



**Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht**  
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

**Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung**  
**(AMVV)**

**84. Sitzung**

13. Juli 2021

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

---

**4. Zubereitung aus Ibuprofen und Paracetamol**

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung

---

**Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses**

Der Sachverständigen-Ausschuss (SVA) für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht von Ibuprofen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 200 mg und maximaler Tagesdosis von 1200 mg) in Kombination mit Paracetamol (in maximaler Einzeldosis von 500 mg und maximaler Tagesdosis von 3000 mg) und einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g Ibuprofen und bis zu 10 g Paracetamol je Packung für die kurzzeitige symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen zuzustimmen.

Zudem empfiehlt der SVA, die Position zu Paracetamol um den Passus „c) oralen Anwendung in Kombinationen mit Ibuprofen“ zu ergänzen.

**Begründung**

**Hintergrund**

[REDACTED]

**Wirkstoff und pharmakologische Wirkung**

**Paracetamol**

Bei Paracetamol handelt es sich um ein Derivat des para-Aminophenols mit antipyretischer und analgetischer Wirkung. Da eine entzündungshemmende Wirkung kaum nachweisbar ist, wird Paracetamol nicht den klassischen nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAP), auch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) genannt, zugeordnet. Der Wirkmechanismus ist noch nicht

abschließend aufgeklärt [Toussaint et al. 2010]. Bekannt ist jedoch, dass Paracetamol die zentrale Prostaglandinsynthese stark hemmt, während die periphere Prostaglandinsynthese nur schwach gehemmt wird [Fachinformation ben-u-ron® 500 mg Tabletten]. Im Gegensatz zu den klassischen NSAR wirkt Paracetamol kaum auf die Cyclooxygenasen 1 und 2, was ein geringeres Risiko für Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt darstellt. Paracetamol wirkt nicht auf die Aggregation der Blutplättchen ein und übt somit keine blutgerinnungshemmende Wirkung wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen aus.

Die maximale Konzentration im Blut wird bei oraler Einnahme von Paracetamol nach 30 bis 60 Minuten erreicht, die Eliminationshalbwertszeit ist mit 2 bis 3 Stunden kurz. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend im Urin. Die Wirkdauer beträgt durchschnittlich etwa 4 bis 6 Stunden [Fachinformation ben-u-ron® 500 mg Tabletten].

### Ibuprofen

Das Propionsäurederivat Ibuprofen gehört zur Gruppe der NSAR und wirkt antipyretisch, analgetisch und antiphlogistisch, indem es nicht selektiv die Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX-1 und COX-2) hemmt und somit die Prostaglandinsynthese vermindert. Ferner hemmt Ibuprofen reversibel die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation und übt so eine blutgerinnungshemmende Wirkung aus.

Es liegt als Racemat des pharmakologisch wirksamen Enantiomers Dexibuprofen und des unwirksamen Enantiomers (R)-Ibuprofen vor. 50-60 % des Distomers werden im Körper in die wirksame Form überführt.

Bei oraler Anwendung wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert, so dass nach 1-2 Stunden bei unretardierten Arzneimitteln maximale Plasmaspiegel erreicht werden. Ibuprofen wird hepatisch durch Hydroxylierung und Carboxylierung metabolisiert und in Form von pharmakologisch unwirksamen Metaboliten vollständig, hauptsächlich renal (90 %) eliminiert [Fachinformation Aktren].

### Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen

Die unterschiedlichen Angriffspunkte und Wirkmechanismen von Paracetamol und Ibuprofen können im Vergleich zu den Monotherapien zu einer ausgeprägteren Analgesie führen wobei die Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe sich nicht ändert [Tanner et al. 2010, Fachinformation Paracetamol/Ibuprofen-ratiopharm 500 mg/200 mg Filmtabletten]. Die dem Paracetamol weitestgehend fehlende antiphlogistische Wirkung kann im Kombinationsprodukt durch die Ibuprofen-Komponente ergänzt werden.

### **Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland**

Drei oral einzunehmende Kombinationsarzneimittel mit Paracetamol und Ibuprofen sind derzeit in Deutschland zugelassen und unterliegen der Verschreibungspflicht:

- [REDACTED] Paracetamol 500 mg/Ibuprofen 200 mg Filmtabletten [REDACTED]  
[REDACTED]
- Zwei weitere oral einzunehmende Kombinationsarzneimittel mit 500 mg Paracetamol und 150 mg Ibuprofen pro Filmtablette wurden in Deutschland im dezentralen europäischen

---

<sup>1</sup> RMS = Reference Member State, der Mitgliedstaat der Europäischen Union, der die Überprüfung eines Antrags in einem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder einem dezentralisierten Verfahren leitet

Verfahren am 16. Juli 2019 und am 8. Januar 2018 zugelassen. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Die Indikation gemäß der Fachinformation von „Paracetamol/Ibuprofen-ratiopharm 500 mg / 200 mg Filmtabletten“ lautet:

„Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen. Paracetamol/Ibuprofen-ratiopharm wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren.“

Dabei wird die „kurzzeitige Behandlung“ als dreitägige Anwendung in der Fachinformation definiert. Entsprechend der Dosierungsangaben ist eine Tablette bis zu dreimal täglich einzunehmen. Sollte eine Tablette als Einzeldosis nicht zu einer Symptomkontrolle führen, können maximal zwei Tabletten bis zu dreimal täglich eingenommen werden

Die Indikation der beiden anderen o.g. Arzneimittel ist bis auf die Angabe zur Altersbegrenzung gleichlautend:

„Zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen.“

Diese Arzneimittel sind ebenfalls nur zur Anwendung bei Erwachsenen ab 18 Jahren vorgesehen (Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation) und unter 18 Jahren kontraindiziert. Ebenso ist die Anwendungsdauer mit maximal 3 Tagen angegeben.

In der Anlage 1 der AMVV finden sich für die beiden Einzelsubstanzen die folgenden Positionsformulierungen in Bezug auf die orale Anwendung:

#### **Paracetamol**

– ausgenommen Humanarzneimittel zur

a) oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 10 g je Packung

#### **Ibuprofen**

– ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Konzentration bis zu 400 mg je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1 200 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –

– ausgenommen zur oralen Anwendung in flüssigen Zubereitungen ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile für Erwachsene und Kinder ab 3 Monaten in Einzeldosen bis zu 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –

– ausgenommen zur oralen Anwendung in Dosen bis maximal 400 mg je abgeteilter Form und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg, zur rektalen Anwendung in festen Zubereitungen als Monopräparate in Einzeldosen bis 10 mg/kg Körpergewicht bis zur maximalen Einzeldosis von 600 mg je abgeteilter Form und bis zur maximalen Tagesdosis von 30 mg/kg Körpergewicht bzw. 1 800 mg, zur Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit oder ohne Aura –

– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) in Kombination mit Pseudoephedrinhydrochlorid (in maximaler Einzeldosis von 60 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 180 mg) mit einer Wirkstoffmenge von insgesamt bis zu 720 mg Pseudoephedrin und 4 800 mg Ibuprofen pro Packung, zur Behandlung der akuten Rhinosinusitis im Zusammenhang mit weiteren Erkältungssymptomen (wie z. B. Fieber und Schmerzen) –

– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) in Kombination mit Coffein (in maximaler Einzeldosis von

100 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 300 mg), zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen –

[REDACTED]

### Weitere regulatorische Aspekte

Für Paracetamol existieren in der Indikation zur Analgesie (ATC-Code N02BE) verschreibungsfreie Kombinationen mit Acetylsalicylsäure und/oder Coffein (Zweier- und Dreier-Kombinationen).

Auch für Ibuprofen sind zur Analgesie Kombinationsarzneimittel mit Coffein zugelassen (ATC-Codes M01AE51). Die Freistellung von der Verschreibungspflicht für diese Kombination beruht auf einem Votum des SVA auf der 78. Sitzung am 27. Juni 2017<sup>2</sup>. Des Weiteren ist die Kombination mit Pseudoephedrinhydrochlorid zur Behandlung der Rhinosinusitis verbunden mit Schmerzen und Fieber verschreibungsfrei verfügbar (ATC-Code R05X).

Nach den Angaben des Antragstellers werden in Bulgarien, Kroatien, Estland, Ungarn, Irland, Lettland, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Spanien und Großbritannien Paracetamol-Ibuprofen-Kombinationsarzneimittel verschreibungsfrei vermarktet, wobei diese Länder nur benannt aber keine Angaben, ob Einschränkungen für den OTC-Bereich (z. B. Packungsgrößenbegrenzung) bestehen, gemacht werden.

[REDACTED]

### Nebenwirkungen und Risiken

Die Nebenwirkungen der Kombination ergeben sich prinzipiell aus den Nebenwirkungsspektren der Einzelsubstanzen, so dass das Kombinationsarzneimittel ein breiteres Nebenwirkungsspektrum als die einzelnen Monoarzneimittel hat.

Für Ibuprofen als Monoarzneimittel werden insbesondere die folgenden Nebenwirkungen aufgeführt:

„Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (...). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (...) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten

---

<sup>2</sup>[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/78Sitzung/protokoll\\_78.html;jsessionid=BF46DD7305C10143EBE46A5D3308550E.2\\_cid354](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/78Sitzung/protokoll_78.html;jsessionid=BF46DD7305C10143EBE46A5D3308550E.2_cid354)

von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.“ [ Fachinformation Aktren].

Für Paracetamol als Monoarzneimittel werden die folgenden Nebenwirkungen aufgeführt:

„Leber- und Gallenerkrankungen: Selten: Anstieg der Lebertransaminasen.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems: Sehr selten: bei prädisponierten Personen zum Bronchospasmus (Analgetika-Asthma), Überempfindlichkeitsreaktionen von einfacher Hautrötung bis hin zu Urtikaria und anaphylaktischem Schock.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Sehr selten wurden Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet.“ [ Fachinformation ben-u-ron® 500 mg Tabletten].

Der Antragsteller führt aus, dass Ibuprofen insbesondere die von der Einnahmedauer und -dosis abhängigen folgenden Nebenwirkungen aufweist: Gastrointestinale Toxizität (Blutungen, Ulzera und Perforationen), kardio- und zerebrovaskuläre Toxizität (arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall), Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (Analgetikainduzierter Kopfschmerz). Paracetamol sei insbesondere mit Hepatotoxizität assoziiert.

Die aktuelle Fachinformation des Kombinationsarzneimittels bildet die Nebenwirkungsspektren beider Einzelsubstanzen ab.

Der Antragsteller legte in den Antragsunterlagen eine Auswertung der in der Europäischen Datenbank EudraVigilance veröffentlichten Pharmakovigilanzdaten zu Nebenwirkungsmeldungen unter Anwendung von Paracetamol-Ibuprofen-Kombinationsarzneimitteln vor. Dabei wurden 38 Verdachtsmeldungen aus dem Europäischen Wirtschaftsraum identifiziert, die vorwiegend gastrointestinale Nebenwirkungen und Nebenwirkungen in Verbindung mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes enthielten.

Eine BfArM-Recherche in der EudraVigilance-Datenbank (Stand 23. März 2021) erbrachte sechs Nebenwirkungsmeldungen aus Deutschland in Bezug auf die Gabe der Wirkstoffkombination Ibuprofen und Paracetamol. Zwei der sechs Nebenwirkungsberichte betrafen einen Suizidversuch und einen Medikationsfehler, bei denen jeweils (auch) eine Multimedikation vorlag. Die anderen vier nicht als schwerwiegend klassifizierten Fälle betrafen die Nebenwirkungen abdominale Beschwerden, Kopfschmerz, Erbrechen und Arzneimittelunwirksamkeit.

## **Diskussion**

Die Deutsche Schmerzgesellschaft konstatiert, dass Schmerzmittel ein wichtiger Baustein im Rahmen einer Schmerzbehandlung sind aber auch z. T. schwerwiegende Nebenwirkungen haben können [Deutsche Schmerzgesellschaft e. V.].

Die Indikation „leichter bis mäßig starker Schmerzen“ ist zur Selbstmedikation geeignet, so dass bereits eine Vielzahl von verschreibungsfrei erhältlichen Arzneimitteln verfügbar ist.

Der Antragsteller hat die Aufnahme einer separaten Position für die Wirkstoffkombination Paracetamol und Ibuprofen in die Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) mit folgendem Wortlaut beantragt:

„Paracetamol und Ibuprofen-haltige Kombinationsarzneimittel

- ausgenommen zur oralen Anwendung für die symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen bei Erwachsenen in einer Gesamtwirkstoffmenge von insgesamt bis zu 4 g

Ibuprofen und 10 g Paracetamol pro Packung und in einer Konzentration bis zu 400 mg Ibuprofen je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1 200 mg Ibuprofen und 3 000 mg Paracetamol bei einer maximalen Anwendungsdauer von 3 Tagen.“

Die vom Antragsteller in seiner Positionsformulierung vorgeschlagene Höchstdosis von 400 mg Ibuprofen je abgeteilter Form für die Kombination ist jedoch in Deutschland nicht durch entsprechende Zulassungen abgedeckt. Zugelassen sind lediglich Arzneimittel mit 200 bzw. 150 mg Ibuprofen und jeweils 500 mg Paracetamol je abgeteilter Form. Dem Vorschlag kann daher aus Sicht des BfArM nicht zugestimmt werden. Warum eine Freistellung in dieser Form beantragt wird, wird seitens des Antragstellers nicht begründet. Vielmehr wird im Gutachten zum Antrag (siehe Anlage) dargestellt, dass die vorgeschlagene Ausnahme mit den zugelassenen Wirkstoffstärken im Einklang sei.

Zudem sollte keine separate Positionsformulierung für die Kombination in die AMVV aufgenommen, sondern die vorhandene Position zu Ibuprofen – wie für andere Ibuprofen-Kombinationen bereits erfolgt – ergänzt und ein zusätzlicher Hinweis unter der Position zu Paracetamol integriert werden. Die Benennung der Altersbegrenzung erscheint – auch im Einklang mit den Angaben zu anderen Ibuprofen-Kombinationen - nicht erforderlich. Die entsprechenden Arzneimittel mit Ibuprofen und Paracetamol sind alle ausschließlich ab 18 Jahren zugelassen, davon abweichende Zulassungen mit einer Absenkung der Altersgrenze sind (derzeit) nicht zu erwarten.

Das BfArM schlägt folgende Ergänzung der Anlage 1 der AMVV bezüglich der Position zu Ibuprofen vor:

„Ibuprofen:

– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 200 mg und maximaler Tagesdosis von 1 200 mg) in Kombination mit Paracetamol (in maximaler Einzeldosis von 500 mg und maximaler Tagesdosis von 3000 mg) und einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g Ibuprofen und bis zu 10 g Paracetamol je Packung für die kurzzeitige symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen –

Durch Festlegung einer maximalen Packungsgröße mit 10 g Paracetamol wird zum einen der bereits in der Liste 1 der AMVV angegebenen Freistellung von maximal 10 g Paracetamol pro Packung Rechnung getragen, zum andern wird die Tablettenanzahl auf maximal 20 begrenzt bei einer Paracetamoleinzeldosis von 500 mg. Entsprechend beträgt die Gesamtwirkstoffmenge von Ibuprofen 4 g, was wiederum 20 Tabletten mit einer Dosierung von 200 mg pro Einheit entspricht. Diese Festlegungen zur Gesamtwirkstoffmenge je Packung erscheinen auch in Hinblick auf die vorgegebene Anwendungsdauer zielführend.

In klinischen Studien wurde eine (geringfügig) schnellere Analgesie und eine effektivere Schmerzlinderung der Kombination aus Ibuprofen/Paracetamol im Vergleich zur Anwendung der Monosubstanzen (400 mg Ibuprofen, 500 bzw. 1000 mg Paracetamol) gesehen (Fachinformation Paracetamol/Ibuprofen-ratiopharm 500 mg/200 mg Filmtabletten). Dies könnte bedingen, dass Patienten von einer wiederholten Einnahme absehen und somit ggf. weitere Analgetikaanwendungen vermieden werden.

Die Risiken bei der bestimmungsgemäßen Anwendung von Paracetamol-Ibuprofen-Kombinationsarzneimitteln scheinen die Risiken der bereits in gleicher Indikation verschreibungsfrei in Apotheken erhältlichen Kombination aus 250 mg Acetylsalicylsäure, 200 mg Paracetamol und 50 mg Coffein („Thomapyrin classic“) nicht zu übertreffen.

Da die in der Produktinformation aufgeführten und in der EudraVigilance-Datenbank dokumentierten Nebenwirkungen in der Regel nicht schwerwiegend und reversibel sind und die Indikation im Bereich der Selbstmedikation etabliert ist, könnte dem Antrag auf Entlassung von

Paracetamol-/Ibuprofen-haltigen Kombinationsarzneimitteln zur oralen Anwendung aus der Verschreibung entsprochen werden.

### **Zusammenfassung**

Dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Paracetamol/Ibuprofen-haltige Kombinationsarzneimittel zur oralen Anwendung zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen kann (mit Einschränkungen) entsprochen werden.

Die symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen im Rahmen der Selbstmedikation ist in Deutschland für die Monosubstanzen Paracetamol und Ibuprofen seit langem etabliert. Des Weiteren sind Kombinationsarzneimittel mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein sowie mit Ibuprofen und Coffein in dieser Indikation verschreibungsfrei erhältlich.

Das Nebenwirkungsspektrum der Kombination bildet die Nebenwirkungsspektren der jeweiligen Einzelsubstanzen ab und ist somit breiter als bei ausschließlicher Anwendung von Ibuprofen oder Paracetamol allein. Es liegen allerdings keine Erkenntnisse darüber vor, dass die Kombination aus den Wirkstoffen Paracetamol und Ibuprofen weitere Nebenwirkungen bedingen würde, die über die bereits bekannten Nebenwirkungsspektren der Einzelsubstanzen hinausgehen.

Der vom Antragsteller vorgeschlagenen Positionsformulierung kann aus den vorgenannten Gründen (siehe Diskussion) nicht zugestimmt werden. Das BfArM schlägt folgende Ergänzung der Anlage 1 der AMVV bezüglich der Position zu Ibuprofen vor:

#### **Ibuprofen:**

- ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 200 mg und maximaler Tagesdosis von 1 200 mg) in Kombination mit Paracetamol (in maximaler Einzeldosis von 500 mg und maximaler Tagesdosis von 3000 mg) und einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g Ibuprofen und bis zu 10 g Paracetamol je Packung für die kurzzeitige symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen -

Korrespondierend dazu wird eine Ergänzung der Positionsformulierung von Paracetamol in Anlage 1 der AMVV vorgeschlagen:

#### **Paracetamol**

- ausgenommen Humanarzneimittel zur

...

c) oralen Anwendung in Kombinationen mit Ibuprofen

### **Literatur**

Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Medikamentöse Schmerzbehandlung:

<https://www.schmerzgesellschaft.de/topnavi/patienteninformationen/medizinische-schmerzbehandlung/medikamentose-schmerzbehandlung> (aufgerufen am 16. April 2021)

Fachinformation ben-u-ron® 500 mg Tabletten, Stand der Information April 2019

Fachinformation Aktren, Stand der Information Dezember 2020

Tanner T, Aspley S, Munn A, Thomas T. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. BMC Clin Pharmacol. 2010; 10: 10.

Toussaint K, Yang XC, Zielinski MA, Reigle KL, Sacavage SD, Nagar S, Raffa RB. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? J Clin Pharm Ther. 2010; 35(6): 617-38.





## Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

### Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)

#### 84. Sitzung

13. Juli 2021

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

---

#### 5. Levodropropizin

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung

---

#### Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht von Levodropropizin zur oralen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem vollendeten 2. Lebensjahr zur symptomatischen Therapie des Reizhustens und einer Anwendung bis zu 7 Tagen zuzustimmen.

#### Begründung

##### **Wirkstoff und pharmakologische Wirkung**

Levodropropizin ist das (S)-Enantiomer des Dropropizins.

Die Substanz hat eine hustenhemmende Wirkung, die auf einer vorwiegend peripheren Wirkung (Einwirken auf den Tracheobronchialbaum) beruht. Der Wirkmechanismus ist allerdings nicht vollumfänglich geklärt (Dicpinigatis et al. 2014).

##### **Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland**

Für Levodropropizin gibt es aktuell in Deutschland zwei verkehrsfähig zugelassene Arzneimittel (Quimbo® Tropfen und Quimbo® Sirup). [REDACTED]

[REDACTED] Die Zulassung des Wirkstoffes in der EU erfolgte 1987, in Deutschland sind die genannten Arzneimittel seit 1993 zugelassen.

Entsprechend der Fachinformationen ist das Anwendungsgebiet die „Symptomatische Therapie des Reizhustens (unproduktiver Husten)“. Beide o. g. Arzneimittel sind zur Anwendung bei Kindern ab dem zweiten Lebensjahr sowie Erwachsenen vorgesehen. Bezüglich der Anwendungsdauer ist in der Fachinformation keine Beschränkung vorgegeben, in der Gebrauchsinformation findet sich diesbezüglich folgender Hinweis:

„Die Anwendung sollte bis zum Verschwinden des Hustens bzw. nach Anweisung des Arztes erfolgen, längstens jedoch 7 Tage.“

Die Tropfen enthalten 600 mg Levodropropizin in 10 ml Lösung, der Sirup enthält 60 mg Levodropropizin in 10 ml Lösung.

Levodropropizin ist in Anlage 1 der AMVV bisher ohne weitere Angaben aufgeführt und damit ohne Ausnahme verschreibungspflichtig.

[REDACTED]  
[REDACTED] 2019 wurden in Deutschland 0,68 Millionen Tagesdosen Levodropropizin (DDD) verordnet (Lemmer 2020).

### Weitere regulatorische Aspekte

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Nach Angaben des Antragstellers ist Levodropropizin als Saft, Tropfen oder Tabletten in mehreren europäischen Ländern ohne ärztliche Verordnung erhältlich. Zu diesen Ländern gehören Portugal, Spanien, Griechenland, Polen, Tschechien und Ungarn. In Italien und Malta sind die Tropfen (60 mg/ml) verschreibungspflichtig, der Sirup (60 mg/10 ml) hat dagegen OTC-Status. In anderen Ländern wie Niederlande, Rumänien und Luxemburg sind die entsprechenden Arzneimittel verschreibungspflichtig. Inwiefern es Einschränkungen für den OTC-Status gibt (z.B. bezüglich Anwendungsdauer oder Altersgrenze) wird vom Antragsteller nicht dargestellt. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Dropropizin, dessen (S)-Enantiomer Levodropropizin ist, ist nicht in Anlage 1 der AMVV aufgeführt und unterliegt somit nicht der Verschreibungspflicht. Die Substanz ist seit den 60er Jahren in Deutschland verfügbar und seitdem ohne ärztliche Verordnung erhältlich. Derzeit sind zwei Arzneimittel mit dem Wirkstoff verkehrsfähig (Larylin Husten-Stiller Pastillen® und Larylin Husten-Stiller Saft®), beide in der Indikation „Reiz- und Krampfhusten (trockener, unproduktiver Husten), Irritationen und Reizungen der oberen Atemwege.“ Entsprechend der Produktinformationen sind die Arzneimittel bei Kindern unter 12 Jahren kontraindiziert und sollen nicht länger als 14 Tage eingenommen werden.

Neben Dropropizin sind einige weitere chemisch definierter Wirkstoffe zur antitussiven Therapie im OTC-Bereich verfügbar. Hierbei handelt es sich um Pentoxyverin, Dextromethorphan (DXM) und Benproperin. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED] Neben den genannten Wirkstoffen sind eine Vielzahl von pflanzlichen Präparaten sowohl als Mono- (z.B. Eibischsirup) insbesondere aber als Kombinationsarzneimittel verfügbar. Der Weiteren werden etliche Produkte mit verschiedenen pflanzlichen Inhaltsstoffen (z.B. Isländisches Moos, Süßholz- und Eibischwurzel) zur Therapie des Reizhustens nicht als Arzneimittel, sondern als Medizinprodukte vermarktet.

### Nebenwirkungen und Risiken

In den Produktinformationen sind folgende, mögliche Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „sehr selten (weniger als 1/10:000)“ aufgeführt:

- Allergische und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Hautausschläge, Jucken, Angioödem),
- Magen-Darm-Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
- Reaktionen des Nervensystems (u.a. Schwindel, Zittern, Missempfindungen, Schwäche, Schläfrigkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen)
- Reaktionen des Herz-Kreislauf-System (Herzklopfen, beschleunigter Herzrhythmus, erniedrigter Blutdruck)
- Atemwegsreaktionen (Atemnot, Husten)
- Reaktionen des Skelett- und Muskelsystem (Schwäche, Schwäche in Unterschenkeln)

Die europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance (Stand: 26. März 2021) verzeichnet für Deutschland nur wenige Fälle (n = 12), die im Wesentlichen die in den Produktinformationen dargestellten Nebenwirkungen widerspiegeln. Alle gemeldeten Reaktionen wurden maximal zweimal berichtet. Für den europäischen Wirtschaftsraum (EEA) verzeichnet die Datenbank insgesamt 262 Berichte. Reaktionen, die mit einer zweistelligen Häufigkeit berichtet wurden, sind Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus), Asthenie, Somnolenz, Erbrechen und Dyspnoe. Auch diese entsprechen den bereits bekannten und gelisteten Nebenwirkungen. Das am häufigsten berichtete Symptom (n = 61) ist Urtikaria.

Nach Aussage des Antragstellers wurden in Studien am häufigsten gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), kardiale Nebenwirkungen (erhöhte Herzfrequenz, Palpitationen) sowie allergische Reaktionen und Hautreaktionen (Ausschlag, Urtikaria, Pruritus) berichtet.

## **Diskussion**

Husten ist weltweit eines der häufigsten Symptome, das zu einer ärztlichen Konsultation führt, wofür in erster Linie der in Rahmen von Atemwegsinfekten auftretende akute Husten verantwortlich ist. Akute virale Erkältungskrankheiten mit Husten sind alltägliche, selbstlimitierende Erkrankungen, die im Regelfall nach neun (bis zwölf) Tagen spontan ausheilen (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 2019). Erwachsene Patienten stellen die Diagnose häufig selbst, bei Kindern erfolgt dies häufig durch die Eltern ohne weitere ärztliche Konsultation.

Entsprechend der Leitlinie „Husten“ der Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2014, derzeit in Überarbeitung) heilt ein akuter Husten im Rahmen einer Erkältung oder einer akuten Bronchitis/Sinusitis auch ohne spezifische medikamentöse Therapie in der Regel folgenlos aus. Optional kann eine medikamentöse Behandlung zur Linderung von Beschwerden erwogen werden, sofern Patienten dies wünschen.

Die Selbstbehandlung bei akutem Husten, insbesondere im Rahmen von akuten Atemwegsinfekten, ist in Deutschland gängige Praxis. Für die Selbstmedikation stehen derzeit eine Reihe verschiedener Antitussiva als OTC-Arzneimittel zur Verfügung, darunter auch Dropropizin, dessen (S)-Enantiomer Levodropropizin ist.

Das Nebenwirkungsspektrum von Levodropropizin ist insgesamt im Vergleich zu anderen, bereits (seit langem) apothekenpflichtigen Antitussiva nicht problematischer oder bedenklicher. Die in den Produktinformationen aufgeführten und die in der EudraVigilance-Datenbank verzeichneten Nebenwirkungen sind in der Regel nicht schwerwiegend und reversibel. Es gibt Hinweise darauf, dass die ZNS-Nebenwirkungen bei Levodropropizin (etwas) geringer sind als bei Dropropizin (Banderli et al 1995, Melillo et al 1988). Das pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionspotential von Levodropropizin mit anderen Arzneistoffen ist als gering einzustufen.

Der Antragsteller schlägt vor, die Positionsformulierung zu Levodropropizin in Anlage 1 der AMVV wie folgt zu ändern:

„Levodropropizin

- ausgenommen Zubereitungen zur oralen Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur symptomatischen Therapie des Reizhustens“

Aus Sicht des BfArM sollte ebenfalls die maximale Anwendungsdauer, die laut Gebrauchsinformation 7 Tage beträgt, in der Position benannt werden. Der Antragsteller hat angegeben, die Produktinformationen ändern und die Behandlungsdauer (von jetzt sieben) auf 14 Tage ausweiten zu wollen. Entsprechende Änderungen der Produktinformationen sind nicht im Rahmen des Verfahrens zur Verkaufsabgrenzung möglich. Unabhängig davon hat der Antragsteller keine substanzbezogene Argumentation, die eine Ausweitung der Anwendungsdauer rechtfertigen würde, angeführt. Vielmehr wird eine Gleichbehandlung mit anderen Antitussiva als Begründung angegeben. Die Anwendungsdauer ohne ärztliche Anweisung und auch die Altersbegrenzung für die Anwendung sind bei anderen OTC verfügbaren Antitussiva jedoch heterogen wie nachfolgende Beispiele zeigen:

- a. Dextromethorphan (ab 12 Jahren zugelassen): „Bei Selbstbehandlung sollte die Einnahme auf 3 - 5 Tage begrenzt bleiben. Auch unter ärztlicher Verordnung sollte Dextromethorphan Sirup gegen Reizhusten nicht länger als 2 - 3 Wochen eingenommen werden.“ (Fachinformation Dextromethorphan Sirup gegen Reizhusten®, Stand 6/2017)
- b. Benproperin (ab 7 Jahren zugelassen): „Hustenmittel sollen ohne ärztliche Diagnosestellung nicht über 2 Wochen hinaus eingenommen werden.“ (Fachinformation Tussafug® Tabletten, Stand 7/2013)
- a. Dropropizin (ab 12 Jahren zugelassen): „Es liegt kein ausreichendes Erkenntnismaterial über einen Behandlungszeitraum von mehr als 2 Wochen vor.“ (Fachinformation Larylin® Pastillen/Saft, Stand 1/2017)
- b. Pentoxyverin (ab 2 Jahren zugelassen): „Silomat gegen Reizhusten Pentoxyverin Saft darf in der Regel nicht länger als 2 Wochen eingenommen werden. Wenn der Husten länger als 2 Wochen anhält, ist eine diagnostische Abklärung erforderlich.“ (Fachinformation Silomat® gegen Reizhusten Pentoxyverin Saft/Tropfen, Stand 7/2020)
- c. Eibischsirup (ab 1 Jahr zugelassen, freiverkäuflich). „Die Dauer der Anwendung ist prinzipiell nicht begrenzt. Die Patienten werden in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, dass bei Beschwerden, die länger als eine Woche anhalten oder periodisch wiederkehren, sowie bei Fieber ein Arzt aufgesucht werden sollte.“ (Fachinformation Phytohustil® Hustenreizstiller Sirup, Stand 1/2021)

Basierend auf den o. g. Ausführungen resultiert folgender Vorschlag des BfArM, der zudem wenige formale Änderungen im Vergleich zum Positionsvorschlag des Antragstellers enthält (aufzunehmende Passagen sind unterstrichen, zu entfernende Passagen durchgestrichen):

Levodropropizin

- ausgenommen ~~Zubereitungen~~ zur oralen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem vollendeten 2. Lebensjahr ~~Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen~~ zur symptomatischen Therapie des Reizhustens und einer Anwendungsdauer bis zu 7 Tagen

Auch vor dem Hintergrund, dass eine akute Erkältungserkrankung mit Husten im Regelfall innerhalb von neun (bis zwölf) Tagen selbstlimitierend ist, scheint eine Anwendungsdauer von maximal sieben Tagen im Rahmen der Selbstmedikation angemessen.

## Zusammenfassung

Dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Levodropropizin zur Behandlung des Reizhustens kann zugestimmt werden.

Die symptomatische Therapie des Reizhustens, insbesondere im Rahmen von akuten Erkältungserkrankungen, im Rahmen der Selbstmedikation ist in Deutschland etabliert. Mehrere Wirkstoffe zur Selbstmedikation sind hierfür z. T. bereits seit Jahrzehnten ohne Verschreibungspflicht verfügbar. Es liegen keine Erkenntnisse vor, die für Levodropropizin ein im Vergleich zu diesen Antitussiva ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis belegen würden.

Das BfArM empfiehlt folgende Änderung der Positionsformulierung für Levodropropizin in Anlage 1 der AMVV, die vom Vorschlag des Antragstellers abweicht (aufzunehmende Passagen sind unterstrichen, zu entfernende Passagen durchgestrichen):

## Levodropropizin

- ausgenommen ~~Zubereitungen~~ zur oralen Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab dem vollendeten 2. Lebensjahr, Jugendlichen und Erwachsenen zur symptomatischen Therapie des Reizhustens und einer Anwendungsdauer bis zu 7 Tagen

## Literatur

Banderali G, Riva E, Fiocchi A, Cordaro CI, Giovannini M: Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. J Int Med Res 1995; 23(3): 175-83.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Leitlinie Husten. 2014. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-013.html> (aufgerufen am: 7. April 2021)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-003.html> (aufgerufen am: 7. April 2021)

Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, Page CP: Antitussive Drugs—Past, Present, and Future. Pharmacol Rev 2014; 66: 468–512. <http://dx.doi.org/10.1124/pr.111.005116>

Lemmer B: Antitussiva und Expektorantien. In: Schwabe U, Ludwig WD (eds) Arzneiverordnungs-Report 2020. Springer, Berlin, Heidelberg (2020). [https://doi.org/10.1007/978-3-662-62168-4\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-662-62168-4_18).

Melillo G, Malandrino S, Rossoni G, Caselli G, Bestetti A, Borsa M: General pharmacology of the new antitussive levodropropizine. Arzneimittelforschung 1988; 38(8): 1144-50.



## Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

### Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)

#### 84. Sitzung

13. Juli 2021

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

---

#### 6. Dexibuprofen

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zur oralen Anwendung

---

#### Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht von Dexibuprofen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in maximaler Einzeldosis von 200 mg, einer maximalen Tagesdosis von 600 mg und einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4 g pro Packung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und einer Anwendungsdauer bis zu 4 Tagen zuzustimmen.

#### Begründung

##### Hintergrund

Dexibuprofen ist das (S)-(+)-Enantiomer von Ibuprofen und ist seit seiner Zulassung in Deutschland 2001 der Verschreibungspflicht unterstellt.

Der Antragsteller beantragt die Einführung „einer der bereits bestehenden AMVV-Position Ibuprofen für orale Darreichungsformen analog formulierten Position Dexibuprofen“ und begründet diesen Antrag für Dexibuprofen in **oralen Einzeldosen bis 200 mg** und einer **maximalen Tagesdosis bis 600 mg** im Wesentlichen wie folgt:

- Das racemische Ibuprofen sei bereits seit 1989 verschreibungsfrei in Deutschland erhältlich.
- Ein identisches Nutzen-Risiko-Profil von Dexibuprofen und Ibuprofen sei anzunehmen.
- Im Vergleich zum Racemat sei mit dem (S)-(+)-Enantiomer eine vergleichbare Wirksamkeit bei geringerer Dosierung erreichbar.

Die derzeit (April 2021) in Deutschland erhältlichen Monoarzneimittel (n = 7; zwei davon mit erloschener Zulassung, aber Verkehrsfähigkeit bis Mitte bzw. Ende 2021) enthalten Dexibuprofen in einer Dosierung von 200 – 400 mg.

### **Wirkstoff und pharmakologische Wirkung**

Ibuprofen liegt als Racemat vor, welches in gleichen Anteilen aus seinen Enantiomeren (R)-(-)-Ibuprofen und (S)-(+)-Ibuprofen besteht. Das rechtsdrehende (S)-(+)-Ibuprofen (= Dexibuprofen), bedingt dabei die pharmakologische Wirkung. Ein Teil des therapeutisch inaktiven, linksdrehenden Enantiomers wird in der Leber enzymatisch in die aktive (S)-(+)-Form umgewandelt.<sup>1,2,3</sup> Der Anteil des enzymatisch in das rechtsdrehende, therapeutisch aktive Enantiomer umgewandelten (R)-(-)-Ibuprofens liegt im Durchschnitt bei etwa 50 %, kann aber zwischen 35 % und 85 % variieren in Abhängigkeit von pharmazeutischer Form, Leberfunktion und Art und Grad vorhandener (Grund-)Erkrankungen.<sup>2,3</sup>

(Dex-)Ibuprofen gehört zur Gruppe der nicht-selektiven nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID). NSAID binden reversibel an das Enzym Cyclooxygenase (COX) und inhibieren damit die Prostaglandin- und Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese.<sup>4</sup>

Verschiedene Publikationen postulieren eine vergleichbare Wirksamkeit von Dexibuprofen im Vergleich zu racemischen Ibuprofen bei der Behandlung von Schmerzzuständen unterschiedlicher Genese sowie Fieber bei Kindern.<sup>3,5,6,7</sup> Diese Wirkung soll einigen Autoren nach mit Dexibuprofen bei einer signifikant (50 %) niedrigeren Dosierung als mit racemischem Ibuprofen zu erreichen sein<sup>3,5,7</sup>, andere wiederum geben an, dass die anzusetzende Dosierung in etwa der des racemischen Ibuprofen entspreche<sup>6</sup>.

### **Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland**

Oral einzunehmendes Ibuprofen als Monoarzneimittel in festen Zubereitungen kann bereits seit Jahrzehnten verschreibungsfrei unter folgenden Bedingungen erworben und angewendet werden:

- ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Konzentration bis zu 400 mg je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1 200 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber

Des Weiteren gibt es eine Ausnahmeposition für feste orale Mono-Arzneimittel mit Ibuprofen, die die Migränetherapie betrifft.

Derzeit gibt es in Deutschland (Stand 23. April 2021) 483 zugelassene, nicht der Verschreibungspflicht unterstellte Mono-Arzneimittel als feste Zubereitung zur oralen Anwendung mit Ibuprofen 400 mg. Insgesamt – inklusive der verschreibungspflichtigen – sind es 775 zugelassene Arzneimittel.

Seit dem Jahr 2000 wurden Anträge zur Freistellung von Ibuprofen dem Sachverständigen-Ausschuss (SVA) für Verschreibungspflicht bereits zehnmal in unterschiedlichen Kontexten zur Abstimmung vorgelegt. Lediglich die Anträge zur Entlassung der Kombinationen mit Phenylephrin bzw. Coffein aus der Verschreibungspflicht wurden von diesem abgelehnt, wobei dem erneuten Antrag auf Freistellung der Kombination von Ibuprofen und Coffein in einer späteren Sitzung zugestimmt wurde.

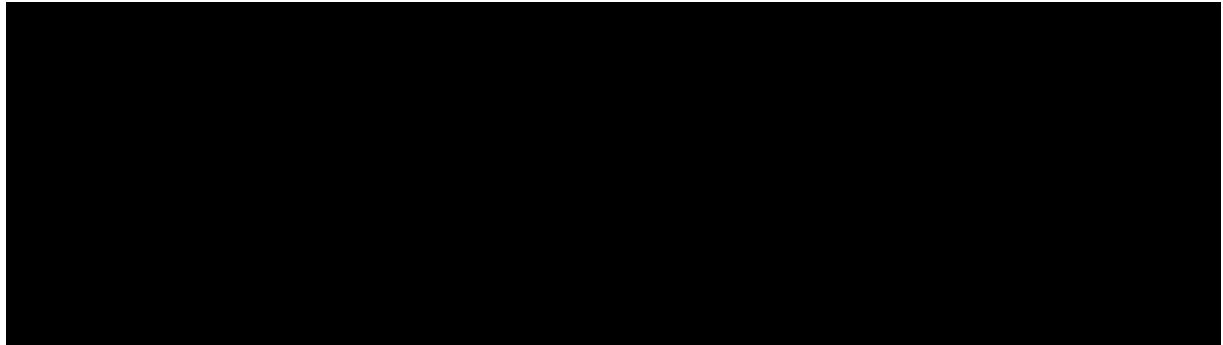
Dagegen war Dexibuprofen bislang noch nicht Gegenstand eines entsprechenden Antrages zur Freistellung von der Verschreibungspflicht und somit auch noch nie Gegenstand der Diskussion im SVA.

Die Formulierung des nun vorliegenden ersten Antrages hinsichtlich Mengenangabe der Einzeldosis (bis 200 mg) betrifft derzeit lediglich ein zugelassenes Arzneimittel (Dexibuprofen

Strides 200 mg Filmtabletten, seit 20. April 2021 mit geänderter Arzneimittelbezeichnung: Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg) sowie ein weiteres (Deltaran 200 mg Filmtabletten) mit erloschener Zulassung, dessen Verkehrsfähigkeit am 30. Juni 2021 endet.

Der Antragsteller ist nicht Zulassungsinhaber für eines dieser beiden Arzneimittel.

Der Antragsteller berechnet die Patientenexposition für Dexibuprofen in oralen Darreichungsformen für das Jahr 2020 in Deutschland wie folgt<sup>1</sup>:



## **Indikation und Dosierung**

### Indikation und Dosierung entsprechend Zulassung

Das einzige derzeit zugelassene Arzneimittel mit Dexibuprofen (Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg Filmtabletten) ist zur Behandlung entsprechend Fachinformation Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg/300 mg/400 mg für die folgenden Indikationsgebiete unter Berücksichtigung der jeweiligen Dosierungsempfehlungen vorgesehen:

- Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündungen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen:  
600 – 900 mg/Tag, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen. Es wird darauf hingewiesen, dass der Arzt/die Ärztin in akuten Fällen eine höhere Dosis von bis zu 1.200 mg/Tag empfehlen könne.
- Symptomatische Behandlung akuter Schmerzen bei primärer Dysmenorrhö.  
600 – 900 mg/Tag, verteilt auf bis zu drei Einzeldosen.
- Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen:  
600 mg/Tag. Es wird darauf hingewiesen wird, dass der Arzt/die Ärztin „wenn eindeutig erforderlich“ in akuten Fällen vorübergehend eine höhere Dosis von bis zu 1.200 mg/Tag empfehlen könne.

Laut Fachinformation von Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg/300 mg/400 mg Filmtabletten beträgt die maximale Einzeldosis 400 mg und die maximale Tagesdosis 1.200 mg Dexibuprofen.

---

<sup>1</sup> Die Berechnung erfolgte gemäß Angaben des Antragstellers unter folgender Prämisse:  
„Eine genaue Aussage über die Häufigkeit der Anwendung von Dexibuprofen durch den Patienten ist schwer zu treffen. Es handelt sich um eine Bedarfsmedikation, die teilweise sporadisch und in einer weiten Spannweite unterschiedlicher Frequenzen angewendet wird.  
Aufgrund dessen wurde unter der Annahme von durchschnittlich 3 Bedarfs-Situationen eines Patienten pro Monat mit jeweiliger Einnahme einer Tagesdosis von 800 mg die Anzahl der im Jahr 2020 behandelten Patienten berechnet.  
Unter Zuhilfenahme der definierten Tagesdosis ist zudem die Exposition der Patienten in Anzahl der Patiententage dargestellt.“



Die Dosierung sollte je nach Schweregrad der Erkrankung bzw. Beschwerden des Patienten angepasst werden. Zur Minimierung des Nebenwirkungsrisikos sollte „die zur Symptomkontrolle erforderliche niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum angewendet“ werden. Weder die derzeitige Fachinformation von Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg/300 mg/400 mg noch die Gebrauchsinformation von Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg machen Angaben zur empfohlenen (maximalen) Behandlungsdauer, deren Festlegung obliegt offensichtlich dem behandelnden Arzt.

Der Mustertext für die Fachinformation Ibuprofen-haltiger Monoarzneimittel für den OTC-Bereich sieht dagegen eine kurzzeitige Behandlung vor (vier Tage bei Schmerzen).

Die Anwendung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht Gegenstand der Zulassung von Dexibuprofen.

### Indikation und Dosierung entsprechend Antrag

Der Antragsteller beantragt die Freistellung von der Verschreibungspflicht für den Wirkstoff Dexibuprofen zur oralen Anwendung mit folgenden Vorgaben:

- **„Darreichungsform:** Tablette bzw. Filmtablette. 1 Filmtablette/Tablette enthält 200 mg Dexibuprofen.
- **Indikationsgebiet:** Kurzzeitige symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen und Fieber.
- **Maximale Einzel-/Tagesdosis:** Die maximale Einzeldosis beträgt 200 mg, die maximale Tagesdosis beträgt 600 mg Dexibuprofen, verteilt auf drei Einzeldosen“

Die Anwendungsgebiete entsprechend des mit dem Antrag vorgelegten Entwurfs einer Fachinformation für Dexibuprofen 200 mg für den OTC-Bereich werden vom Antragsteller wie folgt benannt:

- „Symptomatische Behandlung akuter Schmerzen bei primärer Dysmenorrhö.
- Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen.“

Die Dosierungsempfehlungen für die einzelnen Indikationsgebiete fehlen.

Der Antragsteller begründet die vorgesehene empfohlene Dosisreduktion wie folgt:

„Die vorgesehene Reduktion der empfohlenen Einzel- und Tagesdosis um die Hälfte ist ohne Einbußen der Wirksamkeit möglich. In verschiedenen Studien zur vergleichbaren Wirksamkeit des (S)-(+)-Enantiomers und des Racemats wurde eine gleichrangige bis potentere Analgesie durch Dexibuprofen beobachtet. Dies bietet eine Alternative der Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen mit gleichzeitig geringerer Belastung des Körpers durch Einnahme einer geringeren Dosis.“

### **Nebenwirkungen und Risiken**

Der Antragsteller geht von einem vergleichbaren Risikoprofil von Racemat und (S)-(+)-Enantiomer aus.

### Fachinformation

Die Gegenanzeigen für die Anwendung von Dexibuprofen entsprechen im Wesentlichen denen von Ibuprofen.

Die laut Fachinformation häufigsten (d. h. Häufigkeit „Häufig“ und „Sehr häufig“) Nebenwirkungen unter Dexibuprofen sind:

Somnolenz, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Dyspepsie, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention (Patienten mit Hypertonie oder Nierenfunktionsstörung scheinen prädisponiert zu sein).

Im Allgemeinen wird, insbesondere für ältere Patienten, ein erhöhtes Risiko für peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen postuliert.

Mit der Einnahme von Dexibuprofen assoziierte Lebererkrankungen (Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Gelbsucht) wurden selten, Nierenerkrankungen (interstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom oder Niereninsuffizienz) sehr selten berichtet.

Das in der Fachinformation von Dexibuprofen 200 mg/300 mg/400 mg geschilderte Nebenwirkungsprofil entspricht damit in etwa dem von Ibuprofen, wie in dem Mustertext für Ibuprofen-haltige Monopräparate für den OTC-Bereich beschrieben.

#### Recherche in EudraVigilance

In EudraVigilance befinden sich mit Stichtag 16. April 2021 insgesamt 46 Verdachtsfälle aus Deutschland zu Nebenwirkungen unter Dexibuprofen.

Auf Basis der beschriebenen Ereignisse (N = 104) lassen sich diese Fälle wie folgt auf die Organklassen (SOC) nach MedDRA verteilen:

SOC <sup>o</sup>	Anzahl zugeordnete Fälle/SOC*
Blood and lymphatic system disorders	2
Cardiac disorders	2
Ear and labyrinth disorders	4
Gastrointestinal disorders	23
General disorders and administration site conditions	6
Hepatobiliary disorders	1
Immune system disorders	4
Infections and infestations	2
Injury, poisoning and procedural complications	1
Investigations	4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1
Nervous system disorders	8
Psychiatric disorders	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6
Skin and subcutaneous tissue disorders	8
Vascular disorders	8

<sup>o</sup>“System Organ Class“ nach MedDRA

\*Da die Nebenwirkungen innerhalb eines Falles mehrere SOC-Zuordnungen beinhalten können, sind Mehrfachzählungen der je SOC assoziierten Fälle enthalten.

Die überwiegende Mehrheit (60,9 %) der Nebenwirkungsfälle beschreibt Erkrankungen des Magendarmtraktes. Ein Anteil von jeweils etwa 17,4 % der Nebenwirkungsfälle ist mit den Systemorganklassen „Vascular Disorders“, „Skin and subcutaneous tissue disorders“ und „Nervous system disorders“ assoziiert.

Die am häufigsten berichteten Reaktionen (pt-Level nach MedDRA) sind:

- Dyspnoe (n = 5; 4,8 %)
  - Vier Fälle davon in Zusammenhang mit den klassischen Symptomen einer allergischen Reaktion
- Gastrointestinale Blutungen (n = 5; 4,8 %)
- Nausea (n = 4; 3,85 %)

Auch beim Ibuprofen sind die meisten Nebenwirkungsfälle aus Deutschland (N=5.904) mit Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (33,5 %) assoziiert, gefolgt von Erkrankungen aus den SOC „General disorders and administration site conditions“ (26,2 %), „Nervous system disorders“ (23,7 %) sowie „Injury, poisoning and procedural complications“ (21,7 %).

Die am häufigsten berichteten Reaktionen (pt-Level nach MedDRA; n = 18746) sind „Suizidversuch“ (4,2 %) und „absichtliche Überdosierung“ (2,8 %). Des Weiteren:

- Nausea (2,4 %)
- Vomitus (2,1 %)
- Schwindelgefühl (1,65 %)

Der Anteil der berichteten Reaktionen von „gastrointestinalen Blutungen“ liegt bei 0,7 %.

### Wissenschaftliche Literatur

Verschiedene Publikationen postulieren mindestens eine Vergleichbarkeit der Sicherheit von Dexibuprofen und racemischem Ibuprofen<sup>2,7,8</sup>.

Die Beers-Liste<sup>9</sup> rät von der langfristigen Anwendung nicht-selektiver oraler nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) einschl. Ibuprofen zur Behandlung von Schmerzen bei älteren Patienten ab, Dexibuprofen wird nicht explizit genannt:

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Pain medications Meperidine	Oral analgesic not effective in dosages commonly used; may have higher risk of neurotoxicity, including delirium, than other opioids; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/day Diclofenac Diflunisal Etozolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclufenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozol Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those >75 years or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in ~1% of patients treated for 3-6 months and in ~2%-4% of patients treated for 1 year; these trends continue with longer duration of use. Also can increase blood pressure and induce kidney injury. Risks are dose related.	Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong

Gleiches gilt für die deutsche FORTA („Fit-for-the-aged“)-Liste: Die Risikoeinordnung einer langfristigen Anwendung von NSAID (eine Differenzierung nach Wirkstoff erfolgt nicht) bei älteren Patienten fällt unter die Kategorie „D“, ist also grundsätzlich zu vermeiden.<sup>10</sup>

## Diskussion

Der Antragsteller beantragt die Freistellung von der Verschreibungspflicht für Dexibuprofen in oralen Darreichungsformen in Einzeldosen bis 200 mg und einer maximalen Tagesdosis bis 600 mg zur „kurzzeitige symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen und Fieber“.

Die Anwendungserfahrungen sind – entsprechend der Angaben des Antragstellers zu den Abgabezahlen – für Dexibuprofen 200 mg in Deutschland ausgesprochen gering. Dies gilt auch für die fünf europäischen Länder, in denen Dexibuprofen 200 mg ohne Verschreibungspflicht erhältlich ist [REDACTED].

Ob und welche Beschränkungen für die OTC-Abgabe in diesen Ländern bestehen, wird seitens des Antragstellers nicht ausgeführt.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Sicherheit von Dexibuprofen, dem klinisch aktiven (S)-(+)-Enantiomer von Ibuprofen, mit dem bereits seit vielen Jahrzehnten als OTC-Produkt erhältlichem Racemat aufgrund der identischen Wirkkomponente grundsätzlich vergleichbar ist. Diese Schlussfolgerung erlauben die vorliegenden Ergebnisse aus der Literatur wie auch der Analyse der Daten in der EudraVigilance-Datenbank unter Berücksichtigung der vorliegenden Verkaufszahlen. Die Indikation „leichte bis mäßig starke Schmerzen“ ist zudem zur Selbstmedikation geeignet und eine Vielzahl von verschreibungsfrei erhältlichen Arzneimitteln für diesen Indikationsbereich ist bereits verfügbar.

Hinsichtlich den Bedingungen einer potentiellen Freistellung von der Verschreibungspflicht für Dexibuprofen sind jedoch noch weitere Aspekte zu berücksichtigen:

In Deutschland gibt es nur ein zugelassenes Arzneimittel mit Dexibuprofen 200 mg (Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg Filmtabletten). Die Bedingungen einer potentiellen Freistellung von Dexibuprofen müssen sich demnach an den Zulassungsbedingungen dieses Arzneimittels als Mindestkriterien hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit orientieren.

Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg Filmtabletten sind nicht für die Behandlung von Fieber indiziert, eine entsprechende Freistellung von der Verschreibungspflicht kann somit für die Indikation nicht erfolgen.

Des Weiteren liegt der nach Fachinformation zur Behandlung von Dysmenorrhoe empfohlene Dosisbereich zwischen 600 und 900 mg Dexibuprofen. Somit wäre die im Antrag vorgeschlagene maximale Tagesdosis von 600 mg lediglich die untere Grenze der empfohlenen Dosierung entsprechend Zulassung. Eine explizite Nennung der Dysmenorrhoe bzw. von Regelschmerzen sollte somit ebenfalls nicht in eine potentielle Positionsformulierung zur Freistellung von Dexibuprofen übernommen werden, da die Wirksamkeit in der vorgeschlagenen Formulierung nicht sichergestellt ist. Die Anwendung bei Schmerzen des Bewegungsapparates ist in Anbetracht der Reduzierung der maximal möglichen Tagesdosis von 1200 mg auf 600 mg hinsichtlich der Wirksamkeit als fraglich anzusehen. Dies auch vor dem Hintergrund, dass zur Behandlung von Schmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen der empfohlene Dosisbereich bei 600 – 900 mg pro Tag liegt. [REDACTED]

Sowohl die Literatur als auch die einschlägigen PIM („potentiell inadäquate Medikation“)-Listen (Beers und FORTA) belegen ein erhöhtes Risiko, insbesondere für ältere Patienten, bei langfristigem Gebrauch von Ibuprofen an Nebenwirkungen zu erkranken.

Im Gegensatz zum Mustertext für die Fachinformation von Ibuprofen-haltigen Monopräparaten für den OTC-Bereich sind weder in der Fach- noch in der Gebrauchsinformation von Dexibuprofen Fairmed Healthcare 200 mg Filmtabletten Angaben zur Anwendungsdauer vorhanden. Die Anwendungsdauer soll vielmehr durch den behandelnden Arzt in Abhängigkeit von den Beschwerden des Patienten festgelegt werden. Für Ibuprofen ist dagegen im OTC-

Bereich eine Anwendung von maximal 4 Tagen bei Schmerzen vorgesehen, danach ist bei weiterhin vorhandenen Beschwerden und ggf. weiterhin notwendiger Medikation ein Arzt aufzusuchen. Ohne eine entsprechende Festlegung zur Anwendungsdauer in der AMVV kann aus Sicht des BfArM einer Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Dexibuprofen nicht zugestimmt werden. Die Anwendungsdauer sollte entsprechend der von nicht verschreibungspflichtigen Ibuprofenmonopräparaten formuliert werden (4 Tage bei Schmerzen).

## Zusammenfassung

Der Freigabe von Dexibuprofen für den OTC-Bereich kann aus Sicht des BfArM grundsätzlich zugestimmt werden: Dexibuprofen ist das klinisch aktive (S)-(+)-Enantiomer von Ibuprofen. Die in Deutschland erhältlichen Ibuprofen-haltigen Arzneimitteln beinhalten das Racemat beider Enantiomere im Verhältnis 1:1. Das Sicherheitsprofil, einschl. Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen, von Dexibuprofen und dem verschreibungsfrei erhältlichen Ibuprofen sind vergleichbar.

Der Antragsteller hat keine konkrete Positionsformulierung, sondern Eckpunkte für eine solche vorgeschlagen, denen seitens des BfArM nicht vollumfänglich zugestimmt werden kann. So ist Dexibuprofen nicht für die Indikation Fieber zugelassen und die Anwendungsdauer sollte, da in der Produktinformation nicht spezifiziert, über die AMVV-Position festgelegt werden. Zudem sollte sich der Wortlaut der Position an dem für Ibuprofen orientieren.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte schlägt das BfArM die folgende Erweiterung der Positionsformulierung für Dexibuprofen zur Aufnahme in Anlage 1 der AMVV vor:

### Dexibuprofen

- ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in maximaler Einzeldosis von 200 mg und einer maximalen Tagesdosis von 600 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und einer Anwendungsdauer bis zu 4 Tagen

## Literatur

- 1 Aktories K, Förstermann U, Hofmann F und Starke, K (Hsg.), 2009: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage, Urban & Fischer, München
- 2 Gliszczynska A and Sanchez-Lopez, 2021: Dexibuprofen Therapeutic Advances: Prodrugs and Nanotechnological Formulations. *Pharmaceutics* 2021, 13, 414.
- 3 Kaehler ST, Phleps W, and Hesse E, 2003: Dexibuprofen: pharmacology, therapeutic uses and safety. *Inflammopharmacology*, Vol. 11, No. 4–6, pp. 371–383 (2003)
- 4 Derry S, Best J, Moore RA, 2019: Single dose oral dexibuprofen [S(+)-ibuprofen] for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD007550
- 5 Phleps W, 2001: Overview on clinical data of dexibuprofen. *Clin Rheumatol* (2001) (Suppl1):15-21
- 6 Moore RA, Derry S, and McQuay HJ, 2014: Single dose oral dexibuprofen [S(+)-ibuprofen] for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* ; (3): CD007550. doi:10.1002/14651858.CD007550.pub2.
- 7 Yoon JS, Jeong D-C, Oh J-W, Lee KY, Lee HS, Koh YY, Kim JT, Kang JH und Lee JS, 2008: The effects and safety of dexibuprofen compared with ibuprofen in febrile children caused by upper respiratory tract infection. *Br J Clin Pharmacol* / 66:6 / 854–860

- 8 Zamani O, Böttcher E, Rieger JD, Mitterhuber J, Hawel R, Stallinger S, and Eller N, 2014: Comparison of safety, efficacy and tolerability of Dexibuprofen and Ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. Wien Klin Wochenschr (2014) 126:368–375
- 9 American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. 2019. J Am Geriatr Soc 67:674-694
- 10 <https://forta.umm.uni-heidelberg.de>  
Recherche am 29.04.2021



**Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht  
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

**Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung  
(AMVV)**

**84. Sitzung**

13. Juli 2021

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

---

**7. Schilddrüsenwirkstoffe**

Auflösung der Sammelposition

---

**Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses**

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, die Sammelposition „Schilddrüsenwirkstoffe“ in Anlage 1 der AMVV aufzulösen und die Wirkstoffe Levothyroxin, Liothyronin, Tiratricol, Kaliumperchlorat, Natriumperchlorat, Diiodtyrosin und Dibromtyrosin als Einzelpositionen aufzunehmen.

**Begründung**

**Hintergrund**

An das BfArM wurde die Frage herangetragen, ob mit der Position „Schilddrüsenwirkstoffe“ in Anlage 1 der AMVV Wirkstoffe aus der Schilddrüse bzw. Schilddrüsenhormone oder allgemein Wirkstoffe zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen gemeint seien. Das BfArM hat daraufhin eine Prüfung dieser Sammelposition vorgenommen.

**Historie**

Die Sammelposition zu den Schilddrüsenwirkstoffen war bereits in der Anlage „Verschreibungspflichtige Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen“ der „Verordnung nach § 35 des Arzneimittelgesetzes über verschreibungspflichtige Arzneimittel“ vom 7. August 1968 aufgeführt. Die damalige Formulierung lautete:

„Schilddrüsen-Wirkstoffe (z.B. Dijodtyrosin, Thyroxin, Trijodthyronin) und ihre Salze“.

Der Eintrag umfasste somit sowohl Schilddrüsenhormone (z. B. Thyroxin), als auch Thyreostatika (z. B. Dijodtyrosin) und damit verschiedene Wirkstoffe zur Behandlung unterschiedlicher Schilddrüsenerkrankungen.

Wann und vor welchem Hintergrund der Eintrag in die jetzige Positionsformulierung „Schilddrüsenwirkstoffe“ überführt wurde, konnte im Rahmen der zur Verfügung stehenden Recherchemöglichkeiten nicht geklärt werden.

In der Verordnung aus dem Jahr 1968 finden sich neben der genannten Sammelposition zu den Schilddrüsenwirkstoffen auch Einzelpositionen zu den Thyreostatika Carbimazol, Thiamazol und Thiourcil („Thiouracil und seine Derivate“), die auch derzeit (unverändert) in Anlage 1 der AMVV aufgeführt sind.

### **Wirkstoffe, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung**

Zur Prüfung, welche Substanzen unter den Begriff „Schilddrüsenwirkstoffe“ fallen, wurde der ATC-Code H03 „Schilddrüsen therapie“ (siehe Anhang 1) herangezogen und die dort aufgeführten Wirkstoffe hinsichtlich Zulassungsstatus und gegenwärtiger Abbildung in der AMVV geprüft (tabellarische Ergebnisdarstellung siehe Anhang 2).

Die zum ATC-Code H03 „Schilddrüsen therapie“ gehörenden Wirkstoffe sind in drei Unterkategorien untergliedert, auf die nachfolgend detaillierter eingegangen wird:

- H03A Schilddrüsenpräparate
- H03B Thyreostatika
- H03C Iodtherapie

#### H03A Schilddrüsenpräparate

Hierzu gehören ausschließlich Wirkstoffe der Gruppe H03AA „Schilddrüsenhormone“. Für die AMVV sind die Wirkstoffe Levothyroxin-Natrium, Liothyronin-Natrium, Tiratricol und „Zubereitungen aus Schilddrüsen gewebe“ relevant, bei den übrigen Nennungen mit ATC-Klassifikation handelt es sich um Kombinationen der vorgenannten Wirkstoffe.

Für Levothyroxin-Natrium gibt es in Deutschland viele (n = 226) zugelassene Arzneimittel und für Liothyronin-Natrium einige wenige (n = 3). Tiratricol ist in Deutschland nicht zugelassen. Laut der Artikel-57-Datenbank<sup>1</sup> zu den in der EU zugelassenen Arzneimitteln ist ein entsprechendes Arzneimittel in Frankreich verfügbar. Für die drei genannten Wirkstoffe gibt es derzeit keine Einzelpositionen in Anlage 1 der AMVV, die zugelassenen Arzneimittel sind aber entsprechend der Produktinformationen verschreibungspflichtig.

Für „Zubereitungen aus Schilddrüsen gewebe“ gibt es weder in der Zuständigkeit des BfArM noch des PEI zugelassene Arzneimittel in Deutschland. Allerdings wären nach Ansicht des BfArM und des PEI entsprechende Zubereitungen über die folgenden derzeitigen Positionen in Anlage 1 der AMVV bereits verschreibungspflichtig:

„Gewebe transplantate, humane allogene und Produkte aus Gewebezüchtungen“

und/oder

„Zellen menschlicher oder tierischer Herkunft in frischem, gefrorenem oder getrocknetem Zustand, soweit sie zur Injektion oder Infusion bei Menschen bestimmt sind“.

Bei tierischen Geweben dürfte zusätzlich die „Verordnung über das Verbot der Verwendung von Frischzellen tierischen Ursprungs bei der Herstellung von Arzneimitteln (Frischzellenverordnung – FrizV)“ greifen.

---

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database>



## H03B Thyreostatika

Die Gruppe der Thyreostatika (H03B) umfasst die folgenden Unterkategorien:

- H03BA Thiouracile
- H03BB Schwefel-haltige Imidazol-Derivate
- H03BC Perchlorate
- H03BH Homöopathische und anthroposophische Thyreostatika
- H03BP Pflanzliche Thyreostatika
- H03BX Andere Thyreostatika

Aus den **Gruppen der Thiouracile (H03BA)** und der **Schwefel-haltigen Imidazol-Derivate (H03BB – Carbimazol, Thiamazol)** gibt es in Deutschland zugelassene Arzneimittel. Die Wirkstoffe der beiden Gruppen sind vollumfänglich über die AMVV-Positionen „Thiouracil und seine Derivate“ sowie „Carbimazol“ und „Thiamazol“ der Verschreibungspflicht unterstellt.

Aus der **Gruppe der Perchlorate (Kaliumperchlorat, Natriumperchlorat)** gibt es derzeit in Deutschland ein zugelassenes Arzneimittel mit dem Wirkstoff Natriumperchlorat zur Therapie der Schilddrüsenüberfunktion. Das Arzneimittel ist entsprechend der Produktinformation verschreibungspflichtig. Für Natriumperchlorat gab es zudem in der Vergangenheit in Deutschland eine Zulassung als Therapeutikum bei Metallvergiftungen.

Für Kaliumperchlorat gab es in Deutschland in der Vergangenheit entsprechende Zulassungen als Thyreostatikum, die inzwischen erloschen sind. In der Slowakei gibt es für den Wirkstoff ein zugelassenes Arzneimittel, für das in der Artikel-57-Datenbank die Indikation „Drug toxicity prophylaxis“ hinterlegt ist.

Kaliumperchlorat und Natriumperchlorat sind derzeit nicht als Einzelpositionen in Anlage 1 der AMVV aufgeführt.

Es wurden 23 **homöopathische und anthroposophische Arzneimittel**, die (auch) im Rahmen von Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden, identifiziert. Für diese ist allerdings nur bei einem der Arzneimittel (THYREO Injektipas®) der ATC-Code H03BH20 hinterlegt. 22 dieser Arzneimittel sind nicht verschreibungspflichtig, ein Arzneimittel (Thyreodoron® Salbe) ist verschreibungspflichtig. Die Arzneimittel enthalten Kombinationen aus verschiedenen Wirkstoffen (z. B. jodhaltiger Meerschwamm, Wolfsfuß, Blasentang) in unterschiedlicher Potenzierung.

Bezüglich der **pflanzlichen Thyreostatika (H03BP)** sind in Deutschland drei Arzneimittel mit dem Wirkstoff Wolfstrappkraut zugelassen. Die Indikation dieser Arzneimittel lautet „Vegetativ-nervöse Störungen bei leichter Schilddrüsenüberfunktion.“. Die Arzneimittel sind apothekenpflichtig.

Von den zum ATC-Code **H03BX, andere Thyreostatika**, gehörenden Substanzen Diiodtyrosin und Dibromtyrosin gibt es in Deutschland nur für Diiodtyrosin zugelassene Arzneimittel (n = 2), die entsprechend der Produktinformation verschreibungspflichtig sind. Für Dibromtyrosin gab es auch in der Vergangenheit keine zugelassenen Arzneimittel in Deutschland. Entsprechend der Angaben der Artikel-57-Datenbank gibt es für den Wirkstoff auch in anderen Ländern der EU aktuell keine Zulassungen.

Diiodtyrosin und Dibromtyrosin sind nicht in Anlage 1 der AMVV als Einzelpositionen aufgeführt.

## H03C Iodtherapie

Die ATC-Gruppe **H03C Iodtherapie** umfasst (nur) die Iodide (H03CA01) und die Iodid-Kombinationen (H03CA51). Es gibt in Deutschland 17 zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Iodid, die alle apothekenpflichtig sind.

## **Diskussion**

Die Sammelposition „Schilddrüsenwirkstoffe“ in Anlage 1 der AMVV ist aus BfArM-Sicht unter verschiedenen Aspekten problematisch:

- Es besteht ein Interpretationsspielraum, ob (nur) Schilddrüsenhormone oder insgesamt Wirkstoffe, die bei Schilddrüsenerkrankungen angewendet werden, gemeint sind.
- Einige Wirkstoffe/Arzneimittel, die entsprechend ATC-Code H03 „Schilddrüsentherapie“ zu den „Schilddrüsenwirkstoffen“ gezählt werden können, sind apothekenpflichtig (Iodide, Wolfstrappkraut).
- Zu einigen Wirkstoffen zur Schilddrüsentherapie (z.B. Carbimazol) sind (zusätzlich zur Sammelposition) Einzelpositionen in der AMVV vorhanden.

Die Sammelposition „Schilddrüsenwirkstoffe“ sollte daher aufgelöst und die nachfolgend benannten Wirkstoffe, für die es bisher keine separate Positionsformulierung gibt, in Anlage 1 der AMVV verankert werden (Reihung nach ATC-Code):

### Levothyroxin

- Anmerkung: Zugelassene Arzneimittel in Deutschland, die laut Produktinformation verschreibungspflichtig sind.

### Liothyronin

- Anmerkung: Zugelassene Arzneimittel in Deutschland, die laut Produktinformation verschreibungspflichtig sind.

### Tiratricol

- Anmerkung: Keine zugelassenen Arzneimittel in Deutschland, aber in Frankreich.

### Kaliumperchlorat

- Anmerkung: Aktuell keine zugelassenen Arzneimittel in Deutschland, aber in der Vergangenheit entsprechende Zulassungen als Thyreostatikum. In der Slowakei ein zugelassenes Arzneimittel.

### Natriumperchlorat

- Anmerkung: Ein zugelassenes Arzneimittel in Deutschland als Thyreostatikum, das laut Produktinformation verschreibungspflichtig ist. In der Vergangenheit war auch ein Arzneimittel in der Indikation Metallvergiftung zugelassen.

### Diiodtyrosin

- Anmerkung: Zugelassene Arzneimittel in Deutschland, die laut Produktinformation verschreibungspflichtig sind

### Dibromtyrosin

- Anmerkung: Keine zugelassenen Arzneimittel in Deutschland, auch nicht in anderen Ländern der EU.

Basierend auf der Annahme, dass die Sammelposition „Schilddrüsenwirkstoffe“ in Anlage 1 der AMVV insgesamt Wirkstoffe, die bei Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden (und nicht nur Schilddrüsenhormone), umfasst, ist die Verschreibungspflicht auch der Wirkstoffe, für die es lediglich früher Zulassungen in Deutschland (Kaliumperchlorat) gab, die lediglich in anderen EU-

Ländern zugelassen sind (Tiratricol) und die, für die es aktuell in ganz Europa keine Zulassung (Dibromtyrosin) gibt, über die bisherige Formulierung der Sammelposition abgedeckt. Eine Neuformulierung sollte diesen Umstand berücksichtigen und die Wirkstoffe sollten in der AMVV entsprechend verbleiben. Für Tiratricol und Kaliumperchlorat erscheint dies insbesondere vor dem Hintergrund von entsprechenden Zulassungen für die Wirkstoffe in anderen EU-Ländern und für Kaliumperchlorat zusätzlich aufgrund von Zulassungen in der Vergangenheit in Deutschland sinnvoll.

Bei Auflösung der Sammelposition und Verankerung der Einzelpositionen dürften nach unseren Recherchen und unserer Kenntnis keine Probleme für Tierarzneimittel und/oder Medizinprodukte (z. B. nicht angestrebte Unterstellung unter die Verschreibungspflicht in anderen Anwendungsbereichen) auftreten. Ebenso wären keine homöopathischen und anthroposophischen Arzneimittel, die im Rahmen von Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden, von einer entsprechenden Änderung der AMVV betroffen.

Bezüglich der Thyreostatika (H03B) gibt es für die Thiouracile (H03BA) und die Schwefel-haltigen Imidazol-Derivate (H03BB – Carbimazol, Thiamazol) bereits AMVV-Positionen („Thiouracil und seine Derivate“, „Carbimazol“, „Thiamazol“), wodurch Arzneimittel mit diesen Substanzen ohne Ausnahme der Verschreibungspflicht unterstellt sind. Hier besteht somit kein weiterer Handlungsbedarf.

„Zubereitungen aus Schilddrüsengewebe“ wären über andere, bereits in Anlage 1 der AMVV verankerte Positionen und – bei tierischem Gewebe – zusätzlich über die Frischzellenverordnung verschreibungspflichtig. Derzeit gibt es in Deutschland allerdings keine entsprechenden, zugelassenen Arzneimittel. Auch hier besteht somit kein weiterer Handlungsbedarf.

Die pflanzlichen Thyreostatika (H03BP) mit dem Wirkstoff Wolfstrappkraut und die in der Schilddrüsenthherapie eingesetzten Iodide (H03CA01) sind in Deutschland seit langem (z. T. bereits seit Jahrzehnten) apothekenpflichtig. Aus Sicht des BfArM liegen derzeit keine neuen Daten vor, die eine Änderung der bestehenden Verkaufsabgrenzung begründen könnten.

## **Zusammenfassung**

Aus Sicht des BfArM sollte die Sammelposition „Schilddrüsenwirkstoffe“ zwecks Klarstellung und Vermeidung von Irritationen aufgelöst und die nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe, für die derzeit keine Einzelpositionen verankert sind, in Anlage 1 der AMVV aufgenommen werden:

Levothyroxin

Liothyronin

Tiratricol

Kaliumperchlorat

Natriumperchlorat

Diiodtyrosin

Dibromtyrosin