

Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassungsempfehlung für Dapagliflozin (Forxiga, Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca): Das orale Antidiabetikum ist der erste Vertreter der SGLT2-Hemmer, der eine Zulassungsempfehlung erhalten hat. Bei SGLT2 (Sodium dependent glucose transporter 2) handelt es sich um einen Natrium-abhängigen Glucose-Co-Transporter vom Typ 2, der für die Glucose-Rückresorption in den Nieren verantwortlich ist. Durch die Hemmung dieses Proteins wird vermehrt Zucker mit dem Urin ausgeschieden, der Blutzuckerspiegel sinkt, ohne dass die Insulinfreisetzung steigt. Dapagliflozin kann bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ab 18 Jahren als Monotherapie angewendet werden, wenn Metformin als ungeeignet erachtet wird und der Blutzuckerspiegel durch Diät und körperliche Ertüchtigung allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Es kann aber auch zusammen mit anderen Antidiabetika einschließlich Insulin angewendet werden, wenn diese in Kombination mit Diät und körperlicher Ertüchtigung nicht ausreichen. Dapagliflozin hatte Mitte vergangenen Jahres von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ein negatives Votum erhalten, weil Bedenken wegen eines leicht erhöhten Risikos für das Auftreten von Brust- und Blasenkrebs bestanden.

Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Zulassungsempfehlung für Ferumoxylol (Rienso, Takeda): Die intravenöse Eisenersatztherapie ist für Patienten mit chronischem Nierenversagen und nachgewiesenem Eisenmangel vorgesehen.

Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Zulassungsempfehlung für Ruxolitinib (Jakavi, Novartis): Der Proteinkinase-Inhibitor hat antineoplastische Aktivität, die auf einer selektiven Hem-

mung der sogenannten Januskinasen (JAK) beruht. Er soll angewendet werden zur Behandlung von Splenomegalie und anderen Symptomen bei erwachsenen Patienten mit idiopathischer Myelofibrose oder sekundärer Myelofibrose bei Polycythaemia vera oder essenzieller Thrombozythämie.

Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Zulassungserweiterung für Insulin glargin (Lantus, Optisulin, Sanofi-Aventis) *empfohlen*: Das langwirksame Insulinanalogon soll nun bei Patienten mit Diabetes mellitus bereits ab einem Alter von zwei Jahren angewendet werden, bisher galt eine Altersbeschränkung ab sechs Jahren.

Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Abschließend keine Zulassungsempfehlung für Alipogen tiparvovec (Glybera, Amsterdam Molecular Therapeutics): Bereits im Oktober vergangenen Jahres erteilte das CHMP für das Gentherapeutikum eine negative Empfehlung. Es war zur Behandlung von Patienten mit Lipoproteinlipasemangel vorgesehen. Eine schwere Komplikation bei Lipoproteinlipasemangel ist die Pankreatitis. Da weiterhin nicht ausreichend belegt werden konnte, dass der Arzneistoff die Rate an Pankreatitiden reduziert, wird die Zulassung auch nach erneuter Überprüfung nicht empfohlen.

Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Abschließend keine Zulassungsempfehlung für Pralatrexat (Folotylin, Allos Therapeutics): Bereits im Januar erteilte das CHMP für Pralatrexat eine negative Empfehlung. Der Antimetabolit war als Therapeutikum bei peripherem T-Zell-Lymphom vorgesehen. Hauptgrund für die Ablehnung war, dass die Therapie in den relevanten Studien nicht mit Placebo oder einer anderen Therapie verglichen und nur das Therapieansprechen, nicht aber die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben untersucht worden waren.

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).

Da die daraufhin eingereichten Studiendaten weiterhin keinen ausreichenden Beleg für den Nutzen des Arzneistoffs erbrachten, wird die Zulassung auch nach erneuter Überprüfung nicht empfohlen.

Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Abschließende Sicherheitsbeurteilung zu Fingolimod (Gilenya, Novartis): Die EMA beurteilt das Nutzen-Risiko-Verhältnis des zur Behandlung von multipler Sklerose zugelassenen Wirkstoffs Fingolimod weiterhin als positiv. In die Produktinformation sollen strengere Warnhinweise und Anweisungen für eine engmaschige Überwachung aller Patienten nach Verabreichung der ersten Dosis aufgenommen werden. Die Überprüfung wurde initiiert, nachdem schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und ein Todesfall in den USA zu Beginn einer Fingolimod-Therapie aufgetreten waren. Fingolimod kann nach der ersten Dosis eine vorüber-

gehende Bradykardie verursachen und möglicherweise einen AV-Block auslösen. Innerhalb der ersten sechs Stunden nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod sollen die kardiovaskulären Funktionen bei *allen* Patienten intensiv überwacht werden, bei Auffälligkeiten muss die Überwachung länger fortgeführt werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären oder zerebralen Vorerkrankungen sowie bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz verlangsamen, wird die Anwendung von Fingolimod nicht empfohlen. Wenn die Therapie dennoch als notwendig angesehen wird, soll ein Kardiologe hinzugezogen und die kardiovaskuläre Überwachung nach der ersten Dosis mindestens über die erste Nacht fortgesetzt werden.

Mitteilung der EMA vom 19.04.2012

Wichtige Mitteilungen des BfArM

Stufenplanverfahren zu Antiepileptika wegen Verringerung der Knochendichte *eingeleitet*: Im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln aus der Gruppe der Antiepileptika wurden vorwiegend unter Langzeitanwendung Fälle von Verringerungen der Knochendichte (Osteoporose bis hin zu Knochenbrüchen) berichtet. Zur Aufnahme dieser Nebenwirkungen in die Produktinformationen hat das BfArM ein Stufenplanverfahren eingeleitet.

Mitteilung des BfArM vom 02.04.2012

Risikoverfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu Eisen-haltigen Injektionsarzneimitteln *eingeleitet*: Gegenstand der Bewertung sind unter anderem die beobachteten schwerwiegenden allergischen Reaktionen. Es wird eine Nutzen-Risiko-Bewertung für alle in der EU zugelassenen Eisenhaltigen Injektionsarzneimittel angestrebt.

Mitteilung des BfArM vom 05.04.2012

Stufenplanverfahren Stufe II zu Methotrexat-haltigen Arzneimitteln

eingeleitet: Das BfArM hat ein Stufenplanverfahren zum Risiko von versehentlichen Überdosierungen bei Methotrexat-haltigen Arzneimitteln in rheumatologischen und dermatologischen Indikationen eingeleitet. Bei der Mehrzahl der Überdosierungen erfolgten versehentlich eine tägliche statt einer wöchentlichen Anwendung der Dosis, besonders, wenn Methotrexat von den Patienten selbst angewendet wurde. Die überwiegende Anzahl der Berichte beschreibt schwerwiegende Nebenwirkungen (z.B. Neutropenien, Sepsis) einschließlich Todesfälle.

Es gibt aber auch Berichte, in denen die Berechnung der Dosis im Rahmen einer Chemotherapie neoplastischer Erkrankungen auf der Basis der Körperoberfläche durch Angehörige der Gesundheitsberufe fehlerhaft erfolgte.

Toxische Wirkungen können bereits bei geringen Dosen von 2 mg pro Tag, verabreicht über sechs Tage, zum Tod führen. Aus diesem Grund muss gegenüber Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe eine sorgfältige Aufklärung zur Dosierung erfolgen.

Mitteilung des BfArM vom 05.04.2012

Wichtige Mitteilungen der AkdÄ

Rote-Hand-Briefe zu Carbomedac 10 mg/ml und Carboplatin onkavis 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Medac bzw. Onkavis): Bei den Zytostatika-Präparaten kann es innerhalb der Laufzeit zur Bildung von unlöslichen, kristallinen Partikeln kommen. Die durchgeführten Untersuchungen haben ergeben, dass es sich dabei um eine substanzspezifische Auskristallisation des Wirkstoffs handelt. Trotz dieser Ausfällungen liegt der Wirkstoffgehalt weiterhin innerhalb der Produktspezifikationen. Ab sofort muss vor der Verdünnung bei guter Beleuchtung geprüft werden, ob die Lösung frei von sichtbaren Partikeln ist und keine Trübung aufweist.

Chargen, die sichtbare Partikel enthalten oder Trübungen aufweisen, dürfen nicht angewendet werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 204 vom 19.04.2012

Rote-Hand-Brief zu Fentanylplastern (z.B. Durogesic) wegen unkritischer Anwendung: Die unkritische Anwendung von Fentanylplastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. Fentanylplaster sind in Deutschland zum stark wirksamen Opioid der ersten Wahl geworden. Bei Verordnung und Umgang werden Empfehlungen für eine sichere Anwendung nicht immer beachtet: So werden Fentanylplaster häufig bei opioidnaiven Patienten eingesetzt, und durch die Verordnung von zu hohen Dosierungen bei Therapiebeginn können vor allem ältere und multimorbide Patienten gefährdet werden. Trotz Kontraindikation werden Fentanylplaster auch bei akuten Schmerzen verordnet. Nur bei einem Viertel der Patienten liegen Erkrankungen vor, die beispielsweise wegen Schluckstörungen eine transdermale Schmerzmittelgabe erforderlich machen. Dies zeigt eine Untersuchung von Krankenversicherungsdaten aus den Jahren 2004 bis 2006.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 202 vom 11.04.2012

Rote-Hand-Brief zu Strontiumranelat (Protelos, Servier) wegen neuer Kontraindikationen: Das Mittel zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ist kontraindiziert bei Patientinnen mit akuten venösen Thromboembolien (VTE) oder VTE in der Vorgeschichte, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie. Darüber hinaus soll es nicht angewendet werden bei vorübergehender oder dauerhafter Immobilisierung, beispielsweise aufgrund von postoperativer oder sonstiger längerer Bettruhe. Bei Patientinnen über 80 Jahre mit Risiko für VTE soll Strontiumranelat nur mit Vorsicht angewendet werden.

Drug Safety Mail der AkdÄ Nr. 201 vom 10.04.2012

Bettina Christine Martini, Legau