



**Stellungnahmen  
zu den TOP 3, 5 und 6  
der 67. Sitzung des  
Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht  
nach §53 Abs. 2 AMG  
am 05.07.2011**

**TOP 3     Dextromethorphan**

Antrag auf partielle Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

1. Darstellung zum Wirkstoff Dextromethorphan

Dextromethorphan (DXM) ist ein Derivat des Levorphanols, einem Codeinderivat.

Es wirkt antitussiv, besitzt aber in therapeutischen Dosen keine relevante analgetische, atemdepressive oder psychotomimetische Wirkung und hat ein gewisses Abhängigkeitspotential. Trotz seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Opiaten besitzt DXM keine signifikante Affinität zum Opiatrezeptor. DXM unterdrückt den Hustenreflex durch Hemmung des Hustenzentrums in der Medulla oblongata. Entscheidend für die antitussive Wirkung ist eine Bindung an N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren.

DXM wird enteral rasch resorbiert und unterliegt einem intensiven Lebermetabolismus. DXM wird in der Leber über das Enzymsystem Cyt P 450/Cyp 2D6 metabolisiert (first-pass-Effekt). Aufgrund eines genetischen Polymorphismus ergeben sich große Unterschiede in der maximalen Plasmakonzentration: nach Einnahme von 20 mg Dextromethorphanhydrobromid liegen die  $C_{max}$ -Werte bei den schnellen Metabolisierern bei 3,5 ng/mL, dagegen bei den geringen Metabolisierern bei 15 ng/mL. Der Anteil von Geringmetabolisierern einerseits und Schnellmetabolisierern andererseits soll 10-15% betragen.

Nebenwirkungen treten vor allem im Bereich des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Erbrechen) sowie des ZNS auf (Müdigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Halluzinationen). Des Weiteren sind Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt.

Bei Überdosierungen kommt es insbesondere zu einer Verstärkung der neurologisch-psychiatrischen Wirkungen wie Erregungszuständen, Bewusstseinsveränderungen, Halluzinationen, erhöhtem Muskeltonus, Ataxie und Schwindel. Bei sehr hohen Dosen können Atemdepressionen, kardio-vaskuläre Effekte wie Blutdruckabfall und Tachykardie sowie komatöse Zustände auftreten.

Eine *in vitro* Studie aus dem Jahr 2008 (Deisemann et al.: J Cardiovasc Pharmacol, 2008, 52(6): 494-499) zeigte einen Effekt von hohen Dosen DXM auf den hERG Kanal. Es wurde geschlossen, dass bei Überdosierungen und Missbrauch das Risiko einer Verlängerung der QT-Zeit und arrhythmogener Effekte bestehe.

## 2. Zulassungsstatus, Indikationen und Verkaufsabgrenzung

In Deutschland sind derzeit 10 Monoarzneimittel mit dem Wirkstoff DXM zugelassen und verkehrsfähig. Arzneimittel mit dieser Substanz sind derzeit in Deutschland ohne Einschränkungen apothekenpflichtig.

Sieben der zehn Zulassungen betreffen feste orale Darreichungsformen (Lutschpastillen, Hartkapseln), die zwischen 7.33 und 22 mg DXM pro abgeteilter Menge enthalten. Drei Zulassungen beziehen sich auf flüssige Darreichungsformen mit einem DXM-Gehalt von maximal 111 mg/ 100 g Lösung.

Die Tagesmaximaldosis der in Deutschland zugelassenen Präparate beträgt 120 mg Dextromethorphanhydrobromid (entsprechend 88 mg DXM).

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Darreichungsform, die Art des Zulassungsverfahrens und die Wirkstoffmengen für die Monoarzneimittel mit dem Wirkstoff DXM, die derzeit in Deutschland zugelassen und verkehrsfähig sind (Stand: 24.03.2011):

| <b>Arzneimittel-name</b>                         | <b>Darreichungsform</b>  | <b>Zulassungsstatus</b> | <b>Wirkstoffgehalt</b>  |
|--|--------------------------|-------------------------|---|
| Dextro Bolder                                    | Lutschpastille           | national                | Dextromethorphanhydrobromid <b>10.5 mg</b><br>(entsprechend DXM <b>7.7 mg</b> )                                     |
| Dextrocap 15 mg                                  | Hartkapsel               | national                | Dextromethorphanhydrobromid <b>15 mg</b><br>(entsprechend DXM <b>11 mg</b> )  |
| Dextrocap 30 mg                                  | Hartkapsel               | national                | Dextromethorphanhydrobromid <b>30 mg</b><br>(entsprechend DXM <b>22 mg</b> )  |
| Hustenstillerratiopharm<br>Dextromethorphan      | Hartkapsel               | national                | Dextromethorphanhydrobromid <b>30 mg</b><br>(entsprechend DXM <b>22 mg</b> )  |
| LAIRANT Sirup                                    | Lösung zum Einnehmen     | national                | Dextromethorphanhydrobromid<br><b>100 mg/100 ml</b>   |
| NeoTussan<br>Hustensaft                          | Suspension zum Einnehmen | national                | Dextromethorphanpolysulfonat<br><b>621 mg/100 g</b><br>(entsprechend DXM<br><b>111 mg/100 g=111mg/90ml</b> )        |
| Silomat DMP                                      | Lutschpastille           | national                | Dextromethorphanhydrobromid <b>10.5 mg</b><br>(entsprechend DXM <b>7.7 mg</b> )                                     |
| Silomat DMP gegen Reizhusten                     | Lutschpastille           | national                | Dextromethorphanhydrobromid <b>10.5 mg</b><br>(entsprechend DXM <b>7.7 mg</b> )                                     |
| WICK Husten-Pastillen gegen Reizhusten mit Honig | Lutschpastille           | national                | <b>DXM 7.33 mg</b>  |
| WICK Husten-Sirup gegen Reizhusten mit Honig     | Sirup                    | national                | Dextromethorphanhydrobromid<br><b>20 mg/15 ml</b><br>(= <b>133mg/100 ml</b> entsprechend<br><b>DXM 98mg/100ml</b> ) |

Neben den genannten Monoarzneimitteln sind sechs Kombinationsarzneimittel mit DXM zugelassen, deren Indikation im Bereich der Erkältungserkrankungen liegt. Es handelt sich um je drei Zulassungen für feste und drei für flüssige orale Darreichungsformen. Der DXM-Gehalt liegt bei diesen Arzneimitteln im unteren Bereich des Wirkstoffgehaltes der Monoarzneimittel.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Darreichungsform, die Art des Zulassungsverfahrens, die Wirkstoffe und Wirkstoffmengen sowie die Indikationen für die in Deutschland zugelassenen und verkehrsfähigen Kombinationsarzneimittel mit dem Wirkstoff DXM (Stand: 24.03.2011).

| <b>Arzneimittel-Name</b>                    | <b>Darreichungsform</b> | <b>Zulassungsstatus</b> | <b>Indikation</b>  | <b>Wirkstoffgehalt</b>  |
|---|-------------------------|-------------------------|--|---|
| Basoplex Erkältungs-Kapseln                 | Hartkapsel              | national                | Erkältungskrankheiten mit Husten, Schnupfen, Kopf- und Gliederschmerzen, leichtem Fieber und leichteren Rachen- und Kehlkopfschmerzen.   | Paracetamol <b>325 mg</b><br>Dextromethorphanhydrobromid <b>10 mg</b><br>Phenylpropanolaminhydrochlorid <b>12.5 mg</b>  |
| Contac Erkältungs-Trunk forte               | Granulat                | national                | Zur symptomatischen Behandlung von Erkältungskrankheiten und grippalen Infekten, nur wenn folgende Symptome gemeinsam auftreten: Husten, Schwellung der Nasenschleimhaut bei Schnupfen, Fieber sowie Kopf-, Glieder- oder Halsschmerzen. | Paracetamol <b>500 mg</b><br>Phenylephrinhydrochlorid <b>10 mg</b><br>Dextromethorphanhydrobromid <b>15 mg</b>  |
| WICK DayMed Erkältungs-Kapseln für den Tag  | Kapsel                  | national                | Symptomatische Behandlung grippaler Infekte.   | Paracetamol <b>325 mg</b><br>Dextromethorphanhydrobromid <b>10 mg</b><br>Phenylpropanolaminhydrochlorid <b>12.5 mg</b>  |
| WICK MediNait Erkältungssirup für die Nacht | Sirup                   | national                | Zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf-, Glieder- oder Halsschmerzen, Fieber, Schnupfen und Reizhusten infolge einer Erkältung oder einem Grippalen Infekt.                                      | Paracetamol <b>2 g /100 ml</b><br>Doxylaminsuccinat <b>0.025 g/100 ml</b><br>Dextromethorphanhydrobromid <b>50 mg / 100 ml</b><br>Ephedrinhemisulfat <b>26,7 mg/100ml</b> |

| Arzneimittel-Name  | Darreichungsform | Zulassungsstatus | Indikation   | Wirkstoffgehalt  |
|--|------------------|------------------|--|--|
| WICK Husten- und Schmerz-Sirup mit Honigaroma              | Sirup            | national         | Zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf-, Glieder- oder Halsschmerzen, Fieber und Reizhusten infolge einer Erkältung oder einem Grippalen Infekt.             | Paracetamol<br><b>2 g /100 ml</b><br>Dextromethorphanhydrobromid<br><b>50 mg/100 ml</b>  |
| WICK MediNait Erkältungssirup mit Honig- und Kamillenaroma | Sirup            | national         | Zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf-, Glieder- und Halsschmerzen, Fieber, Schnupfen und Reizhusten im Rahmen einer Erkältung oder einem grippalen Infekt. | Paracetamol<br><b>2 g/100 ml</b><br>Doxylaminsuccinat<br><b>0.025 g/100 ml</b><br>Dextromethorphanhydrobromid<br><b>50 mg/100 ml</b> |

Anzumerken ist, dass gegenwärtig verschiedene Zulassungsverfahren zu DXM-haltigen Arzneimitteln (Mono- und Kombinationsarzneimittel) laufen.

### 3. Daten zum Missbrauch dextromethorphanhaltiger Arzneimittel

Ein Potential zur missbräuchlichen Anwendung aufgrund der psychoaktiven Effekte von DXM ist seit langem bekannt.

Bei der missbräuchlichen Anwendung kommen Einzeldosen bis ca. 2000 mg zum Einsatz.

Es werden nach Überdosierung/ Missbrauch sowohl positive (Euphorie, angenehme Halluzinationen, ...) als auch negative psychische Effekte (Lethargie, Unruhe, unangenehme Halluzinationen, ...) von Anwendern beschrieben.

Angestoßen wurde die Diskussion zum DXM-Missbrauch in den letzten Jahren insbesondere durch die Entwicklung in den USA. Hier ist vor allem seit der Jahrtausendwende eine starke Zunahme des Missbrauchs von freiverkäuflichen Husten- und Erkältungsmitteln, die DXM enthalten, durch Jugendliche zu verzeichnen (auch als „Robotripping“ bekannt, benannt nach Robitussin-Sirup = DXM-haltiger Hustensaft). Nach Angaben der Poison Control Centers soll sich der Missbrauch in den USA zwischen 2000 und 2005 vervierfacht haben (Carr 2006). Zeitgleich war eine Abnahme der Popularität anderer Drogen (Ecstasy, LSD, ...) zu verzeichnen. Im Mai 2005 wurde von der FDA eine Warnung zum Gebrauch von

DXM nach dem Tod von fünf Jugendlichen, die DXM missbräuchlich angewendet hatten, veröffentlicht. DXM-haltige Erkältungspräparate sind in den USA freiverkäuflich. Es sind flüssige Darreichungsformen verfügbar, deren DXM-Gehalt deutlich über dem der in Deutschland zugelassenen Arzneimittel liegt. Ein Beispiel ist das Präparat Delsym®, das 30mg DXM pro 5 ml Lösung enthält.

Die besorgniserregende Entwicklung in den USA hat auch in Deutschland die Diskussion um den Missbrauch von DXM angeregt und z.T. Medieninteresse hervorgerufen.

Anfang 2003 wurde vom BfArM eine Befragung von Referenzapotheken zum Thema DXM-Missbrauch initiiert und durch die Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker durchgeführt. 187 Apotheken (83%) der 225 befragten Apotheken antworteten, nur fünf von ihnen hatten einen Anhalt für einen Missbrauch DXM-haltiger Arzneimittel. Die Ergebnisse der Umfrage wiesen somit nicht auf einen Missbrauch in größerem Umfang hin.

Im Herbst 2007 wurde im Rahmen einer Panoramasendung u.a. der Missbrauch von DXM-haltigen Arzneimitteln durch Jugendliche thematisiert und rief deutliches Medieninteresse hervor. Vertreter der Giftnotrufzentrale Berlin äußerten hier, dass pro Jahr 10-15 Fälle von DXM-Missbrauch der Zentrale bekannt gemacht würden. Dies betreffe insbesondere die Altersgruppe der 10-25jährigen. Detailliertere Informationen konnten auf Nachfrage des BfArM nicht übermittelt werden. Zum damaligen Zeitpunkt haben die Daten der nationalen Datenbank zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen die Zahlen der Giftnotrufzentrale Berlin nicht gestützt. Giftnotrufzentralen in anderen Landesteilen als Berlin wiesen ebenfalls über die Jahre verteilt nur sporadische Anfragen zum DXM-Missbrauch auf (Röhmel et al. 2007).

Im Zeitraum 1995-2007 gingen beim BfArM jährlich zwischen ein und vier Fällen zum Missbrauch von DXM-Monopräparaten ein. Im Jahre 2008 stieg die Zahl erstmals auf zehn Berichte an.

Im Sommer 2008 erfolgte eine weitere Abfrage bei den Referenzapotheken. 11% der rückmeldenden Apotheken äußerten den Verdacht, dass DXM-haltige Arzneimittel z.T. missbräuchlich verwendet werden.

Im Jahr 2009 stieg die Anzahl der Berichte weiter deutlich auf 19 an. Infolge dieses Anstiegs der Berichtszahlen veröffentlichte das BfArM im April 2010 auf seiner Homepage einen Beitrag zu der Problematik, in dem – in Absprache mit der AkdÄ – empfohlen wurde, DXM-haltige Arzneimittel in Apotheken nach Möglichkeit nicht an Jugendliche abzugeben und rezeptfreie Alternativpräparate zur Hustenstillung anzubieten (siehe Anlage 4).

Die Berichtszahlen nahmen auch nach der Publikation auf der Homepage des BfArM weiter zu. 2010 gingen insgesamt 25 Meldungen zum Missbrauch von DXM-haltigen Arzneimitteln ein.

Nachfolgenden Tabellen bieten einen Überblick über die Entwicklung der Berichtszahlen und die angefragten Arzneimittel.

Tabelle 1: Entwicklung der Berichtszahlen zum Missbrauch DXM-haltiger Mono-Arzneimittel von 1995 – Anfang Mai 2011 (Quelle: nationale Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen):

| Jahr des Eingangs  | Summe                |
|--------------------|----------------------|
| 1995               | 1                    |
| 1997               | 2                    |
| 1998               | 1                    |
| 2000               | 1                    |
| 2001               | 1                    |
| 2002               | 3                    |
| 2003               | 2                    |
| 2004               | 4                    |
| 2006               | 2                    |
| 2007               | 4                    |
| 2008               | 10                   |
| 2009               | 19                   |
| 2010               | 25                   |
| 2011               | 7 (Stand: 4.05.2011) |
| <b>Gesamtsumme</b> | <b>82</b>            |

Tabelle 2: Übersicht über die in den Missbrauchsmeldungen benannten Mono-Arzneimittel

| Arzneimittel                                      | Summe     |
|---|-----------|
| Dextromethorphan (keine Angabe des Warenzeichens) | 7         |
| Hustenstiller Ratiopharm Dextromethorphan         | 63        |
| Neotussan Saft (nch)                              | 1         |
| Dextromethorphan Ingelheim                        | 2         |
| Silomat dmp                                       | 1         |
| Tuss Hustenstiller Retardkapseln*                 | 7         |
| Wick Husten-Sirup gegen Reizhusten mit Honig      | 1         |
| <b>Gesamtsumme</b>                                | <b>82</b> |

Wie die Übersicht zeigt, bezieht sich die Mehrheit der Meldungen (63 von 82) auf das Präparat *Hustenstiller Ratiopharm Dextromethorphan* mit 30mg Wirkstoffgehalt/Kapsel.

Die Missbrauchsfälle aus den Jahren 1997 – 2003 wurden überwiegend zu Tuss Hustenstiller Retardkapseln mit 60 mg DXM/Kapsel gemeldet (7 von 10 Fällen). Die Verkehrsfähigkeit für dieses Arzneimittel ist im Jahr 2003 erloschen.

Die ganz überwiegende Mehrheit der Meldungen stammt von Apothekern (61 der 82 Meldungen). Etliche dieser Berichte sind Sammelmeldungen, in denen angegeben wird, dass mehrere Jugendliche/junge Erwachsene dextromethorphanhaltige Arzneimittel in z.T. höherer Stückzahl erwerben wollten.

Im April 2011 wurde erneut eine Abfrage der Referenzapotheken initiiert. 262 der 322 von der AMK befragten Referenzapotheken antworteten (81,3%). 21% gaben an,

dass sie in den vergangenen zwei Jahren den Erwerb von DXM-haltigen Arzneimitteln zur missbräuchlichen Verwendung beobachtet haben.

Hinsichtlich der Entwicklung des Missbrauchs von DXM-haltigen Arzneimitteln ergeben die drei durchgeführten Abfragen der Referenzapotheken folgendes Bild:

Der Erwerb von DXM-haltigen Arzneimitteln zur missbräuchlichen Verwendung wurde beobachtet von:

2003: 2,7% (der antwortenden Referenzapotheken)

2008: 11 % ( „ „ „ )

2011: 21 % ( „ „ „ )

Eine zunehmende Nachfrage nach DXM-haltigen Arzneimitteln in den vergangenen ca. zwei Jahren gaben an:

2003: 1 % (der antwortenden Referenzapotheken) (zwei Apotheken)

2008: 18 % ( „ „ „ )

2011: 30 % ( „ „ „ )

Sowohl entsprechend der Daten der nationalen Nebenwirkungsdatenbank als auch der Angaben der Referenzapotheken spielt das Arzneimittel *Hustenstiller-ratiopharm Dextromethorphan* mit 30mg Wirkstoffgehalt je Kapsel eine dominierende Rolle. In deutlich geringerem Umfang werden andere DXM-haltige Arzneimittel nachgefragt. Flüssige Darreichungsformen scheinen bezüglich der Missbrauchsproblematik eine untergeordnete Rolle zu spielen ebenso wie Kombinationsarzneimittel.

#### 4. Verkaufsabgrenzung und Missbrauch in anderen Ländern

Innerhalb von Europa sind DXM-haltige Arzneimittel in den Ländern Griechenland und Bulgarien verschreibungspflichtig.

In den übrigen europäischen Staaten besteht – soweit Angaben vorliegen – Apothekenpflicht, allerdings in den meisten Ländern mit Einschränkungen. So existieren Beschränkungen hinsichtlich der Packungsgröße (z.B. maximal 400 oder 600mg), des Wirkstoffgehaltes je Einheit (z.B. 15mg oder 30mg je Tablette), des Alters (z.B. für Kinder ab 6 Jahren) oder der Darreichungsform (z.B. nur Sirup). Die Regelungen sind somit insgesamt sehr uneinheitlich.

Die missbräuchliche Verwendung von DXM-haltigen Arzneimitteln stellt in einigen europäischen Ländern ein Problem dar. So informierten Lettland und die Niederlande die Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) des CHMP 2006, dass diesbezüglich Diskussionen in ihren Ländern geführt werden und die Behörden die Situation intensiver untersuchen. 2008 wurde von Schweden der Missbrauch von DXM erneut thematisiert. Im November 2010 informierte Spanien die PhVWP über ein großes Medieninteresse an dem Thema und die Überlegung der spanischen Behörden, DXM-haltige Arzneimittel in Spanien rezeptpflichtig zu machen.

#### 5. Zusammenfassung und Diskussion

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung wird das Antitussivum DXM als sicher und unbedenklich angesehen. Bei Überdosierungen, insbesondere bei massiver

Überdosierung im Rahmen einer missbräuchlichen Anwendung, können jedoch schwerwiegende und z.T. lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie ausgeprägte Tachykardien, massiver Blutdruckabfall, Atemnot und komatöse Zustände auftreten. Die missbräuchliche Verwendung von DXM aufgrund seiner psychoaktiven Eigenschaften ist seit langem bekannt. In den USA ist seit der Jahrtausendwende eine starke Zunahme des Missbrauchs DXM-haltiger Erkältungsmittel zu verzeichnen, andere Drogen z.B. Ecstasy wurden hierdurch teilweise verdrängt. Auch in einigen europäischen Ländern ist der Missbrauch von DXM ein Problem und war wiederholt Gegenstand der Diskussion in europäischen Gremien (PhVWP). Das Thema hat wiederholt sowohl in Deutschland als auch in anderen europäischen Ländern ein nicht unerhebliches Medieninteresse hervorgerufen.

Bis zum Jahr 2008 war in Deutschland für DXM von einem Missbrauch in geringem Umfang auszugehen (ein bis vier Meldungen pro Jahr). Seitdem hat die Anzahl der Meldungen zum Missbrauch von DXM in der nationalen Datenbank ständig zugenommen (2008: 10, 2009: 19, 2010: 25). Gestützt werden diese Berichtszahlen durch die Ergebnisse aus den Abfragen der Referenzapotheken, die ebenfalls einen zunehmenden Trend zur missbräuchlichen Anwendung von DXM zeigen. Inzwischen ist von einem nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch dieser Arzneimittel in erheblichem Umfang auszugehen.

Missbräuchlich eingesetzt werden DXM-haltige Arzneimittel in erster Linie von Jugendlichen, die DXM als „Einstiegsdroge“ ausprobieren, und jungen (insbesondere männlichen) Erwachsenen.

Zur Unterbindung des Missbrauchs und den damit im Zusammenhang stehenden Gesundheitsgefahren ist eine Unterstellung von DXM-haltigen Arzneimitteln unter die Verschreibungspflicht zu befürworten.

Gegenwärtig spielen flüssige orale Darreichungsformen eine sehr untergeordnete Rolle bei der Missbrauchsproblematik. Es wird daher empfohlen, diese von der angestrebten Verschreibungspflicht auszunehmen. Im Hinblick auf Neuzulassungen und unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus den USA, sollte dies allerdings unter der Voraussetzung der Begrenzung des DXM-Gehaltes auf 125mg/100ml erfolgen. Dies entspricht der maximalen, derzeit in Deutschland zugelassenen DXM-Konzentration für eine flüssige Darreichungsform.

Die festen oralen Darreichungsformen sollten komplett unterstellt werden, auch wenn sich gegenwärtig die Mehrzahl der Meldungen (63 von 82) auf das Arzneimittel *Hustenstiller Ratiopharm Dextromethorphan* mit 30mg Wirkstoffgehalt bezieht. Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass bei Unterstellung ab einem Wirkstoffgehalt von 30 mg die „Nutzer“ auf andere Präparate mit geringerem Wirkstoffgehalt zurückgreifen werden. Dies hat der Wegfall des Arzneimittels *Tuss Hustenstiller Retardkapseln* mit 60 mg DXM/Kapsel im Jahr 2003 gezeigt. Die bis dahin in den Jahren 1997 – 2003 gemeldeten (wenigen) Missbrauchsfälle bezogen sich überwiegend auf dieses Präparat. Nach 2003 erfolgte ein „Umstieg“ auf die nun verfügbare höchste Dosis/abgeteilter Menge (30mg).

#### **Fazit:**

- In den vergangenen Jahren ist ein zunehmender Missbrauch DXM-haltiger Arzneimittel insbesondere durch Jugendliche und junge Erwachsene zu verzeichnen.



Dieser Missbrauch birgt – wie vorhergehend dargestellt – erhebliche Gesundheitsgefahren.

- Zur Eingrenzung des Missbrauchs sollten alle festen oralen Darreichungsformen mit DXM der Verschreibungspflicht unterstellt werden. Die derzeit verfügbaren flüssigen oralen Darreichungsformen sollten weiterhin der Apothekenpflicht unterliegen, allerdings mit Einschränkungen. Es wird empfohlen, flüssige orale Darreichungsformen ab einem DXM-Gehalt von 125mg/100ml ebenfalls der Verschreibungspflicht zu unterstellen.

- Probleme in der Arzneimittelversorgung der Patienten mit OTC-Präparaten in der dargestellten Indikation sind nicht zu erwarten. Zum einen wären bei dem vorgeschlagenen Vorgehen weiterhin DXM-Präparate in flüssiger Form verfügbar, zum anderen sind andere Wirkstoffe in gleicher Indikation ohne Verschreibungspflicht erhältlich.

## **TOP 5 a      Triptane – vergleichende Analyse**

### **1.              Wirksamkeit der oralen Darreichungsformen**

Bei den Triptanen handelt es sich um eine Gruppe von Substanzen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase einer Migräneattacke mit oder ohne Aurasymptome.

Alle Vertreter dieser Gruppe üben ihre Wirkung über eine weitgehend selektiv-agonistische Wirkung an sog. 5-HT<sub>1B/1D</sub> Rezeptoren aus<sup>1</sup>. Man geht derzeit davon aus, dass die Triptane über Interaktion mit 5-HT<sub>1B/1D</sub> Rezeptoren auf verschiedenen Wegen in die Pathophysiologie einer Migräneattacke eingreifen. Dies manifestiert sich in direkter Vasokonstriktion erweiterter intrakranialer, extrazerebraler Blutgefäße, Verminderung der Ausschüttung inflammatorischer und vasoaktiver Neuropeptide (SP, CGRP) sowie zentraler Minderung der Aktivität des trigeminovaskulären Systems<sup>2</sup>.

Wie die erste verfügbare Substanz aus der Gruppe der Triptane, Sumatriptan, weisen auch die später zugelassenen Substanzen Rizatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Eletriptan, Almotriptan und Frovatriptan untereinander sehr ähnliche Affinitäten zu den 5-HT<sub>1B/1D</sub> Rezeptoren auf<sup>3</sup>. Aufgrund dieser Ähnlichkeit geht man davon aus, dass die klinisch beobachteten, wenn auch nur graduellen Unterschiede im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit möglicherweise in den unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften (Bioverfügbarkeit, Geschwindigkeit der Anflutung, Eliminationshalbwertszeit) der einzelnen Substanzen begründet sind<sup>4</sup>. Bei fehlender Wirksamkeit eines Triptans ist es aufgrund klinischer Erfahrung gerechtfertigt, einen Therapieversuch mit einem anderen Triptan zu unternehmen. Etwa 20 bis 30 Prozent aller Migränepatienten sind jedoch sog. Non-responder für

<sup>1</sup> Tfelt-Hansen P et al. Triptans in Migraine. A Comparative Review of Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy. Drugs 2000 Dec; 60(6): 1259-1287

<sup>2</sup> Tepper SJ et al. Mechanisms of Action of the 5-HT<sub>1B/1D</sub> Receptor Agonists. Arch Neurol 2002 Vol 59: 1084-1088

<sup>3</sup> Rapaport AM et al. All triptans are not the same. J Headache Pain 2001 Vol 2:S87-S92

<sup>4</sup> Rapaport AM et al. Which triptan for which patient? Neurol Sci 2006 Vol 27:S123-S129

Triptane, d. h. sie zeigen mit keinem der verfügbaren Triptane eine ausreichende Wirkung<sup>5</sup>.

Gemäß der gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft gehören Triptane heute (neben Nichtopioid-Analgetika und nichtsteroidalen Antirheumatika) zu den Therapieoptionen der ersten Wahl bei der Behandlung des akuten Migränekopfschmerzes<sup>6</sup>.

Aufgrund ihrer großen therapeutischen Bedeutung und der damit verbundenen Menge klinischer Daten konnten Ferrari und Mitarbeiter in ihrer Meta-Analyse<sup>7</sup> 53 Studien mit n=24.089 eingeschlossenen Patienten berücksichtigen. Es handelt sich dabei sowohl um zweiarmige („active vs placebo“) als auch um dreiarmige Studien (Vergleich zweier Triptane plus placebo).

Allgemein ist in Migränestudien mit einer hohen (Größenordnung von bis zu 30-40%) und variablen Placeboantwort zu rechnen. Der Randomisierungsschlüssel, d.h. das Verteilungsverhältnis von Verum zu Placebo, kann somit in Einzelfällen für den Ausgang einer Studie entscheidende Bedeutung erlangen<sup>7</sup>. Bei schwerer zu erreichenden Parametern (z.B. „2 h pain free“) ist die Placeboantwort meist geringer ausgeprägt als bei leichter zu erfüllenden Parametern (z.B. „2 h response“). Bei der Beurteilung der vergleichsweise hohen Placeboantwort sollte mit berücksichtigt werden, dass auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei mehr als 30% der Migränepatienten nach Placebogabe beobachtet wurden<sup>7</sup>.

Alle Triptane zeigten in den auf dem Markt verfügbaren Dosierungen eine gegenüber Placebo statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit. Eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht jedoch nicht für alle Triptane (z.B. Sumatriptan, Zolmitriptan).

Die Schmerzintensität einer Migräneattacke kann individuell variieren. Im Falle des in unterschiedlichen Stärken verfügbaren Sumatriptan (25, 50, 100 mg) bzw. Zolmitriptan (2.5, 5 mg) wird daher bei neu einzustellenden Patienten empfohlen, zunächst mit der unteren Stärke (50 mg bzw. 2.5 mg) zu behandeln und nur im Falle unzureichenden Ansprechens bei der folgenden Migräneattacke die höhere Stärke (100 mg bzw. 5 mg) zu verwenden.

Um einen Vergleich der Triptane untereinander zu unternehmen, erscheint es sinnvoll, sich an den Ergebnissen des ersten und am weitesten verbreiteten oral verabreichten Triptans (Sumatriptan 100 mg) zu orientieren.

Die gemittelten absoluten Ergebnisse [% , mean und 95% CI] aus der Meta-Analyse von Ferrari betragen für Sumatriptan 100 mg:

- 59% (57-60) „2 h headache response“
- 29% (27-30) „2 h pain free“
- 20% (18-21) „sustained pain free for 24 hours“

<sup>5</sup> Arne May. Diagnostik und moderne Therapie der Migräne. Deutsches Ärzteblatt 2006; 17:B979-B987

<sup>6</sup> Evers S et al. Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne. Nervenheilkunde 2008; 10:933-949

<sup>7</sup> Ferrari MD et al. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. Cephalalgia 2002; 22:633-658

- 67% (63-70) "consistency of response"

Die Wirksamkeit von Sumatriptan 100 mg wird von Rizatriptan 10 mg durchgängig übertroffen:

- 59 vs 70 % (Sumatriptan 100 mg vs Rizatriptan 10 mg, resp.) in „2 h headache response“
- 29 vs 40% in "2 h pain free"
- 20 vs 25% in "sustained pain free".

Ebenso wurden mit Eletriptan 80 mg (66% „headache response“, 25% „sustained pain free“) sowie Almotriptan 12.5 mg (36% „2 h pain free“, 26% „sustained pain free“) klinisch bedeutsame Vorteile gegenüber Sumatriptan 100 mg erzielt.

Während Zolmitriptan (2.5, 5 mg) hinsichtl. der o.g. Wirksamkeitsparameter insgesamt ähnlich gut wirksam ist wie Sumatriptan (50, 100 mg), ist Naratriptan (2.5 mg) als insgesamt schwächer wirksam bei insgesamt weniger unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen anzusehen.

### **Schlussfolgerung**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Rizatriptan 10 mg im Hinblick auf den harten Endpunkt („2 h pain free“) als Substanz mit der höchsten Wahrscheinlichkeit auf Behandlungserfolg anzusehen ist. Auch bei Migräneattacken mit typischem Wiederauftreten des Kopfschmerzes innerhalb von 24 Stunden nach initialem Behandlungserfolg („sustained pain free“) zeigt Rizatriptan 10 mg, zusammen mit Eletriptan 80 mg und Almotriptan 12.5 mg, die höchste Wirksamkeit.

## **2. Nebenwirkungspotential der oralen Darreichungsformen**

Im Folgenden werden die Risikodaten zu Naratriptan, Almotriptan, Sumatriptan, Rizatriptan, Eletriptan, Frovatriptan und Zolmitriptan dargestellt, die Hinweise auf Unterschiede im Risikoprofil der einzelnen Triptane geben und somit die Freistellung von der Verschreibungspflicht für Naratriptan und Almotriptan nicht automatisch eine Freistellung anderer bzw. aller Triptane rechtfertigen.

Grundlage für die Bewertung ist auch hier die publizierte Übersichtsarbeit von Ferrari, Goadsby, Roon und Lipton von 2002<sup>7</sup>. Diese Metaanalyse gibt trotz ihrer Grenzen nach wie vor den weitesten Überblick über die verschiedenen Triptane. Uns liegen keine neueren Arbeiten vor, die Vergleiche im Nebenwirkungsprofil im gleichen Umfang beschreiben.

Des Weiteren wurde eine Gegenüberstellung der Nebenwirkungshäufigkeiten, entsprechend der Angaben in den Fachinformationen zu den Originatoren der jeweiligen Wirkstoffe angefertigt (Anlage 2). Hierdurch lässt sich der Bezug zu den Zulassungsstudien herstellen.

Der nachfolgenden Darstellung<sup>7</sup> ist zu entnehmen, dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen in Plazebo-kontrollierten Studien für Almotriptan und Naratriptan im Bereich von Plazebo lag. Dies trifft für Sumatriptan, Rizatriptan, Eletriptan, Frovatriptan und Zolmitriptan nicht zu. Dabei sind insbesondere die Nebenwirkung ‚ZNS‘ und ‚Engegefühl in der Brust‘ (Figure 5, b,c) zu beachten, die bei den letztgenannten Wirkstoffen häufiger auftreten.

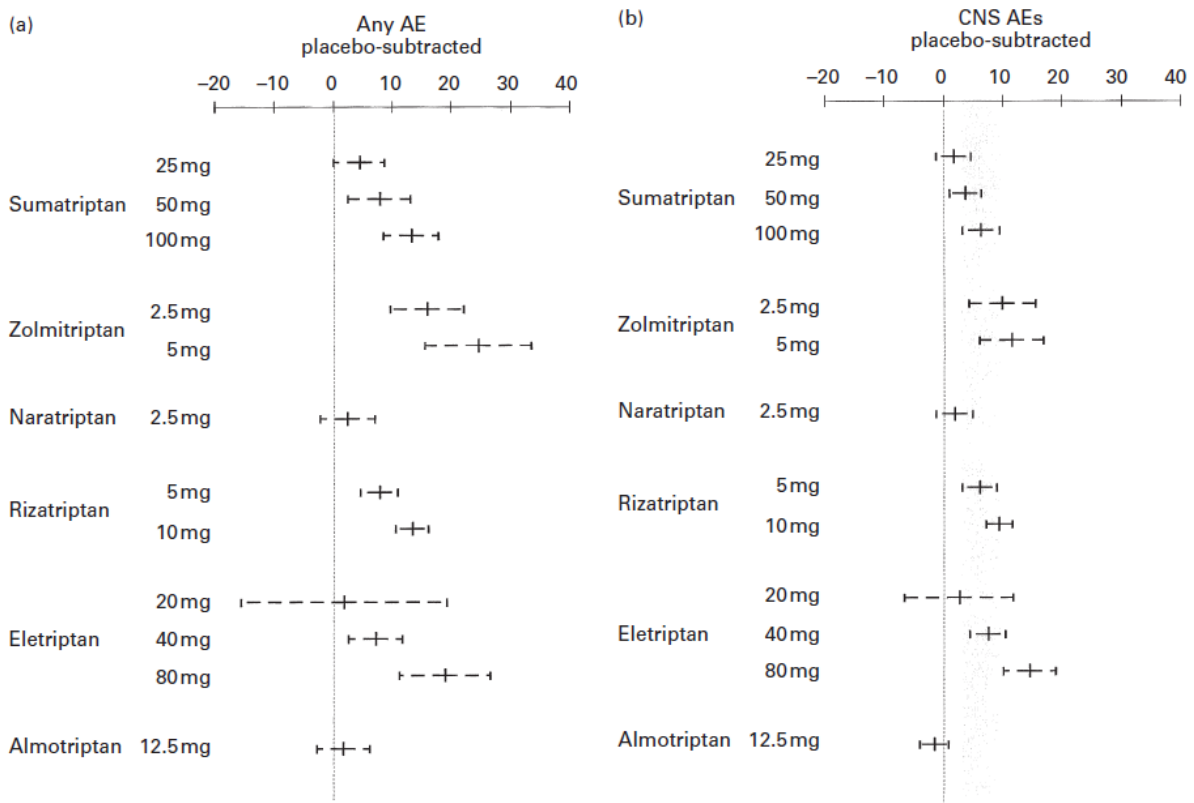


Figure 5 Placebo subtracted adverse event (AE) data (mean and 95% confidence interval) for each triptan for any AE (a), central nervous system (CNS) AE (b), and chest AE (c). The hatched region is the 95% confidence interval envelope for sumatriptan 100 mg.

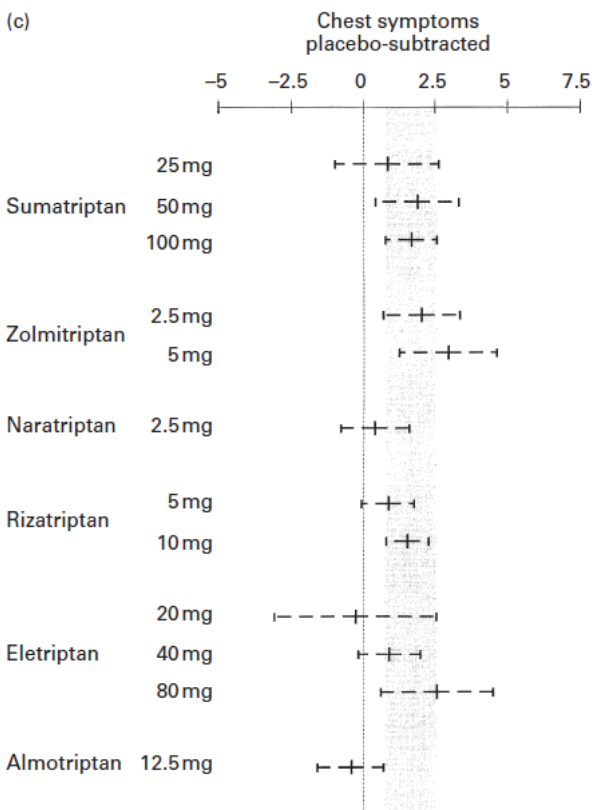


Figure 5 (Continued)

In der Regel ist das Engegefühl in der Brust zwar nicht auf ein kardiales Ereignis, sondern eher auf eine Konstriktion der Ösophagusmuskulatur zurückzuführen<sup>7</sup>, es kann aber von den Patienten als bedrohlich wahrgenommen werden. Die im BfArM vorliegenden Verdachtsberichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bezüglich Sumatriptan beinhalten in mehr als 20% der Fälle das Symptom ‚Schmerzen in der Brust‘. In den UAW-Berichten zu Naratriptan und Almotriptan wird dieses Symptom in weit unter 10% der Fälle genannt. Auch wenn Spontanberichte nicht geeignet sind, vergleichende Aussagen darüber zu treffen, wie viel häufiger eine bestimmte UAW bei einem Arzneimittel im Verhältnis zu einem anderen auftritt, so deckt sich diese Häufigkeitsverteilung mit den Untersuchungsergebnissen von Ferrari et al.

Die Unterschiede im Risikoprofil spiegeln sich in den Angaben der Fachinformationen wieder. So werden beispielsweise die Nebenwirkungen Engegefühl, Druckgefühl und Atemnot, bzw. Brustschmerzen für Rizatriptan und Sumatriptan als häufig, für Almotriptan und Naratriptan jedoch als gelegentlich auftretend angegeben.

Schmerzen oder Gefühl von Hitze, Kälte oder Schwere, Druck- oder Engegefühl können jeden Körperteil betreffen und intensiv sein. Diese Symptome können durch einen Vasospasmus bedingt sein mit im Einzelfall schwerwiegenden kardiovaskulären Ausprägungen einschließlich kardialer Arrhythmien, myokardialer Ischämien bis hin zu Infarkten.

## **TOP 5 b     Rizatriptan**

Empfehlung des BfArM zur Beibehaltung der Verschreibungspflicht von Rizatriptan

### **Begründung:**

Rizatriptan gehört zu den selektiven Serotoninagonisten (5- HT<sub>1</sub>), die vorwiegend an den 5- HT<sub>1B</sub> und 5- HT<sub>1D</sub> Rezeptorsubtypen angreifen.

Rizatriptan-enthaltende Arzneimittel sind in den Darreichungsformen Tablette und Schmelztablette in zwei Wirkstoffstärken (5 mg und 10 mg) zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit und ohne Aura zugelassen.

Vorschläge des Antragstellers für Anpassungen der Produktinformationen an einen OTC-Status sind in der Antragsdokumentation enthalten.

Ein Switch zu einer nicht-verschreibungspflichtigen Anwendung des Arzneimittels in der 10 mg Stärke kann aufgrund der Komplexität der Patienteninformationen einschließlich der Beachtung einer Vielzahl von Gegenanzeigen (z.B. nicht behandelte leichter Bluthochdruck) und Vorsichtsmaßnahmen zu einem unbeabsichtigten nicht-korrekten Gebrauch des Arzneimittels führen.

Dies betrifft auch den Abschnitt der Anwendungsanleitungen für die 10 mg Stärke. Hier erscheint die Dosierungsempfehlung für Rizatriptan im Fall einer bestehenden Behandlung mit Propranolol, einem Wirkstoff, der u.a. in der Behandlung des Bluthochdrucks und auch zur Migräneprophylaxe eingesetzt wird besonders problematisch. Da bei gleichzeitiger Verabreichung von Propranolol und Rizatriptan die Plasmakonzentration um 70-80% erhöht sein kann, wird in diesem Fall eine Einzeldosis von 5 mg Rizatriptan empfohlen, d.h. die verschreibungspflichtige, nicht

zur Freistellung beantragte Stärke. Aus ärztlicher Sicht erscheint es fraglich, ob diese risikomindernden Maßnahmen von einem Apotheker oder durch den Patienten selbst angemessen berücksichtigt werden können.

Der Packungsbeilagenentwurf enthält zusätzlich einen Hinweis darauf, dass das Arzneimittel nur für Patienten geeignet ist, die wissen, dass sie eine Migräne haben und dass es wichtig ist, dass ein Arzt bei dem Patienten bereits eine Migräne festgestellt hat.

Dieser Hinweis kann eine Freistellung nicht begründen. Es ist zu erwarten, dass potentielle Anwender durchaus davon überzeugt sein können, eine Migräne zu haben, obwohl eine Migräne bei ihnen nicht vorliegt.

Aus klinischer Sicht ist nicht nur eine sog. Erstdiagnose durch einen Arzt für die sichere Anwendung eines Rizatriptan-enthaltenden Arzneimittels notwendig, sondern zur Gewährleistung einer angemessenen Gesamttherapie und sowohl zur Einhaltung von Kontraindikationen als auch zur Vermeidung von Wechselwirkungen auch wiederholte persönliche Vorstellungen des jeweiligen Migränepatienten beim Arzt. Auch wenn Änderungen und Ergänzungen der Produktinformationen für die apothekenpflichtigen Produkte vorgenommen werden, obliegt nach der Freistellung die Einhaltung der erheblichen Anwendungseinschränkungen letztendlich der Selbsteinschätzung des Patienten.

Informationen oder Ratschläge für den Patienten durch den Apotheker zum Gesundheits- bzw. Krankheitszustand des Patienten werden vom BfArM nach wie vor nicht als identisch mit einer ärztlichen Beratung, Untersuchung, Diagnose, Differentialdiagnose, einem Ausschluß sowie einer Berücksichtigung von Kontraindikationen, Therapieempfehlungen für die individuelle Migränetherapie und Dosierungsfestlegungen bewertet.

Die Erkennung sowie Beurteilung von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen bedürfen einer ärztlichen Kontrolle und einer Beratung des Patienten durch einen Arzt. Darüber hinaus kann das Fehlen einer ärztlichen Supervision zu einer verspäteten Feststellung eines Übergebrauchs und damit einer Entwicklung eines Medikamentenübergebrauch-Kopfschmerzes führen.

Seit 2006 gibt es im Vereinigten Königreich (UK) ein anderes Triptan, und zwar Sumatriptan 50 mg Tabletten, rezeptfrei (UK). Der Antragsteller hat keine Unterlagen mit Ergebnissen aus systematischen Untersuchungen zur Anwendung der OTC-Produkte im UK eingereicht.

#### **TOP 5 c      Sumatriptan Nasenspray**

Empfehlung des BfArM zur Beibehaltung der uneingeschränkten Verschreibungspflicht.

#### **Begründung:**

Sumatriptan ist ein Wirkstoff, der zu den selektiven Serotoninagonisten (5- HT<sub>1</sub>) gehört. Diese sind als Triptane bekannt. Sie greifen vorwiegend an den

5- HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptorsubtypen an. Darüber wird eine Gefäßverengung vermittelt. Weitere experimentelle Ergebnisse haben u.a. eine Dämpfung neurogener Entzündungen gezeigt (Goadsby Prog Neurobiol. 2000;62:509-525, Bigal et al Arq Neuropsiquiatr. 2003;61:313-320).

Sumatriptan enthaltende Arzneimittel sind zugelassen zur Behandlung eines akuten Migräneanfalls mit und ohne Aura in den Darreichungsformen oral, als Injektionslösung, Zäpfchen oder Nasenspray.

Die Vorteile des intranasal anzuwendenden Sumatriptan sollen in dem schnelleren Erreichen von wirksamen Konzentrationen liegen. Es ist aufgrund der Art der Anwendung vor allem für Patienten geeignet, bei denen Übelkeit und Erbrechen während der Migräneattacken auftreten.

Für Arzneimittel, die Zubereitungen aus intranasal anzuwendendem Sumatriptan enthalten, liegen mehr als 10 Jahre Erfahrungen mit der Anwendung von Sumatriptan in Deutschland vor.

Eine Zusammenfassung pharmakokinetischer Daten zu 20 mg Sumatriptan-Nasenspray im Vergleich zu Sumatriptan 50 mg Tabletten findet sich in der folgenden, in der klinischen Übersicht des Antragstellers enthaltenen Tabelle:

**Table 2: Key pharmacokinetic parameters for sumatriptan nasal spray<sup>(40)</sup> and for oral sumatriptan<sup>(91, 94)</sup>**

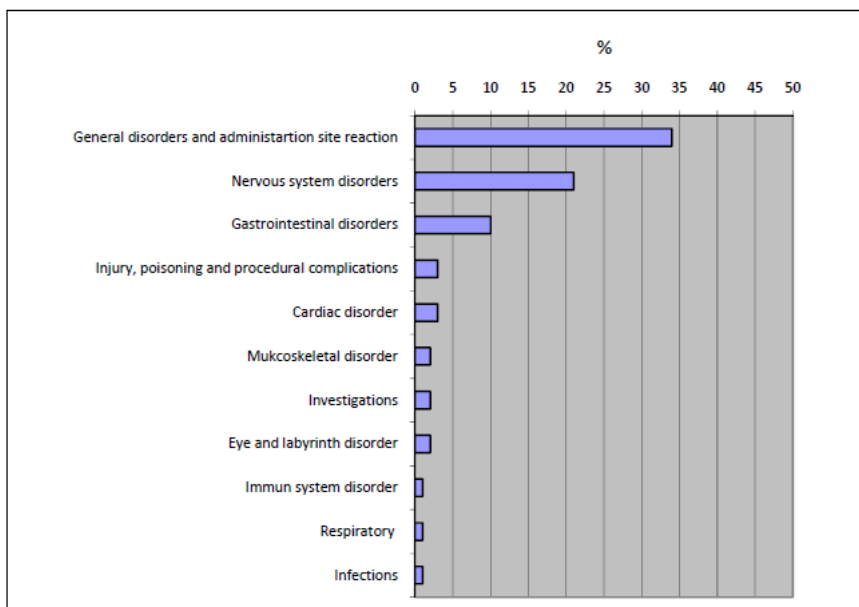
| Parameter                    | Sumatriptan nasal spray<br>20 mg<br>n = 20 | sumatriptan tablet<br>50 mg<br>n = 47 |
|------------------------------|--|---------------------------------------|
|                              | Mean Value ± SD                            |                                       |
|                              | Mean Value (95% CI)                        |                                       |
| Bioavailability (%)          | 16   | 14                                    |
| AUC (ng/h/ml)                | 53.3                                       | 117.9                                 |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)     | 14.4 (11.3-18.2)                           | 31.3                                  |
| T <sub>max</sub> (h)         | median 1 (0.08-4.00)                       | 2.36 ± 1.30                           |
| t <sub>1/2</sub> (h)         | 2.0 (1.7-2.4)                              | 2                                     |
| Apparent volume distribution | 170 liters                                 | 170 liters                            |
| Plasma protein binding       | 14-21%                                     | 14-21%                                |

Für Sumatriptan Nasenspray zeigt sich eine erhebliche Streuung für T<sub>max</sub> [h] (0,08-4,00) und auch eine deutliche Streuung für C<sub>max</sub> [ng/ml] (11,3-18,2). Daran zeigt sich, dass die Maximalkonzentration bereits nach ca. 5 Minuten, aber durchaus auch erst nach 4 Stunden erreicht werden kann. Im Vergleich zu den Sumatriptan 50 mg Tabletten beträgt die maximal erreichbare Konzentration erwartungsgemäß ungefähr die Hälfte; sie kann aber auch nur ungefähr ein bis zwei Drittel betragen.

Der Antragsteller gibt in der klinischen Übersicht für die Gesamtzeit seit Einführung 1996 weltweit die Anzahl ihm zu dem Nasenspray übermittelter Spontanberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen einschließlich Verbraucherberichten mit 1668 Fällen an. Darin enthalten sind 38 Fälle aus Deutschland. In der im klinischen Overview enthaltenen Abbildung 2, in der die Verteilung aller Spontanberichte auf die Organsystemklassen dargestellt wird, zeigt sich, dass die Organsystemklasse Herzerkrankungen (cardiac disorders) mit 3% betroffen ist.

Laut Antragsteller wurden bei den kardiovaskulären Ereignissen am häufigsten Herzinfarkte und Palpitationen berichtet. In 18 von den 1668 Fällen wurden Herzinfarkte berichtet.

**Figure 2: Body system distribution for all spontaneous sumatriptan nasal spray reports worldwide (% of received reports since launch in 1996 up to 25 October 2010)**



In einem Review klinischer Studien zur nasalen Anwendung von Sumatriptan Spray an insgesamt mehr als 4000 Patienten informiert *Dahlöf* über einen Patienten mit elektrokardiografischen Anomalien und einem Herzinfarkt zwei Stunden nach intranasaler Anwendung einer 20 mg Dosis Sumatriptan. Es wurde daraus gefolgert, dass Sumatriptan einen koronaren Vasospasmus induzierte (Cephalgia 1999;19:769-778).

Der Antragsteller hat mit seinem Antrag u.a. den Entwurf für eine Packungsbeilage für ein apothekenpflichtiges Sumatriptan eingereicht. Hierin hat er unter Hinweis auf bereits apothekenpflichtige Triptane zusätzlich zu den in der gegenwärtigen Zulassung für das verschreibungspflichtige Präparat aufgeführten Gegenanzeigen Kontraindikationen neu aufgenommen und einen Warnhinweis in eine Kontraindikation überführt, um das Potenzial des Wirkstoffes vasospastische, insbesondere kardiovaskuläre Nebenwirkungen auszulösen, zu verringern. Zu den neuen Kontraindikationen gehören: Migräneprophylaxe, Altersbeschränkungen [unter 18 Jahre oder älter als 65], Prinzmetal Angina, Krampfanfälle, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ohne Einschränkung auf den Schweregrad, seltene Migräneformen [hemiplegische, basilare oder ophthalmoplegische Migräne]. Diese ergänzen die bereits enthaltenen Kontraindikationen wie z.B.: Herzinfarkt,



ischämische Herzkrankheit, periphere Gefäßerkrankungen, Schlaganfall oder vorübergehende Zustände von Minderdurchblutung im Gehirn, Hypertonie.

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

Dieser Hinweis kann eine Freistellung nicht begründen. Es ist zu erwarten, dass potenzielle Anwender durchaus davon überzeugt sein könnten, eine Migräne zu haben, obwohl eine Migräne bei ihnen nicht vorliegt.

Aus klinischer Sicht ist nicht nur eine sog. ärztliche Erstdiagnose für die sichere Anwendung eines Sumatriptan-enthaltenden Arzneimittels notwendig, sondern auch eine wiederholte Vorstellung des Migränepatienten beim Arzt. Diese wiederholte persönliche Vorstellung wird aus medizinischer Sicht als notwendig zur Gewährleistung einer angemessenen Gesamttherapie angesehen, sowohl zur Einhaltung von Kontraindikationen als auch zur Vermeidung von Wechselwirkungen. Auch wenn umfangreiche Änderungen und Ergänzungen der Produktinformationen für die apothekenpflichtigen Produkte vorgenommen werden, obliegt nach der Freistellung die Einhaltung der erheblichen Anwendungseinschränkungen letztendlich der Selbsteinschätzung des Patienten.

Informationen oder Ratschläge für den Patienten durch den Apotheker zum Gesundheits- bzw. Krankheitszustand des Patienten oder sogar eine Diagnosestellung durch den Apotheker werden vom BfArM nicht als gleichwertig angesehen zu einer ärztlichen Untersuchung, Diagnose, Differentialdiagnose, einem Ausschluß von Kontraindikationen sowie einer Berücksichtigung von Therapieempfehlungen und Dosierungsfestlegungen bei Migräne.

Auch die Einführung eines Patientenfragebogens, eines Lehrmaterials für Apotheker und einer Patientenbroschüre können diese Bedenken nicht entkräften.

Die Erkennung sowie Beurteilung von Nebenwirkungen und Wechselwirkungen und auch die Feststellung von Symptomen des Übergebrauchskopfschmerzes bedürfen einer ärztlichen Kontrolle und einer Beratung des Patienten durch einen Arzt.

Zusammenfassend wird der Antrag auf partielle Freistellung von Sumatriptan 20 mg zur intranasalen Anwendung nicht befürwortet, wegen

- der starken Streuung pharmakokinetischer Daten, die das Risiko einer schwerwiegenden vaskulären Nebenwirkung für gefährdete, susceptible Patienten im Einzelfall aufgrund der möglichen schnellen Anflutung des Wirkstoffes beinhalten könnte,
- dem vaskulären Risiko, u.a kardiovaskulären Risiko bis hin zum Herzinfarkt bei Nichtberücksichtigung der Kontraindikationen, Warnhinweise sowie Vorsichtsmaßnahmen und Wechselwirkungen und
- den Bedenken, dass nicht hinreichend gewährleistet ist, dass Patienten die Version der Packungsbeilage, die für die OTC Produkte beabsichtigt ist, verstehen und umsetzen können.

---

**TOP 6      **Impfstoffe****  
**- zur Anwendung am oder im menschlichen Körper**

Das Paul-Ehrlich-Institut schlägt vor, die in Anlage 1 der Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (AMVV) aufgeführte Position „Impfstoffe“ wie folgt zu ändern:

**Impfstoffe**

- zur Anwendung am oder im menschlichen Körper; die Vorschriften der Tierimpfstoff-Verordnung zur Verschreibungspflicht bleiben unberührt –

**- ausgenommen multibakterielle Totimpfstoffe zur oralen Anwendung -**

**Auflistung der Indikationen zugelassener Arzneimittel, die von der Freistellung betroffen wären:**

- bei rezidivierenden Infektionen der Atemwege

- Therapie wiederholt auftretender chronischer und akuter bakterieller Infektionen der oberen und unteren Atemwege

- rezidivierende Infektionen der oberen und unteren Luftwege, insbesondere infolge chronischer Atemwegserkrankungen (wie z. B. Bronchitis, Sinusitis).

- Behandlung rezidivierender und chronischer Harnwegsinfektionen, wie z. B. Zystitis, Pyelonephritis, Urethritis, asymptomatische Bakteriurie.

**Begründung:**

Das Paul-Ehrlich-Institut sieht eine weitere Verschreibungspflicht von multibakteriellen Totimpfstoffen zur oralen Anwendung nicht als erforderlich an.

Aufgrund der Zusammensetzung sowie der Art der Anwendung – Tabletten oder Granulat – sind keine besonderen Risiken für den Patienten zu vermuten. Die betroffenen Produkte können sowohl therapeutisch als auch prophylaktisch bei rezidivierenden Infekten angewendet werden; sie enthalten keinerlei vermehrungsfähige Bakterien.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln einschließlich Antibiotika sind nicht bekannt. Hieraus ergibt sich, dass ein Patient die Präparate selbstständig auch bei einer eingeleiteten Antibiose, etwa auf Grund eines Rezidivinfektes, einnehmen kann und darf.

Die Nebenwirkungen sind als äußerst gering einzuschätzen und liegen weit unter denjenigen, die von zahlreichen chemisch definierten freiverkäuflichen Präparaten bekannt sind, bei denen ebenfalls in der eigenständigen Anwendung durch den

Patienten kein Risiko ersichtlich ist. Ein eigenständiger Erwerb und Einsatz ist nach Beratung durch einen Arzt oder Apotheker bei diesen Arzneimitteln gefahrlos möglich.

Derzeit liegen dem Paul-Ehrlich-Institut mehrere Anfragen von Medizinischen Diensten bzw. Prüfungsstellen der Ärzte und Krankenkassen hinsichtlich der Verschreibungspflicht der genannten Produkte vor. Hintergrund ist die mit der Verschreibungspflicht einhergehende Erstattungspflicht der Krankenkassen nach SGB V.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass der Wegfall der Verschreibungs- und damit auch der Erstattungspflicht wirtschaftliche Folgen sowohl für die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer als auch für die Krankenkassen und Verbraucher haben wird.