

SCHWARZES DREIECK

Kennzeichnung auch in ABDA-Datenbank

Von Matthias Ganso und Ralf Goebel / Arzneimittel, die aus verschiedenen Gründen einem Sicherheitsvorbehalt unterliegen, sollen in der EU mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet werden. Patienten und Angehörige von Gesundheitsberufen sollen sofort erkennen, dass diese Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung in der Pharmakovigilanz unterliegen. Ab dem 1. Oktober wird ABDA Pharma-Daten-Service die betroffenen Arzneimittel in der ABDA-Datenbank gesondert gekennzeichnet.

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels wird heute während seiner gesamten Lebensspanne systematisch überwacht, um Arzneimittelrisiken frühzeitig zu erkennen und risikominimierende Maßnahmen einzuleiten. Das europäische Pharmako-

Grundlagen für die Einführung der neuen Kennzeichnung darstellen.

Rechtliche Grundlagen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz der europäischen Arzneimittelagentur

Humanarzneimitteln an, die einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) unterliegen sollen, und legt das schwarze, auf der Spitze stehende, gleichseitige Dreieck als Symbol dazu fest.

Der Gesetzgeber betont in der Begründung, dass »ein verbessertes Pharmakovigilanz-System (...) auf keinen Fall dazu führen (darf), dass Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorzeitig erteilt werden«, jedoch werden einige Arzneimittel mit der Verpflichtung zusätzlicher Überwachung zugelassen. Weiterhin sollen »Patienten und Angehörige der Gesundheitsberufe (...) problemlos erkennen können, welche Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, damit sie den zuständigen Behörden (...) insbesondere mutmaßliche Nebenwirkungen melden können«.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) haben in einer gemeinsamen Bekanntmachung im Bundesanzeiger vom 7. August 2013 über das schwarze Dreieck sowie die Platzierung und die zu verwendenden Standardformulierungen in Fachinformation und Packungsbeilage informiert (siehe PZ 35/2013, Seite 75). Bis spätestens zum 31. Dezember 2013 sind somit Arzneimittel mit Sicherheitsvorbehalt entsprechend zu kennzeichnen.

Die zusätzlichen Überwachungsmaßnahmen betreffen alle

- nach dem 1. Januar 2011 zugelassenen Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten,
- nach dem 1. Januar 2011 zugelassenen biologischen Arzneimittel, wie Impfstoffe oder aus Plasma gewonnene Arzneimittel,
- Arzneimittel, die unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen wurden und
- Arzneimittel, die unter bestimmten Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich ihrer sicheren und wirksamen Anwendung zugelassen wurden.



Auch Patienten sollen durch das schwarze Dreieck im Beipackzettel animiert werden, mögliche Nebenwirkungen zu melden.

Foto: Fotolia/Dan Race

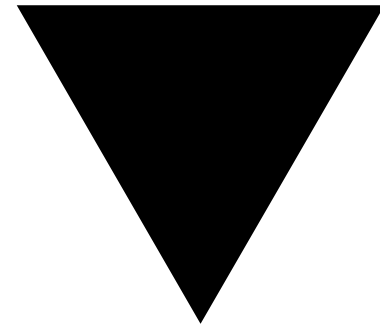
vigilanz-System bildet eine wichtige Säule des Patientenschutzes in der EU. Die letzte umfassende Revision der EU-Pharmakovigilanz-Vorschriften erfolgte am 15. Dezember 2010 mit der Richtlinie 2010/84/EU und der Verordnung (EU) Nr. 1335/2010. Damit einher gingen Änderungen der Richtlinie 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, die die rechtlichen

(PRAC) gab auf der Grundlage eines Diskussionsprozesses, an welchem Vertreter der Gesundheitsberufe sowie von Patienten- und Verbraucherorganisationen beteiligt waren, eine Empfehlung ab, die am 7. März 2013 von der Europäischen Kommission als Verordnung angenommen wurde. Die Verordnung (EU) Nr. 198/2013 ordnet die spezielle Kennzeichnung von

Diejenigen Arzneimittel, die einer zusätzlichen Überwachung unterliegen, sind durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) auf einer Liste zu führen. Der PRAC veröffentlicht diese Liste seit April 2013 und aktualisiert sie monatlich (www.ema.europa.eu -> Regulatory -> Human medicines -> Pharmacovigilance -> List of medicines under additional monitoring).

Der PRAC kann aufgrund von Sicherheitsvorbehalten weitere Arzneimittel auf die Liste setzen. In der Regel bleiben die Arzneimittel für fünf Jahre auf der Liste, es sei denn, der PRAC entscheidet abweichend. Bei den 119 Arzneimitteln mit 110 Wirkstoffen, die im August 2013 bereits auf der Liste geführt wurden, handelt es sich in rund 62 Prozent (N = 74) um neue Wirkstoffe und in 20 Prozent (N = 24) um Arzneimittel, die eine sogenannte bedingte Zulassung erhalten haben oder die unter außergewöhnlichen Umständen zugelassen wurden. In weiteren 16 Prozent (N = 19) werden von den Zulassungsbehörden weitere Daten zur Langzeitsicherheit oder seltenen Nebenwirkungen in Form von Post-authorisation safety studies (PASS) verlangt (siehe Tabelle auf Seite 33). Zusätzliche Überwachungsmaßnahmen können systematische und regelmäßige (zum Beispiel zwei- bis dreiwöchentliche) Auswertungen aller berichteten unerwünschten Wirkungen oder die Durchführung von Sicherheitsstudien nach der Zulassung, die oben genannten PASS sein (1).

Bei der Umsetzung der neuen Kennzeichnung möchte der Gesetzgeber durch die Schaffung von Übergangsfristen Lieferengpässe vermeiden. Um Rückrufe oder ein Umpacken zu umgehen, dürfen Bestände, die vor dem 1. Januar 2014 hergestellt, verpackt und



gekennzeichnet wurden, bis zu deren vollständigen Verbrauch abgegeben werden.

Zur Unterstützung der Beratung in der Apotheke hat sich ABDA Pharma-Daten-Service entschlossen, Arzneimittel die gemäß der neuen Regelung unter besonderer Überwachung stehen,

ab dem 1. Oktober in der ABDA-Datenbank zu kennzeichnen.

Verdachtsfälle melden

Grundvoraussetzung für die Effektivität der Regelung sind ein hoher Bekanntheitsgrad unter den Angehörigen der Gesundheitsberufe und den Patienten sowie richtige und angemessene Schlussfolgerungen und Handlungen. Die Apotheken sollten die Patienten über die Bedeutung des schwarzen Dreiecks informieren ohne sie zu verunsichern. Die bedeutendste Rolle der Apotheke besteht jedoch darin, gemäß den bestehenden berufsrechtlichen Verpflichtungen die ihnen bekannt gewordenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zu melden. Die AMK weist aber ausdrücklich darauf hin, dass nicht nur Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Arzneimitteln gemeldet werden sollen, die unter besonderer Überwachung stehen, sondern auch UAW von allen anderen Arzneimitteln.

Die geringe Meldebereitschaft ist der gravierendste Nachteil eines Spon-

Amofin®

Amorolfin Nagellack von GALEN



* Ersparnis: 3ml: € 10,37 • 5ml: € 15,04
Preisstand 1.8.2013; Berechnungsbasis empf. Apoth.Vk.preis



SMS-Erinnerungsservice einrichten, so einfach geht's (QR- Code scannen):



** Nur zur Behandlung der Onychomykose ohne Beteiligung der Matrix.

Amofin® 5% Nagellack • Wirkstoff: Amorolfinhydrochlorid • **Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält Amorolfinhydrochlorid entsprechend 50 mg Amorolfin. Sonstige Bestandteile: Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A), Butylacetat, Ethylacetat, Ethanol, Triacetin. • **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Onychomykose ohne Beteiligung der Matrix. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. • **Nebenwirkungen:** Nebenwirkungen sind selten. Es kann zu Nagelveränderungen (z. B. Verfärbung der Nägel, beschädigte oder brüchige Nägel (Onychorrhexis)) kommen; diese Reaktionen können auch auf die Pilzinfektion selbst zurückzuführen sein. Brennen der Haut, Kontaktdermatitis. • **Apothekenpflichtig • Stand: September 2012**

Generikum zu Loceryl® Nagellack

GALEN

GALENpharma GmbH • Wittland 13 • 24109 Kiel • Tel.: (0431) 58518-0 • Fax: (0431) 58518-20 • www.amofin.de

m@marcusburg.de

tanberichtssystem (2). Patienten in der EU werden nunmehr direkt über den Beipackzettel aufgefordert, Nebenwirkungen zu melden, möglichst online über die Webseiten des BfArM und des PEI (Patienten-Online-Meldungen unter <https://verbraucher-uaw.pei.de>). Diese Aufforderung in den Beipackzetteln soll

dazu beitragen, die Zahl der UAW-Meldungen an die Bundesoberbehörden zu erhöhen. Auf diese Weise sollen die Arzneimittelbehörden frühzeitig mehr Sicherheitsdaten zu Arzneimitteln nach der Zulassung erhalten und in die Lage versetzt werden, rascher Sicherheitsmaßnahmen zu ergreifen. /

Literatur

- 1) Weisser, K.; Neues Symbol für Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung. Bulletin zur Arzneimitteltherapiesicherheit 1 (2013), Seite 25-26
- 2) Zagermann-Muncke, P. et al.: Unerwünschte Wirkungen an die AMK melden. Pharm. Ztg. 2010; 155 (10): 910-917

Gründe für die Kennzeichnung mit dem schwarzen Dreieck	Beispiele für Handelsnamen/Wirkstoffe
Zugelassen unter außergewöhnlichen Umständen	Aldurazyme, Atriance, Ceplene, Elaprase, Evoltra, Firdapse, Ilaris, Increlex, Naglazyme, Prial, Replagal, Vedrop, Ventavis, Xagrid, Yondelis
Bedingte Zulassung	Arzerra, Diacomit, Intelence, Tyverb, Vectibix,
Neuer Wirkstoff	Benlysta, Constella, Dificlir, Eliquis, Elvanse, Eylea, Fluenz, Forxiga, Fycompa, Halaven, Iclusig, Jevtana, Nulojix, Stribild, Teysono, Trajenta, Victrelis, Zelboraf
Neuer Wirkstoff, zugelassen unter außergewöhnlichen Umständen	Vyndaquel
Neuer Wirkstoff, bedingte Zulassung	Adcetris, Bosulif, Caprelsa, Fampyra, Pixuvri, Xalkori
Neuer Wirkstoff, PASS	Eklira Genuair, Esbriet, Eurartesim, Gilenya, Jakavi, Kalydeco, Yervoy, Bretaris Genuair
Neues biologisches Arzneimittel	Hexyon, Influsplit Tetra, Xgeva
Post-authorisation safety studies (PASS)	Cyproteronacetat und Ethinylestradiol enthaltende Arzneimittel, Daxas, Exjade, Invirase, Opgenra, Protelos, Seebri Breezhaler, Tygacil, Tysabri, Xarelto

Tabelle: Beispiele für Handelsnamen/Wirkstoffe und die Gründe für deren Aufnahme in die Liste der Arzneimittel, die derzeit einer zusätzlichen Überwachung unterliegen

Boehringer: Afatinib zugelassen, andere Wirkstoffe in der Pipeline

Sven Siebenand / Die europäische Arzneimittelagentur EMA hat das Afatinib-haltige Präparat Giotrif® zur Behand-

lung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen im epidermal growth factor receptor (EGFR) zugelassen. Etwa 10 bis 15 Prozent der NSCLC-Patienten weisen bei Kaukasiern solche Mutationen auf. Das meldet Hersteller Boehringer Ingelheim. Die Zulassung von Giotrif umfasst die Erstlinientherapie und auch spätere Behandlungslinien bei Patienten, die keine vorangegangene Therapie mit EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten haben.

Afatinib ist der erste irreversible ErbB-Family-Blocker, der die Signalweiterleitung aller relevanten Rezeptoren der ErbB-Family, darunter EGFR (ErbB1), blockiert. Die Rezeptoren der ErbB-Family spielen eine wichtige Rolle bei Wachstum und Progression vieler Tumorerkrankungen. Darum befindet sich Afatinib derzeit auch bei Kopf-Hals-Tumoren in Phase III der klinischen Entwicklung.

Boehringer Ingelheim testet darüber hinaus mit Nintedanib einen weiteren Wirkstoff in der Phase III. Er könnte beim NSCLC und beim Ovarialkarzinom zum Einsatz kommen. Es handelt sich um einen oralen Dreifach-Angiokinase-Hemmer. Er blockiert gleichzeitig drei Klassen von Rezeptor-Tyrosinkinasen: VEGFR 1 bis 3 (vascular endothelial growth factor receptors), FGFR 1 bis 3 (fibroblast growth factor receptors) sowie PDGFR α und β (platelet-derived growth factor receptors). Alle drei Rezeptorklassen sind an der Ausbildung und Aufrechterhaltung neuer Blutgefäße (Angiogenese) beteiligt. Ihre simultane Blockade könnte die Angiogenese unterbinden, die eine entscheidende Rolle beim Wachstum und bei der Metastasierung solider Tumoren spielt.

Last but not least arbeiten Krebsforscher an Substanzen, die Zellzykluskinasen inhibieren. Der Zellzykluskinase-Inhibitor Volasertib von Boehringer Ingelheim hemmt die Polo-like Kinase 1 (Plk 1), die an Zellteilungsprozessen beteiligt ist. Dieser Wirkstoff befindet sich bei akuter myeloischer Leukämie in Phase III der klinischen Entwicklung. /



Lungenkrebs wird häufig spät entdeckt. Trotz vieler Fortschritte in der Therapie ist die Prognose infaust. Foto: dpa