

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Alipogen Tiparvovec** (Glybera, uni-Quire biopharma) bei schweren Pankreatitiden (siehe Notizen Nr. 9/2012)
- **Mirabegron** (Betmiga, Astellas) zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (siehe Notizen Nr. 12/2012)
- **Proteolytische Enzyme aus der Ananaspflanze** (NexoBrid, Teva Pharma) zur Entfernung des Verbrennungsschorfs (Eschara) bei thermischen Verletzungen (Grad IIb–III) (siehe Notizen Nr. 11/2012)

Zulassungsempfehlung für **Bosutinib** (Bosulif, Pfizer): Der Tyrosinkinasehemmer soll bei Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen sowie der akzelerierten Phase und der Blastenkrise eingesetzt werden bei Patienten, die mit mindestens einem Tyrosinkinasehemmer vorbehandelt wurden und für die Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht geeignet sind. Bosutinib bindet an die BCR-ABL-Kinase und hemmt so die Zellproliferation.

Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Zulassungsempfehlung für **Ocriplasmin** (Jetrea, ThromboGenics): Das Enzym ist zur intraokulären Injektion bei vitreomakulärer Traktion (VMT) vorgesehen. Es löst Adhäsionen des Glaskörpers an der Netzhaut, die im Alter entstehen können und ohne Behandlung zum Verlust der Sehschärfe bis zur Erblindung führen können. Bisher bestand die einzige Therapie in einer operativen Entfernung des Glaskörpers.

Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, Abbott):

Der Tumornekrosefaktor-(TNF)-alpha-Hemmer soll nun auch zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren eingesetzt werden können. Bisher galt die Zulassung nur für Kinder ab vier Jahren.

Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Canakinumab** (Ilaris, Novartis): Der monoklonale Antikörper blockiert selektiv und langfristig Interleukin-1 β und soll nun auch zur Behandlung bei Erwachsenen mit häufigen Gichtattacken eingesetzt werden, wenn NSAR und Colchicin kontraindiziert sind, nicht vertragen werden oder nicht ausreichend wirken und wenn keine wiederholten Glucocorticoid-Gaben möglich sind. Bisher zugelassen ist Canakinumab bei Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen, zum Beispiel Muckle-Wells-Syndrom.

Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Peginterferon alfa-2a** (Pegasys, Roche): Bisher war die Zulassung auf die Behandlung von Erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C beschränkt. Nun dürfen Kinder ab 5 Jahren mit chronischer Hepatitis C, bei denen HCV im Serum nachgewiesen wurde und die bisher nicht behandelt wurden, mit Peginterferon alfa-2a behandelt werden. Das Risiko einer Wachstumshemmung muss bei der Therapieentscheidung im Kindes- und Jugendalter beachtet werden. Es ist nicht bekannt, ob die Wachstumshemmung reversibel ist. Die EMA empfiehlt daher eine individuelle Entscheidung von Fall zu Fall.

Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Empfehlung zur Zulassungserweiterung für **Saxagliptin** (Onglyza, AstraZeneca) und in der Kombination mit Metformin in Komboglyze, Bristol-Myers Squibb): Der DPP-IV-Inhibitor kann

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).

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).

nun auch als orale Dreifachtherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff eingesetzt werden, wenn mit Metformin und Sulfonylharnstoff keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden kann. Bisher war Saxagliptin nur jeweils in der Zweifachkombination und in der Dreifachkombination mit Insulin und Metformin zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Keine Zulassungsempfehlung für **Idebenon** (Raxone, Santhera Pharmaceuticals): Das Antioxidans hat keine Zulassungsempfehlung für die Behandlung von Patienten mit Leber'scher hereditärer Optikusneuropathie erhalten. Der bislang nachgewiesene Nutzen sei nicht höher als die Risiken.

Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Einstellung des Vertriebs von **Laropiprant/Nicotinsäure** (z. B. Tredaptive, MSD): Ergebnisse einer großen Lang-

zeitstudie zu klinischen Wirkungen eines CSE-Hemmers ohne oder mit Laropiprant/Nicotinsäure haben ergeben, dass die zusätzliche Gabe von Laropiprant/Nicotinsäure das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nicht senkt. Außerdem sind schwere, nichttödliche unerwünschte Wirkungen häufiger. Der Vertrieb von Tredaptive wurde zum 21. Januar 2013 eingestellt. Laropiprant/Nicotinsäure sollte nicht weiter verordnet werden. Ärzte sollten die Therapie ihrer Patienten auf eine Behandlung mit Laropiprant/Nicotinsäure hin durchsehen, um diese Behandlung zu beenden. Apotheker sollten Patienten mit einem Rezept für Laropiprant/Nicotinsäure an den behandelnden Arzt verweisen.

Drug-Safety-Mail der AkdÄ Nr. 2013-06 vom 21.1.2013, Mitteilung der EMA vom 18.1.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Apixaban (Eliquis, BMS, Pfizer): Das Antikoagulans wurde zur Schlaganfall- und Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne Herzklappenfunktionsstörung zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 28.12.2012

Zulassung für Bedaquilin (Sirturo, Janssen): Das Antibiotikum wurde als Orphan-Drug für die Kombinationsbehandlung von Patienten mit multiresistenter Tuberkulose beschleunigt zugelassen. Die Substanz ist ein Diarylchinolin, das die mykobakterielle ATP-Synthase selektiv hemmt und so auch ruhende Erreger abtöten soll.

Mitteilung der FDA vom 28.12.2012

Zulassung für Crofelemer (Fulyzaq, Salix): Das Antidiarrhoikum wurde zur Behandlung der Diarrhö bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie zugelassen. Es handelt sich um ein pflanzliches Arzneimittel, das aus sogenanntem Drachenblut, dem Harz der südamerikanischen Pflanze *Croton lechleri*, gewonnen wird. Die

antisekretorische Wirkung beruht auf Proanthocyanidin-Oligomeren, die Chloridkanäle im Gastrointestinaltrakt hemmen.

Mitteilung der FDA vom 31.12.2012

Zulassung für Lomitapid (Juxtapid, Aegerion): Der Lipidsenker wurde als Orphan Drug für die Behandlung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterolemie in Kombination mit fettreduzierter Ernährung und anderen lipidsenkenden Maßnahmen zugelassen. Die Substanz hemmt selektiv das mikrosomale Triglycerid-Transfer-Protein (MTP), wodurch das VLD-Lipoprotein nicht mehr von der Leber ins Blut sezerniert wird, was den Serum-Cholesterolspiegel senkt.

Mitteilung der FDA vom 26.12.2012

Zulassung für Teduglutid (Gattex, NPS Pharmaceuticals): Teduglutid wurde für die Behandlung von Patienten mit Kurzdarmsyndrom zugelassen, die parenteral ernährt werden müssen. In der EU ist Teduglutid seit Mitte 2012 zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 21.12.2012

Zulassungserweiterung für Oseltamivir (Tamiflu, Roche): Der Neuraminidasehemmer kann nun auch bei Kindern ab einem Alter von zwei Wochen eingesetzt werden, die seit weniger als zwei Tagen Symptome einer Grippe zeigen. In Deutschland ist Oseltamivir bisher ab einem Alter von einem Jahr zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 21.12.2012

Sicherheitshinweis zu Telaprevir (Incivo, Vertex Pharmaceuticals): Bei gleichzeitiger Anwendung des HCV-Proteasehemmers mit Ribavirin und PEG-Interferon alfa sind schwerwiegende, teilweise tödlich verlaufende Hautreaktionen beobachtet worden. In die Fachinformation muss ein entsprechender Warnhinweis aufgenommen werden.

Mitteilung der FDA vom 19.12.2012

Vorschlag zur Dosierungsänderung zu Zolpidem: Die FDA fordert, die Dosierung des Schlafmittels, wenn es zur Nacht eingenommen wird, bei Frauen von 10 mg auf 5 mg und in retardierter Form von 12,5 auf 6,25 mg zu verringern. Damit soll das Risiko eines Hangover-Syndroms verringert werden. Bei Männern sollte eine Dosisenkung in Erwägung gezogen werden.

Mitteilung der FDA vom 10.1.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Bivalirudin (Angiox, The Medicines Company) zur Dosierung bei perkutaner Koronarintervention (PCI): Nach Markteinführung erhaltene Daten weisen darauf hin, dass einige Patienten bei der PCI nur mit einer i.v. Bolusinjektion ohne die erforderliche nachfolgende i.v. Infusion behandelt wurden. Eine derartige unzulängliche Dosierung könnte während des Eingriffs zu einem suboptimalen Schutz gegen Ischämie führen. Bei Patienten, die einer PCI unterzogen werden, sollte einer i.v. Bolusinjektion von 0,75 mg/kg Körpergewicht unmittelbar anschließend eine i.v. Infusion von 1,75 mg/kg Körpergewicht/Stunde für mindestens die Dauer der PCI folgen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind besondere Warnhinweise zu beachten.

Drug-Safety-Mail der AkdÄ Nr. 2013-04 vom 9.1.2013

Rote-Hand-Brief zu Fingolimod (Gilenya, Novartis): Zu Beginn der Behandlung mit Fingolimod kann es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und zu atrioventrikulären Überleitungsverzögerungen kommen. Bereits im Januar und im April 2012 wurde über die notwendige kardiovaskuläre Überwachung zu Beginn der Therapie mit Fingolimod informiert. Nun wurden ergänzende Empfehlungen gegeben, nach denen eine wiederholte kardiovaskuläre Überwachung analog

zur Erstgabe durchgeführt werden soll bei Patienten mit Therapieunterbrechungen und bei Patienten, bei denen es nach der ersten Dosis zu behandlungsbedürftigen Bradyarrhythmie-bedingten Symptomen gekommen ist.

Drug-Safety-Mail der AkdÄ Nr. 2013-03 vom 8.1.2013

Meldung aus der UAW-Datenbank zu **Zolmitriptan**: Der AkdÄ wurde der Fall einer 44-jährigen Patientin mit langjähriger Migräne berichtet, die

das trizyklische Antidepressivum Nortriptylin sowie im Migräneanfall Zolmitriptan-Nasenspray angewendet hat. Aus der Vorgeschichte der Patientin ist ein Übergebrauch von Schmerzmitteln bekannt; Zolmitriptan wurde von ihr bis zu zehnmal pro Monat angewendet. Es wird ein Konsum von etwa vier bis fünf Zigaretten pro Tag angegeben, kardiovaskuläre Vorerkrankungen sind nicht bekannt. Wegen Schmerzen im rechten Fuß seit etwa vier Wochen und livider Verfärbung der dritten und

vierten Zehe wird sie stationär aufgenommen. Eine Angiographie zeigt eine nach distal zunehmende Verschwächung der Arteria tibialis anterior, die distal verschlossen ist. Es gibt keine Hinweise auf Thromben und keine wesentliche Arteriosklerose. Als Ursache für die periphere Ischämie vermuteten die behandelnden Ärzte einen medikamentös induzierten Gefäßspasmus.

Drug-Safety-Mail der AkdÄ Nr. 2013-02 vom 7.1.2013

Bettina Christine Martini, Legau

BÜCHERFORUM

Stabilitätsprüfung in der Pharmazie

Theorie und Praxis. Von Wolfgang Grimm, Goetz Harnischfeger und Martin Tegtmeier. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Editio Cantor Verlag, Aulendorf 2011. 579 Seiten. Gebunden. 192,- Euro.

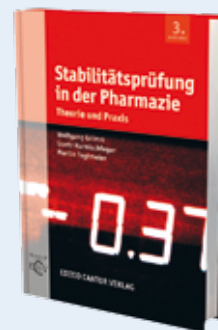
Das inzwischen als „Klassiker“ gepriesene Werk „Stabilitätsprüfung in der Pharmazie“ wurde mit der neuen, 3. Auflage nochmals erheblich erweitert. Die bewährte Einteilung in vier Kapitel (Grundlagen, Behördliche Anforderungen, Strategie und Durchführung, Haltbarkeit in Offizin- und Krankenhausapotheke) wurde beibehalten.

Die augenscheinlichste Veränderung in Kapitel 1 ist die Überarbeitung des Layouts sämtlicher Grafiken und Tabellen.

Kapitel 2 über die behördlichen Anforderungen wurde aktualisiert und damit erheblich erweitert. Da viele interessante ältere Details nicht gestrichen wurden, ist das Buch nicht nur ein Nachschlagewerk, sondern trägt auch zum Verständnis der Entwicklung der Anforderungen im Lauf der Zeit und in verschiedenen Ländern bei.

Im Kapitel 3 „Stabilitätsprüfung und analytische Entwicklung für

neue synthetische Wirkstoffe und deren Zubereitungen – Strategie und Durchführung“ werden beispielhafte Zulassungsdokumente für einen synthetischen Wirkstoff und auch für ein Phytopharmakon ausführlich kommentiert. Die graue Unterlegung der Beispieldokumente hebt sich ansprechend von den Kommentaren ab. Kapitel 4 wurde leicht verändert. Neu ist, dass vor allem auf die Problematik der Eigenverblisterung eingegangen wird. Insgesamt ist das Kapitel mit 5 von 569 Seiten noch immer deutlich unterrepräsentiert. Manche Problematiken zur praktischen Stabilität werden zwar angesprochen, bei deren Lösung wird aber im Wesentlichen auf „die Ergebnisse der umfangreichen Arbeiten von engagierten Kollegen aus der ADKA“ verwiesen. Das Layout des Buchs ist ansprechender geworden. Zur weiteren Verbesserung der Lesbarkeit wären ein Abkürzungsverzeichnis sowie ein Verzeichnis der im Buch vorkommenden Fachbegriffe inklusive Definitionen (z.B. Bestätigungs-, Beschleunigungs-, Belastungsversuch) sinnvoll. Auch eine grafische Abhebung aller eingebetteten Fremdtexthe, ähnlich wie bei den Beispielenzulassungsunterlagen, wäre hilfreich.



Inhaltlich bietet das Buch einen interessanten Überblick über viele Aspekte bei der Durchführung von Stabilitätsuntersuchungen, vor allem für neue chemische Substanzen und Phytopharmaka. Um weiterhin als „Klassiker“ gelten zu können, sollten allerdings Fragen zur Stabilität von biotechnologisch hergestellten Produkten, beispielsweise monoklonale Antikörper, und praktische Stabilitätsprobleme im Krankenhaus (z.B. Umgang mit Zytostatikaanbrüchen) deutlich mehr Gewicht bekommen.

Dr. Rainer Trittler,
Freiburg