedenken, dass die Präparate der zweiten Generation mit einem höheren Risiko für die Entstehung von Antikörpern behaftet sind als beispielsweise Präparate der dritten Generation.

Mitteilung der EMA vom 20.12.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für **rekombinante Faktor XIII-A-Untereinheit** (Tretten, Novo Nordisk): Das Präparat wird zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen

bei Erwachsenen und Kindern mit erblich bedingtem Mangel an Faktor XIII-A-Untereinheit als Orphan-Drug zugelassen. Die Produktion erfolgt in Hefezellen, die Applikation erfolgt intravenös.

Mitteilung der FDA vom 23.12.2013

Zulassung für **Sofosbuvir** (Sovaldi, Gilead Sciences): Das Virustatikum soll als Teil einer Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C angewendet werden. Die EMA hat die Zulassung im November 2013 empfohlen (siehe Notizen Nr. 1/2014).

Mitteilung der FDA vom 6.12.2013

Zulassung für **Umeclidinium plus Vilanterol** (Anoro Ellipta, GSK): Das inhalierbare Präparat enthält das Anticholinergikum Umeclidinium und den lang wirkenden Beta-Adrenozepatoragonisten (LABA) Vilanterol. Es ist zur einmal täglichen Anwendung bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) vorgesehen.

Mitteilung der FDA vom 18.12.2013

Sicherheitshinweis für **Clobazam** (Onfi, Lundbeck): Unter Anwendung des Benzodiazepins kommt es zu seltenen, aber sehr schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnsons-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), die zu bleibenden Schäden führen oder tödlich enden können. Die Produktinformationen werden entsprechend geändert.

Mitteilung der FDA vom 3.12.2013

Sicherheitshinweis für **Methylphenidat** (Ritalin, Novartis und andere): Das zur Behandlung der ADHS eingesetzte Arzneimittel kann in seltenen Fällen einen Priapismus (schmerzhafte Dauererektion) auslösen. Die Produktinformationen werden entsprechend ergänzt.

Mitteilung der FDA vom 17.12.2013

Lockerung der Restriktionen zur Verordnung von **Rosiglitazon** (Avandia,

Avandamet, Avandaryl, GSK): Nachdem die Daten der RECORD-Studie (Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes and regulation of glycemia in diabetes) kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben haben, muss Rosiglitazon in den USA nun nicht mehr im Rahmen einer REMS (Approved risk evaluation and mitigation strategies) verordnet werden. In der EU ruht die Zulassung seit September 2010.

Mitteilung der FDA vom 25.11.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu **Capecitabin** (Xeloda, Roche) wegen schwerer Hautreaktionen: Capecitabin ist eine oral verabreichbare Vorstufe der zytotoxischen Substanz Fluorouracil (5-FU) und ist indiziert in bestimmten klinischen Situationen bei kolorektalen Karzinomen, Magenkarzinomen und Mammakarzinomen.

Unter der Behandlung mit Capecitabin sind Fälle von schweren Hautreaktionen aufgetreten, darunter Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf. Die Häufigkeit solcher Reaktionen wird als sehr selten eingestuft (weniger als 1 von 10 000).

Fachpersonal und Patienten müssen über das mögliche Auftreten solcher Hautreaktionen informiert werden. Die Behandlung muss in entsprechenden Fällen sofort abgebrochen und Capecitabin dauerhaft abgesetzt werden. Die Fachinformation wird aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 68–2013 vom 17.12.2013

Rote-Hand-Brief zu **Dihydroergotamin-haltigen Arzneimitteln** wegen Anwendungseinschränkungen: Auf europäischer Ebene wurde eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Dihydroergotamin-haltigen Arzneimitteln durchgeführt. Hintergrund waren schwere Fälle von Fibrose und Ergotismus. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass in einigen In-

dikationen das Fibrose- und Ergotismusrisiko den Nutzen der Therapie überwiegt. Daher dürfen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Dihydroergotamin in folgenden Indikationen zukünftig nicht mehr verschrieben werden: Prophylaxe von Migränekopfschmerz, orthostatische Hypotonie, symptomatische Behandlung bei venös-lymphatischer Insuffizienz. Patienten, die gegenwärtig Dihydroergotamin-haltige Präparate in den oben genannten Indikationen einnehmen, sollten beim nächsten regulären Arztbesuch auf eine alternative Therapieoption umgestellt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 2–2014 vom 7.1.2014

Rote-Hand-Brief zu **Ofatumumab** (Arzerra, GSK) wegen Empfehlung zu Hepatitis-B-Screening: Ofatumumab ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind. Es sind Fälle von HBV-Infektionen und HBV-Reaktivierungen bei Patienten, die mit CD20-Antikörpern wie Ofatumumab behandelt wurden, aufgetreten. Einige dieser Fälle führten zu einer fulminanten Hepatitis und Leberversagen, zum Teil mit tödlichem Ausgang.

Bei allen Patienten wird vor Behandlungsbeginn mit Ofatumumab ein HBV-Screening empfohlen. Patienten mit aktiver/bestehender Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Ofatumumab behandelt werden. Bei Patienten mit einer positiven HBV-Serologie soll ein Arzt mit Erfahrung in der Hepatitis-B-Behandlung zur Überwachung und Einleitung einer antiviralen Therapie zu Rate gezogen werden.

Bei Patienten mit einer HBV-Reaktivierung während der Behandlung (nach vermeintlich überwundener Hepatitis-B-Infektion) müssen Ofatumumab und jede gleichzeitig verabreichte Chemotherapie unverzüglich abgesetzt und geeignete Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Die zusätzlichen Sicherheits-

informationen werden in der Fachinformation aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 66–2013 vom 16.12.2013

Meldung aus der UAW-Datenbank wegen zerebralen venösen Thrombosen im Zusammenhang mit kombinierten **oralen Kontrazeptiva**: Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva erhöht das Risiko für venöse Thromboembolien, dabei variiert das Risiko mit dem jeweiligen Gestagenanteil. Neben tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien können sehr selten auch Thrombosen von zerebralen Venen und Sinus (CVT) auftreten, vor allem wenn gleichzeitig weitere Risikofaktoren wie eine bislang nicht diagnostizierte hereditäre Thrombophilie vorliegen.

Der AkdÄ wurden in den vergangenen Jahren mehrere Fälle von CVT im Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet. Bei Patientinnen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen und die sich mit Kopfschmerzen und neurologischen Symptomen vorstellen, sollte eine CVT in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 67–2013 vom 16.12.2013

Rote-Hand-Brief zu **Prasugrel** (Efient, Daiichi-Sankyo/Lilly) wegen erhöhtem Blutungsrisiko: Der Thrombozytenaggregationshemmer ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d.h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-)Herbungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-)Herbungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Bei UA/NSTEMI-Patienten, bei denen die Koronarangiographie innerhalb von 48 Stunden nach der Krankenhausaufnahme durchgeführt wird, sollte die Aufsättigungsdosis erst zum Zeitpunkt der PCI verabreicht werden, um das Blutungsrisiko zu minimie-

ren. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer kürzlich abgeschlossenen klinischen Studie, die die Wirkung einer initialen Aufsättigungsdosis (30 mg) vor der PCI und einer Dosis zum Zeitpunkt der PCI (30 mg) mit der Wirkung einer Aufsättigungsdosis zum Zeitpunkt der PCI (60 mg) verglichen hat. Es zeigten sich hierbei keine Unterschiede in der Wirksamkeit, aber das Blutungsrisiko war im ersten Fall erhöht.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 64–2013 vom 3.12.2013

Rote-Hand-Brief zu **Temozolomid** (Temodal, MSD und verschiedene Generika) wegen schwerer Lebertoxizität: Das alkylierende Zytostatikum Temozolomid wird unter anderem angewendet bei Glioblastoma multiforme. Die AkdÄ hat 2011 über einen Fall von Leberversagen mit Todesfolge im Zusammenhang mit Temozolomid berichtet. Aktuell informieren die Hersteller von Temozolomid-haltigen Arzneimitteln über Fälle von Leberschäden, einschließlich letalen Leberversagens, bei Patienten, die mit Temozolomid behandelt wurden. Die Lebertoxizität kann erst mehrere Wochen oder noch später nach Beginn der Behandlung oder nach Absetzen von Temozolomid auftreten. Ab sofort gelten spezielle Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion: Die Leberwerte sollten vor Behandlungsbeginn und nach jedem Behandlungszyklus bestimmt werden sowie bei Patienten mit 42-tägigem Behandlungszyklus in der Mitte des Behandlungszyklus. Bei abnormen Leberwerten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor Beginn und während einer Temozolomid-Behandlung für den einzelnen Patienten sorgfältig abgewogen und die Behandlung gegebenenfalls nicht begonnen bzw. weitergeführt werden. Die Fach- und Gebrauchsinformationen werden entsprechend aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 65–2013 vom 13.12.2013

Bettina Christine Martini, Legau