

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungserweiterung für **Adalimumab** (Humira, Abbott) *empfohlen*: Adalimumab soll zukünftig auch bei Kindern und Jugendlichen von 4 bis 17 Jahren mit juveniler idiopathischer Arthritis in Kombination mit Methotrexat oder bei Unverträglichkeit als Monotherapie eingesetzt werden. Voraussetzung ist, dass zuvor eine Therapie mit Basistherapeutika (DMARDs) nicht ausreichend wirksam war. Bisher war der Einsatz von Adalimumab auf erwachsene Patienten beschränkt.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Zulassungsempfehlung für **Aliskiren/Amlodipin** (Rasilamlo, Novartis): Die fixe Kombination des Renin-Inhibitors Aliskiren und des Calciumantagonisten Amlodipin soll bei Patienten mit essenzieller Hypertonie eingesetzt werden, deren Blutdruck mit Aliskiren bzw. Amlodipin alleine nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Zulassungsempfehlung für **humanes normales Immunglobulin** (Hizentra, CSL Behring GmbH): Das Immunglobulin ist vorgesehen zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen und Kindern mit primären Immundefekten sowie bei Myelom oder chronischer lymphatischer Leukämie mit schwerer sekundärer Hypogammaglobulinämie und häufigen Infektionen. Das Präparat enthält hauptsächlich Immunglobulin G (IgG) mit einem breiten Spektrum von Antikörpern, die in der Normalbevölkerung präsent sind. Die Gewinnung erfolgt aus dem Plasma von mehr als 1000 Spendern.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Zulassungsempfehlung für **Methylthioninchlorid** (Methylthioniumchlorid Poveblue, Provepharm S.A.S.): Das Antidot Methylthioniumchlorid, auch

als Methylenblau bekannt, beschleunigt die Umwandlung von Methämoglobin zu Hämoglobin. Eingesetzt werden soll die Substanz bei akuter symptomatischer Methämoglobinämie, die durch Arzneimittel oder Chemikalien hervorgerufen wurde.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von **Buflomedil**: Das durchblutungsfördernde Mittel Buflomedil (z.B. Defluina) wird eingesetzt zur Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten mit chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Das CHMP prüft alle vorliegenden Daten hinsichtlich der kardialen und neuronalen Toxizität, insbesondere nach einer beabsichtigten oder versehentlichen Überdosierung.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Update zur Überprüfung des Narkolepsierisikos von **Pandemrix** (GSK): Auch nachdem das CHMP weitere Daten aus Finnland auf einen vermuteten Zusammenhang zwischen Narkolepsie und einer Impfung mit Pandemrix untersucht hat, bleibt die Feststellung, dass die Daten nicht ausreichen, um eine kausale Beziehung zwischen Narkolepsie und Pandemrix zu belegen.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Überprüfung des Anaphylaxie-Risikos von **Pholcodin**: In Ländern, in denen der Hustenblocker Pholcodin nicht mehr im Handel verfügbar ist, wurde ein Rückgang von anaphylaktischen Reaktionen auf Muskelrelaxanzien beobachtet. Dies ist der Anlass für die Überprüfung des Risikos einer anaphylaktischen Reaktion durch Pholcodin bei Patienten, die im Rahmen einer Narkose Muskelrelaxanzien erhalten. In Deutschland ist derzeit kein Präparat mit dem Wirkstoff Pholcodin im Handel.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Einschränkung für **Stavudin** (Zerit, Bristol-Myers Squibb): Der nukle-

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)

osidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) Stavudin wird in Kombination mit anderen antiviralen Substanzen zur Therapie von HIV eingesetzt. Nachdem in einem Review festgestellt wurde, dass die bekannte toxische Wirkung auf die Mitochondrien häufiger als bei anderen NRTIs zu Lipoatrophie, Lactacidose oder peripherer Neuropathie führt und bei Langzeitgebrauch auftritt, empfiehlt das CHMP, die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich zu halten und Stavudin nur einzusetzen, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen.

Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Einschränkung für **Tigecyclin** (Tygacil, Wyeth): In der Produktinformation von Tigecyclin soll ein Hinweis auf die erhöhte Sterblichkeit in klinischen Studien aufgenommen werden. Damit soll sichergestellt werden, dass das Medikament nur angewen-

det wird, wenn es wirklich indiziert ist, nämlich bei komplizierten Haut- und Weichgewebeinfektionen und komplizierten intraabdominalen Infektionen, wenn andere Antibiotika nicht angewendet werden können.
Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Neue Kontraindikation für Vernakalant (Brinavess, MSD): Nach der Gabe des Antiarrhythmikums darf innerhalb der nächsten vier Stunden kein weiteres Antiarrhythmikum (Klasse I und III) intravenös gegeben werden. Außerdem soll die Überwachung der Patienten während der Verabreichung und bis zu zwei Stunden danach intensiviert werden. In einer klinischen Studie kam es bei einem Patienten zu einer schweren Hypotension und kardiogenem Schock.
Quelle: Mitteilung der EMA vom 18.02.2011

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung von Azilsartan (Edarbi, Takeda): Mit dem Angiotensin-II-Rezeptorblocker wurde in klinischen Studien der 24-h-Blutdruck bei Erwachsenen mit Hypertonie effektiver gesenkt als mit Valsartan und Olmesartan.
Quelle: Mitteilung der FDA vom 25.02.2011

Zulassung von Faktor-VIII-Konzentrat (Corifact, CLS Behring): Das Faktor-VIII-Konzentrat ist das erste Präparat zur Behandlung von Patienten mit hereditär bedingtem Faktor-VIII-Mangel zur Vermeidung von Blutungen. Die Erkrankung ist sehr selten. Corifact ist als Orphan Drug zugelassen.
Quelle: Mitteilung der FDA vom 17.02.2011

Zulassung von Hydroxyprogesteron-caproat zur Injektion (Makena): Die Substanz wird eingesetzt zur Reduktion des Risikos einer Frühgeburt vor der 37. Schwangerschaftswoche bei schwangeren Frauen, die bereits eine Frühgeburt hatten. Bei anderen Risikofaktoren für eine Frühgeburt, zum Beispiel bei einer Zwillings- oder Mehrlingsschwangerschaft, ist

Hydroxyprogesteroncaproat nicht indiziert.

Quelle: Mitteilung der FDA vom 04.02.2011

Zulassungserweiterung des HPV-(Humane Papilloma Viren)-Impfstoffs (Gardasil): In den USA ist der gegen HPV 6, 11, 16 und 18 gerichtete Impfstoff neben der präventiven Behandlung des Zervixkarzinoms auch für den Einsatz zur Prävention des Analkarzinoms und präkanzeröser Läsionen für Männer und Frauen zwischen 9 und 26 Jahren zugelassen.
Quelle: Mitteilung der FDA vom 04.02.2011

Sicherheitshinweis zu Antipsychotika in der Schwangerschaft: Bei Einnahme von Antipsychotika in der Schwangerschaft ist das Risiko für ein extrapyramidales Syndrom oder Entzugserscheinungen bei den Neugeborenen erhöht. Auftreten können Agitiertheit, Störungen im Muskeltonus, Tremor, Schläfrigkeit, Atmungsprobleme sowie Probleme bei der Nahrungsaufnahme. Bei manchen Neugeborenen verschwinden diese Symptome innerhalb weniger Stunden oder Tage, ohne dass eine Behandlung nötig ist, andere Neugeborene müssen länger im Krankenhaus beobachtet oder behandelt werden.

In den USA werden Fach- und Gebrauchsinformationen aller Antipsychotika entsprechend aktualisiert.
Quelle: Mitteilungen der FDA vom 22./23.02.2011

Sicherheitshinweis zu Rosiglitazon (Avandia, Avandamet, Avandaryl): Den Informationen für Ärzte und Patienten zu dem oralen Antidiabetikum Rosiglitazon wurde der Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (einschließlich Herzinfarkt) beigefügt. Außerdem wurden Fach- und Gebrauchsinformationen überarbeitet, nun heißt es darin, dass nur Patienten Rosiglitazon erhalten sollen, die bereits mit Rosiglitazon behandelt werden, oder Patienten, deren Blutzucker mit anderen Antidiabetika nicht ausreichend kontrolliert

werden kann und die nach Rücksprache mit ihrem Arzt keine Behandlung mit Pioglitazon wünschen.
Quelle: Mitteilung der FDA vom 03.02.2011

Sicherheitshinweis zu Terbutalin als Injektionslösung (in Deutschland: Brincanyl): Wegen des erhöhten Risikos kardialer Komplikationen und Tod soll Terbutalin als Injektionslösung nicht bei vorzeitiger Wehentätigkeit in der Schwangerschaft angewendet werden, was ohnehin eine Off-Label-Anwendung ist. Auch orale Formen sollen nicht in dieser Indikation angewendet werden. Möglicherweise soll ein hervorgehobener Warnhinweis in die entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen in den USA aufgenommen werden. Terbutalin zur Injektion ist zugelassen zur Akutbehandlung von Atemnotzuständen (Status asthmaticus, schwere bronchospastische Anfälle) infolge reversibler Verengung der Atemwege bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, wenn die Gabe von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika zur Inhalation nicht möglich ist. Allerdings war in der Vergangenheit der Off-Label-Einsatz in der Geburtshilfe bei vorzeitiger Wehentätigkeit oder Überstimulation der Gebärmutter verbreitet.
Quelle: Mitteilungen der FDA vom 17.02.2011

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Einleitung eines Risikobewertungsverfahrens zu Bisphosphonat-haltigen Arzneimitteln (Alendronsäure, Clodronsäure, Etidronsäure, Ibandronsäure, Neridronsäure, Pamidronsäure, Risedronsäure, Tiludronsäure, Zoledronsäure): Gegenstand des Verfahrens ist die Frage, ob weitere regulatorische Maßnahmen für Bisphosphonat-haltige Arzneimittel in Bezug auf das Risiko für atypische Stressfrakturen nötig sind.
Quelle: Mitteilung des BfArM vom 04.02.2011

Einleitung eines Risikobewertungsverfahrens zu Phenytoin-haltigen Arzneimitteln

teln wegen des Risikos eines Stevens-Johnson-Syndroms: Das BfArM hält es für erforderlich, die Produktinformationen aller Phenytoin-haltigen Arzneimittel im Abschnitt Warnhinweise hinsichtlich des Risikos für das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms bei bestimmten Bevölkerungsgruppen südostasiatischer Herkunft zu ändern. Es erfolgt eine schriftliche Anhörung nach dem Stufenplanverfahren, Stufe II.

Quelle: Mitteilung des BfArM vom 04.02.2011

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rückruf von Alkoholtupfern der Triad Group, Inc.: Die US-amerikanische FDA hatte am 6. Januar über einen Rückruf aller Alkoholtupfer des Herstellers Triad Group, Inc. aufgrund einer möglichen Kontamination mit *Bacillus cereus* informiert. Inzwischen hat sich gezeigt, dass auch in Europa Tupfer dieses Herstellers, die von der Kontamination betroffen sein könnten, im Verkehr sind: Es wird empfohlen, die den folgenden Produkten beigelegten Tupfer (Alco-Prep) nicht mehr anzuwenden und zu entsorgen:

- Enantone, Enantone Gyn, Tenantone, Tenantone Gyn, Sixantone (Takeda Pharma GmbH)
- PegIntron, IntronA (Essex Pharma GmbH)
- Applikations Set 30 G und 45 30 G zur Anwendung von Extavia (Novartis Pharma GmbH)

Die Arzneimittel selbst sind von dem Rückruf nicht betroffen. Da bislang nicht bekannt ist, ob vom Rückruf betroffene Tupfer weiteren Produkten beigelegt sind, hat das BfArM die Verbände der pharmazeutischen Industrie informiert, um entsprechende Produkte zu identifizieren.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 142 vom 04.02.2011

Rote-Hand-Brief zu Dolasetronmesilat 100 mg i.v. Injektionslösung (Anemet): Dolasetron ist ein selektiver Serotonin-(5-HT₃-)Rezeptorantagonist. Die intravenöse Formulierung war bislang zugelassen zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytostatischer Chemotherapie einschließlich hochdosierten Cisplatin.

Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über das Risiko von kardialen Nebenwirkungen durch eine dosisabhängige Verlängerung des QT-, PR- und QRS-Intervalls. Das Risiko wird bei intravenöser Verabreichung als nicht vertretbar eingestuft. Der pharmazeutische Unternehmer verzichtet auf die Zulassung und zieht die intravenöse Formulierung von Dolasetronmesilat vom Markt zurück. Die oralen Darreichungsformen sind von der negativen Nutzen-Risiko-Analyse nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers nicht betroffen.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 144 vom 10.02.2011

Rote-Hand-Brief zur Einschränkung der Anwendungsgebiete von Modafinil (Vigil): Modafinil ist ein zentral wirksames Sympathomimetikum, das über einen nicht exakt bekannten Wirkungsmechanismus die Wachheit fördert. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat aufgrund von schwerwiegenden Hautreaktionen, von psychiatrischen Erkrankungen (Suizidgedanken, Depression und psychotische Reaktionen) und kardiovaskulären Reaktionen (Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen) im Zusammenhang mit Modafinil das Nutzen-Risiko-Profil in den verschiedenen zugelassenen Indikationen bewertet. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über die Ergebnisse des Bewertungsverfahrens.

Modafinil ist nunmehr nur noch zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie einhergeht, zugelassen. Die Zulassung in den Indikationen obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und chronisches Schichtarbeitersyndrom (SWSD) wurde aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses zurückgezogen.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 143 vom 08.02.2011

Rote-Hand-Brief zu blockierten Injektionskanülen in einigen Ranibizumab-Arzneimittelpackungen (Lucentis): Ranibizumab ist das Fragment eines humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers, das gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) gerichtet ist. Es ist zugelassen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sowie einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems. Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über Fälle von blockierten Injektionskanülen, die während der Injektionsvorbereitung beim Entlüften der Injektionskanülen erkannt wurden. In drei berichteten Fällen von Endophthalmitis kann ein Zusammenhang mit blockierten Injektionskanülen nicht ausgeschlossen werden. Injektionskanülen (gelbe Nadel), die Lucentis-Packungen der betroffenen Chargen beiliegen, dürfen nicht mehr verwendet werden. Stattdessen sollen für die intravitreale Injektion andere vorhandene Nadeln mit 30 Gauge (0,3 x 13 mm) benutzt werden.

Quelle: Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 145 vom 23.02.2011

Bettina Christine Martini,
Legau