

## Wichtige Mitteilungen von EMA und CHMP

Zulassung erfolgt für:

- **Galcanezumab** (Emgality, Lilly) zur parateralen Migräne-Prophylaxe (siehe Notizen Nr. 11/2018)
- **Tezacaftor/Ivacaftor** (Symkevi, Vertex) bei zystischer Fibrose mit bestimmten Gen-Mutationen (siehe Notizen Nr. 9/2018)

**Zulassungsempfehlung für Apalutamid** (Erleada, Janssen-Cilag): Der selektive nichtsteroidale Androgenrezeptor-Inhibitor soll zugelassen werden zur oralen Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit hohem Risiko für eine Metastasierung.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

**Zulassungsempfehlung für Fexinidazol** (Fexinidazole Winthrop): Das Nitroimidazol soll angewendet werden zur oralen Behandlung der afrikanischen Trypanosomiasis (Schlafkrankheit), ausgelöst durch *Trypanosoma brucei gambiense*. Die Zulassung der Substanz wird aufgrund von Artikel 58 empfohlen, die es dem CHMP erlaubt, seine Meinung zu Substanzen zu äußern, die außerhalb der EU eingesetzt werden sollen.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

**Zulassungsempfehlung für Macimorelin** (Macimorelin Aeterna Zentaris, Aeterna Zentaris): Macimorelin soll zugelassen werden für die Diagnose von Wachstumshormonmangel (GHD) bei Erwachsenen. Das Peptid-Mimetikum stimuliert die Freisetzung von Wachstumshormonen, indem es die in der Hypophyse und im Hypothalamus vorhandenen Rezeptoren des Wachstumshormons aktiviert.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

**Zulassungserweiterung für Blinatumomab** (Blinicyto, Amgen) *empfohlen*: Der bispezifische monoklonale Antikörper (BiTE-Antikörper) soll künftig als Monotherapie für die Therapie von Erwachsenen mit

Philadelphia-Chromosom negativer, CD19-positiver B-Präkursor-ALL in erster oder zweiter kompletter Remission mit minimaler Resterkrankung  $\geq 0,1\%$  eingesetzt werden können.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

**Zulassungserweiterung für Ipilimumab** (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Der CTLA-4-Hemmer soll künftig in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko eingesetzt werden können. Bisher wird der Antikörper in der Therapie des malignen Melanoms angewendet.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

**Zulassungserweiterung für Lumacaftor/Ivacaftor** (Orkambi, Vertex) *empfohlen*: Die bisher bereits bei Patienten ab 6 Jahren in der Mukoviszidose-Therapie eingesetzten CFTR-Modulatoren sollen in der neuen Darreichungsform *Granulat* für Kinder ab 2 Jahren eingesetzt werden können, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

**Zulassungserweiterung für Nivolumab** (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) *empfohlen*: Der PD-1-Inhibitor soll in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko eingesetzt werden können. Bisher wurde Nivolumab bei Nierenzellkarzinom als Monotherapie eingesetzt.  
Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

**Zulassungserweiterung für Ribociclib** (Kisqali, Novartis) *empfohlen*: Der Proteinkinasehemmer soll künftig wie folgt eingesetzt werden können: Zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit

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). Das **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ist für die Risikobewertung von Arzneimitteln, die in mehr als einem Mitgliedsstaat zugelassen sind, zuständig.

**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).

**IQWiG [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)**  
**G-BA [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)**  
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt Gutachten, auf deren Basis der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft.

einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder von Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen soll die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Bisher war die Anwendung auf postmenopausale Patientinnen beschränkt. Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

**Zulassungserweiterung für Rituximab** (Mabthera, Roche) *empfohlen*: Der monoklonale Antikörper soll in Kombination mit Glucocorticoiden für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose, GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA) eingesetzt werden können. Der bisherige Zusatz zur Induktion einer Remission entfällt.

Mitteilung der EMA vom 15.11.2018

## Wichtige Mitteilungen der FDA

**Zulassung für Emapalumab** (Gamifant, Novimmune): Der humane, monoklonale Anti-Interferon-Gamma-Antikörper wurde zugelassen zur Behandlung pädiatrischer (neugeboren und älter) und erwachsener Patienten mit primärer hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH), die eine refraktäre, rezidivierende oder progressive Erkrankung oder Unverträglichkeit gegenüber der konventionellen HLH-Therapie aufweisen. Diese Zulassung ist die erste spezifische für die Erkrankung HLH.

Mitteilung der FDA vom 20.11.2018

**Zulassung für Glasdegib** (Daurismo, Pfizer): Der sogenannte SMO-Inhibitor („smoothened“) wurde zugelassen in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin (LDAC) zur Behandlung einer neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen, die 75 Jahre oder älter sind oder die andere chronische Erkrankungen oder Komorbiditäten haben, die den Einsatz einer intensiven Chemotherapie ausschließen können.

Mitteilung der FDA vom 21.11.2018

**Zulassung für Larotrectinib** (Vitrakvi, Loxo Oncology): Der Hemmstoff der Tropomyosin-Rezeptor-Kinase (TRK) wurde im beschleunigten Zulassungsverfahren mit Orphan-Drug- und Break-through-Therapy-Status zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patienten, bei denen das Gen für den neurotrophen Tyrosin-Kinase-Rezeptor (NTRK) mit anderen DNA-Abschnitten fusioniert ist. Diese genetische Veränderung kann bei vielen Krebserkrankungen vorkommen und bewirkt eine unkontrollierte TRK-Signalgebung mit nachfolgendem Tumorwachstum.

Mitteilung der FDA vom 26.11.2018

**Zulassung für Rifamycin** (Aemcolo, Cosmo Technologies): Das Antibiotikum wurde zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit Reisediarrhö durch nicht-invasive Stämme von Escherichia coli (E. coli), bei denen die Erkrankung nicht durch Fieber oder Blut im Stuhl begleitet wird.

Mitteilung der FDA vom 16.11.2018

## Wichtige Mitteilungen der AkdÄ und des BfArM

**Information des BfArM zu den Colchicin-haltigen Präparaten** Colchicum-Dispert und Colchysat Bürger wegen Dosisreduzierung, geänderter Produktinformation und Verringerung der maximalen Packungsgrößen:

Colchicum-Dispert und Colchysat Bürger sind zugelassen zur Behandlung des akuten Gichtanfalls. Durch die enge therapeutische Breite des Wirkstoffs Colchicin sind Überdosierungen mit teilweise tödlichem Ausgang möglich.

Daher wurden die Dosierungsempfehlungen geändert: Am ersten Tag wird eine Tagesdosis von 2 mg, am zweiten und dritten Tag von zwei- bis dreimal 0,5 mg und am vierten Tag von ggf. zweimal 0,5 mg als ausreichend erachtet (Höchstdosis pro Gichtanfall: 6 mg).

Die Packungsgrößen wurden auf maximal 30 ml bzw. 30 Tabletten begrenzt. Dies

entspricht jeweils 15 mg und ist für die Behandlung von mindestens zwei Gichtanfällen ausreichend.

Die Warnhinweise und Angaben zu Interaktionen in den Produktinformationen wurden aktualisiert.

AkdÄ Drug Safety Mail 67–2018 vom 21.11.2018

**Rote-Hand-Brief** zu systemisch und inhalativ angewendeten **Fluorchinolonen** wegen Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen:

- Systemisch und inhalativ angewendete Fluorchinolone können das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen erhöhen, insbesondere bei älteren Patienten.
- Bei Patienten mit einem Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und Berücksichtigung anderer Therapiemöglichkeiten angewendet werden.
- Prädisponierende Faktoren für Aortenaneurysmen und -dissektionen sind unter anderem: Aneurysma-Erkrankung in der Familienanamnese, vorbestehendes Aortenaneurysma oder vorbestehende Aortendissektion, Marfan-Syndrom, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom, Takayasu-Arteriitis, Riesenzellen-Arteriitis, Morbus Behçet, Hypertonie und Atherosklerose.
- Patienten sollten über das Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen informiert und aufgefordert werden, bei plötzlich auftretenden schweren Bauch-, Brustkorb- oder Rückenschmerzen unverzüglich eine Notaufnahme aufzusuchen.

Der Rote-Hand-Brief betrifft alle Fluorchinolon-haltigen Arzneimittel. In Deutschland zugelassene Fluorchinolone sind Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin.

AkdÄ Drug Safety Mail 63–2018 vom 26.10.2018

**Information des BfArM zu Fluorchinolonen** wegen schweren und langanhaltenden

den Nebenwirkungen im Bereich Muskeln, Gelenke und Nervensystem: Fluorchinolone sind Breitbandantibiotika, die gegen verschiedene grampositive und gramnegative Bakterien wirksam sind. Sie werden mit schwerwiegenden und potenziell irreversiblen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. Dazu gehören Sehnenentzündungen und -risse, Arthralgien, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörungen, Neuropathien, Depressionen, Fatigue, Gedächtnis- und Schlafstörungen, Beeinträchtigungen des Hörens, Sehens sowie des Geschmacks- und Geruchssinns. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat daher Anwendungseinschränkungen für systemisch und inhalativ angewandte Fluorchinolone empfohlen:

- Bei Infektionen, die auch ohne Behandlung abklingen oder nicht schwerwiegend sind, sowie bei nichtbakteriell verursachten Infektionen, sollten Fluorchinolone nicht angewendet werden.
- Fluorchinolone sollten nicht zur Vorbeugung von Reisediarrhö oder rezidivierenden Infektionen der unteren Harnwege angewendet werden.
- Fluorchinolone sollten nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung leichter und mittelschwerer Infektionen angewendet werden.
- Bei Patienten, die schon einmal schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Chinolonen oder Fluorchinolonen hatten, sollten Fluorchinolone nicht angewendet werden.
- Ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder nach solider Organtransplantation sowie Patienten, die mit einem Glucocorticoid behandelt werden, weisen ein höheres Risiko für das Auftreten von Sehenschäden auf. Die gleichzeitige Behandlung mit Fluorchinolonen und Glucocorticoiden sollte vermieden werden.
- Bei ersten Anzeichen von Nebenwirkungen, die die Muskeln, Sehnen, Gelenke oder das Nervensystem betreffen, sollte die Behandlung beendet und ein Arzt aufgesucht werden.

Die Empfehlung wird nun der Europäischen Kommission zugeleitet, die eine verbindliche Entscheidung treffen wird. AkdÄ Drug Safety Mail 66–2018 vom 19.11.2018

**Informationsbrief zu HPV-Impfstoff** (Gardasil, MSD): Der Zulassungsinhaber informiert über einen Einzelfall einer Produktmanipulation von Gardasil 9 (Batch R014446), nachdem in einer Apotheke eine Spritze mit fehlerhafter Etikettierung aufgefallen war.

Im Informationsschreiben wird eine Hilfestellung gegeben, welche Merkmale originalverpackte Produkte aufweisen und wie eine möglicherweise manipulierte Packung identifiziert werden kann. Die Etiketten sollen vor der Impfung geprüft werden. Spritzen mit Abweichungen vom beschriebenen Labelling dürfen nicht verabreicht werden.

AkdÄ Drug Safety Mail 65–2018 vom 15.11.2018

**Rote-Hand-Brief zu Valproat** wegen neuen Anwendungseinschränkungen und Einführung eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Das Antiepileptikum ist in bestimmten Situationen zugelassen zur Behandlung von Epilepsien und bipolaren Erkrankungen. Ferner ist es gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen.

Eine Exposition von Kindern mit Valproat im Mutterleib kann zu schwerwiegenden Entwicklungsstörungen (bis zu 30–40 % der Fälle) und angeborenen Missbildungen (ungefähr 10 % der Fälle) führen. Aus diesem Grund wurden im Jahr 2014 Warnhinweise und Anwendungseinschränkungen für die Behandlung von Frauen und Mädchen mit Valproat verschärft. Eine Bewertung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur kam zu dem Ergebnis, dass die Maßnahmen nicht ausreichend effektiv sind. Daher werden

neue Gegenanzeigen, verschärfte Warnhinweise und Maßnahmen zur Vermeidung einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft eingeführt:

- Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter darf Valproat nur dann angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
- Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, das Schwangerschaftsverhütungsprogramm wird eingehalten.
- Bei Epilepsie ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeigneten Alternativen zur Verfügung stehen.
- Bei bipolaren Erkrankungen und zur Migräneprophylaxe ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert.

AkdÄ Drug Safety Mail 64–2018 vom 9.11.2018

## Mitteilung zur Nutzenbewertung des IQWiG

**Brivaracetam** (Briviact, UCB Pharma) als Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie: Mangels geeigneter Studiendaten ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*. Mitteilung des IQWiG vom 2.11.2018

## G-BA Entscheidungen zum Zusatznutzen

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Bosutinib** (Bosulif, Pfizer) bei dem neuen Anwendungsgebiet „neu diagnostizierte chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase“: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (zweckmäßige Vergleichstherapie: Nilotinib oder Dasatinib) (siehe Notizen Nr. 11/2018). G-BA-Beschluss vom 22.11.2018*

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Cannabis sativa** (Sativex, Almirall Hermal, Neubewertung nach Frist-*

## Notizen

ablauf) zur Symptomverbesserung bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von multipler Sklerose, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen: *Es besteht ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* (siehe Notizen Nr. 10/2018).

G-BA-Beschluss vom 1.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Darvadstrocel*** (Alofisel, Takeda Pharma) zur Behandlung von komplexen perianalen Fisteln bei erwachsenen Patienten mit nichtaktivem/gering aktivem lumenalem Morbus Crohn, wenn die Fisteln unzureichend auf mindestens eine konventionelle oder biologische Therapie angesprochen haben. Da Darvadstrocel zugelassen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens,

gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das *Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar*.

G-BA-Beschluss vom 22.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Ertugliflozin/Sitagliptin*** (Steglujan, MSD) bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann: *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt* (siehe Notizen Nr. 10/2018).

G-BA-Beschluss vom 1.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Hydrocortison*** als Granulat zur Entnahme aus Kapseln (Alkindi, Diurnal) als Ersatztherapie bei Niereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt

bis unter 18 Jahren): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. Zweckmäßige Vergleichstherapie sind Hydrocortison-haltige Rezepturen oder Tabletten (siehe Notizen Nr. 10/2018).

G-BA-Beschluss vom 1.11.2018

*Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie für **Rurioctocog alfa pegol*** (Adynovi, Shire) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel): *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*. Zweckmäßige Vergleichstherapie sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate (siehe Notizen Nr. 10/2018).

G-BA-Beschluss vom 1.11.2018

Bettina Christine Martini, Legau

---

25. bis 27. Januar 2019

Hamburg

27. NZW-Hamburg

Information:

[www.nzw.de](http://www.nzw.de)

---

1. bis 2. Februar 2019

Köln

6. Kongress für Arzneimittelinformation

Der Apotheker als Wissensmanager – mehr Sicherheit für Arzt und Patient

Information:

[www.adka-arznei.info/home.html](http://www.adka-arznei.info/home.html)

---

7. bis 9. Februar 2019

Stuttgart-Fellbach

15. Stuttgarter Intensivkongress SIK

Information:

[www.sik-kongress.de](http://www.sik-kongress.de)

---

21. Februar 2019

Münster

Krankenhaus-Apotheker-Fortbildung „Dialyseverfahren“

Information:

<http://www.akwl.de>

---

25. bis 28. Februar 2019

Stuttgart

4th German Pharm-Tox Summit  
85th Annual Meeting of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT)

21st Annual Meeting of Association of Clinical Pharmacology (VKliPha)  
With contribution of AGAH

Information:

<https://www.gpts-kongress.de/>

---

1. bis 2. März 2019

Hamburg

Praxisseminar Sicherheitstraining Zytostatika

Information:

<https://www.leac-fortbildung.de/fortbildung-berner-sicherheitstraining-zytostatika-adka-akhh-zertifiziert-de-53.html>

---

7. bis 9. März 2019

Frankfurt a. M.

30. Deutscher Schmerz- und Palliativtag

„Individualisierung statt Standardisierung“

Information:

<http://www.schmerz-und-palliativtag.de>

Weitere Termine unter

<http://www.krankenhauspharmazie.de/Kongresstermine.html>