

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Alirocumab** (Praluent, Sanofi-Aventis) bei Hypercholesterolämie/Dyslipidämie (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Ceftolozan/Tazobactam** (Zerbaxa, MSD) bei komplizierten intra-abdominalen Infektionen, akuter Pyelonephritis und komplizierten Harnwegsinfektionen (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Eisencitratkomplex** (Fexeric, Keryx Biopharma) bei Hyperphosphatämie (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Guanfacin** (Intuniv, Shire Pharmaceuticals) bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (siehe Notizen Nr. 9/2015)
- **Phenylephrin/Ketorolac** (Omidria, Omeros) zur intraokularen Spülung bei Intraokularlinsen-Ersatzoperation (siehe Notizen Nr. 7/2015)
- **Panobinostat** (Farydak, Novartis) bei rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom (siehe Notizen Nr. 8/2015)

Zulassungsempfehlung für **Blinatumomab** (Blincyto, Amgen): Der BiTE-Antikörper (Bi-specific T-cell engagers) soll bei erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierter oder refraktärer akuter B-Vorläufer-lymphoblastischer Leukämie (t/rALL) zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Carfilzomib** (Kyprolis, Amgen): Der Proteasom-inhibitor soll in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Cobimetinib** (Cotellic, Roche): Die oral anwendbare antineoplastische Substanz soll in Kombination mit Vemurafenib für die Behandlung erwachsener Patien-

ten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation zugelassen werden. Cobimetinib hemmt MEK1 und MEK2.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Efmoroctocog alfa** (Elocta, Biogen): Der rekombinante Antihämophiliefaktor soll zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten jeden Alters mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofovir-Alafenamid** (Genvoya, Gilead): Die fixe Kombination der vier gegen das HI-Virus gerichteten Substanzen soll bei Patienten mit HIV-1-Infektion ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg eingesetzt werden, wenn keine Resistenzen gegen Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir bekannt sind.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **transdermales System mit Fentanyl** mit 3,2 mg/24 h (Insys, Incline): Das transdermale System soll für die Behandlung von akuten moderaten bis schweren postoperativen Schmerzen bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Glycerolphenylbutyrat** (Ravicti, Horizon Therapeutics): Das Arzneimittel soll zur Behandlung von Störungen im Harnstoffzyklus bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von zwei Monaten zugelassen werden, wenn eine verminderte Eiweißaufnahme mit der Nahrung und entsprechende Supplementierung von Aminosäuren nicht ausreichen. Es soll den Ammoniakgehalt im Blut senken. Störungen des Harnstoffzyklus, die therapiert werden können, sind Störungen der Carbamoylphosphat-Synthase I, der

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).

Ornithincarbamoyl-Transferase, der Argininsuccinat-Synthetase, der Argininsuccinatlase, der Arginase I und das Hyperornithinämie-Hyperammonämie-Homocitrullinurie-Syndrom, das durch einen Ornithin-Translokase-Mangel bedingt ist.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für **Idarucizumab** (Praxbind, Boehringer Ingelheim): Das spezifische Antidot für Dabigatran ist indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Dabigatran behandelt werden, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulierenden Wirkung nötig ist, beispielsweise wenn eine Notfalloperation indiziert ist oder wenn lebensbedrohliche oder unkontrollierbare Blutungen auftreten. Die Wirkung soll innerhalb von fünf Minuten nach Injektion eintreten.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für Levodopa/Carbidopa (Numient, Impax): Das Antiparkinsonmittel soll in folgenden Dosierungen 95 mg/23,75 mg, 145 mg/36,25 mg, 195 mg/48,75 mg und 245 mg/61,25 mg als Kapseln mit modifizierter Freisetzung für die Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen werden.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi, Vertex Pharmaceuticals): Die Kombination soll zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab zwölf Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zugelassen werden. Bei der F508del-Mutation wird der CFTR-Kanal, der für den Salz- und Wasserhaushalt des Schleims verantwortlich ist, fast gar nicht gebildet. Lumacaftor regt die Produktion des CFTR-Kanals an und stabilisiert den Kanal. Ivacaftor kann dann die Öffnungswahrscheinlichkeit der neu gebildeten Kanäle steigern und aktivieren.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für Mepolizumab (Nucala, GlaxoSmithKline): Der neuartige Anti-Interleukin-5-Antikörper soll als Add-on-Therapie bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilen Asthma zugelassen werden. Der Wirkstoff wird subkutan in vierwöchentlichen Intervallen verabreicht. Der monoklonale Antikörper unterbindet spezifisch das Andocken von Interleukin 5 an seinen Rezeptor auf eosinophilen Granulozyten.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungsempfehlung für Sacubitril/Valsartan (Entresto, Novartis): Die fixe Kombination des Neprilysinhemmers Sacubitril mit dem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten Valsartan soll zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurfraction eingesetzt werden. Sacubitril ist

die erste zugelassene Substanz, die Neprilysin als Zielstruktur hat.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für Aflibercept (Eylea, Bayer): Die Zulassung des Angiogenesehemmers zur intravitrealen Injektion soll auf die Behandlung von Sehbehinderungen infolge myopiebedingter choroidaler Neovaskularisierung ausgeweitet werden.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für Fingolimod (Gilenya, Novartis): Die Indikation für die immunsuppressive Substanz zur Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose wurde etwas weiter gefasst, sodass nun Patienten mit hochaktiver Krankheit trotz einer vollständigen und adäquaten Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie behandelt werden können.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für Ivacaftor (Kalydeco, Vertex Pharmaceuticals): Die Indikation des Mukoviszidosemittels soll auf eine weitere Mutation des CFTR-Gens ausgeweitet werden (R117H-Mutation). Zudem soll Ivacaftor zukünftig auch als Granulat in einer Dosierung von 50 und 75 mg für die Anwendung bei Kindern ab zwei Jahren verfügbar sein.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb): Der monoklonale Antikörper soll zukünftig auch für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Plattenepithelkarzinom der Lunge nach vorangegangener Chemotherapie zugelassen werden. Bislang war er für diese Indikation unter dem Namen Nivolumab BMS zugelassen.

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Zulassungserweiterung für Ribavirin (Rebetol, MSD): Für die Anwendung

des Virustatikums zur Therapie bei chronischer Hepatitis C entfällt die Beschränkung auf die Anwendung in Kombination mit Interferon alfa. Nun darf es „in Kombination mit anderen Arzneimitteln“ angewendet werden. Weiterhin entfallen einige Kontraindikationen (siehe Fachinformation oder EPAR unter ema.europa.eu).

Mitteilung der EMA vom 15.9.2015

Überprüfung empfohlen für Fusafungin-haltige Mund- und Nasensprays: Die Überprüfung der Präparate, die bei Infektionen der oberen Atemwege eingesetzt werden, wurde von der italienischen Behörde beantragt, weil Berichte über schwere allergische Reaktionen bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen vorlagen. Die allergischen Reaktionen zeigten sich als bronchospastische Reaktionen, die bei Kindern und Erwachsenen kurz nach Anwendung von Fusafungin auftraten. Aufgrund einer möglichen Resistenzentwicklung wird zudem der Nutzen des Präparats infrage gestellt.

Mitteilung der EMA vom 11.9.2015

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Cariprazin (Vraylar, Actavis): Das Antipsychotikum wurde zugelassen bei Schizophrenie und bipolaren Störungen.

Mitteilung der FDA vom 17.9.2015

Zulassung für Evolocumab (Repatha, Amgen): Der monoklonale Antikörper wurde zugelassen zur Therapie einer primären Hypercholesterolemie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder einer gemischten Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie und einem maximal dosierten HMG-CoA-Reductasehemmer bei Erwachsenen sowie bei homozygoter familiärer Hypercholesterolemie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.

Mitteilung der FDA vom 27.8.2015

Zulassung für **Insulin degludec** (Tresiba, Novo Nordisk bzw. kombiniert mit Insulin aspart in Ryzodeg, Novo Nordisk): Die FDA hat das langwirksame Insulin nach vorheriger Ablehnung wegen kardiovaskulärer Sicherheitsbedenken nun doch für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zugelassen.

Mitteilung der FDA vom 25.9.2015

Zulassung für **Trifluridin/Tipiracil** (Lonsurf, Taiho Oncology): Die Kombination der beiden antineoplastischen Mittel Trifluridin und Tipiracil wurde bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, deren Krankheit trotz intensiver Behandlung mit vorherigen Therapien fortgeschritten ist, zugelassen. Die Vorbehandlung soll Fluorpyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan sowie eine gegen VEGF und, bei RAS-Wildtyp, eine gegen EGFR gerichtete Therapie umfassen.

Mitteilung der FDA vom 22.9.2015

Zulassung für **Uridintriacetat** (Xuriden, Wellstat Therapeutics): Das Arzneimittel ist die erste Therapie für Patienten mit hereditärer Orotazidurie. Die hereditäre Orotazidurie ist eine extrem seltene Erbkrankheit, weltweit wurden etwa 20 Fälle beschrieben. Die Betroffenen leiden unter Minderwuchs, Anämie und exzessiver Ausscheidung von Orotsäure im Urin. Ursache ist ein schwerer Aktivitätsmangel der Uridin-5'-monophosphat-(UMP-)Synthase im Stoffwechselweg der Pyrimidine. Das Orphan-Drug Uridintriacetat kann oral eingenommen werden und soll Uridin substituieren.

Mitteilung der FDA vom 4.9.2015

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

Sicherheitshinweis zu Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren („Gliptine“) wegen Gelenksbeschwerden: In Deutschland sind derzeit Sitagliptin- und Saxagliptin-haltige Präparate auf dem Markt. Die FDA berichtete kürzlich über 33 Fälle von ausgeprägten Gelenksbeschwerden im Zusammenhang mit DPP-4-Inhibitoren, die zu einer erheblichen Einschränkung der körperlichen Aktivität geführt haben und in zehn Fällen eine stationäre Behandlung erforderlich machten. Auch der AkdÄ wurden zwischen 2008 und 2014 acht Fälle von Gelenksbeschwerden gemeldet (fünf zu Sitagliptin, drei zu Vildagliptin), die jedoch nicht als schwerwiegend beschrieben wurden. In den meisten Fällen traten die Beschwerden in den ersten Tagen oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf und bildeten sich nach Absetzen zurück. In den Fachinformationen werden Arthralgien als gelegentliche Nebenwirkung (Saxagliptin in Kombination mit Metformin) bzw. als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit (Sitagliptin) aufgeführt, jedoch ohne nähere Angaben zum Schweregrad. Bei Neuauftreten von Gelenksbeschwerden unter Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren sollte eine unerwünschte Arzneimittelwirkung in Betracht gezogen und gegebenenfalls eine alternative Medikation eingeleitet werden. Vor allem Fälle von ausgeprägten Gelenksbeschwerden sollten der AkdÄ mitgeteilt werden.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 26–2015 vom 9.9.2015

Sicherheitshinweis zu Galantamin (Reminyl, Janssen-Cilag): Bei Patienten,

die Galantamin erhielten, wurde über schwerwiegende Hautreaktionen berichtet (Stevens-Johnson-Syndrom und akute generalisierte exanthematische Pustulose). Patienten sollen über Symptome schwerwiegender Hautreaktionen informiert werden. Die Therapie mit Galantamin sollte beim ersten Auftreten eines Hautausschlags beendet werden. Das Stevens-Johnson-Syndrom, die akute generalisierte exanthematische Pustulose sowie Erythema multiforme werden als selten auftretende neue Nebenwirkungen in die Produktinformationen aufgenommen.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 27–2015 vom 22.9.2015

Rote-Hand-Brief zu Mirabegron (Betmiga, Astellas) wegen neuen Empfehlungen zum Risiko eines *Blutdruckanstiegs*: Unter Mirabegron traten schwerwiegende Fälle von Hypertonie und erhöhtem Blutdruck auf. Darüber hinaus gab es einige Fälle von hypertensiven Krisen sowie zerebrovaskulären und kardialen Ereignissen in Verbindung mit Hypertonie in eindeutigem zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Mirabegron.

Mirabegron ist ab sofort kontraindiziert bei Patienten mit schwerer, nicht ausreichend eingestellter Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg. Der Blutdruck ist vor Beginn der Behandlung zu messen und regelmäßig während der Behandlung zu kontrollieren, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 25–2015 vom 7.9.2015

Bettina Christine Martini, Legau

Beilagenhinweis:

Diese Ausgabe enthält Beilagen folgender Firmen: MIP Pharma GmbH, 66440 Blieskastel; Concept Heidelberg GmbH, 69123 Heidelberg und Institut für Weiterbildung e.V. an d. Fakultät Wirtschafts- u. Sozialwissenschaften der Universität Hamburg, 20146 Hamburg. Wir bitten unsere Leser um Beachtung