

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für

- **Canagliflozin** (Invokana, Janssen-Cilag) als orales Antidiabetikum (siehe Notizen Nr. 11/2013)
- **Radium-223-chlorid** (Xofigo, Bayer) bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen (siehe Notizen Nr. 11/2013)
- **Trastuzumab-Emtansin** (Kadcyla, Roche) bei HER2-positivem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom (siehe Notizen Nr. 11/2013)
- **Turoctocog alfa** (NovoEight, Novonordisk) zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (siehe Notizen Nr. 11/2013)
- **Vilanterol/Fluticason** (Relvar Ellipta, Glaxo Group) bei Asthma bronchiale und COPD (siehe Notizen Nr. 11/2013)

Zulassungsempfehlung für p-Aminosalicylsäure (Para-aminosalicylsäure, Lucane): Der Folsynthesehemmer soll als Teil einer adäquaten Kombinationstherapie bei Patienten mit multi-resistenter Tuberkulose angewendet werden. Das magensaftresistente Granulat soll zugelassen werden für die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 28 Tagen, wenn eine andere Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder Resistenzen nicht durchführbar ist.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungsempfehlung für Cholinsäure (Cholinsäure FGK, FGK): Oral applizierte Cholinsäure kann die aufgrund eines Enzymmangels fehlenden Gallensäuren substituieren. Sie soll für die Behandlung von Kindern ab einem Monat für eine anhaltende lebenslange Behandlung zugelassen werden, wenn folgende Enzymdefekte vorliegen: Sterol-27-hydroxylase-Mangel (zeigt sich als ze-

rebrotendinöse Xanthomatose, CTX), 2-(oder α -)Methylacyl-CoA-racemase-Mangel (AMACR) oder Cholesterol-7 α -hydroxylase-Mangel (CYP7A1).

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungsempfehlung für Dolutegravir (Tivicay, ViiV Healthcare): Der Integrasehemmer soll als Teil einer Kombinationstherapie bei HIV-Infizierten ab einem Alter von 12 Jahren angewendet werden.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungsempfehlung für Sofosbuvir (Sovaldi, Gilead Sciences): Das Virustatikum soll als Teil einer Kombinationstherapie bei Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C angewendet werden. Sofosbuvir ist ein oral anwendbarer nucleotidischer Inhibitor des viralen NS5B-Proteins, das bei der Replikation des Hepatitis-C-Virus eine wichtige Rolle spielt. Mit Sofosbuvir steht die erste Interferon-freie Therapiemöglichkeit der Hepatitis C zur Verfügung. Bereits in der Sitzung vom Dezember 2013 wurde die Anwendung im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms ermöglicht.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungserweiterung für Dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) empfohlen: Der oral anwendbare Thrombinhemmer wird zur Prävention eines Schlaganfalls oder einer Embolie bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und bestimmten Risikofaktoren eingesetzt. Diese zusätzlichen Risikofaktoren wurden nun etwas weiter gefasst. Nun heißt es „bei Patienten, die einen oder mehrere Risikofaktoren aufweisen, wie zum Beispiel vorangegangenen Schlaganfall oder TIA, Herzinsuffizienz ab NYHA-Klasse 2, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus oder Hypertonie“.

Weiterhin wird es außerdem zur Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz eingesetzt.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

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).

Compassionate-Use-Programm für Daclatasvir (Bristol-Myers Squibb) empfohlen: Die Anwendung des Virustatikums soll in Kombination mit Sofosbuvir bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und hohem Dekompensationsrisiko im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms ermöglicht werden.

Im Rahmen eines Compassionate-Use-Programms können Patienten mit einer lebensbedrohlichen, chronischen und mit schweren Einschränkungen einhergehenden Erkrankung ein Arzneimittel erhalten, das noch in der Entwicklung und somit nicht zugelassen ist.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Bedingte Zulassungsempfehlung für Delamanid (Delytba, Otsuka): Das Tuberkulosemittel hemmt die mykobakterielle ATP-Synthase und unter-

bindet so die Energieversorgung der Mykobakterien. Es soll bei erwachsenen Patienten mit multiresistenter Tuberkulose als Teil einer Kombinationstherapie angewendet werden, allerdings nur, wenn eine andere Therapie nicht vertragen wird oder kein ausreichendes Ansprechen erzielt wird.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungserweiterung für nab-Paclitaxel (Abraxane, Celgene) *empfohlen*: Das an Nanopartikel von Albumin gebundene Zytostatikum soll zukünftig in Kombination mit Gemcitabin für die Erstlinientherapie von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas eingesetzt werden. Bisher war die Zulassung auf die Second-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms beschränkt.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Zulassungsänderung für Cetuximab bei kolorektalem Karzinom (Erbix, Merck) *empfohlen*: Der EGFR-Hemmer soll nur bei Patienten angewendet werden, deren metastasiertes Kolorektalkarzinom vom RAS-Wildtyp ist. Bei Patienten mit mutiertem RAS oder unbekanntem RAS-Status soll die Kombination von Cetuximab und Oxaliplatin kontraindiziert sein.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Neue Kontraindikation für Ivabradin (Corlentor, Procoralan, Servier): Der I_f-Kanalhemmer zur Behandlung einer koronaren Herzkrankheit durfte schon bisher nicht in Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden, nun wurde die Kontraindikation auf Frauen im gebärfähigen Alter ohne adäquaten Konzeptionsschutz erweitert.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Keine Zulassungsempfehlung für Masitinib (Masican, AB Science): Der orale Tyrosinkinasehemmer sollte bei GIST-Tumoren angewendet werden, aufgrund mangelnder Wirksamkeits-

nachweise, wurde aber keine Zulassungsempfehlung erteilt.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013

Indikationseinschränkung für Ponatinib (Iclusig, Ariad) *empfohlen*. Der Protein-kinase-Inhibitor wird in bestimmten Situationen angewendet bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) oder Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL). Die Zahl thrombotischer Ereignisse hat in der langfristigen Nachverfolgung von Patienten der laufenden Phase-I- und Phase-II-Studien zugenommen. Daher soll Ponatinib nicht mehr bei Patienten mit Herzinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte angewendet werden, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das potenzielle Risiko überwiegt. Vor einer Behandlung mit Ponatinib sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten untersucht und kardiovaskuläre Risikofaktoren aktiv behandelt werden; der kardiovaskuläre Status sollte während der Behandlung weiter überwacht und optimiert werden. Ein bestehender Bluthochdruck sollte medikamentös eingestellt werden und eine Unterbrechung der Behandlung mit Ponatinib sollte in Betracht gezogen werden, falls der Bluthochdruck nicht unter Kontrolle gebracht werden kann. Patienten sollten während der Behandlung auf Anzeichen von Gefäßverschlüssen oder Thromboembolien überwacht werden; bei Vorliegen solcher Anzeichen sollte die Ponatinib-Behandlung sofort abgebrochen werden. Die zusätzlichen Sicherheitsinformationen werden in der Fachinformation aktualisiert.

Mitteilung der EMA vom 22.11.2013, AkdÄ Drug-Safety-Mail 63-2013 vom 02.12.2013

Wichtige Mitteilungen der FDA

Zulassung für Ibrutinib (Imbruvica, Sunnyvale, Raritan): Der oral applizierbare Tyrosinkinasehemmer, genauer ein Inhibitor der Bruton-Ty-

rosinkinase (BTK), soll bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom angewendet werden, die zuvor mindestens eine andere Therapie erhalten haben. In den USA zugelassene Therapien dieser Non-Hodgkin-Lymphom-erkrankung sind Lenalidomid seit 2006 und Bortezomib seit 2013.

Mitteilung der FDA vom 13.11.2013

Zulassung für Simeprevir (Olysio, Janssen): Der Proteaseinhibitor soll als Teil einer Kombinationstherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C eingesetzt werden. Bei kompensierter Lebererkrankung kann es in der Erstlinientherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Behandlungen eingesetzt werden.

Mitteilung der FDA vom 22.11.2013

Zulassung für adjuvantierten Vogelgrippe-Impfstoff (GlaxoSmithKline): Der monovalente gegen Influenza A (H5N1) gerichtete Impfstoff wurde für den Fall entwickelt, dass eine Variante des Vogelgrippevirus von Mensch zu Mensch übertragen wird. Der Impfstoff wird aktuell nicht im freien Handel vertrieben, sondern wurde vom amerikanischen Department of Health and Human Services gekauft und eingelagert.

Mitteilung der FDA vom 22.11.2013

Reguläre Zulassung für Crizotinib (Xalkori, Pfizer): Nachdem der orale Tyrosinkinasehemmer im August 2011 von der FDA beschleunigt und im Oktober 2012 von der EU-Kommission bedingt zugelassen worden ist, hat er nun von der FDA eine reguläre Zulassung für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erhalten. Voraussetzung für die Anwendung ist die Expression des ALK-Gens.

Mitteilung der FDA vom 20.11.2013

Zulassungserweiterung für Sorafenib (Nexavar, Bayer): Der Tyrosinkinasehemmer kann nun auch bei metastasiertem differenziertem Karzinom der Schilddrüse eingesetzt werden.

Bisher wurde Sorafenib bei Leberzell- und Nierenzellkarzinom eingesetzt.

Mitteilung der FDA vom 22.11.2013

Warnhinweis für **Adenosin** (Adenoscan, Sanofi) und Regadenoson (Lexiscan, in Deutschland kein Präparat im Handel): Die Vasodilatoren werden zur Myokardszintigraphie bei Patienten eingesetzt, die nicht ausreichend belastungsfähig sind oder bei denen ein Belastungstest nicht angezeigt ist. Die FDA warnt nun vor einem potenziell erhöhten Herzinfarkttrisiko.

Mitteilung der FDA vom 20.11.2013

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Brief zu **Fingolimod** (Gilenya, Novartis) wegen hämophagozytischen Syndrom:

Fingolimod ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender multipler Sklerose zugelassen bei erwachsenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit Beta-Interferon und bei erwachsenen Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender multipler Sklerose.

Der Hersteller informiert in einem Rote-Hand-Brief über zwei Fälle eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) mit Todesfolge bei mit Fingolimod behandelten Patienten. Das HPS ist ein sehr seltenes und potenziell lebensbedrohliches hyperinflammatorisches Syndrom, das im Zusammenhang mit Infektionen (primär oder durch Reaktivierung von Virusinfektionen, z.B. Epstein-Barr-Virus), malignen Erkrankungen (z.B. Lymphomen), Immundefiziterkrankungen und verschiedenen Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes) beschrieben wurde. Eine frühzeitige Diagnose des HPS ist entscheidend, um die Prognose durch einen frühzeitigen Behandlungsbeginn des HPS bzw. der zugrundeliegenden Erkrankung (z.B. Virusinfektion) zu verbessern. Oft mit einem HPS assoziiert sind: Fieber, Asthenie, Hepatosplenomegalie und Adenopathie (die mit schweren Ausprägungen wie Leberversagen oder Atemnot einhergehen können), progressive Zytopenie, deutlich erhöhte Ferritin-Serumspiegel, Hypertriglyzeridämie, Hypofibrinogenämie, Koagulopathie, hepatische Zytolyse und Hyponatriämie.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 60–2013 vom 15.11.2013

Rote-Hand-Brief zu **Rituximab** (MabThera, Roche) wegen Hepatitis-B-Virus-Screening: Der monoklonale Antikörper wird angewendet bei Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis. Zukünftig soll bei allen Patienten (nicht nur bei Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion) vor Behandlungsbeginn mit Rituximab ein HBV-Screening durchgeführt werden. Patienten mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung dürfen nicht mit Rituximab behandelt werden. Jeder Patient mit einer positiven HBV-Serologie soll vor Behandlungsbeginn mit Rituximab an einen Spezialisten für Lebererkrankungen überwiesen werden. Diese Patienten sollten während der Behandlung überwacht und angeleitet werden, um eine Hepatitis-B-Reaktivierung zu verhindern. Die Fachinformation wird entsprechend aktualisiert.

AkdÄ Drug-Safety-Mail 59–2013 vom 12.11.2013

Bettina Christine Martini,
Legau