

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

**Zulassungsempfehlung für Vandetanib** (Caprelsa, AstraZeneca): Die zielgerichtete zytostatische Substanz ist ein Proteinkinasehemmer mit Aktivität gegen das RET-Protoonkogen (RET: Rearranged during transfection), den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGFR) und den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR). Es soll bei aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingesetzt werden, das nicht resektabel und lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Bei Patienten ohne bekannte RET-Mutation sollte eine potenziell geringere Wirksamkeit bei der Therapieentscheidung bedacht werden. Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

**Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Cetuximab** (Erbixux, MerckSero): Der EGFR-Hemmer soll bei Patienten mit EGFR-positivem Kolorektalkarzinom und K-ras-Wildtyp in der Erstlinientherapie in Kombination mit einer Chemotherapie nach dem FOLFOX-Schema eingesetzt werden. Bei Patienten mit K-ras-Mutation oder unbekanntem K-ras-Status ist die Therapie kontraindiziert. Bisher war Cetuximab in der Erstlinientherapie in Kombination mit Irinotecan-haltigen Chemotherapieschemata oder als Monotherapie in der Zweitlinie zugelassen. Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

**Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Interferon beta-1a** (Rebif, MerckSero). Das Interferon-Präparat soll nun bereits bei Patienten eingesetzt werden, wenn ein einzelnes demyelinisierendes Ereignis vorliegt, wenn ein hohes Risiko besteht, eine klinisch definierte multiple Sklerose zu entwickeln, und andere Diagnosen ausgeschlossen wurden. Bisher wurde es bei schubförmig remittierender multipler Sklerose eingesetzt, wenn mindestens zwei Exazerbati-

onen im vergangenen Jahr aufgetreten waren.

Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

**Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Nepafenac** (Nevanac, Alcon): Die Augentropfen mit dem nicht steroidal Antiphlogistikum sollen zur Reduktion des Risikos eines postoperativen Makulaödems nach Kataraktchirurgie bei Diabetikern eingesetzt werden. Bisher werden sie zur Schmerzlinderung und Entzündungsminderung nach Kataraktchirurgie eingesetzt. Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

**Empfehlung zur Zulassungserweiterung für Trastuzumab** (Herceptin, Roche): Der monoklonale Antikörper soll nun auch zur Behandlung von Frauen mit frühem Brustkrebs in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender adjuvanter Trastuzumab-Therapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung oder Tumoren ab 2 cm Durchmesser eingesetzt werden. Trastuzumab wird bisher bereits in verschiedenen Settings sowohl bei frühem Brustkrebs als auch in der metastasierten Situation eingesetzt. Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

**Zulassungswiderruf für Buflomedil** empfohlen (z. B. Bufedil, Amdipharm oder Complamin, Riemser): Die durchblutungsfördernde Substanz wurde zur Verlängerung der Gehstrecke bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingesetzt, wenn andere Therapiemaßnahmen, wie Gehtraining, gefäßlumeneröffnende und/oder rekonstruktive Verfahren nicht möglich waren. Der Nutzen von Buflomedil ist zu gering, als dass er die hierdurch bedingten Risiken schwerer kardiovaskulärer und neurologischer Nebenwirkungen rechtfertigt. Ärzte sollten Buflomedil nicht mehr verordnen. Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

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](http://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](http://www.fda.gov)

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

### BfArM [www.bfarm.de](http://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](http://www.akdae.de)

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

**Sicherheits-Update zu Dabigatranetexilat** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim): Das orale Antikoagulans wird zur Verhinderung venöser Thromboembolien bei Erwachsenen nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz angewendet. Darüber hinaus ist es zur Verhinderung von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Erwachsenen mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren indiziert. In Zusammenhang mit Dabigatranetexilat aufgetretene tödliche Blutungen führten zu einer Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles (siehe auch „Notizen“, Krankenhauspharmazie 2011;32:639). Laut CHMP ist mit den empfohlenen Änderungen bezüglich der Anwendung von Dabigatranetexilat das Blutungsrisiko in ausreichendem Maße berücksichtigt. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geht davon aus, dass bei den vier an inneren Blutungen (Magen-Darm- oder Hirn-

blutungen) verstorbenen deutschen Patienten ein kausaler Zusammenhang mit der Einnahme des Gerinnungshemmers Dabigatranetexilat als sicher angenommen werden kann. Ein weiterer zwischenzeitlich gemeldeter Fall wird derzeit noch geprüft. Das BfArM schlussfolgert: „Die vorliegenden Erkenntnisse v. a. aus den durchgeführten klinischen Prüfungen und dem Spontanmeldesystem lassen nicht darauf schließen, dass das Blutungsrisiko bei Dabigatranetexilat höher wäre als bei vergleichbaren Therapieoptionen. Anhand dieses Erkenntnisstandes und in Verbindung mit den beschlossenen Sicherheitsmaßnahmen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer den behördlichen Vorgaben entsprechenden Anwendung von Dabigatranetexilat weiterhin grundsätzlich positiv.“

Mitteilung der EMA vom 18.11.2011, Mitteilung des BfArM vom 16.11.2011

*Abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung zu **Pholcodin** (in Deutschland kein Handelspräparat auf dem Markt):* Das Opioid-Derivat wird schon seit Jahrzehnten als Hustenblocker eingesetzt. Nun wurde der Verdacht auf vermehrt auftretende anaphylaktische Reaktionen unter der Therapie mit Pholcodin geprüft. Das CHMP konnte diesen Verdacht aber nicht erhärten und beurteilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Substanz nach wie vor positiv.

Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

### Wichtige Mitteilungen der FDA

*Zulassung von **Aflibercept** (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals) bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration (AMD):* Die altersbedingte Makula-Degeneration ist eine der häufigsten Ursachen für Erblindung. Man unterscheidet die trockene (nicht exsudative) und die feuchte (exsudative) Form der AMD. Bei der feuchten AMD kann es durch Einblutung und Vernarbung des Makulage-

webes zur irreversiblen Verminderung der Sehkraft kommen.

Mitteilung der EMA vom 21.11.2011

*Zulassung von **Asparaginase Erwinia chrysanthemi** (Erwinaze, Eusa Pharma) bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL):* Die Substanz kann eingesetzt werden bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegen Asparaginase aus Escherichia coli (E. Coli) entwickelt haben. Die Applikation erfolgt intramuskulär dreimal wöchentlich. Asparaginase ist ein Enzym, das die Aminosäure Asparagin abbaut, welche für neoplastische Zellen, die bei ALL auftreten, essenziell ist.

Mitteilung der EMA vom 18.11.2011

*Zulassung für **Ruxolitinib** (Jakafi, Incyte) zur Behandlung von Patienten mit Myelofibrose:* Bei der Myelofibrose kommt es zu einer fortschreitenden Fibrosierung des blutbildenden Knochenmarkgewebes. Unter anderem sind bestimmte Enzyme wie die Januskinase (JAK) 1 und 2 dereguliert. Ruxolitinib ist ein oral applizierbarer Hemmstoff von JAK1 und JAK2.

Mitteilung der FDA vom 16.11.2011

*Zulassung von **Zolpidem** als Sublingualtablette bei Schlafstörungen, die mitten in der Nacht auftreten (Intermezzo, Transcept):* Die Sublingualtabletten sind niedriger dosiert und enthalten 1,75 mg Zolpidem für Frauen und 3,5 mg für Männer. Frauen eliminieren den Wirkstoff langsamer als Männer. Die Einnahme soll erfolgen, wenn noch mindestens vier Stunden Zeit zum Schlafen verbleiben, und darf maximal einmal pro Nacht erfolgen. Vor dem Zubettgehen dürfen keine anderen Schlafmittel oder Alkohol konsumiert worden sein. Der Benzodiazepin-Abkömmling Zolpidem wurde auch bisher schon bei Schlafstörungen eingesetzt, allerdings in höherer Dosierung (5 bis 10 mg); die Einnahme erfolgt vor dem Zubettgehen.

Mitteilung der FDA vom 23.11.2011

*Zulassungserweiterung für **Rivaroxaban** (Xarelto, Bayer AG):* Der direkte Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban kann nun auch zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt werden. Bisher war Rivaroxaban zur Thromboembolieprophylaxe nach elektiven Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen zugelassen (in Europa liegt eine positive Empfehlung der EMA zur Zulassungserweiterung vor).

Mitteilung der FDA vom 04.11.2011

*Zulassungswiderruf von **Bevacizumab** bei Mammakarzinom (Avastin, Roche):* Aufgrund mangelnder Wirksamkeit und Sicherheit widerruft die FDA die Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom. Andere Tumorentitäten wie Kolon-, Lungen-, Nierenkarzinom sowie Glioblastoma multiforme sind davon nicht betroffen.

Mitteilung der FDA vom 18.11.2011

*Sicherheitshinweis zu **TNF-(Tumornekrosefaktor)- $\alpha$ -Blockern:*** Es wird geprüft, ob die Anwendung von TNF- $\alpha$ -Blockern bei Kindern und jungen Erwachsenen mit einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen assoziiert ist. Die FDA fordert von den Herstellern von Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol und Golimumab eine verstärkte Überwachung und von den behandelnden Ärzten eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich maligner Erkrankungen bei jungen Patienten, die mit diesen TNF- $\alpha$ -Blockern behandelt werden. Die Daten werden von der FDA über die nächsten zehn Jahre regelmäßig überprüft.

Mitteilung der FDA vom 04.11.2011

*Update zur Sicherheit von **ADHS-Medikamenten:*** Medikamente zur Einnahme bei Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADHS) erhöhen nicht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

einschließlich Herzinfarkt, Schlaganfall und plötzlichem Herztod. So das Ergebnis einer aktuellen groß angelegten Studie zu dieser Thematik. Untersucht wurden folgende Substanzen: Amphetamine, Methylphenidat, Atomoxetin und Pemolin.  
Mitteilung der FDA vom 01.11.2011

### Wichtige Mitteilungen des BfArM

**Sicherheitshinweis zu vermeintlichem Krebsarzneimittel „Ukrain“:** Derzeit werden große Mengen des vermeintlichen Krebsarzneimittels „Ukrain“ in Deutschland und in anderen EU-Staaten ungesetzlich in den Verkehr gebracht. Zusätzlich wird dieses Produkt im Internet mit verschiedenen Heilversprechen beworben. Das BfArM warnt dringend davor, Ukrain anzuwenden. Ukrain stammt von der Firma Nowicky Pharma (mit wechselndem Geschäftssitz, derzeit Lviv, Ukraine, oder Vereinigte Arabische Emirate).

Bei Ukrain scheint es sich um ein semisynthetisches Mischpräparat aus dem Zytostatikum Thiotepea und aus Alkaloiden des Schöllkrauts (*Chelidonium majus* L.) zu handeln. Bezüglich der Zusammensetzung gibt es allerdings auch abweichende Angaben. Ukrain ist weder in Deutschland noch in den übrigen Staaten der Europäischen Union zugelassen, und es liegen derzeit auch keine Zulassungsanträge vor. Frühere Zulassungsanträge im EU-Ausland sind gescheitert. Eine Zulassung wurde 2001 von der Ukraine erteilt, diese wurde jedoch am 14. November 2011 widerrufen. Belege für eine angemessene oder ausreichende Prüfung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Ukrain bei Tumorerkrankungen sind nicht bekannt. Aus Sicht des BfArM muss vor einer Anwendung von Ukrain dringend gewarnt werden.

Mitteilung des BfArM vom 28.11.2011

### Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

**Rote-Hand-Brief zu Citalopram** (z. B. Cipramil, Lundbeck): Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wird mit einer dosisabhängigen QT-Intervall-Verlängerung in Zusammenhang gebracht. Die Maximaldosis von Citalopram wurde daher auf 40 mg täglich reduziert. Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt sie 20 mg täglich. Citalopram ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem Long-QT-Syndrom sowie bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern.

Bei Anwendung von Citalopram bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Torsade-de-pointes-Tachykardie (z. B. bei Herzinsuffizienz, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt, Bradyarrhythmien oder Neigung zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) ist Vorsicht geboten.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 180 vom 31.10.2011

**Rote-Hand-Brief zu Panitimumab** (Vectibix, Amgen): Der gegen den humanen EGF-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata. Der Hersteller weist in einem Rote-Hand-Brief darauf hin, dass die Kombination von Panitimumab mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit K-ras-mutiertem metastasiertem kolorektalem Karzinom oder bei unbekanntem K-ras-Status kontraindiziert und der Nachweis des Wildtyp-K-ras-Status vor Beginn der Behandlung erforderlich ist.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 184 vom 23.11.2011

**Sicherheitshinweis zu Drospirenon-haltigen Kontrazeptiva** (z. B. Aida, Jenapharm): Der AkdÄ wurde der Fall einer 22-jährigen Frau gemeldet, die unter der Einnahme eines Kontra-

zeptivums (0,02 mg Ethinylestradiol, 3 mg Drospirenon) plötzlich bewusstlos zusammenbrach und kurz darauf im Krankenhaus unter dem Verdacht auf eine fulminante Lungenembolie verstarb. Der dargestellte Fall sowie aktuell publizierte Daten werden von der AkdÄ zum Anlass genommen, die aktuelle Einschätzung des Risikos von thromboembolischen Ereignissen unter hormonaler Kontrazeption darzustellen und Hinweise für die Verordnung zu geben.

Bei den heute gängigen kombinierten oralen Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogen-Gehalt (<50 µg Ethinylestradiol, meistens 20–35 µg) wird das Thromboembolierisiko vom Gestagenbestandteil beeinflusst. Für Präparate der zweiten Generation mit Levonorgestrel wird eine Häufigkeit venöser Thromboembolien von 20 Fällen pro 100 000 Frauen pro Jahr angegeben, während bei Präparaten der dritten Generation mit Gestoden oder Desogestrel eine Häufigkeit von bis zu 40 Fällen pro 100 000 Frauen pro Jahr angenommen wird.

Das Risiko mit Drospirenon-haltigen Präparaten musste von der europäischen Arzneimittelagentur aufgrund aktueller Studienergebnisse mehrfach neu bewertet werden mit dem Ergebnis, dass Drospirenon-haltige Präparate ein höheres Risiko als Levonorgestrel-haltige Präparate aufweisen und dieses vermutlich dem von Präparaten der dritten Generation (Desogestrel bzw. Gestoden) entspricht.

In Deutschland sind Levonorgestrel-haltige Kontrazeptiva mit 89,3 Millionen verordneten DDD (defined daily doses) die führende Gruppe unter den hormonalen Kontrazeptiva, wobei Drospirenon-haltige Präparate mit 73,7 Millionen sehr häufig verordnet werden und als einzige Gruppe unter den Kontrazeptiva eine Zunahme der Verordnungen zeigen.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 181 vom 11.11.2011

Bettina Christine Martini,  
Legau