



V o t e n
des
Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht
nach § 53 AMG

62. Sitzung, 13.01.2009
zu Positionen, deren Änderung abgestimmt wurde.

3. Dimetinden

- zur parenteralen Anwendung -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Dimetinden - zur parenteralen Anwendung -

der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG zu unterstellen.

Begründung:

Dimetindenmaleat, ein Salz des Dimetinden, ist ein Histaminrezeptorantagonist vom H1-Typ.

Zur parenteralen Anwendung ist es zugelassen

zur symptomatischen Akutbehandlung allergischer Erkrankungen, von anaphylaktoiden Reaktionen sowie als Adjuvans bei anaphylaktischem Schock. Außerdem wird es zur Prämedikation in Kombination mit einem H2-Rezeptor-Antagonisten zur Vermeidung von durch Histaminfreisetzung ausgelösten klinischen Reaktionen wie z.B. vor Narkosen und vor parenteraler Gabe von Röntgenkontrastmitteln oder Plasmasubstituten eingesetzt.

Das deklarierte Nebenwirkungsspektrum umfasst u.a. Brustbeklemmung, Erregung, beeinträchtigt Sehvermögen, Überempfindlichkeitsreaktionen und Beeinträchtigung der Atmung. Nach parenteraler Anwendung wird zudem häufig über Blutdruckabfall berichtet. Zur Vermeidung solcher Blutdruckabfälle soll Dimetinden möglichst langsam injiziert werden (1 Ampulle entsprechend 4 mg Dimetindenmaleat über 2 Minuten).

Die beschriebenen Anwendungsgebiete und Risiken erfordern die Indikationsstellung, Verabreichung und nachfolgende Überwachung durch den Arzt.

5. Tolperison

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Tolperison

der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG zu unterstellen.

Begründung:

Tolperisonhydrochlorid gehört zur Stoffgruppe der β -Aminoketone und ist ein zentralwirksames Muskelrelaxans / Myotonolytikum mit hoher Affinität zu Rezeptoren des Nervengewebes. Die chemische Struktur zeigt große Ähnlichkeiten zu Lidocain.

Tolperison entfaltet seine Wirkung auf drei Ebenen:

- auf peripherer Ebene durch Unterdrückung nozizeptiv-afferenter Aktionspotentiale am Nerven,
- auf zentral-spinaler Ebene durch Reduktion der gesteigerten mono- und polysynaptischen Reflexaktivität auf das physiologische Niveau,
- auf zentral-reticulärer Ebene durch Regulation pathologisch entgleister Impulse aus der Formatio reticularis.

Die Anwendung von Tolperison erfolgt systemisch. Tolperison wird in erheblichem Maße in der Leber metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 2,5 Stunden.

In Deutschland ist Tolperison bei schmerzhaften Muskelverspannungen, insbesondere als Folge von Erkrankungen der Wirbelsäule und der achsennahen Gelenke, sowie bei Spastizität bei neurologischen Erkrankungen zugelassen.

Tolperison ist kontraindiziert bei Myasthenia gravis und während der Stillzeit. Bei Kindern unter 15 Jahren sollte Tolperison nur in Ausnahmefällen und nach strenger Indikationsstellung angewendet werden.

In Studien zur akuten Toxizität wurden bei Tieren Ataxie, tonisch-klonische Krämpfe, Dyspnoe und Atemlähmung beobachtet. Bei der Mehrzahl der aus Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen handelt es sich um zentralnervöse Störungen. Tolperison kann zu urtikariellen Hautreaktionen und zu anaphylaktischem Schock führen. Hypotensive Wirkungen manifestieren sich u.a. in Tachykardien.

Insbesondere wegen der Verordnung bei komplexen Krankheitsbildern, die in ihrer Behandlung meist eine kombinierte medikamentöse Behandlung erfordern und unter Berücksichtigung des bekannten Nebenwirkungsprofils sollte die Therapieentscheidung vom Arzt getroffen und die Behandlung durch ihn kontrolliert werden.

6. **Omeprazol**
- zur Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen
 - in einer Einzeldosis von 20 mg,
 - in einer Tageshöchstdosis von 20 mg,
 - mit einer Beschränkung der Anwendungsdauer auf maximal 14 Tage und
 - in einer maximalen Packungsgröße von 280 mg Wirkstoff -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Omeprazol

- zur Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen
- in einer Einzeldosis von 20 mg,
- in einer Tageshöchstdosis von 20 mg,
- (-mit einer Beschränkung der Anwendungsdauer auf maximal 14 Tage und)
- in einer maximalen Packungsgröße von 280 mg Wirkstoff -

von der Verschreibungspflicht freizustellen.

Begründung:

Omeprazol gehört zu der Klasse der Protonenpumpenhemmer (PPI). Es hemmt irreversibel die H^+/K^+ -ATPase in den Belegzellen und vermindert dadurch dosisabhängig die Säureproduktion in der Magenschleimhaut.

Die Bioverfügbarkeit einer 20 mg Dosis beträgt etwa 35%, kann aber bei wiederholter Gabe auf 60% und bei eingeschränkter Leberfunktion auf 90% ansteigen. Durch die irreversible Hemmung der H^+/K^+ -ATPase ist mit einem Überhang der Wirkung von etwa 3-5 Tagen über die Ausscheidung des Wirkstoffs hinaus zu rechnen.

Omeprazol ist seit 1988 in Deutschland auf dem Markt. Unter der Annahme einer durchschnittlichen Dosierung von 20 bis 40 mg und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3-4 Wochen ergeben sich mehr als 660 Mio. orale Patientenbehandlungszyklen seit Markteinführung. Als verschreibungspflichtiges Arzneimittel ist Omeprazol in Deutschland zur

- Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit,
- Behandlung und Rezidivprophylaxe der Refluxösophagitis und des Ulcus duodeni/ventriculi,
- Behandlung und Prophylaxe NSAR bedingter gastroduodenaler Ulcera
- Behandlung der schweren Refluxösophagitis bei Kindern (ab 2 Jahren),
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms und
- in Kombination mit Antibiotika zur Eradikation des H. pylori

zugelassen.

Omeprazol ist in anderen europäischen Ländern wie Schweden, dem Vereinigtem Königreich, Dänemark, Norwegen, Niederlande, Tschechischer Republik und Lettland bereits als nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel zugelassen.

In den toxikologischen Tests zeigte sich für Omeprazol ein sehr niedriges Risikopotential. Es besitzt eine große therapeutische Breite. Das Nebenwirkungsprofil für Omeprazol ergibt sich sowohl aus klinischen Studien als auch aus der langjährigen, weit verbreiteten Anwendung seit Markteinführung vor 20 Jahren.

Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen betreffen in erster Linie allgemeine Symptome und den Gastrointestinaltrakt. Sie sind in der Regel selbst limitierend und nicht schwerwiegend. Seh- und Hörstörungen treten gelegentlich auf, schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind selten bis sehr selten. Die für die Selbstmedikation vorgesehene Tagesdosis von 20 mg liegt um eine 10er Potenz unter der bei einem Zollinger-Ellison-Syndrom eingesetzten.

In der beantragten Indikation für das verschreibungsfreie Präparat wird auf die Symptome „Sodbrennen“ und „saures Aufstoßen“ abgehoben. Sodbrennen ist Leitsymptom für eine Refluxkrankheit und von Patienten gut selbst zu diagnostizieren.

Eine Selbstmedikation mit Omeprazol über maximal 14 Tage wird die Diagnose eines Barrett-Ösophagus mit intraendothelialen Neoplasien oder eines invasiven Karzinoms nicht herauszögern. Sollten dagegen weitere Zeichen bzw. Beschwerden einer Epithelschädigung hinzutreten, so ist eine endoskopische Abklärung erforderlich. Eine entsprechend hervorgehobene Information ist in der Gebrauchsinformation vorgesehen. Es wird davon ausgegangen, dass eine 14-tägige Selbstmedikation mit Omeprazol unkritisch ist. Daher sollte die Anwendungsdauer eines verschreibungsfrei erhältlichen Arzneimittels auf 14 Tage beschränkt werden.

Bei einem Teil der Patienten treten die Beschwerden chronisch rezidivierend auf. Es ist in diesem Fall schwer für den Patienten zu entscheiden, wann ein Arzt aufzusuchen ist. Daher sollte in der Gebrauchsinformation der Hinweis ergänzt werden, dass bei erneutem Auftreten von Symptomen nach Verbrauch einer Packung Omeprazol ein Arzt aufzusuchen ist.

7. Nicotin

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt, die bisherige Position

Nicotin

- ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Menge bis zu 10 mg Nicotin je abgeteilter Arzneiform und in einer Tagesdosis bis zu 64 mg -

wie folgt zu ergänzen:

- ausgenommen zur oralen (**einschließlich oral inhalativen**) Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Menge bis zu 10 mg Nicotin je abgeteilter Arzneiform und in einer Tagesdosis bis zu 64 mg -

Begründung:

Mit der „Zweiundfünfzigsten Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel“ vom 21. Juni 2004 wurden die Positionen bezüglich oraler Anwendung mittels Inhalation und als Kaugummi oder Sublingualtablette zusammengefasst:

„-ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Konzentration bis zu 10mg Nicotin je abgeteilter Arzneiform und mit einer Wirkstofffreigabe entsprechend einer Tagesdosis bis zu 64mg-“

In Deutschland ist lediglich ein Produkt (Nicorette inhaler) zur inhalativen Anwendung von Nicotin als Arzneimittel zugelassen. In den Medien kam es im letzten Jahr im Rahmen der umfassenden Rauchverbote zu Diskussionen bezüglich der Sicherheit der Anwendung der sogenannten E-Zigaretten, die als Zigaretten-Ersatzprodukte im Handel angeboten werden. Ähnlich der Funktionsweise des Nicorette inhaler wird in E-Zigaretten, die im Aussehen einer Zigarette gleichen, Nikotin verdampft, welches nachfolgend inhaliert werden kann.

Das BfArM erreichten in den letzten Monaten mehrfach Anfragen, ob die E-Zigaretten als Arzneimittel einzustufen sind und ob es zugelassene Produkte zur inhalativen Anwendung gibt. Dabei ist die Anwendung des Nicorette inhaler deutlich von dem Gebrauch einer E-Zigarette abzugrenzen. Für den Nicorette inhaler wurden Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen einer Raucher-Entwöhnungsbehandlung belegt. Die Freistellung von der Verschreibungspflicht erfolgte bereits 2002. Die E-Zigarette wird derzeit als Genussmittel vertrieben. Die Abgrenzungsfrage, ob dies zulässig ist, liegt nicht im Verantwortungsbereich des BfArM.

Die bisherige Position sollte präzisiert werden, da die inhalative Anwendung in der medizinischen Nomenklatur von der oralen Anwendung abgegrenzt wird. Dies wird in der Zukunft Missverständnisse bezüglich der inhalativen Anwendung von Nikotin als Arzneimittel verhindern.

8. Sumatriptan

- zur oralen Anwendung in Packungsgrößen mit maximal 2 Tabletten Sumatriptan 50 mg zur Behandlung von akuten Migräneanfällen mit und ohne Aura bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Sumatriptan

- zur oralen Anwendung in Packungsgrößen mit maximal 2 Tabletten Sumatriptan 50 mg zur Behandlung von akuten Migräneanfällen mit und ohne Aura bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren -

von der Verschreibungspflicht freizustellen.

Begründung:

Sumatriptan ist ein selektiver Serotoninagonist (5-HT₁), der vorwiegend an den 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} Rezeptorsubtypen angreift.

Sumatriptan-haltige Arzneimittel sind in Deutschland in zwei Wirkstoffkonzentrationen (100 mg und 50 mg) zur akuten Behandlung von Migräneanfällen mit und ohne Aura zugelassen. Es liegen mehr als 10 Jahre Erfahrungen mit der Anwendung von Sumatriptan in Deutschland vor.

Der Antragsteller hat u.a. den Entwurf für die Packungsbeilage eines apothekenpflichtigen Arzneimittels eingereicht. Entfällt die Anwendungskontrolle durch den Arzt, soll dies durch Änderungen und Ergänzungen der Packungsbeilage kompensiert werden. Der Antragsteller beabsichtigt, einige Kontraindikationen neu aufzunehmen und einige Warnhinweise in Kontraindikationen zu überführen. Der Patient soll auf diese Weise angemessen über das unter Anwendung von Sumatriptan bestehende Risiko für kardiovaskuläre und andere Nebenwirkungen sowie Interaktionen informiert werden. Zu den neuen Kontraindikationen gehören: atypische Migräne, Migräneprophylaxe, Epilepsie oder Krampfanfälle, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, gleichzeitige Behandlung mit Antidepressiva wie MAO-Hemmer, Ergotamin, Ergotaminderivate, Triptane. Diese ergänzen die bereits enthaltenen Kontraindikationen wie z.B.: Herzinfarkt, ischämische Herzkrankheit, periphere vaskuläre Erkrankungen, vorübergehende Minderdurchblutung der Hirngefäße, Hypertonie, Schlaganfall.

Der Packungsbeilagenentwurf enthält zusätzlich einen Hinweis darauf, dass das Arzneimittel nur für Patienten geeignet ist, die wissen, dass sie eine Migräne haben.

Regulatorische Aspekte:

Der Antrag der Firma wird von 18 Zulassungsinhabern Sumatriptan-haltiger Arzneimittel unterstützt. Acht weitere Firmen schließen sich dem Antrag nicht an. Insgesamt 27 Hersteller verfügen über 53 Zulassungen für Sumatriptan 50 mg Filmtablette/ Tablette. Dabei handelt es sich um 35 nationale und 18 europäische Zulassungen aus Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP).

Jedes der Zulassungsverfahren der gegenseitigen Anerkennung endet mit einer einheitlichen, von allen an dem einzelnen Zulassungsverfahren beteiligten Mitgliedstaaten genehmigten SPC (Summary of Product Characteristics). Änderungen der Texte der Produktinformationen aus den europäischen Zulassungsverfahren der gegenseitigen Anerkennung bedürfen der Zustimmung aller an dem jeweiligen Verfahren beteiligten Mitgliedstaaten. Lediglich linguistische Textänderungen können national, ohne Beteiligung der anderen Mitgliedstaaten, durchgeführt werden.

10. **Antihistaminika**
- zur Anwendung bei Erbrechen in der Schwangerschaft -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt, die Position

- Antihistaminika**
- zur Anwendung bei Erbrechen in der Schwangerschaft -

aus der Arzneimittelverschreibungsverordnung zu streichen.

Begründung:

Zu der in der Sammelposition unterstellten Anwendung („bei Erbrechen in der Schwangerschaft“) gibt es keine in Deutschland zugelassenen und verkehrsfähigen Antihistaminika-haltigen Arzneimittel.

Die in der Indikation „Erbrechen“ zugelassenen und nicht der Verschreibungspflicht unterstellten Dimenhydrinat- bzw. Diphenhydramin-haltigen Arzneimittel dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden bzw. nur, wenn nach Rücksprache mit dem Arzt, dieser eine Anwendung für unbedingt erforderlich hält.

Die Streichung der Sammelposition verändert daher nicht die Verkaufsabgrenzung der derzeit verkehrsfähigen Arzneimittel und Rezepturen.

11. Zubereitung aus
Imidacloprid und
Permethrin
- zur Anwendung bei Hunden -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

- die Zubereitung aus
Imidacloprid und
Permethrin
- zur Anwendung bei Hunden –

aus der Verschreibungspflicht zu entlassen.

Begründung:

Arzneimittel mit der Kombination Imidacloprid und Permethrin wurden im Januar 2004 in Deutschland zugelassen, eine europäische Zulassung besteht bereits seit 2003. Jährlich werden europaweit ca. 5 Millionen Hunde mit diesen Arzneimitteln behandelt.

Bei der Zubereitung aus den Stoffen Imidacloprid und Permethrin handelt es sich um eine Kombination aus einem Chloronikotinoid und einem Pyrethroid. Beide Stoffe sind als Monosubstanzen zur Anwendung beim Hund aus der Verschreibungspflicht entlassen worden. Die vorliegenden Meldungen *beim Hund* über unerwartete bzw. unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen haben bisher kein Risiko aufgezeigt, welches speziell durch die Kombination dieser beiden Stoffe bedingt ist. Die zur Toxizität bei der Katze vorgelegten Daten des BVL erfahren keine Berücksichtigung.

12. Nitenpyram
- zur Anwendung bei Tieren -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Nitenpyram
- zur Anwendung bei Tieren –

von der Verschreibungspflicht freizustellen.

Begründung:

Bei dem Stoff Nitenpyram handelt es sich um ein Neonikotinoid. Nach Aufnahme durch Flöhe bindet es an und blockiert die insektenspezifischen nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren, was zum Tod adulter Flöhe führt.

Die erste Zulassung in der EU besteht seit 2001. Jährlich wurden in den vergangenen Jahren ungefähr 10 000 Hunde und 3000 Katzen in Deutschland behandelt. Es liegen aus Deutschland nur wenige Berichte über unerwartete oder unerwartet schwere Nebenwirkungen vor.

13. Urofollitropin

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Urofollitropin

der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG zu unterstellen.

Begründung:

In der aktuellen Liste der Stoffe und Zubereitungen, die der Verschreibungspflicht unterliegen, finden sich nach Auflösung der Sammelposition „Gonadotropine“ u.a. folgende Einzelstoffe:

- Follitropin
- Follitropin alfa und beta

Urofollitropin ist in der o.g. aktuellen Liste der Stoffe und Zubereitungen nicht aufgeführt. Urofollitropin ist, anders als gentechnisch hergestelltes Follitropin, „natürlich“ aus dem Urin gewonnenes Follitropin.

Follitropin alfa und beta werden gentechnologisch hergestellt und stellen eigenständige Wirkstoffe dar.

Urofollitropin ist ebenfalls nicht identisch mit Follitropin und sollte daher in die Liste der Stoffe und Zubereitungen, die der Verschreibungspflicht unterliegen, aufgenommen werden.