

Ergebnisprotokoll

der 60. Sitzung des gemäß § 48 und 53 AMG zu hörenden Sachverständigen-
Ausschusses für Verschreibungspflicht

am 15. Januar 2008

Tagungsort:

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
D-53175 Bonn, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

Tagungszeit:

15.01.2008: 10.00 - 13.45 Uhr

Anwesende:

Der Vorsitzende

Dr. Hagemann,
Leiter der Abteilung Pharmakovigilanz
im Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte (BfArM)
im Auftrag des Leiters des BfArM

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht

Frau PD Dr. Balogh
Herr Prof. Dr. Beck
Herr Prof. Dr. Dr. Brune
Herr Dr. Eberwein
Herr Prof. Dr. Faust
Herr Dr. Geldmacher
Herr Dr. Kircheis
Herr Krüger
Herr Dr. Lässig
Herr Prof. Dr. Dr. Lemmer
Herr Liebau
Frau Prof. Dr. Nieber
Herr Schmidt
Herr Dr. Schneichel
Frau Prof. Dr. Sickmüller
Frau Dr. Sigge
Herr Dr. Thom
Herr Prof. Dr. Trampisch

Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

Herr Dr. Maric
Herr Sommer

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV)

Frau Dr. Kluge

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Frau Preuß

Paul-Ehrlich-Institut

Frau Dr. Weber

BfArM

Frau Dr. Brixius
Frau Dr. Blumberg
Herr Dr. Cremer-Schaeffer
Herr PD Dr. Knöß
Herr Rotthauwe

Tagesordnung

1. Eröffnung der Sitzung
2. Annahme der Tagesordnung
3. **Lokalanästhetika**
- injizierbare Lokalanästhetika für Hebammen und Entbindungspfleger -
Antrag des BMG auf Freistellung von der Verschreibungspflicht
4. **Lokalanästhetika**
- zur äußerlichen Anwendung an Haut und Schleimhaut –
Antrag des BMG auf Klärung der Positionen
5. **Butylscopolamin**
- zur parenteralen Anwendung –
Antrag des BMG auf Klärung der Position
6. **Paracetamol**
Antrag des BMG auf Klärung der Frage einer Unterstellung unter die
Verschreibungspflicht von Packungsgrößen mit mehr als 20 Tabletten

- 7. Paracetamol**
- zur parenteralen Anwendung -
Antrag des BfArM auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht
- 8. Acetylcholin**
Antrag des BMG auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht
- 9. Johanniskraut-haltige Arzneimittel**
- zur Behandlung mittelschwerer Depressionen -
Antrag des BMG auf Klärung der Frage einer Unterstellung unter die Verschreibungspflicht
- 10. 3,4-Diaminopyridin**
- zur Behandlung des Lambert-Eaton Syndrom -
Antrag der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht
- 11. Pyriproxifen**
Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf Freistellung von der Verschreibungspflicht
- 12. Quellfähige Stoffe in Form von Stiften, Sonden, Meißeln oder dergleichen**
Antrag des BMG auf Streichung der Position aus der AMVV
- 13. Therapieallergene**
Antrag des BMG auf Aufnahme in die AMVV-Anlage 1
- 14. Verschiedenes**

TOP 1 Eröffnung der Sitzung

Eröffnung der konstituierenden Sitzung der neuen Berufenungsperiode und Begrüßung der Anwesenden durch den Vorsitzenden. Vorstellung der neuen und Verabschiedung der ausgeschiedenen Mitglieder durch das BMG. Das BfArM wird in Kürze alle Sachverständigen u.a. um eine schriftliche Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten bitten.

TOP 2 Annahme der Tagesordnung

Die Tagesordnungspunkte 8 und 9 werden auf Antrag vorgezogen.

Die Tagesordnung wird angenommen.

TOP 3 Injizierbare Lokalanästhetika für Hebammen und Entbindungspfleger

Antrag des BMG auf Freistellung von der Verschreibungspflicht

Das BfArM führt in das Thema ein (Anlage). Auf Nachfrage eines Verbandsvertreters wird geklärt, dass diese beantragte und vorgeschlagene Ausnahme von der Verschreibungspflicht nicht zu Änderungen der Texte von Produktinformationen oder Verpackungen führt. Die künftige Ausnahme von der Verschreibungspflicht wird, wie bei bereits bestehenden Ausnahmeregelungen für Arzneimittel zur Anwendung durch diesen Berufsstand, nur bei der Abgabe entsprechender Präparate durch den Apotheker wirksam.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Freistellung von der Verschreibungspflicht für injizierbare Lokalanästhetika zur Anwendung durch Hebammen und Entbindungspfleger wird einstimmig angenommen.

TOP 4 Lokalanästhetika - zur äußerlichen Anwendung an Haut und Schleimhaut -

Antrag des BMG auf Klärung der Position

Das BfArM führt in das Thema ein. Ausgehend von der Feststellung, dass die Verkaufsabgrenzung der Lokalanästhetika Benzocain und Prilocain in der Verordnung noch zu regeln ist, werden Vorschläge für eine künftige Vereinfachung der gesamten, aktuell komplexen Position diskutiert. Konsens besteht darüber, dass die bereits früher erfolgte Festlegung auf eine Unterstellung von Lidocain zur Anwendung am äußeren Gehörgang nicht auf andere Lokalanästhetika ausgedehnt wird. Dabei ist auch die Empfehlung des Ausschusses weiterhin zu berücksichtigen, dass Procain zur Anwendung am äußeren Gehörgang nicht der Verschreibungspflicht unerstellt wird. Außerdem besteht Konsens, dass folgende speziellen Anwendungen in der Formulierung der Position präzise genannt werden sollten: die Anwendung am Auge, die rektale Anwendung sowie eine Anwendung in der Mundhöhle, letztere gelten als innere Anwendung.

Der Ausschuss beschließt die Vertagung der Beschlussfassung auf die 61. Sitzung. Die Verbände und das BVL werden gebeten, die jetzigen Angaben zur Verkaufsabgrenzung für Arzneimittel mit Lokalanästhetika zur äußerlichen Anwendung aus ihrem jeweiligen Zuständigkeitsbereich (Humanarzneimittel, Tierarzneimittel) zur prüfen und mit den Positionen in der AMVV abzugleichen. Die Mitglieder des Sachverständigen-Ausschusses werden um Formulierungsvorschläge für eine Vereinfachung der aktuellen Position gebeten, die auch die oben genannten Punkte berücksichtigt.

TOP 5 Butylscopolamin - zur parenteralen Anwendung -

Antrag des BMG auf Klärung der Position

Das BfArM führt in das Thema ein (Anlage). Nach kurzer Diskussion erfolgt die Abstimmung.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Unterstellung von Butylscopolamin zur parenteralen Anwendung unter die Verschreibungspflicht wird mehrheitlich, bei einer Enthaltung, angenommen.

TOP 6 Paracetamol

Antrag des BMG auf Klärung der Frage einer Unterstellung unter die Verschreibungspflicht von Packungsgrößen mit mehr als 20 Tabletten

Das BfArM führt in das Thema ein (Anlage). Die anschließende Diskussion fokussiert zunächst auf die Aussagefähigkeit unterschiedlicher Daten zur Häufigkeit unbeabsichtigter Vergiftungen bzw. von Suizidversuchen unter Beteiligung von Paracetamol in Deutschland. Verlässliche Quellen sind hier insbesondere die Angaben der Giftinformationszentralen. Unterschiedliche Meinungen werden dazu geäußert, ob Patienten mit unterschiedlichen Packungsgrößen Paracetamol-haltiger Arzneimittel auch eine unterschiedliche Gefährlichkeit von Paracetamol verbinden (große Packungen signalisieren Ungefährlichkeit, kleine hingegen Gefährlichkeit). In diesem Zusammenhang weisen einige Sachverständige auf die Diskrepanz hin, dass Paracetamol das am häufigsten gekaufte und angewendete Schmerzmittel ist, obwohl seine analgetische Wirksamkeit tatsächlich deutlich geringer ist als therapeutische Alternativen. Aus Sicht des sachverständigen Vertreters des BAH sollte eine Verschreibungspflicht für große Packungen unterbleiben, weil durch diesen Schritt und nachfolgende Publikationen darauf aufmerksam gemacht werde, dass Paracetamol-haltige Präparate für einen Suizid geeignet sind.

In Deutschland wird Paracetamol am häufigsten in Packungen mit 15 g (entsprechend 30 Tabletten) abgegeben. Diese Menge liegt geringfügig unter der in Großbritannien ohne Verordnung erhältlichen maximalen Menge von 16 g.

Andererseits wird vorgetragen, dass eine regelmäßige Anwendung von Paracetamol zu chronischen Leberschäden führen kann und dass bereits unter der empfohlenen Tageshöchstdosis von 3 – 4 g bei ca. 10 % der Probanden deutliche Erhöhungen der Leberenzymwerte auftreten.

Aufgrund der vorgelegten Zahlen sind nach den Ausführungen des BMG die Voraussetzungen des AMG für eine Unterstellung von Paracetamol unter die Verschreibungspflicht gegeben (§ 48 Abs. 2 Nr. 2 AMG: häufiger, nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch in erheblichem Umfang).

Es wird darum gebeten, eine vergleichende Risikobewertung aller rezeptfreien Analgetika und ihrer Dosierung vorzunehmen.

Unter Bezug auf die empfohlene Tageshöchstdosis von 4 g, dem Bedarf zur Behandlung einer akuten Schmerzphase und in Kenntnis, dass eine Dosis von 10 g letal sein kann, bringt ein Sachverständiger den folgenden weitergehenden Antrag ein:

Unterstellung von Paracetamol unter die Verschreibungspflicht, ausgenommen bis zu einer Gesamtmenge von 5 g je Packung.

Dieser Antrag wird mehrheitlich abgelehnt.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Unterstellung von Paracetamol

- **ausgenommen zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder von Fieber in einer Gesamtmenge von bis zu 10 g je Packung –**
unter die Verschreibungspflicht wird mehrheitlich angenommen.

Daraufhin kommt der Antrag des sachverständigen Vertreters des BAH auf Freistellung von bis zu 15 g je Packung nicht mehr zur Abstimmung.

Die Anwesenden stimmen darin überein, dass die abgegebene Empfehlung entsprechend auch für Arzneimittel gilt, die Paracetamol in Kombination mit anderen Wirkstoffen enthalten.

TOP 7 Paracetamol - zur parenteralen Anwendung -

Antrag des BfArM auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Das BfArM führt in das Thema ein (Anlage). Es gibt zu diesem Punkt keine Wortmeldungen.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht von Paracetamol zur parenteralen Anwendung wird einstimmig angenommen.

TOP 8 Acetylcholin

Antrag des BMG auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Das BfArM führt in das Thema ein (Anlage). Auf Nachfrage wird festgestellt, dass keine zugelassenen oder registrierten homöopathischen Arzneimittel von einer Aufnahme dieser Position in die AMVV betroffen sind.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Unterstellung von Acetylcholin unter die Verschreibungspflicht wird einstimmig angenommen.

Top 9 Johanniskraut zur Behandlung mittelschwerer Depressionen

Antrag des BMG auf Klärung der Frage einer Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Das BMG schildert die Vorgeschichte des Antrags auf Befassung des Sachverständigen-Ausschusses. Die aktuelle Diskussion begann im Rahmen der Zulassungsverfahren für Johanniskraut-haltige Zubereitungen zur Behandlung mittelschwerer Depressionen. Nach § 48 (2), 2 AMG können sowohl unmittelbare als auch mittelbare Gefahren die Verschreibungspflichtigkeit eines Stoffs begründen. In von der AkdÄ publizierten Therapieempfehlungen wird konstatiert, dass die Behandlung einer Depression aufgrund der erkrankungsbedingten Suizidalität durch einen Arzt erfolgen sollte. In Deutschland sind keine Arzneimittel in der Selbstmedikation verfügbar, die chemisch-synthetische Antidepressiva enthalten. Daraus ergibt sich die Frage, ob für phytotherapeutische Arzneimittel zur Behandlung des gleichen Krankheitsbildes ein unterschiedlicher Abgabestatus sachgerecht ist.

So unterstehen in Österreich z. B. Johanniskraut-haltige Arzneimittel zur Behandlung mittelschwerer Depressionen der Verschreibungspflicht.

Aus Sicht der Fachabteilung „Besondere Therapierichtungen“ im BfArM, zuständig für die Zulassung der betreffenden Präparate, ist die in der Diskussion mit anderen europäischen Behörden erwachsene Frage entscheidend, ob ein indikationsgerechter Einsatz von Johanniskrautzubereitungen durch eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht gesichert werden kann. Von Bedeutung ist, dass Suizidgedanken zur Grunderkrankung gehören und zur Einstufung der Schweregrade depressiver Erkrankungen herangezogen werden.

Da üblicherweise nicht die in der zu behandelnden Erkrankung liegenden, sondern substanzbedingte Risiken ein Kriterium für die Verschreibungspflichtigkeit sind, wurden dem Sachverständigen-Ausschuss auch die dem BfArM gemeldeten Berichte über Suizidversuche bzw. Suizidgedanken in *zeitlichem* Zusammenhang mit der Anwendung von Johanniskraut vorgelegt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Johanniskraut selbst die Suizidalität fördert. Das BfArM vertritt die Ansicht, dass die Behandlung einer mittelschweren Depression nicht in Selbstmedikation erfolgen sollte. Es sei belegbar, dass die medizinisch sachgerechte Therapie von Depressionen mit Arzneimitteln dazu beiträgt, Suizide zu verhindern.

Ein sachverständiger Vertreter des BAH stellt die Umsatzzahlen und Marktanteile von Johanniskraut-haltigen und chemisch-synthetischen Arzneimitteln im Segment „Antidepressiva“ sowie Informationen über die Anwendungssicherheit von Johanniskraut vor. Danach spielen Johanniskraut-haltige Präparate zur Behandlung mittelschwerer Depression nur eine untergeordnete Rolle. Sie werden je etwa zur Hälfte nach Verordnung bzw. in der Selbstmedikation abgegeben. Aus seiner Sicht wurden keine Belege für Risiken vorgelegt, die eine Verschreibungspflicht rechtfertigen – etwa Fallberichte zu Suiziden, die explizit auf mangelnde Wirksamkeit zurückzuführen sind.

Der Vorsitzende erläutert, dass eine Aussage zur Größe des Suizidrisikos unter chemisch-synthetischen Antidepressiva oder Johanniskraut grundsätzlich nicht anhand der Anzahl von Einzelfallberichten möglich ist. Die aktuellen Erkenntnisse zum Suizidrisiko der SSRI und SNRI beruhen ausschließlich auf Daten aus größeren epidemiologischen Studien. Daher ist die Betrachtung der Fallberichte zu Johanniskraut-haltigen Arzneimitteln in diesem Fall unerheblich.

Mehrere Sachverständige äußern sich in dem Sinne, dass die Anwendung aller Antidepressiva zur Behandlung mittelschwerer und schwerer Depressionen nur nach ärztlicher Entscheidung erfolgen sollte.

Vom BMG wird ausgeführt, dass bislang die Anwendung von Johanniskraut bei mittelschwerer Depression bereits nach den Bestimmungen der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen erstattungsfähig ist. Jede Verordnung müsse der Arzt jedoch begründen. Im Fall der Einführung der Verschreibungspflicht würden alle Johanniskraut-haltigen Präparate, die sowohl zur Behandlung der leichten wie der mittelschweren Depression zugelassen sind, erstattungsfähig. Abschließend hält der Vertreter des BfArM fest, dass keine fachlichen Argumente vorgebracht wurden gegen

- die auch in den entsprechenden Lehrbüchern enthaltene Auffassung, dass die Behandlung einer mittelschweren Depression durch einen Arzt erfolgen sollte,

- die Forderung, dass bei Vorliegen dieser Indikation eine strenge Indikationsstellung und einheitliche Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden sollten.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Unterstellung von Johanniskraut unter die Verschreibungspflicht wird mehrheitlich abgelehnt.

TOP 10 3,4-Diaminopyridin (Amifampridin)

Antrag der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Das BfArM führt in das Thema ein (Anlage). Im Ausschuss besteht Konsens, dass anstelle der chemischen Bezeichnung der INN *Amifampridin* verwendet werden sollte.

Weiterer Grund für die Unterstellung ist der geplante Antrag auf europaweite Zulassung eines entsprechenden Fertigarzneimittels. Es besteht kein Diskussionsbedarf.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Unterstellung von Amifampridin unter die Verschreibungspflicht wird einstimmig angenommen.

TOP 11 Pyriproxifen

Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf Freistellung von der Verschreibungspflicht

Das BVL führt in das Thema ein (Anlage). Ein sachverständiger Vertreter des Bundesverbands für Tiergesundheit erinnert daran, dass der Ausschuss in der Vergangenheit bereits für die Freistellung bei Anwendung dieses Stoffs an der Katze votierte und die betreffenden Arzneimittel freiverkäuflich erhältlich sind.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Freistellung von Pyriproxifen aus der Verschreibungspflicht wird mehrheitlich angenommen.

TOP 12 Quellfähige Stoffe in Form von Stiften, Sonden, Meißeln oder dergleichen

Dieser Punkt wurde bereits im Rahmen der 59. Sitzung besprochen. Es existieren in Deutschland keine Arzneimittel, die unter diese Position fallen. Der Ausschuss stimmt daher der Streichung dieser Position zu.

TOP 13 Therapieallergene

Antrag des BMG auf Aufnahme in die AMVV-Anlage 1

Das PEI führt in das Thema ein (Anlage). Es gibt keinen Diskussionsbedarf.

Abstimmungsergebnis: Der Antrag auf Aufnahme der Position „Therapieallergene“ in die Anlage 1 der AMVV wird einstimmig angenommen.

TOP 14 Verschiedenes

14.1 Missbrauchspotential von Loperamid

Im Rahmen der Diskussion dieses Themas in der 59. Sitzung war vereinbart worden, die Frage zu klären, inwieweit Grapefruit-Saft als P-Glykoproteininhibitor eingesetzt werden kann, um eine euphorisierende Wirkung von Loperamid hervorzurufen. Hierzu trägt eine Sachverständige vor. Die fehlende zentrale Wirkung des Loperamid ist Folge seiner geringen Bioverfügbarkeit und schnellen Biotransformation in Darm und Leber. Nach einer Studie hemmen Inhaltsstoffe des Grapefruit-Safts die Transportmechanismen, die Loperamid normalerweise an einem Übertritt in das ZNS hindern. Diese und andere Beobachtungen legen nahe, dass die gleichzeitige Anwendung von Loperamid und Grapefruit-Saft zu zentralen Opioidwirkungen führt. Allerdings sind diese Effekte vermutlich interindividuell sehr unterschiedlich stark ausgeprägt.

Anlass für die Befassung des Ausschusses waren Einzelfallberichte über missbräuchliche Anwendung von Loperamid. Das Ausmaß einer missbräuchlichen Anwendung näherungsweise zu quantifizieren, ist schwierig. Dazu kann eine Befragung der Referenzapotheken (1% - Stichprobe) durchgeführt werden. Durch den bereits entwickelten Fragebogen soll nun ein möglicher Missbrauch mit Loperamid-haltigen Fertigarzneimitteln eruiert werden.

Nicht geklärt werden kann mittels Befragung von Referenzapotheken das Ausmaß der missbräuchlichen Anwendung von Loperamid oder Dextrometorphan aus anderen, illegalen Quellen. Ein Sachverständiger macht darauf aufmerksam, dass die Presse aus Fachkreisen darauf aufmerksam gemacht werden sollte, dass neben den Fertigarzneimitteln auch die Möglichkeit des Missbrauchs von Ausgangssubstanzen besteht.

14.2 Missbrauch von Dextrometorphan (DXM)

Das BMG wurde von der Drogenbeauftragten der Bundesregierung auf den Fernsehbeitrag der Reihe „Planetopia“ aufmerksam gemacht. Bereits im Jahre 2003 wurden die Referenzapotheken zum Ausmaß eines Missbrauchs von Fertigarzneimitteln mit DXM befragt. Damals ergaben sich keine Erkenntnisse, die eine Unterstellung von DXM gerechtfertigt hätten. Aus Sicht des BMG sollte diese Abfrage aktuell wiederholt werden. Diesbezüglich besteht im Ausschuss weitgehend Konsens.

Das BfArM informiert, dass Anlass der aktuellen Diskussion Informationen der F.D.A. sind. Dort wurden Missbrauchsfälle beobachtet. Die F.D.A. publizierte eine Stellungnahme, in der DXM als ein bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sicheres und wirksames Antitussivum bezeichnet wird. DXM ist auch in den U.S.A. in verschreibungsfreien Arzneimitteln erhältlich, doch besteht dort ein größerer illegaler Markt für den Handel mit DXM als Pulver. Außerdem werden dort Hustensäfte missbräuchlich angewendet, deren Wirkstoffgehalt vermutlich deutlich über dem liegt, der in europäischen DXM-haltigen Säften enthalten ist.

Die Giftnotrufzentrale Berlin hatte die ihnen vorliegenden Fallberichte zu DXM-Missbrauch bisher nicht dem BfArM gemeldet, daher wurden sie dort angefordert. Der Vergleich mit den übrigen Giftinformationszentren Deutschlands zeigt, dass deren Berichtszahlen zu missbräuchlichen Anwendungen von DXM erheblich kleiner als die der Giftnotrufzentrale in Berlin sind.

Der Termin für die nächste Sitzung wird festgelegt.

Termin der nächsten Sitzung:

Dienstag, der 01.07.2008

Beginn: 10.00 Uhr

Sitzungsort: Bonn

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

Der Vorsitzende dankt allen Anwesenden und Ausschussmitgliedern und schließt die Sitzung.

Anlage

Voten des Sachverständigen-Ausschusses zu Positionen, deren Änderung zugestimmt wird (TOP 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13)