

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Afamelanotid (Scenese, Clinuvel): Das synthetische Peptidhormon soll zur Prävention der Phototoxizität bei Erwachsenen mit erythro-poetischer Porphyrrie (EPP) als Orphan Drug zugelassen werden. Das synthetische Analogon des alpha-Melanozyten-stimulierenden Hormons stimuliert die Bildung von Melanin in der Haut und führt so zu einer verstärkten Pigmentierung und verringert die Lichtempfindlichkeit. Für Patienten mit EPP ermöglicht dies eine längere Verweildauer an Sonnen- und Tageslicht und kann so die Lebensqualität der Patienten verbessern. Die Zulassung erfolgte unter besonderen Umständen, erstmals wurden Patienten eingeladen, direkt von ihren Erfahrungen zu berichten. Eine Placebo-kontrollierte Studie kann in diesem Fall nicht durchgeführt werden, weil den Patienten mit Placebo eine entsprechende Lichtexposition nicht zumutbar ist.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Zulassungsempfehlung für konjugierte Estrogene/Bazedoxifen (Duavive, Pfizer): Die fixe Kombination aus dem Estrogenrezeptor-Modulator Bazedoxifen und konjugierten Estrogenen soll zur Linderung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen zugelassen werden, für die eine Gestagen-haltige Therapie nicht geeignet ist. Die Frauen sollen eine Gebärmutter haben und seit mindestens zwölf Monaten keine Menstruation mehr gehabt haben. Es wird darauf hingewiesen, dass die Erfahrungen in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, begrenzt sind.

Die konjugierten Estrogene ersetzen den Verlust der Estrogenproduktion bei menopausalen Frauen und lindern die menopausalen Beschwerden. Die Zugabe von Bazedoxifen, das als Estrogen-Rezeptor-Antagonist in

der Gebärmutter wirkt, reduziert das Estrogen-induzierte Risiko einer Endometriumhyperplasie.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Zulassungsempfehlung für Nonacog gamma (Rixubis, Baxter): Der Blutgerinnungsfaktor IX soll zur Behandlung und Prävention von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (Faktor IX-Mangel) zugelassen werden. Dabei können Patienten jeder Altersstufe behandelt werden.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Zulassungsempfehlung für Olaparib (Lynparza, AstraZeneca): Der PARP(Poly-[ADP-ribose]-Polymerase)-Inhibitor soll für die Erhaltungstherapie erwachsener Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom zugelassen werden. Die Erkrankung sollte auf eine Platin-basierte Therapie ansprechen (Platin-sensitives Rezidiv), es müssen BRCA-Mutationen (Breast-Cancer-Tumorsuppressorgene) somatisch im Tumorgewebe oder in der Keimbahn nachgewiesen sein und es muss sich um ein hochgradiges seröses, epitheliales Ovarial-, Eileiter oder primäres Peritonealkarzinom handeln.

Olaparib hemmt die zellulären DNA-Reparaturenzyme PARP-1, PARP-2 und PARP-3. Diese sind neben BRCA1 und -2 für die Reparatur von geschädigter DNA zuständig. Fällt ein Mechanismus aus, können DNA-Schäden normalerweise durch einen anderen Mechanismus repariert werden. Allerdings funktioniert bei Zellen mit mutierten BRCA1- oder -2-Genen der Reparaturmechanismus nicht mehr. Wird bei diesen Zellen zusätzlich PARP gehemmt, sterben die Zellen ab.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Zulassungserweiterung für Enzalutamid (Xtandi, Astellas Pharma) *empfohlen*: Das Antiandrogen soll zukünftig auch bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingesetzt werden, die nach einer Hor-

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).

monentzugstherapie symptomatisch (auch leicht symptomatisch) sind und eine Chemotherapie bisher nicht klinisch indiziert ist. Bisher wurde Enzalutamid erst nach Versagen einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Hinweise zu Polymyxin-haltigen Antibiotika (Colistin und Colistimethat): Polymyxin-basierte Antibiotika wurden bereits in den 1960er Jahren entwickelt, sind aber wegen ihrer neuro- und nephrotoxischen Wirkung und ihrer ausschließlich parenteralen Verfügbarkeit bald wenig eingesetzt worden. In der Folge haben sich nur wenige Resistenzen gegen Polymyxine entwickelt. In den letzten Jahren wurden sie wieder vermehrt als Reserveantibiotika gegen multiresistente Erreger eingesetzt. Das CHMP

weist darauf hin, dass die Anwendung nur als Reservemedikament bei Patienten erfolgen soll, bei denen andere Antibiotika keine Wirkung zeigen und dass Dosierungsangaben immer in I. E. erfolgen sollten.

Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Warnhinweis zu Ponatinib (Iclusig, Ariad): Zunächst stellte das PRAC ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel und Verstopfung von Arterien bei der Therapie mit Ponatinib fest, dennoch überwiegt der Nutzen die Risiken bei der Behandlung von Patienten mit CML und ALL. Patienten und Ärzte sollen jedoch deutlich auf das erhöhte Risiko für arterielle Thrombosen hingewiesen werden. Die Daten legen nahe, dass das Risiko dosisabhängig ist. Daher empfiehlt das CHMP, bei Patienten in der chronischen Phase einer CML, die gut auf die Therapie ansprechen, die Möglichkeit einer Dosisreduktion zu prüfen. Bei Patienten, bei denen nach drei Monaten keine komplette Remission erreicht wurde, sollte die Therapie abgesetzt werden. Die Startdosis soll weiterhin 45 mg pro Tag betragen.

Mitteilung der EMA vom 10.10.2014, Mitteilung der EMA vom 23.10.2014

Risikobewertung zu Testosteron-haltigen Arzneimitteln: Das PRAC kommt nach einem EU-weiten Review zu dem Schluss, dass durch Einnahme Testosteron-haltiger Arzneimittel kein erhöhtes kardiales Risiko bei Männern besteht. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen überwiegt der Nutzen von Testosteron nach wie vor die Risiken.

Mitteilung der EMA vom 10.10.2014

Anwendungsbeschränkung von Valproinsäure für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter *empfohlen:* Das PRAC empfiehlt Valproinsäure nicht zur Behandlung von Epilepsien oder Bipolarstörungen bei Mädchen und Frauen, die schwanger oder im gebärfähigen Alter sind, einzusetzen,

außer wenn andere Therapien nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Dann müssen jedoch eine wirksame Empfängnisverhütung und eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Mitteilung der EMA vom 10.10.2014

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Ledipasvir in Kombination mit **Sofosbuvir** (Harvoni, Gilead): Die fixe Kombination wurde zur Behandlung der chronischen Hepatitis C als Breakthrough-Therapie zugelassen. Es ist die erste zugelassene Therapie, die nicht mit Interferon oder Ribavirin kombiniert werden muss.

Mitteilung der FDA vom 10.10.2014

Zulassung für Netupitant in Kombination mit **Palonosetron** (Akynzeo, Eisai): Die fixe Kombination aus dem Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptorantagonisten Netupitant und dem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Palonosetron wurde zur Behandlung von akuter Übelkeit beziehungsweise akutem Erbrechen, induziert durch Chemotherapie, zugelassen. Im Vergleich mit oralem Palonosetron allein hat es eine höhere Effektivität.

Mitteilung der FDA vom 10.10.2014

Zulassung für Nintedanib (Ofev, Boehringer Ingelheim): Der Multikinase-Inhibitor wurde beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose als Orphan Drug zugelassen. Nintedanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der VEGFR 1–3, PDGFR alpha und beta sowie FGFR1–3-kinasen-Aktivitäten hemmt, die für die Proliferation und das Überleben von Endothelzellen und perivaskulären Zellen wichtig sind. Nintedanib verringert bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose signifikant den Abfall der Vitalkapazität im Vergleich zu Placebo.

Mitteilung der FDA vom 15.10.2014

Zulassung für Pirfenidon (Esbriet, InterMune): Pirfenidon wurde beschleunigt für die Behandlung von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose als Orphan Drug zugelassen. In der EU ist die Substanz bereits seit März 2011 als Orphan Drug zugelassen. Der Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig bekannt, es wurden antifibrotische und antiinflammatorische Eigenschaften in verschiedenen In-vitro-Systemen und Tiermodellen beobachtet. Die Therapie mit Pirfenidon verringert den Abfall der forcierten Einsekundenkapazität im Vergleich zu Placebo signifikant.

Mitteilung der FDA vom 15.10.2014

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu Aceclofenac (Befenac, Almirall) wegen Anpassung der Gegenanzeigen und Warnhinweise: Das nichtselektive nichtsteroidale Antirheumatikum Aceclofenac ist Diclofenac strukturell ähnlich und wird auch zu Diclofenac verstoffwechselt. Die systemische Anwendung von Diclofenac war kürzlich Gegenstand eines europaweiten Risikobewertungsverfahrens, in dem insbesondere die kardiovaskulären Risiken überprüft wurden. Als Ergebnis wurden für Diclofenac dieselben kardiovaskulären Vorsichtsmaßnahmen wie für selektive COX-2-Hemmer in die Produktinformation aufgenommen. Nun wurden auch die Produkt- und die Fachinformation von Aceclofenac aktualisiert. Aceclofenac ist jetzt kontraindiziert bei Patienten mit bekannter ischämischer Herzkrankheit, peripherer Gefäßkrankheit, zerebrovaskulärer Krankheit oder kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA II–IV). Patienten mit diesen Erkrankungen sollten auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA I), signifikanten Risikofaktoren für Herzkreislaufergebnisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen)

oder mit zerebrovaskulären Blutungen in der Vorgeschichte sollte eine Behandlung mit Aceclofenac nur nach sorgfältiger Abwägung eingeleitet werden.

Da sich die kardiovaskulären Risiken von Aceclofenac mit der Dosis und der Dauer der Anwendung erhöhen können, sollte die niedrigste wirksame tägliche Dosis über den kürzesten möglichen Zeitraum angewendet werden. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob der Patient noch einer Symptomlinderung bedarf und wie er auf die Therapie anspricht.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 26–2014 vom 9.10.2014

UAW-Meldungen wegen schwerer Hyperphosphatämie nach Anwendung von **Phosphat-haltigen Klistieren** bei Säuglingen (z.B. Klistier, Fresenius Kabi; 1xKlysmo salinisch, Baxter Healthcare): Der AkdÄ wurden zwei Fälle von schwerer Hyperphosphatämie im Zusammenhang mit der Applikation Phosphat-haltiger Klistiere bei Säuglingen gemeldet. Wie in den Gebrauchsinformationen aufgeführt, dürfen Phosphat-haltige Klistiere bei Säuglingen und Kleinkindern (unter sechs Jahren) nicht angewendet werden. Wenn solche Präparate z. B. bei anatomischen Veränderungen länger im Darm verbleiben, kann eine

vermehrte Resorption von Natrium und Phosphat mit potenziell lebensbedrohlichen Konsequenzen resultieren. Die berichteten Fälle weisen darauf hin, dass trotz der Anwendungsbeschränkungen phosphathaltige Klistiere bei kleinen Kindern eingesetzt werden – vermutlich aus Unkenntnis der Risiken. Für Säuglinge und Kleinkinder zugelassene Alternativen sind je nach Indikation z. B. Glycerol-haltige Zäpfchen oder Rektallösungen mit Natriumcitrat und Sorbitol.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 27–2014 vom 10.10.2014

Bettina Christine Martini, Legau

BÜCHERFORUM

Interaktionen

Grundlagen und Fallbeispiele

Iris Hinneburg (Hrsg.). Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2014. XI, 114 Seiten, 31 farbige Abbildungen, 8 farbige Tabellen. Broschiert 19,80 Euro.

Die Autorin dieses Ratgebers für die pharmazeutische Praxis, selbst promovierte Apothekerin, präsentiert – heute als Medizinjournalistin und Fachbuchautorin tätig – das bekannt komplexe Interaktionsthema in kompakter Form der Berufsgruppe PTA. Interaktionen sind zweifelsfrei sehr beratungsintensiv und erfordern gleichzeitig ein hohes didaktisches Geschick. Dementsprechend widmet die Autorin auch ein Viertel des Werks der Erläuterung von Wechselwirkungen allgemein, deren Bedeutung und klinischen Relevanz sowie ihrer praktischen Handhabung im Apothekenalltag. Bereits in dieser Einleitung unterstützen zahlreiche Skizzen, gut strukturierte Tabellen und auch Fotos die Verständlichkeit des Textes. Im Hauptteil mit den 30 Fallbeispielen wird die Lern-

freude auf dieselbe Weise unterstützt und gesteigert. Besonders die blau unterlegten Zusammenfassungen unter „Das Wichtigste in Kürze“ sind als vorbildlich hervorzuheben und bringen die Fakten auf den Punkt. Die in den einzelnen Fallbeispielen vorgestellten Interaktionen sind jeweils in der Kopfleiste der rechten Buchseite mit einem ebenfalls farblich signalisierten Eintrag der Wirkstoffgruppen der wechselwirkenden Medikationspartner prägnant charakterisiert. Die Verordnungssituation wird jeweils zuerst kompakt und realistisch skizziert und darauf folgt sofort die entsprechende Interaktionsmeldung der ABDA-Datenbank. Weiter geht es mit den „Hintergrund-Informationen“ – oftmals mit Graphiken verdeutlicht – und bei Bedarf mit Kästen ergänzt, die komprimiert die konkreten Erkrankungen, beispielsweise Ulkus oder Anaphylaxie, oder medizinisch-pharmakologische Fachausdrücke wie Rebound-Effekt oder Betaselektivität erläutern. Nicht weniger hilfreich sind die abschließenden „Hinweise für den Patienten“. Leider lässt sich nicht erkennen, warum die Abfolge der wichtigen und häufigen



exemplarischen Interaktionen in sich nicht logischer sortiert wurde, indem alle Interaktionen etwa mit Betablockern oder nichtsteroidalen Antiphlogistika usw. unmittelbar aneinander gereiht wurden. Dass zweckdienliche Hinweise auf Arzneimittelwechselwirkungen mit Nahrungs- und Genussmitteln und mit der Selbstmedikation des Patienten nicht vergessen wurden, unterstreicht den hohen „Nutzwert“ dieses smarten Buchs.

Prof. Dr. Egid Strehl,
Freiburg