



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

69. Sitzung, 26.06.2012
zu Positionen, über deren Änderung abgestimmt wurde.

3. Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt, die verschreibungsfrei erhältlichen Packungen für Arzneimittel mit den Wirkstoffen

Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen

zur Behandlung von Schmerzen bzw. Fieber jeweils so zu begrenzen, dass die Anwendungsdauer pro Packung auf höchstens 4 Tage begrenzt ist:

Acetylsalicylsäure (ASS)

- ausgenommen Humanarzneimittel zur oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder Fieber mit einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 12 g Wirkstoff je Packung –
- ausgenommen Humanarzneimittel zur oralen Anwendung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation

Diclofenac

- ausgenommen bei oraler Anwendung zur Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und Fieber in einer Dosierung bis 25 mg je abgeteilter Form und einer Tagesdosis von 25 bis maximal 75 mg und mit einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 300 mg Wirkstoff je Packung für eine maximale Anwendungsdauer von drei (Antipyrese) oder vier (Analgesie) Tagen –

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 und mit einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4.800 mg Wirkstoff je Packung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –
- ausgenommen in festen Zubereitungen zur rektalen Anwendung als Monopräparate in Einzeldosen bis 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 600 mg je abgeteilter Form) und in einer Tagesdosis bis zu 30 mg/kg Körperge-

wicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1.800 mg) und mit einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 7.200 mg Wirkstoff je Packung 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 6 Monaten in Einzeldosen bis zu 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1.200 mg) und mit einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4.800 mg Wirkstoff je Packung 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 und mit einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 4.800 mg Wirkstoff je Packung zur Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit oder ohne Aura -

- ausgenommen 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 und mit einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 7.200 mg Wirkstoff je Packung, zur Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit oder ohne Aura -

Naproxen

- ausgenommen in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Konzentration bis zu 250 mg je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 750 mg und mit einer Gesamtwirkstoffmenge von bis zu 3 g Wirkstoff je Packung zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber -

Begründung:

Mit Votum vom 15. Januar 2008 (60. Sitzung) empfahl der Ausschuss eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht für Paracetamol in Packungsgrößen über 10 g. Für Naproxen bestand bereits eine Begrenzung der verschreibungsfrei erhältlichen Packungsgröße auf maximal 7,5 g. Vom Sachverständigenausschuss wurde der Wunsch geäußert, für alle verschreibungsfrei (sog. Over-The-Counter = OTC) erhältlichen Analgetika eine Begrenzung der Packungsgröße einzuführen. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass eine längere und/oder hochdosierte Anwendung dieser Arzneimittel ohne ärztliche Begleitung mit teilweise schwerwiegenden, gesundheitlichen Risiken verbunden ist. Es soll vermieden werden, dass beim Verbraucher fälschlicherweise der Anschein entsteht, dass Analgetika ohne Begrenzung der Packungsgröße sicherer seien als solche mit Begrenzung.

Die Selbstmedikation mit Analgetika in Deutschland ist häufig. Der 2004 veröffentlichte Bundesgesundheitsurvey (7.099 Teilnehmer, davon 3.393 Männer und 3.594 Frauen) wies aus, dass 9,3% der Männer und 13,0% der Frauen in den letzten 7 Tagen vor der Befragung OTC-Analgetika eingenommen hatten. Ein weiteres Surrogat für die hohe Exposition in Deutschland stellt die hohe Zahl der abgegebenen Schmerzmittelpackungen dar. Die Zahl der abgegebenen Arzneimittelpackungen für OTC-Analgetika übersteigt die Zahl der ärztlich verordneten Packungen bei weitem. Im Jahr 2010 lag der Anteil der OTC abgegebenen Packungen für ASS bei 98,5%, für Ibuprofen bei 87,3% und für die anderen o. g. Analgetika deutlich über 99%.

Die Risiken der OTC-Analgetika ergeben sich entsprechend § 48, Absatz 2, Satz 1 des Arzneimittelgesetzes

- a) aus einer möglichen Gesundheitsgefährdung bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, insbesondere bei längerer Anwendung ohne ärztliche Überwachung:

Das bedeutsamste Risiko besteht in schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen, insbesondere Ulzera, Blutungen und Perforationen, welche auch unter Therapie in einem signifikanten Anteil zum Tode führen. Ein erhöhtes Risiko für die genannten Nebenwirkungen wurde in epidemiologischen Studien auch bei OTC-Anwendung bzw. bei Anwendung in OTC-Dosierung beobachtet. Signifikant risikoerhöhend wirkt die Kombination mit einem zweiten Analgetikum oder mit Alkohol.

Gemäß Mitteilung der vom BMG geförderten Pharmakovigilanzzentren waren 4,4% der Krankenhauseinweisungen im Einzugsbereich der Zentren auf Selbstmedikation zurückzuführen. Etwa drei Viertel dieser Fälle betrafen den Gebrauch von Schmerzmitteln. Auf die Bevölkerung hochgerechnet wären dies ca. 3.300 Fälle pro Jahr.

- Das Risiko für Gastritis, Ulcera bzw. Blutungen und Perforation ist von der Dauer der Einnahme abhängig: In der Fall-Kontrollstudie von Lewis et al. (2005; USA) wurden 359 Fälle mit 1.889 Kontrollen verglichen. Als Fälle galten Patienten mit Krankenhausaufnahme wegen oberer gastrointestinaler Blutung, Perforation oder Magenausgangsstenose. Die Kontrollen wurden zufällig per Telefon ausgewählt und standardisiert befragt. Die Studie zeigt, dass die Anwendung über 4-7 Tage mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Zielgrößen gastrointestinale Toxizität und Ulkusbildung einherging, wohingegen eine Anwendung von 1-3 Tagen kein signifikant erhöhtes Risiko aufwies. Aus diesem Grund sollte eine über 4 Tage hinausgehende Anwendung nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen.
- Ebenfalls weder von der Gefährdung des Patienten wie von den Behandlungskosten zu unterschätzen sind die bekannten kardiovaskulären Risiken von Ibuprofen und Diclofenac (erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Ibuprofen (RR: 3,36; Konfidenzintervall 1,00-11,6) und bei Diclofenac (RR: 2,86; KI 1,09-8,36). Auch diese Arzneimittel sollten nur nach Risikoabwägung durch den betreuenden Arzt länger als 4 Tage angewendet werden.

- b) aus einer möglichen erheblichen Gesundheitsgefährdung durch nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch, der in einem relevanten Umfang auch in Deutschland zu beobachten ist:

Untersuchungen in verschiedenen europäischen Staaten ergaben, dass mehr als 20% der Anwender die für die Selbstmedikation empfohlene Anwendungsdauer deutlich überschreiten, 5-10% die Analgetika sogar täglich einnehmen.

Der überwiegend durch Schmerzmittelfehlgebrauch entstehende medikamenteninduzierte Kopfschmerz, unter dem in Deutschland etwa 800.000 Menschen leiden, ist die dritthäufigste Ursache des chronischen Kopfschmerzes.

- Dieser entsteht bei Kopfschmerzpatienten nur nach langdauernder, häufiger Einnahme von Arzneimitteln, insbesondere von Analgetika. Anhand des sehr hohen Anteils OTC erworbener Packungen an der Gesamtabgabe ist davon auszugehen, dass dieser Missbrauch im Wesentlichen nicht mithilfe entsprechend hoher Verordnungen durch Ärzte, sondern durch OTC erworbene Analgetika erfolgt. Bei kurzer Einnahmedauer und seltener Einnahme wird ein medikamenteninduzierter Kopfschmerz nicht beobachtet.
- Die sehr hohe Zahl von Anfragen bei den Giftinformationszentren wegen Verdachtsfällen von Intoxikationen mit NSAR weist auf die hohe Prävalenz von Vergiftungen durch absichtliche oder versehentliche Überdosierung hin. Daten von acht der insgesamt neun deutschen Giftinformationszentralen (entsprechend 98% aller von den Giftinformationszentren beratenen Fälle) zeigten, dass im Jahr 2009 Arzneimittelexpositionen einen Anteil von 38,9% und im Jahr 2010 einen Anteil von 39,9% an allen von Giftinformationszentralen beratenden Expositionen ausmachten. 2,7% (2009) bzw. 2,5% (2010) aller beratenden Arzneimittelexpositionen betrafen ASS. ASS wurde in 62% (n= 1.219 Fälle in 2009) bzw. 61% (n=1.145 Fälle in 2010) in suizidaler Absicht eingenommen, bei insgesamt 5 Fällen war der Verlauf letal in den Jahren 2009 und 2010.

Ein Anteil von 2,5% (2009) bzw. 2,3% (2010) aller Arzneimittelexpositionen betraf Diclofenac; ein Fall verlief letal im Beobachtungszeitraum. In suizidaler Absicht wurde Diclofenac im Jahr 2009 von 1.216 Personen (67,9%) und im Jahr 2010 von 1.196 Personen (69,3%) eingenommen. Ibuprofen war Gegenstand von 7,6% (2009) bzw. 7,8% (2010) aller zu Arzneimittelexpositionen durchgeführten Beratungen. Ein Fall verlief letal. In suizidaler Absicht wurde Ibuprofen im Jahr 2009 von 3.218 Personen (59,5%) und im Jahr 2010 von 3.571 Personen (61,4%) eingenommen.

Die Giftinformationszentren gehen im Übrigen davon aus, dass ihnen nur etwa 5-10 % der tatsächlich auftretenden Vergiftungsfälle zur Kenntnis gelangen.

Eine Differenzierung der Packungsgrößen mit daraus resultierenden unterschiedlichen Packungsgrößen für ASS, Naproxen, Diclofenac und Ibuprofen ist in Zusammenschau aller Daten nicht erforderlich und auch nicht möglich. Zum einen werden in den der Stellungnahme zugrundeliegenden Studien in der Regel die betreffenden OTC-Analgetika ohne weitere Differenzierung als Gruppe betrachtet. Zum anderen müsste für eine wissenschaftlich begründete wirkstoffbezogene Differenzierung nicht nur jeweils die Höhe der einzelnen Risiken (gastrointestinal, kardiovaskulär, Gerinnungshemmung, etc.) der verschiedenen Wirkstoffe betrachtet werden, sondern jeweils die Summe aller Risiken. Derartige Studien existieren jedoch nicht.

Zudem ist darauf zu verweisen, dass eine unterschiedliche Packungsgröße für die genannten OTC-Analgetika zu einem medizinisch nicht begründeten Ausweichen der Patienten auf die Wirkstoffe mit der relativ größten Packungsgröße führen könnte.

Für eine Packungsgrößenbegrenzung auf eine Einnahmedauer von maximal 4 Tagen sprechen neben der oben erwähnten Studie von Lewis et al. Erkenntnisse aus den bestehenden Pharmakovigilanz-Datenbanken:

- a) Die BfArM-Datenbank enthält doppelt so viele Fallmeldungen zu Blutungen, Gastritis und Perforation nach einer Einnahmedauer von Analgetika > 4 Tagen im Vergleich zu ≤ 4 Tagen.
- b) Basierend auf der EudraVigilance-Datenbank sind je nach Analgetikum zwischen 1,2 - 2,9fach mehr Fälle in der Gruppe > 4 Tage im Vergleich zur Gruppe ≤ 4 Tagen zu verzeichnen.

Diese Befunde decken sich mit den Hinweisen aus der wissenschaftlichen Literatur.

Verstärkend kommt hinzu, dass einem großen Teil der Anwender von OTC-Analgetika die damit verbundenen gesundheitlichen Risiken offensichtlich nicht oder nicht hinreichend bekannt sind. Die Anwendung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel wird vielmehr als weitgehend risikofrei betrachtet. Eine Unterstellung größerer Packungen unter die Verschreibungspflicht wird eine Signalwirkung zur Entwicklung eines stärkeren Risikobewusstseins entfalten, unterstützt z. B. durch die Beratung des Verbrauchers in der Apotheke beim Versuch, eine größere Packung zu erwerben.

Zusammenfassung

- Patienten/Verbraucher gehen mit OTC-Präparaten im Vergleich zu Präparaten, die der Verschreibungspflicht unterliegen, leichtfertiger um.
- Die erhebliche gesundheitliche Gefährdung durch eine langdauernde Analgetika-Einnahme ist wissenschaftlich sehr gut belegt, sowohl für den bestimmungsgemäßen als auch für den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch.
- Bei einer Einnahmedauer von mehr als 4 Tagen ist das Risiko für die gastrointestinalen Nebenwirkungen signifikant erhöht.
- Die Begrenzung der Packungsgröße, so dass maximal eine Therapiedauer von 4 Tagen möglich ist, hat eine Signalwirkung für den Verbraucher.
- Daher ist die Forderung der Harmonisierung der OTC-Packungsgröße auf eine Einnahmedauer von maximal 4 Tagen wissenschaftlich begründbar, pragmatisch und sinnvoll.

5. Racecadotril

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Racecadotril

- zur symptomatischen Behandlung von akutem Durchfall bei Erwachsenen (+18 Jahren), in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung als Hartkapsel, in Konzentrationen von 100 mg je abgeteilter Form mit einer Anwendungsdauer von bis zu 3 Tagen und in Packungsgrößen bis zu 10 Hartkapseln

unter der Voraussetzung, dass die unten beschriebenen Änderungen in der Produktinformation vorgenommen werden, aus der Verschreibungspflicht zu entlassen.

Es sind in den Produktinformationen dem Patienten hinreichend verständliche Informationen an die Hand zu geben, wann das Präparat nicht angewendet werden darf bzw. wann ein Arzt aufzusuchen ist. Die innerhalb dieses Antrages vorgeschlagenen Produktinformationen sind in diesem Punkt nicht ausreichend und bedürfen einer Modifikation (streichen; einfügen):

Fachinformationen:

4.1 Anwendungsgebiete

Racecadotril 100 mg Kapseln sind angezeigt zur symptomatischen Behandlung des akuten Durchfalls bei Erwachsenen.

Eine über drei Tage hinausgehende Therapie darf nur unter ärztlicher Verordnung erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Kinder dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Racecadotril behandelt werden

Racecadotril darf nicht angewendet werden bei Durchfällen, die mit Fieber und/oder blutigem oder schleimigem Stuhl einhergehen, da diese auf das Vorliegen invasiver Bakterien oder anderer schwerer Erkrankungen hinweisen. In diesen Fällen sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Racecadotril darf nicht angewendet werden bei Durchfällen, die während oder nach der Einnahme von Antibiotika auftreten (pseudomembranöse Colitis).

Chronische Durchfallerkrankungen dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Racecadotril behandelt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einem akuten Schub einer Colitis ulcerosa sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Es gibt nur begrenzte Daten bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz. Diese Patienten sollten mit besonderer Vorsicht und nur nach ärztlicher Verordnung behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

~~*Das Auftreten von blutigen oder eitrigen Stühlen und Fieber kann auf das Vorliegen invasiver Bakterien als Auslöser der Diarrhoe oder auf andere schwere Erkrankungen hinweisen. Deshalb sollte Racecadotril unter diesen Bedingungen nicht angewendet werden.*~~

~~*Bei chronischer Diarrhoe wurde das Arzneimittel nicht ausreichend geprüft. Auch bei Antihistika-assoziierten Diarrhoe wurde Racecadotril 100 mg Kapseln nicht geprüft.*~~

Die Gebrauchsinformationen sind entsprechend zu ändern.

Begründung:

Aus den Daten des Antragstellers kann abgeleitet werden, dass auch die Anwendung in der Selbstmedikation unter den oben genannten Bedingungen kein Sicherheitsrisiko darstellen würde. Daten aus Ländern, die Racecadotril bereits verschreibungsfrei abgeben, zeigen, dass die Berichtshäufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen vergleichbar und insgesamt gering ist und sich auch das Sicherheitsprofil mit der verschreibungsfreien Abgabe nicht ändert.

Vergleiche mit anderen zur Therapie der akuten Diarrhoe eingesetzten Arzneimitteln zeigen kein erhöhtes Risiko bei der Behandlung mit Racecadotril.

Eine akute Diarrhö ist durch den Patienten als solche selbst diagnostizierbar. Bei Verdacht auf eine ernsthafte Grunderkrankung wird der Patient durch die geforderten, neu aufzunehmenden Gegenanzeigen und Warnhinweise aufgefordert, den Arzt aufzusuchen.

6. Ibuprofen/Pseudoephedrinhydrochlorid

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss empfiehlt,

Ibuprofen (200 mg je abgeteilter Form) zur oralen Anwendung in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1200 mg in Kombination mit Pseudoephedrinhydrochlorid (30 mg je abgeteilter Form) bis maximal 60 mg als Einzeldosis mit einer Wirkstoffmenge von insgesamt bis zu 720 mg Pseudoephedrin und 4800 mg Ibuprofen pro Packung, zur Behandlung der akuten Rhinosinusitis im Zusammenhang mit weiteren Erkältungssymptomen (wie z.B. Fieber und Schmerzen)

aus der Verschreibungspflicht zu entlassen.

Begründung:

Pseudoephedrin ist ein natürlich vorkommendes Stereoisomer des Ephedrins. Es wirkt vasokonstriktorisch, wodurch es im Bereich der Schleimhäute, insbesondere der Nasenschleimhaut, zu einer Anschwellung kommt.

Pseudoephedrin hat eine deutlich zentralstimulierende Wirkung, die zu Unruhe, Angst und Schlafstörungen führen kann, des Weiteren sind kardiovaskuläre Symptome wie Blutdruckanstieg, Palpationen und Arrhythmien möglich.

Ibuprofen ist ein nicht selektiver Cyclooxygenase-Hemmer und findet seine Anwendung bei der Therapie von Schmerzen, Entzündungen und Fieber.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Ibuprofen gehören gastrointestinale Störungen wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit Erbrechen, Erosionen im Gastrointestinaltrakt bis hin zu peptischen Ulzera, Blutungen und Perforationen. Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung berichtet.

Pseudoephedrin wird aufgrund seiner vasokonstriktorischen Wirkung zur symptomatischen Therapie von Nasenschleimhautschwellungen bei erkältungsbedingtem Schnupfen oder allergischer Rhinitis eingesetzt. In Deutschland sind keine Pseudoephedrin-Monopräparate zugelassen.

Der missbräuchliche Einsatz von Pseudoephedrin-haltigen Arzneimitteln bezieht sich in erster Linie auf die illegale Herstellung von Metamphetamin aus diesen Arzneimitteln. Um die missbräuchliche Verwendung einzugrenzen, wurden in Deutschland Arzneimittelpackungen mit einem Gesamtgehalt von mehr als 720 mg Pseudoephedrin im Jahr 2011 der Verschreibungspflicht unterstellt.

Die akute Rhinosinusitis ist eine Entzündung der Nasennebenhöhlen von maximal 8 bzw. 12 Wochen Dauer mit komplettem Abklingen der Symptome (DEGAM-Leitlinie „Rhinosinusitis“, 2008 bzw. AWMF-Leitlinie „Rhinosinusitis“, 2011). Aufgrund des überwiegend unkomplizierten und selbstlimitierenden Verlaufs der akuten Rhinosinusitis erfolgt die Behandlung häufig im Rahmen der Selbstmedikation.

Bezüglich der symptomatischen Behandlung einer Rhinosinusitis wird eine Therapie mit Analgetika lediglich bei bestehenden Schmerzen und nicht als abschwellende Maßnahme empfohlen (AWMF). Die DEGAM-Leitlinie empfiehlt aufgrund der stärker entzündungshemmenden Wirkung in dieser Indikation bei Erwachsenen Ibuprofen und ASS vor Paracetamol. Wegen der besseren Magenverträglichkeit wird Ibuprofen vor ASS empfohlen.

Zur Drainage und Belüftung der Nasennebenhöhlen werden lokale Dekongestiva als symptomatische Therapie für eine Dauer von maximal 7-10 Tagen empfohlen. Eine therapeutische Anwendung oraler Sympathomimetika wird wegen dosisabhängiger Nebenwirkungen, schlechter Steuerbarkeit und besser belegter Wirksamkeit der Lokalanwendung nicht empfohlen. Sowohl in den deutschen als auch in der europäischen EP³OS-Leitlinie wird den topischen Dekongestiva im Vergleich zu den systemischen Dekongestiva der Vorzug gegeben.

Ibuprofen-haltige Monopräparate (mit 200 und 400 mg Ibuprofen) und Pseudoephedrin-haltige Kombinationsarzneimittel sind seit langem für Patienten als OTC-Präparate zugänglich.

Das Sicherheitsprofil für die fixe Kombination von Ibuprofen und Pseudoephedrin für den OTC-Bereich ist aus anderen EU-Ländern hinreichend bekannt, die beiden Wirkstoffe stehen bereits als apothekenpflichtige Arzneimittel zur Verfügung (Ibuprofen als Monopräparat mit bis zu 400 mg und Pseudoephedrin als Kombinationsarzneimitteln mit bis zu 120 mg je abgeteilter Form). Allerdings sollte die Packungsgröße die maximal mögliche Anwendungsdauer auf 4 Tage mit einer Packungsgröße berücksichtigen.

9.+ 10. Nicotin

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt die folgenden Erweiterungen der Ausnahmen von der Verschreibungspflicht

- bis zu 150 mg Nicotin je abgeteilter Arzneiform, wobei die Einzeldosis 1 mg Nicotin beträgt, und in einer Tagesdosis bis zu 64 mg
- zur Kombination der transdermalen Anwendung mit der oralen (einschließlich der oral-inhalativen) Anwendung bis zu einer maximalen Tagesdosis von 64 mg.

Begründung:

Beantragt wurden Änderungen der Verkaufsabgrenzung von Nicotin, welche sich auf die orale (einschließlich oral-inhalative) Anwendung sowie auf eine Kombinations-Therapie aus der transdermalen mit der oralen (einschließlich der oral-inhalativen) Anwendung beziehen.

1) Mundspray

Gemäß Fachinformation können bis zu 4 Sprühstöße pro Stunde angewendet werden. Pro Anwendung sollten 2 Sprühstöße nicht überschritten und innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als 64 Sprühstöße (4 Sprühstöße pro Stunde über 16 Stunden) angewendet werden. Eine maximale Tagesdosis von 64 mg wird somit nicht überschritten. Bei einer Anwendung entsprechend der Fachinformation sind die erzielten Plasmaspiegel vergleichbar mit denen anderer im Markt erhältlichen Nicotinersatzprodukte: Die durchschnittliche Nicotinplasmakonzentration im Steady State nach Anwendung der Maximaldosis (d.h. 2 Sprühstöße zu je 1 mg des Sprays alle 30 Minuten) liegt in der Größenordnung von etwa 28,8 ng/ml, im Vergleich zu 23,3 ng/ml bei Anwendung des Nicotin-Kaugummi 4 mg (1 Kaugummi pro Stunde) bzw. 25,5 ng/ml nach Anwendung der Nicotin-Lutschtablette 4 mg (1 Lutschtablette pro Stunde).

Markterfahrungen liegen derzeit für Dänemark, Schweden und Großbritannien vor. In 2011 wurden in diesen Ländern insgesamt 663.051 Packungen (mit 1 oder 2 Dosierspendern) verkauft. Die geschätzte Anzahl behandelter Patienten beläuft sich auf 221.012. Das Mundspray ist in diesen Ländern von der Verschreibungspflicht ausgenommen.

Es gibt keine Hinweise, dass das Nicotin Mundspray in größerem Ausmaß inkorrekt angewendet wird bzw. werden kann als andere verschreibungsfreie Nicotinersatzprodukte. Eine versehentliche Überdosierung ist unwahrscheinlich, da es regelmäßige Raucher gewöhnt sind, den Nicotinbedarf an ihre Bedürfnisse anzupassen. Selbst bei versehentlicher oder absichtlicher Überdosierung ist die klinische Relevanz als gering anzusehen.

Für die Anwendung von Nicotin zur Raucherentwöhnung besteht eine langjährige Erfahrung. Das Sicherheitsprofil ist gut bekannt und als günstig einzustufen. Zahlreiche Nicotinersatzprodukte sind bereits ohne ärztliche Verschreibung in Europa erhältlich. Nach Freistellung Nicotin-haltiger Arzneimittel von der Verschreibungspflicht ergaben sich keine Hinweise auf wesentliche sicherheitsrelevante Aspekte.

Durch die beantragte Änderung der Verkaufsabgrenzung ist keine Veränderung des Sicherheitsprofils bzw. kein erhöhtes Risiko zu erwarten.

2) Nicotin-Kombinationstherapie

Die Kombinationsbehandlung von Kaugummi und Pflaster ist bisher von der Verschreibungspflicht nicht ausgenommen.

Mit dem transdermalen Pflaster wird der Anwender passiv mit einem relativ konstanten Nicotinspiegel versorgt. Mit der schneller anflutenden und flexibleren Darreichungsform des Kaugummis kann bei akutem Rauchverlangen nach Bedarf nachdosiert werden. Die Kombinationsbehandlung wird Anwendern empfohlen, die mit der Monotherapie keinen Erfolg hatten oder bei denen unter Monotherapie akutes oder unkontrollierbares Rauchverlangen auftritt. Die Dosierung richtet sich nach dem individuellen Bedarf und orientiert sich damit an der Tabakabhängigkeit des Rauchers. Die bisher freigestellte Tagesdosis von 64 mg wird hierbei jedoch gemäß den Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation nicht überschritten, da selbst bei maximaler kombinierter Dosierung von 15 mg Pflastern mit 16 Kaugummis zu 2 mg nur eine maximale Tagesdosis von 47 mg Nicotin erreicht wird.

Beide Darreichungsformen sind einzeln bereits seit vielen Jahren verschreibungsfrei erhältlich. Umfangreiche Markterfahrungen in der Einzel- wie Kombinationsbehandlung liegen vor.

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass das mit der Kombinationsbehandlung verbundene Risiko größer ist als das bei der einzelnen Anwendung verschreibungsfreier Nicotinersatzprodukte. Durch die beantragte Änderung der Verkaufsabgrenzung ist keine Veränderung des Sicherheitsprofils zu erwarten, da die bisher freigestellte maximale Tagesdosis von 64 mg auch bei der Kombinationsbehandlung nicht überschritten wird.

11. Daturae folium et semen und ihre Zubereitungen

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt, die gegenwärtige Position in Anlage 1 der AMVV wie folgt zu fassen:

Datura-Arten und ihre Zubereitungen

und

- homöopathische Zubereitungen zur oralen Anwendung aus oberirdischen Teilen von *Datura stramonium* zur Blütezeit, die nach den Vorschriften 25 und 26 des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt sind,

aus der Verschreibungspflicht zu entlassen.

Begründung:

Hauptinhaltsstoffe von *Datura stramonium* sind vor allem die in allen Pflanzenteilen zu findenden toxischen Alkaloide vom Tropanotyp Hyoscyamin und Scopolamin. Daneben wurden auch Apoatropin, Tropin, Belladonnin und Hyoscyamin-N-oxid gefunden. Das Mengenverhältnis von Hyoscyamin zu Scopolamin ist abhängig von äußeren Faktoren und vom Entwicklungszustand der Pflanzen.

Hyoscyamin (bzw. sein Racemat Atropin) und Scopolamin wirken parasymphatikolytisch durch antagonistischen Angriff am muskarinergen Acetylcholinrezeptor und bewirken damit Hemmung der Acetylcholinfreisetzung. Während Hyoscyamin zentral vorwiegend erregend wirksam ist, überwiegt beim Scopolamin ein zentral dämpfender Effekt. Auf Grund des Alkaloidgehalts sind beim Menschen nach Zufuhr der Droge in Abhängigkeit von der Dosis u. a. folgende Wirkungen zu erwarten: Spasmolyse der glatten Muskulatur, Sekretionseinschränkung, Erhöhung der Puls- und Herzfrequenz, Akkomodationslähmung, Mydriasis und zentrale Effekte, u. a. zentrale Dämpfung, aber auch Verwirrtheit, Desorientierung, Gedächtnisverlust und Halluzinationen. (vgl. Hager ROM 2011)

Homöopathische Zubereitungen, in denen die rechnerische Endkonzentration von *Datura stramonium* unterhalb der Potenzstufe D4 liegt, unterstehen daher der Verschreibungspflicht.

Voraussetzung für eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht der o.g. spagyrischen Zubereitungen aus *Datura stramonium folium* (und ggf. Samen) ist die Vorlage von Ergebnissen von Gehaltsbestimmungen mittels einer validierten Methode unter Angabe der Nachweisgrenze, die belegen, dass der Gehalt an Alkaloiden - bestimmt als Atropin und Scopolamin - in den betreffenden Urtinkturen in einem toxikologisch unbedenklichen Bereich liegt.

Aufgrund der vorgelegten analytischen Daten zur Gehaltsbestimmung am pflanzlichen Ausgangsmaterial sowie an den Urtinkturen kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund des speziellen Herstellungsprozesses eine quantitative Abreicherung der toxisch relevanten Stoffe erfolgt.

Da als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Urtinkturen oberirdische Teile von *Datura stramonium* zur Blütezeit verwendet wurden, sollten die Samen von dieser Ausnahmeregelung ausgeschlossen werden.

Datura stramonium und weitere *Datura*-Arten enthalten entsprechend der gängigen Fachliteratur in allen Teilen der Pflanze die wegen ihrer Toxizität bekannten Tropanalkaloide.

Deshalb wird vorgeschlagen, die gegenwärtige Position in Anlage 1 der AMVV wie folgt zu fassen:

„*Datura*-Arten und ihre Zubereitungen

- ausgenommen in homöopathischen Zubereitungen zur oralen Anwendung aus oberirdischen Teilen von *Datura stramonium* zur Blütezeit, die nach den Vorschriften 25 und 26 des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt sind“.

12b. Sumatriptan Nasenspray

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt,

Sumatriptan Nasenspray

- zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase von Migräneanfällen mit und ohne Aura bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, als Nasenspray zur intranasalen Anwendung in einer Dosierung von 20 mg (berechnet als Sumatriptan) je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 40 mg je Packung

aus der Verschreibungspflicht zu entlassen.

Begründung:

1. Nasale Darreichungsform:

Es sind keine therapeutischen Nachteile im Vergleich zu oralem Sumatriptan ersichtlich. Nach der Anwendung von Sumatriptan Nasenspray kommt es zu einem schnelleren Wirkungseintritt im Vergleich zu oralem Sumatriptan 50 mg. Insgesamt sind die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsparameter beider Darreichungsformen vergleichbar. Die c_{max} nach einer Einzeldosis Sumatriptan Nasenspray ist ungefähr halb so groß wie nach oralem Sumatriptan 50 mg.

2. Pharmakokinetische Variabilität:

In 47% der Patienten liegt t_{max} innerhalb einer Stunde, nur in < 2% nach ca. 3 Stunden. Damit ergibt sich für das Sumatriptan Nasenspray eine ähnliche interindividuelle Variabilität wie für Almotriptan 12,5 mg Tabletten (11% $t_{max} > 3$ h).

Aus einer PK/PD-Simulation auf der Basis von 5 Studien mit Sumatriptan Nasenspray wird ersichtlich, dass eher eine pharmakodynamische Variabilität einen größeren Einfluss auf die Non-Responder-Rate hat als die pharmakokinetische Variabilität.

Damit ergeben sich keine pharmakokinetischen Argumente für eine unterschiedliche Verkaufsabgrenzung im Vergleich zu oralem Almotriptan. Eine Verschreibungspflicht wird auch deswegen nicht für zwingend erforderlich gehalten, da aufgrund einer wissenschaftlichen Neubewertung der Substanzklasse aus Sicherheitsgründen keine unterschiedliche Einstufung der verschiedenen Triptane erforderlich scheint.

13. Benzydamin

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich,

Benzydamin

- als Lösung zur Anwendung im Mund- und Rachenraum mit einer Konzentration von nicht mehr als 0,15% (1,5 mg/ml)
- als Lutschtablette zur Anwendung im Mund- und Rachenraum mit maximal 3 mg Benzydaminhydrochlorid pro abgeteilter Form

aus der Verschreibungspflicht zu entlassen.

Begründung:

Bei Benzydamin handelt sich um ein Indazolderivat, das als Antiphlogistikum mit einer mäßigen lokalanästhetischen Wirkung bei Schmerzen im Mund- und Rachenraum angewendet wird. Benzydamin ist ein entzündungshemmender und schmerzlindernder Wirkstoff unter anderem zur lokalen, oralen Behandlung.

Die erste Zulassung als Fertigarzneimittel zur Anwendung im Mund- und Rachenraum erfolgte im Dezember 1979. Es ist seit 1980 in Deutschland im Verkehr. Benzydamin zur Anwendung bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum ist in 20 weiteren Ländern der EU als nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel zugelassen. Verschreibungspflichtig ist es derzeit noch in Deutschland, Frankreich und Luxemburg, wobei es in beiden letzteren Ländern nicht vermarktet wird.

In der UAW-Datenbank des BfArM wurden seit 1982 17 Nebenwirkungsmeldungen für Benzydamin zur Anwendung im Mund- und Rachenraum gefunden, bei denen für 12 Fälle ein Zusammenhang als möglich oder wahrscheinlich erachtet werden kann (Sehstörungen, Photosensitivität, Hautausschlag, Exanthem und Pruritus). In einem Fall mit toxisch epidermaler Nekrolyse und einem Fall mit Stevens-Johnson-Syndrom ist ein Kausalzusammenhang zwar nicht auszuschließen, allerdings wird die Bewertung aufgrund von gleichzeitiger Einnahme weiterer Arzneimittel erschwert. Auch in einem anderen Fall von Anaphylaxie mit Todesfolge ist ein Kausalzusammenhang zwar nicht sicher auszuschließen, aber aufgrund mangelnder Informationen kaum zu beurteilen. In zwei weiteren Fällen ist ein Zusammenhang mangels ausreichender Angaben nicht beurteilbar.

Auf der Basis von Verkaufszahlen und der durchschnittlichen Einnahmedauer wird die Zahl der Patienten, die im Berichtszeitraum 2005 bis 2009 Benzydaminhydrochlorid Lösung oder Lutschtabletten erhielten, auf etwa 62 Millionen bzw. 19 Millionen geschätzt. Hochgerechnet entspräche dies bis 2011 etwa 100 Millionen Patienten weltweit, die Benzydamin zur oralen Behandlung angewendet haben, davon ca. 65,7 Millionen in Europa. Für Deutschland wurden für den Zeitraum 2005 bis 2009 Expositionszahlen von 1,9 Millionen Patienten bzw. 34.000 für die Lutschtabletten angegeben. Dies entspricht bei Hochrechnung auf den Berichtszeitraum 2005 -2011 etwa 2,7 Millionen mit Benzydamin oral behandelte Patienten in Deutschland. Damit ist die Häufigkeit der Gesamtzahl der aus Europa vorliegenden Nebenwirkungsmeldungen als sehr gering einzustufen, sie liegt unter 100/100 Millionen.

Die relative systemische Verfügbarkeit beträgt nach standardisierter Anwendung von sechs mal täglich mit 15 ml Gurgeln etwa 16% verglichen mit der resorbierten Dosis nach vollständigem Herunterschlucken von 15 ml Lösung, dies entspräche 3,5 mg Benzydaminhydrochlorid.

Die Einnahme einer Lutschtablette (3 mg Benzydaminhydrochlorid)) entspricht einer Exposition von 0,04 mg/kg Benzydamin beim Menschen. Bei der Einnahme von dreimal täglich einer Tablette entspricht dies einer Tagesdosis von 9 mg Benzydaminhydrochlorid. Die Lutschtabletten dürfen aufgrund ihrer Darreichungsform erst für Kinder ab sechs Jahren angewendet werden.

Benzydamin weist keine mutagenen, karzinogenen oder reproduktions-toxikologischen Effekte auf.

Wie auch bei anderen Wirkstoffen besteht das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Anwendung von Benzydamin. Diese können von unterschiedlicher Intensität sein und gelegentlich einen schweren Verlauf mit tödlichem Ausgang haben. Als sogenannte Typ B-Reaktionen sind sie nicht vorhersehbar. Die Anwendung des Produktes geschieht meist außerhalb der direkten Kontrolle durch den behandelnden bzw. verschreibenden Arzt, so dass der Status „Verschreibungspflicht“ hier keinen Einfluss auf die Gesamtsicherheit hat.

Generell kann ein gewisses Missbrauchspotential bei sehr hohen Dosierungen nicht ausgeschlossen werden, da Benzydamin eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem hat und es zu Störungen der optischen Wahrnehmung wie Schneeflockensehen, Flimmern und Halluzinationen usw. kommen kann. Dies würde allerdings eine massive Überdosierung voraussetzen, die mit den in diesem Antrag aufgeführten Produkten auch aufgrund heftiger gastrointestinaler Nebenwirkungen wahrscheinlich nicht erreicht wird.

Die Verschreibungspflicht in höheren Dosierungen sollte daher auf jeden Fall erhalten bleiben.