



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

61. Sitzung, 01.07.2008
zu Positionen, deren Änderung abgestimmt wurde.

3. Kalium

- zur parenteralen Anwendung in Konzentrationen von mehr als 6 mmol/l -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Kalium

- zur parenteralen Anwendung in Konzentrationen von mehr als 6 mmol/l -

der Verschreibungspflicht zu unterstellen.

Begründung:

Eine übermäßige Zufuhr von Kalium ist potentiell lebensbedrohlich. Der Grenzwert wird bei einem Kaliumspiegel im Blutplasma **über 6 mmol/l** erreicht. Aber auch die Überschreitung der Kaliumzufuhr pro Zeit wird ab **20 – 25 mmol/h** als kritisch erachtet. Eine Überwachung der Applikation ist daher zwingend erforderlich.

Zum Ausgleich von Kaliummangelzuständen muss der erforderliche Kaliumbedarf nach dem klinischen Bild beurteilt werden. Dieser Voraussetzung kann nur ein Arzt gerecht werden.

Ebenso ergibt sich die Bemessung der aktuell und individuell benötigten Flüssigkeits- und Elektrolytmengen aus dem in jedem Fall abgestuft erforderlichen Monitoring (z.B. Urinausscheidung, Osmolarität in Serum und Urin, Bestimmung ausscheidungspflichtiger Substanzen). Erfolgt eine nicht sachgemäße und unkontrollierte Anwendung, so können schwerste und irreversible bis hin zu letalen Gesundheitsschäden resultieren.

Kalium-haltige parenterale Lösungen mit Konzentrationen bis 6 mmol/L K⁺ werden als weniger kritisch eingestuft, da hier die zuzuführende Flüssigkeitsmenge pro Zeiteinheit ein limitierender Faktor für die applizierbare Kaliummenge ist..

4. Calcipotriol

- zur äußerlichen Anwendung in Konzentrationen bis 0,005% zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis (Psoriasis vulgaris) mit einer Erkrankung von bis zu 10% der Körperoberfläche und in Packungsgrößen bis zu 3 mg Calcipotriol -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Calcipotriol

- zur äußerlichen Anwendung in Konzentrationen bis 0,005% zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis (Psoriasis vulgaris) mit einer Erkrankung von bis zu 10% der Körperoberfläche und in Packungsgrößen bis zu 3 mg Calcipotriol -

von der Verschreibungspflicht freizustellen.

Begründung:

Calcipotriol wurde im Jahre 1992 als erstes Vitamin-D3-Analogon zur topischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Psoriasis vulgaris zugelassen. Die Wirkung von Vitamin D3 und seiner Analoga wird über den Vitamin-D-Rezeptor vermittelt. Der Hauptteil der antipsoriatischen Wirkung dürfte auf die Hemmung der Keratinozytenproliferation und die Erhöhung der Keratinozytendifferenzierung zurückzuführen sein.

Calcipotriolhaltige Monopräparate stehen als Salben- oder Cremezubereitung und als Lösung zur Verfügung. Das zugelassene Indikationsgebiet umfasst die (kleinflächige) äußerliche Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris/Psoriasis vom Plaque-Typ (Creme/Salbe) bzw. die äußerliche Anwendung bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis der Kopfhaut (Lösung).

Die Anwendung soll zu Beginn der Behandlung zweimal täglich, später ein- bis zweimal täglich auf nicht mehr als 30% der Körperoberfläche erfolgen. Zur Therapiedauer werden in den Produktinformationen unterschiedliche Angaben gemacht. Die Dauer bis zum Erreichen des maximalen Therapieerfolges wird mit 4-8 Wochen angegeben, wobei nach 1-2 Wochen bereits eine klinische Besserung zu erwarten ist.

In den Produktinformationen calcipotriolhaltiger Externa deklarierte Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe des Arzneimittels, Störungen des Calciumstoffwechsels, schwere Leber- und Nierenerkrankungen, aber auch Psoriasis punctata, Psoriasis pustulosa, eine Anwendung im Gesicht oder intertriginös. Nebenwirkungen calcipotriolhaltiger Externa traten in klinischen Studien bei 25% der behandelten Patienten auf. Am häufigsten sind dabei Hautreaktionen an der Applikationsstelle wie Juckreiz, Brennen, Stechen, Irritationen, Hauttrockenheit, Erytheme zu verzeichnen, aber auch Ekzeme, Kontaktdermatitiden, Verschlechterung der Psoriasis, Pigmentierungsstörungen oder Photosensibilität. In sehr seltenen Fällen wird das Auftreten von Hyperkalzämie und Hyperkalzurie beschrieben.

In den Fachinformationen ausgewiesene Warnhinweise beziehen sich auf das Vermeiden von Okklusiv-Verbänden und von intensiver Sonnenexposition während der Anwendung von Calcipotriol. Die Patienten sollen angewiesen werden, nach dem Auftragen des Präparates die Hände zu waschen, um ein versehentliches Übertragen auf andere Hautpartien, insbesondere das Gesicht, zu vermeiden.

Bei der Psoriasis vulgaris handelt es sich um eine meist chronisch verlaufende Erkrankung, die bis heute nicht heilbar ist. In der aktuellen Literatur wird die Psoriasis nicht länger als reine Hautkrankheit klassifiziert, sondern als entzündliche

Systemerkrankung angesehen, die wie andere entzündliche Systemerkrankungen mit einer erhöhten Rate an Begleiterkrankungen und einer erhöhten Mortalität, insbesondere durch kardiovaskuläre Komplikationen, assoziiert ist.

Die Diagnosestellung „Psoriasis“ erfolgt aufgrund der Hautmanifestation in der Regel durch den Dermatologen. Dabei sind eine Vielzahl von dermatologischen Differentialdiagnosen (z.B. Mykosen, Ekzeme) zu berücksichtigen. Da das klinische Bild im Verlauf der Erkrankung erheblich variieren kann, ist eine kontinuierliche fachärztliche Betreuung des Patienten notwendig und sinnvoll. Gelenkveränderungen im Sinne einer Psoriasis-Arthritis finden sich bei ca. 20% der Patienten. Eine frühzeitige Diagnose und adäquate Therapie ist für den Verlauf und die Prognose dieser destruierenden Gelenkerkrankung von erheblicher Bedeutung, wobei die Gelenkbeteiligung häufig nicht mit dem Ausmaß der Hautveränderungen korreliert. Gleiches gilt für die rechtzeitige Diagnostik und Therapie weiterer Komorbiditäten. Eine leichte (lokalisierte) Psoriasis vulgaris mit bis zu 10% Hautbefall liegt bei etwa 75 % der Erkrankten vor.

Die vorgeschlagene Entlassung aus der Verschreibungspflicht für die genannte Indikation und Dosierung soll es Patienten mit bekannter Psoriasis vulgaris (nach vorheriger ärztlicher Diagnose) ermöglichen, neu auftretende Herde mit bis 10% Hautbefall kurzfristig mittels Selbstmedikation behandeln oder eine begonnene Behandlung zeitnah fortsetzen zu können. Um das Risiko einer Hyperkalzämie zu minimieren, sollte die Packungsgröße auf 60 g (max. 3 mg Calcipotriol in einer 0,005%igen Zubereitung) beschränkt werden.

Die Gebrauchsinformation für Calcipotriol in der vorgeschlagenen Indikation und Anwendung muss im Besonderen der Diagnosestellung, Anwendung und den Risiken Rechnung tragen. Hierzu zählt unter anderem, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen in einer Box hervorgehoben werden, die darüber informieren, dass:

- die Initialdiagnose durch einen Arzt erfolgen muss
- die Anwendung auf die Körperoberfläche (Schaudiagramm) und eine Gesamtdosis pro Woche beschränkt ist
- ein Arzt konsultiert werden muss bei bestehenden Vorerkrankungen, bestimmter Begleitmedikation (z.B. Medikamente, die den Kalziumstoffwechsel beeinflussen) oder Verschlechterung des Krankheitsbildes

6. Trometamol

- zur parenteralen Anwendung bei Störungen des Säure-Basen-Haushaltes oder zur Harnalkalisierung bei Intoxikationen oder einem Gehalt über 1 g Trometamol je abgeteilter Arzneiform -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Trometamol

- zur parenteralen Anwendung bei Störungen des Säure-Basen-Haushaltes oder zur Harnalkalisierung bei Intoxikationen oder einem Gehalt über 1 g Trometamol je abgeteilter Arzneiform -

der Verschreibungspflicht zu unterstellen.

Begründung:

Trometamol (TRIS, Tris-hydroxymethyl-aminomethan (THAM), Tromethamine) ist eine organische Base, die in der Biochemie und Pharmazie als Puffersubstanz eingesetzt wird. Als arzneilich wirksamer Bestandteil ist Trometamol indiziert zur Therapie der metabolischen Azidose und zur Harnalkalisierung bei Intoxikationen mit schwachen Säuren wie Barbituraten und Salicylaten.

Mögliche Nebenwirkungen sind insbesondere Störungen des Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalts, Hypoglykämie und Gewebsnekrosen bei versehentlicher paravasaler Applikation.

Therapiebedürftige Störungen des Säure-Basen-Haushalts sind potentiell lebensbedrohlich und in der Regel Folge schwerer Erkrankungen (z.B. Schock, diabetische Ketoazidose, Niereninsuffizienz) oder Vergiftungen. Die Diagnose einer Störung des Säure-Basen-Haushalts, die Dosierung des Trometamol-haltigen Arzneimittels und die Kontrolle des Therapieverlaufs sind dem Patienten nicht möglich und erfordern eine Überwachung durch einen Arzt.

Andererseits enthalten zahlreiche weitere Arzneimittel zur parenteralen Anwendung Trometamol nicht als arzneilich wirksamen Bestandteil, sondern als Hilfsstoff.

Alle bisher nicht verschreibungspflichtigen Trometamol-haltigen Arzneimittel enthalten maximal 854,5 mg bzw. gerundet weniger als 1 g Trometamol je abgeteilter Form.

Alle Tierarzneimittel, die Trometamol enthalten, sind aufgrund der jeweiligen anderen arzneilich wirksamen Stoffe (z.B. Antibiotika) verschreibungspflichtig.

7. Theodrenalin

- zur parenteralen Anwendung -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Theodrenalin

- zur parenteralen Anwendung -

der Verschreibungspflicht zu unterstellen.

Begründung:

Theodrenalinhydrochlorid ist in Kombination mit Cafedrinhydrochlorid als Infusionslösung für die intravenöse und intramuskuläre Injektion zugelassen in der Indikation:

- hypotones Kreislaufversagen
- primäre und sekundäre Hypotonie
- orthostatische Kreislaufregulationsstörungen.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete (hier insbesondere hypotones Kreislaufversagen), die Nebenwirkungen wie auch die nur parenteral verfügbare Applikationsform - als intravenöse Injektion in lebensbedrohlichen Situationen -

bedingen zweifelsfrei die Verordnung und Anwendung durch einen Arzt. Als Nebenwirkungen sind vor allem Angina pectoris (insbesondere bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit) sowie ventrikuläre Herzrhythmusstörungen berichtet worden. Auszuschließen von einer Behandlung sind Patienten mit Hypertonie, Engwinkelglaukom, Mitralstenose, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Phäochromocytom.

8. Pentosanpolysulfat

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Pentosanpolysulfat

der Verschreibungspflicht zu unterstellen.

Begründung:

Bei Pentosanpolysulfat handelt es sich um ein pflanzliches, aus Baumrinden hergestelltes „künstliches Heparinoid“. Das Arzneimittel ist seitens des ATC-Codes (B01AX05) der gleichen Klasse von Antikoagulantien wie das vollsynthetische Pentasaccharid Fondaparinux zuzuordnen.

Die parenterale und orale Darreichungsform ist für die Indikation:

Injektionslösung zur einleitenden, Dragées zur weiteren unterstützenden Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium IIb nach Fontaine (Claudicatio intermittens), bei Ausschöpfung der Möglichkeiten einer physikalischen Therapie (Gehtraining)

zugelassen.

Folgende pharmakodynamischen Effekte sind in ex-vivo-Untersuchungen für Pentosanpolysulfat beschrieben:

- 1.) Die thrombin-vermittelte Aggregation von Thrombozyten, die durch Kollagen oder ADP ausgelöst wurde, wird verändert.
- 2.) Pentosanpolysulfat-Natrium interagiert auf der Ebene des plasmatischen Gerinnungssystems vornehmlich über eine AT-III-unabhängige Hemmung des Gerinnungsfaktor Xa. Weitere Wechselwirkungen mit Faktor VIIIa und der Aktivierung des Gerinnungsfaktor V wurden beschrieben. Im Gegensatz zu Heparin hat es allenfalls einen geringen Einfluss auf die Wirkung von Thrombin.
- 3.) Pentosanpolysulfat-Natrium interagiert mit dem fibrinolytischen System über verschiedene Angriffspunkte. Eine vermehrte Freisetzung von t-PA aus den Endothelien wurde ebenso wie eine Aktivierung von Faktor XII beschrieben. Es scheint eine Modifizierung der Fibrinbildung beobachtet worden zu sein, die zu einer Thrombusauflösung beitragen könnte.

Substanzklassen-spezifische Phänomene: Die Pharmakokinetik von Pentosanpolysulfat entspricht – auch in quantitativer Hinsicht – der von Heparin und anderen mit Pentosanpolysulfat in ihrer chemischen Struktur vergleichbaren Stoffen.

Bei der Speicherung von Pentosanpolysulfat in den Gefäßepithelzellen und im RHS handelt es sich also nicht um eine für Pentosanpolysulfat-Natrium charakteristische Besonderheit, sondern um ein Substanzklassen-spezifisches Phänomen, das bei Heparin und niedermolekularen Heparinen eine ebenso große Rolle spielt wie beim Pentosanpolysulfat. Allerdings ist die Anwendung dieser Antikoagulantien auf die Kurzzeitantikoagulation bis drei Monate beschränkt und insofern nicht mit einem Arzneimittel für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „periphere arterielle Verschlusskrankheit“, einer chronischen Erkrankung, zu vergleichen.

In der UAW-Datenbank des BfArM finden sich Verdachtsfälle schwerwiegender UAW zu Thrombozytopenie, bullösen Hautreaktionen, Nekrolyse und erythematösem Ausschlag sowie Verdachtsfälle zu Hirninfarkt, zerebraler Blutung, Agranulozytose, Leberwerterhöhung (Gamma-GT) und arzneimittelspezifischer Antikörperbildung.

Sowohl bei bestimmungsgemäßem als auch bei nicht-bestimmungsgemäßem Gebrauch dieses Arzneimittels bestehen eindeutig Risiken, die eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung des Patienten bedeuten.

Die bekannten Nebenwirkungen entsprechen denen eines heparinartigen Antikoagulanz.

Bei Anwendung aller Antikoagulantien sind, aufgrund ihrer pharmakodynamischen Wirkungen vitale Risiken, wie beispielsweise Blutungen, dokumentiert.

Wie bei Heparinen, treten auch mit Pentosanpolysulfat Antikörper-vermittelte schwere Thrombozytopenien (HIT-Typ II) auf. Diese schwere Form der arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie, die vital bedrohlich verlaufen kann, geht häufig mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, evtl. Hautnekrosen an der Injektionsstelle sowie Petechien, Purpura und Melaena einher. Sie kann gleichermaßen durch parenterale und orale Darreichungsformen mit Pentosanpolysulfat hervorgerufen werden. Patienten, die nach Heparinanwendung eine solche Immunisierung erlitten haben, haben wegen der Kreuzreaktion mit Pentosanpolysulfat eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, erneut an diesem Krankheitsbild zu erkranken.

Besondere Risiken bestehen hier bei der oralen Darreichungsform. Hier liegt sogar ein besonderes Gefährdungspotential in einer nicht ärztlich nicht-kontrollierten Anwendung des Arzneimittels, da das Auftreten einer HIT-II-Thrombozytopenie überwiegend mit der parenteralen Applikation assoziiert wird. Dieser Umstand kann die Erkennung der Nebenwirkung beeinträchtigen, da bei einer oralen Darreichungsform ein solcher Zusammenhang nicht in Erwägung gezogen wird und zudem andere (nicht-kreuzreagierende) Heparinoide, wie das Danaparoid gerade bei solchen Patienten ihr Anwendungsgebiet gefunden haben. In diesem Zusammenhang sei noch einmal daraufhin gewiesen, dass wegen des HIT-Typ II-Risikos bei jeder Anwendung von Pentosanpolysulfat – parenteral oder oral gegeben – die Thrombozytenzahl regelmäßig kontrolliert werden muss. Dies ist ohne ärztliche Mitwirkung nicht möglich.

9. Enterococcus faecium
- zur Anwendung bei Tieren -

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Enterococcus faecium
- zur Anwendung bei Tieren -

von der Verschreibungspflicht freizustellen.

Begründung:

Position in der VO
Enterococcus faecium - zur Anwendung bei Tieren -

Pharmakologisch-chemische Stoffgruppe nach ATC-Code:
QA07FA Mikroorganismen, antidiarrhoisch wirksame

Bezeichnung der Arzneimittel:

Arzneimittel;	Darreichungsform	Pharm. Unternehmer
Boviferm	Pulver	Chevita GmbH
Liviferm 50 mg/g	Pulver	Chevita GmbH
Liviferm 6,3 mg	Kapseln	Chevita GmbH

Bei *Enterococcus faecium* handelt es sich um einen antidiarrhoisch wirksamen Mikroorganismus. Hauptwirkmechanismus ist die Förderung der Mikroflora des Verdauungssystems durch Verdrängung schädigender Mikroorganismen. Boviferm ist seit Juli 1992 zugelassen zur Behandlung von Frühdurchfällen bei Kälbern. Die Tierarzneimittel Liviferm 50 mg/g und Liviferm 6,3 mg sind seit vielen Jahren zur Behandlung von Darmstörungen bei Brieftauben in Verkehr. Es liegen keine Meldungen über unerwartete oder unerwartet schwerwiegende Nebenwirkungen vor.

Enterococcus faecium DSM 10663/NCIMB 10415 ist als Futtermittelzusatzstoff für Kälber und Schweine zugelassen.

11. Rauwolfia-Alkaloide

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt, die Auflösung der Sammelposition

Rauwolfia-Alkaloide

und

die Aufnahme der neuen Einzelpositionen:

- **Ajmalin**
- **Reserpin**

sowie die Ergänzung der bestehenden Position

Rauwolfia und ihre Zubereitungen

- ausgenommen in homöopathischen Zubereitungen zur oralen Anwendung, die nach den Herstellungsvorschriften 25 und 26 des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt sind -

in dieser Form:

Rauwolfia-Arten, ihre Zubereitungen und Alkaloide

- ausgenommen in homöopathischen Zubereitungen zur oralen Anwendung, die nach den Herstellungsvorschriften 25 und 26 des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt sind -

Begründung:

Rauwolfia-Alkaloide sind antihyperton bzw. antiadrenerg wirksame Substanzen (ATC-Code: C02A) und unterstehen als Sammelposition der Verschreibungspflicht.

Einzelne Rauwolfia-Alkaloide wie Yohimbin (Yohimbinsäure und ihre Ester), zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ATC-Code G04BE04) sowie die partialsynthetischen Ajmalin-Derivate Detajmiumbitartrat und Prajmaliumbitartrat unterstehen zudem als Einzelpositionen der Verschreibungspflicht.

Unter der derzeitigen Sammelposition der Rauwolfia-Alkaloide befinden sich nur 2 weitere Einzelsubstanzen (Ajmalin und Reserpin), zu denen es in Deutschland zugelassene und verkehrsfähige Humanarzneimittel gibt. Für Tierarzneimittel mit Rauwolfia-Alkaloiden gibt es in Deutschland keine Zulassung.

Die derzeit bestehende Sammelposition sollte aus Gründen der Eindeutigkeit und Transparenz aufgelöst und in die Einzelpositionen „Ajmalin“ und „Reserpin“ überführt werden. Da viele ungenannte Alkaloide aus Rauwolfia durch die bisherige Regelung der Verschreibungspflicht unterstanden, wird die Ergänzung des Begriffs „Alkaloide“ zu der bereits bestehenden Position „Rauwolfia“ notwendig.

Durch diese Änderungen wird die Verkaufsabgrenzung der derzeit verkehrsfähigen Arzneimittel sowie ggf. von Rezepturen nicht verändert, die Transparenz und Eindeutigkeit der AMVV aber erhöht.