



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

72. Sitzung, 01.07.2014
zu Positionen, über deren Änderung abgestimmt wurde.

5. Fluticason

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich,

Fluticason und seine Ester

- Fluticasonpropionat zur intranasalen Anwendung zur Prophylaxe und Behandlung der allergischen Rhinitis in Packungsgrößen bis zu 3,0 mg Fluticasonpropionat, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen angegeben ist, dass die Anwendung auf Erwachsene beschränkt ist

aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG zu entlassen.

Begründung:

Fluticasonpropionat ist ein synthetisches, 3-fach fluoriertes Kortikosteroid mit starken anti-inflammatorischen Wirkungen. Es ist ein Glukokortikoidrezeptor-Agonist mit einer im Vergleich zu Dexamethason und Budesonid höheren Affinität zum intrazellulären Rezeptor.

Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit wird inhalatives Fluticason zur Behandlung von Asthma bronchiale und obstruktiven Lungenerkrankungen eingesetzt. In nasaler Darreichungsform ist Fluticason zur Prophylaxe und Therapie der saisonalen und perennalen allergischen Rhinitis zugelassen. Die Wirkung baut sich erst allmählich auf und erreicht ihr Maximum nach einigen Wochen konstanter Anwendung, d.h. langsamer als bei Anwendung von H₁-Antihistaminika der 2. Generation. Daher ist der Wirkstoff nicht zur sofortigen Behandlung akuter Beschwerden geeignet. Fluticason Nasenspray muss regelmäßig angewendet werden (Flutide Nasal[®] Fachinformation, Abschnitt 4.1: *Fluticason eignet sich nicht zur sofortigen Behandlung akut auftretender Krankheitszeichen bei allergischer Rhinitis ... Eine Wirkung ist meist innerhalb weniger Tage zu erwarten. Deshalb ist es wichtig, Fluticason regelmäßig in der vom Arzt verordneten Dosierung anzuwenden.*).

Es wird die Entlassung von Fluticason zur Behandlung der allergischen Rhinitis aus der Verschreibungspflicht empfohlen, d.h. zur Behandlung einer chronischen Erkrankung mit ganzjährigen Beschwerden. Unter dem Überbegriff *allergische Rhinitis* werden die saisonale allergische Rhinitis, die perenniale (z.B. Hausstauballergie) und die berufsbedingte allergische Rhinitis zusammengefasst.

Durch die Resorption des Wirkstoffs kann es auch bei nasaler Applikation zu systemischen Wirkungen und zu schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen kommen.

Im Juni 2010 initiierte der Pharmakovigilanzausschuss des CHMP, die Pharmacovigilance Working Party (PhVWP, in 2012 vom PRAC abgelöst), eine Untersuchung aller vorliegenden Erkenntnisse zu psychiatrischen und nicht-psychiatrischen Nebenwirkungen bei Anwendung von intranasalen Steroiden (Fallmeldungen aus Europa, Studienergebnisse etc.).

Als Ergebnis wurde festgestellt, dass bei Anwendung intranasaler Kortikosteroide, wenn auch seltener als nach systemischer Gabe, ein Risiko für die aus der systemischen Anwendung bekannten Nebenwirkungen

- M. Cushing und Zeichen der adrenalen Suppression
- Erkrankungen der Augen (Katarakt und Glaukom)
- Wachstumsverzögerungen bei Kindern
- psychische Reaktionen oder Verhaltensstörungen einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angst, Depression oder Aggressionen (besonders bei Kindern)

besteht.

Fach- und Gebrauchsinformationen der betroffenen Arzneimittel wurden seither um diese Informationen ergänzt.

Weitere Nebenwirkungen sind Beeinträchtigungen von Geschmacks- und Geruchssinn sowie Reizungen und Trockenheit der Nasenschleimhaut, sehr häufig ($\geq 10\%$) Nasenbluten, sehr selten eine Perforation der Nasenscheidewand (s. Produktinformationen entsprechender Arzneimittel).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluticason nasal und Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4 (dies sind u.a. Proteaseinhibitoren, Makrolidantibiotika und Azol-Antimykotika) kann es zu - teilweise deutlich erhöhten - Plasmakonzentrationen von Fluticason kommen mit der Folge systemischer Kortikoid-Nebenwirkungen (siehe Fachinformationen Flutide[®] Nasal, Flutica-Teva[®] 50 µg Nasenspray, Abschnitt 4.5). Nach der ‚Switch-Guideline‘ (*Guideline On Changing The Classification For The Supply Of A Medicinal Product For Human Use*) ist eine Bedingung für die Entlassung eines Wirkstoffs aus der Verschreibungspflicht „- **no interactions with commonly used medicines which can produce serious adverse reactions**“.

Bei Wunden an der Nasenschleimhaut darf Fluticason nicht angewendet werden. Besteht eine Mykose oder bakterielle Infektion der Nasenschleimhaut, darf Fluticason nur bei gleichzeitiger antimykotischer oder antibakterieller Behandlung angewendet werden. Der Patient selbst kann die Differenzialdiagnose zwischen infektiösem und allergischem Schnupfen bzw. von Mischformen nicht stellen.

Bei der allergischen Rhinitis handelt es sich um ein Symptom einer chronischen Systemerkrankung, die häufig mit einem allergischen Asthma bronchiale („Etagenwechsel“) verbunden ist. Die Prävalenz von Asthma bei Patienten mit Rhinitis variiert in verschiedenen Studien zwischen 10 und 40%.

Nach der ARIA-Leitlinie besteht das Management der allergischen Rhinitis aus Patientenschulung, einer dem Schweregrad angepassten mehrstufigen Pharmakotherapie sowie einer allergen-spezifischen Immuntherapie. Voraussetzung für die Durchführung einer an die individuelle Ausprägung angepassten Pharmakotherapie in der

Selbstmedikation ist, dass die Patienten den Schweregrad ihrer Erkrankung selbst objektiv richtig beurteilen können. Davon ist aus Sicht des BfArM jedoch nicht auszugehen. Die allergische Rhinitis kann nur durch vom Arzt durchgeführte Untersuchungen und Tests sicher diagnostiziert werden, und nur ein Arzt kann die Behandlung, in Abhängigkeit von den jeweiligen Befunden, an Schweregrad und Verlauf der chronischen Erkrankung anpassen.

Die Sicht des BfArM zur fehlenden Beurteilungsmöglichkeit des Schweregrads der Erkrankung durch die Patienten selbst wurde vom Sachverständigenausschuss nicht einhellig geteilt. Ferner wurde auf die geringe systemische Verfügbarkeit von Fluticason nach intranasaler Anwendung und auf die auch vom BfArM konstatierte niedrige Wahrscheinlichkeit schwerwiegender systemischer Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch hingewiesen. Darüber hinaus wird die allergische Rhinitis als ein aus zwei Komponenten bestehendes Geschehen gesehen: allergische Symptomatik und entzündlicher Prozess. Fluticason zeige aus Sicht der Sachverständigen durchaus positive Wirkungen in der Akutbehandlung allergischer Symptome.

Aus der Verschreibungspflicht entlassen werden soll eine Packungsgröße von 3 mg, die bei einer maximalen Tagesdosis von 8 Sprühstößen für eine Behandlungsdauer von ca. 7 Tagen ausreicht.

Fluticason ist in folgenden Ländern in der Selbstmedikation erhältlich: Spanien (maximale Behandlungsdauer 1 Woche), Großbritannien (ohne ärztliche Kontrolle nicht länger als 3 Monate) und Irland, Finnland und Schweden, Australien und Neuseeland.

In allen anderen Ländern, einschließlich U.S.A., besteht Rezeptpflicht.

8. Praziquantel

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses:

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich

die Entlassung aus der Verschreibungspflicht für

- a) Hunde und Katzen
- b) Zierfische der Ordnungen Karpfenartige, Barschartige, Welsartige und Zahnkärpflinge mit einem Wirkstoffgehalt bis zu 20 g je Packung

zurückzunehmen und Praziquantel vollumfänglich der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG zu unterstellen.

Begründung:

1. Anwendung bei Hund und Katze

Für die Anwendung bei diesen Tierarten sollte die Verschreibungspflicht vorgesehen werden, da sowohl die Diagnose und Therapie einer Endoparasitose beim Tier sowie

der Schutz des Menschen durch die Prävention von Zoonosen tierärztlichen Sachverständigen erfordern.

Dies ist aufgrund der besonderen Relevanz für den Schutz des Menschen im Hinblick auf die Echinokokkose erforderlich.

Regulatorische Vorgeschichte

In der 3. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht am **23. Januar 1979** wurde Praziquantel automatisch aus der Verschreibungspflicht entlassen.

Das damalige Bundesgesundheitsamt hatte die vollumfängliche Verschreibungspflicht befürwortet und somit die erneute Unterstellung unter die Arzneimittelverschreibungsverordnung nach § 48 AMG beantragt.

Der Zulassungsinhaber sprach sich für die Entlassung aus der Verschreibungspflicht und für die Apothekenpflicht von Praziquantel für Hund und Katze aus.

Für die turnusgemäße Bewertung von Stoffen nach § 49 und § 48 AMG gab es damals keine vorbereitenden Unterlagen für die Sachverständigen, sondern Tischvorlagen und es wurde ad hoc abgestimmt.

Die Mitglieder des Sachverständigenausschusses votierten mehrheitlich für die Entlassung von Praziquantel für Hund und Katze aus der Verschreibungspflicht.

Als Begründung wurde zu Protokoll gegeben, dass Praziquantel bei Untersuchungen an verschiedenen Tierarten eine geringe Toxizität zeigt. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung seien unerwünschte Wirkungen bei den behandelten Tieren nicht zu erwarten. Der Ausschuss hielt es daher für vertretbar, dass Praziquantel ohne tierärztliche Anweisung und Kontrolle bei Hunden und Katzen angewendet wird.

Auf ausdrücklichen Wunsch der Veterinärmediziner im damaligen Sachverständigenausschuss wurde zu Protokoll genommen, dass dieses Votum entgegen veterinärmedizinischem Sachverstand erfolgte. In der Begründung der Veterinärmediziner hieß es, dass die „Cestodenbehandlung bei Hund und Katze im Regelfall eine Diagnose (klinisch und Kotuntersuchung) voraussetzt, da sonst weder eine richtige Dosierung noch eine wirksame Mitbekämpfung des Zwischenwirtes gewährleistet ist. Die mögliche Übertragung einiger Bandwurmartenspezies auf den Menschen ist nur durch eine gezielte Therapie zu vermeiden.“

Infektionen

Im Folgenden wird speziell auf Infektionen mit dem Kleinen Hundebandwurm und dem Fuchsbandwurm (*Echinococcus* spp.) eingegangen.

Die Echinokokkose wird durch Vertreter der Gattung *Echinococcus* (E.) hervorgerufen – die zystische Echinokokkose durch den Kleinen Hundebandwurm (*E. granulosus*) und die alveoläre Echinokokkose durch den Kleinen Fuchsbandwurm (*E. multilocularis*).

Die Gattung *Echinococcus* ist durch einen obligaten Wirtswechsel charakterisiert. Der Mensch kann als Fehlwirt vom Larvenstadium befallen werden. Es handelt sich somit um eine Zoonose.

Der Mensch infiziert sich mit den Parasiten über die mit dem Kot des Hauptwirtes ausgeschiedenen Eier, durch direkten Kontakt (Fell des Hauptwirtes) mit dem infizierten Tier, Schmierinfektionen, Umgang mit kontaminierter Erde oder die Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel. Es wird davon ausgegangen, dass die Infektion in der Regel über einen Kontakt mit einem infizierten Tier oder über die kontaminierte Umwelt erfolgt.

Verbreitung der Echinokokkose

Im Jahr 2010 traten 117 von insgesamt 738 bestätigten Fällen von Echinokokkose in der EU/im EEA in Deutschland auf. Damit nimmt Deutschland Platz drei hinter Bulgarien (291 bestätigte Fälle) und Rumänien (128) ein.

Die Surveillance von Infektionen und Erkrankungsfällen von Menschen und Tieren ist als Basis effektiver Verhütungs- und Bekämpfungsmaßnahmen unabdingbar.

Die Echinokokkose ist seit 1. Januar 2001 eine meldepflichtige Erkrankung.

In Deutschland gibt es ein mehr oder weniger flächendeckendes Vorkommen von *E. multilocularis* beim Hauptwirt Fuchs bei einem ausgeprägten Süd-Nord-Gefälle.

Einzelne Untersuchungen in ausgewählten Bundesländern belegen, dass es in Brandenburg, Sachsen-Anhalt und Thüringen im Verlauf der letzten Jahre zu einem Anstieg der Prävalenz und zu einer Ausdehnung der Endemiegebiete gekommen ist.

Diagnostik

Zwei umfangreiche Studien, in denen Hundekotproben untersucht wurden ergaben, dass 0,3 bzw. 0,4% der Kotproben positiv für Bandwurmeier vom Taenientyp getestet wurden.

Die Diagnose eines Bandwurmbefalls mit Standarduntersuchungsverfahren ist möglich, die Differenzierung zwischen den Gattungen ist jedoch nur mit hohem Aufwand möglich.

Diese Untersuchungen wurden bei einer Studie durchgeführt, dabei erwiesen sich 68% der *Taenia* spp.-positiven Proben als *E. multilocularis* positiv.

Der Nachweis eines Bandwurmbefalls kann vom Tierarzt durch Standarduntersuchungsverfahren erbracht werden, bei Bedarf (Endemiegebiet, Kontakt etc.) können weiterführende Untersuchungen eingeleitet werden bzw. insbesondere individuelle Behandlungsstrategien entworfen werden.

Prävention einer Infektion und Kontrolle von *E. multilocularis* bei Hunden und Katzen in Endemiegebieten

Vorraussetzung sind

- Kenntnis der epidemiologischen Situation und der Übertragungswege
- Kenntnis vom Lebenszyklus der Zwischenwirte
- Korrekte Einschätzung des individuellen Risikos (jagdlieh geführtes Tier? Familienhund? Kontakt mit infizierten Nagern zu erwarten?)

- Festlegung risikobasierter Behandlungsintervalle: Vermeidung unnötiger Behandlungen (z.B. NRW), Sicherstellen angemessener Behandlungen z.B. in BY und BW (Endemiegebiete)

Maßnahmen zur Reduzierung von Morbidität und Mortalität der alveolären Echinokokkose beim Menschen aus dem *WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals (2002)*

Empfehlung ist das Screening von Individuen:

- allgemein: Alle Personen, die einem Infektionsrisiko ausgesetzt waren (z.B. Besitzer von mit *E. multilocularis* infizierten Hunden und Katzen). Dies setzt eine Identifizierung gefährdeter Personen voraus.
- Serologische Untersuchung nach Serum-AK mit einem geeigneten Testverfahren nach ca. 4 Wochen nach vermuteter Exposition sowie nach 6, 12 and 24 Monaten da so im Falle einer Infektion eine frühzeitige Überwachung und ggf. rechtzeitige Therapieeinleitung möglich wird.

Die WHO schreibt, dass die Behandlung infizierter Tiere ausschließlich unter der Aufsicht des Tierarztes durch geschultes Personal erfolgen sollte. Der Erfolg der Behandlung sollte durch wiederholte Kotuntersuchungen überprüft werden.

Der Schutz des Menschen setzt voraus, dass möglicherweise infizierte Tiere identifiziert werden. Diagnosestellung und das Erstellen des Behandlungsregimes können nur durch den Tierarzt erfolgen.

Da Praziquantel keine präventive oder prophylaktische Wirkung hat, beinhalten die Fachinformationen der zugelassenen praziquantelhaltigen Tierarzneimittel auch keine definierten Behandlungsintervalle. Vielmehr muss das Behandlungsregime nach der epidemiologischen und individuellen Situation entwickelt werden.

Durch ein Stufenplanverfahren für praziquantelhaltige Tierarzneimittel zur Behandlung der Echinokokkose bei Hunden und Katzen im Jahr 1998 (5310-02-1156/97) wurde dem durch den folgenden Hinweis, der in die Fachinformationen der entsprechenden Präparate aufgenommen wurde, Rechnung getragen:

„Bei Echinokokkose sind hinsichtlich der Behandlung, der erforderlichen Nachkontrollen und des Personenschutzes besondere Richtlinien zu beachten. Hierzu sollten spezialisierte Tierärzte oder Institute für Parasitologie konsultiert werden.“

Auf europäischer Ebene wurde im Mai 2014 in einem Verfahren der Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers zur Änderung der Verkaufsabgrenzung (Entlassung aus der Verschreibungspflicht zu OTC) eines zentral zugelassenen Antiparasitikums, das Emodepsid und Praziquantel enthält, mehrheitlich abgelehnt. Die Ablehnung wurde unter anderem auch damit begründet, dass der tierärztliche Sachverständige zur Prävention von Zoonosen, insbesondere im Hinblick auf die Echinokokkose als notwendig angesehen wird.

Vom Tierarzt kann erwartet werden, dass er, abgesehen von der regelmäßigen Entwurmung seiner Patienten, auch einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung der Tierhalter über Infektionswege und Risiken der Echinokokkose bei Mensch und Tier (einschließlich der Maßnahmen bei Verdacht auf Infektionen beim Menschen) leistet.

Fazit

Diagnose und Therapie einer Endoparasitose beim Tier sowie der Schutz des Menschen durch die Prävention von Zoonosen erfordern tierärztlichen Sachverstand um effektive Verhütungs- und Bekämpfungsmaßnahmen bei Mensch und Tier umsetzen zu können.

Dies ist aufgrund der besonderen Relevanz für den Schutz des Menschen im Hinblick auf die Echinokokkose erforderlich.

Der Tierhalter selbst kann weder die Diagnose stellen, noch kann er selbst das Behandlungsregime an die Erfordernisse anpassen oder die erforderlichen Kontrollen durchführen.

Aktuell entspricht die Verkaufsabgrenzung von Praziquantel weder dem in den Produktinformationen zugelassener Arzneimittel enthaltenen aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand noch den internationalen Richtlinien der WHO. Daher sollte Praziquantel zur Anwendung bei Hunden und Katzen vollumfänglich der Verschreibungspflicht unterstellt werden.

2. Anwendung bei Zierfischen

Erste Erfahrungsberichte von Tierärzten

Praziquantel wurde 2011 zur Anwendung bei den o. g. Zierfischen aus der Verschreibungspflicht entlassen.

Bei Befragung einiger Tierärzte bzw. Fachtierärzte für Fische und der Tierärztlichen Hochschule Hannover, ob sich die Situation bei der Behandlung von Parasitosen bei Zierfischen durch die Freiverkäuflichkeit von Praziquantel verändert hätte, wurde von folgenden Veränderungen bzw. Problemen für die betroffenen Tiere berichtet:

- ⇒ Die Anwender (Halter, Händler) hielten sich nicht an die angegebenen Anwendungsgebiete, sondern würden Praziquantel in der Regel ohne vorherige Diagnosestellung einsetzen in der Hoffnung, das Präparat würde eine positive Wirkung auf das Krankheitsgeschehen ausüben
- ⇒ Unsachgemäße Anwendung mit falschen Behandlungsintervallen, da Entwicklungszyklen der Parasiten in der Regel unbekannt seien. Es könne erfahrungsgemäß nicht davon ausgegangen werden, dass ein interessierter Laie ausreichende Kenntnisse über die Art der Anwendung, Dosierung, Behandlungsintervalle und Behandlungsdauer habe.
- ⇒ Der Tierarzt würde erst kontaktiert, wenn die Anwender mit ihrem Behandlungsversuch gescheitert sind.
- ⇒ Die Anwender versuchten, Parasitosen ausschließlich durch die Gabe eines Arzneimittels zu beheben, ohne gleichzeitig die auslösenden Faktoren - wie unzureichende Hygiene - zu beseitigen. Parasitosen würden aber häufig verursacht durch suboptimale bzw. instabile Wasserparameter (insb. pH-Werte) oder eine Immunsuppression bei den Fischen (durch Behandlungs-Stress, Akkumulation von dem Halter kaum offensichtlichen, eher unbedeutend er-

scheinenden Nebenwirkungen als Folge unsachgemäßer/andauernder Arzneimittelgabe).

- ⇒ Die Präparate würden häufig nicht bestimmungsgemäß dosiert. Die Gründe seien vielfältig: Kostenersparnis durch Unterdosierung, Überdosierung in der Annahme einer besseren Wirkung, Nutzung von Informationsquellen in Internetforen interessierter Laien.
- ⇒ In tierärztlichen Praxen würden vermehrt Nebenwirkungen nach Anwendung von Praziquantel durch Laien gesehen, z.B Tiere mit zentralnervösen Störungen nach Überdosierung.
- ⇒ Es wird eine hohe Dunkelziffer von Tieren vermutet, bei denen durch eine unsachgemäße Anwendung von Praziquantel Nebenwirkungen auftreten. Diese werden nicht bekannt, weil kein System für Pharmakovigilanz für freiverkäufliche Arzneimittel, die bei Heimtieren (§60 AMG) eingesetzt werden, vorhanden ist.
- ⇒ Praziquantel wird offenbar in größeren Teichen großflächig eingesetzt.
- ⇒ Es gäbe sehr lange Expositionszeiten der Fische gegenüber Praziquantel, mit der Folge degenerativer Prozesse (Immunsuppression, s. oben.) sowie von Hautirritationen. Diese Nebenwirkungen treten häufig auf, da nach der Medikation der notwendige Teilwasserwechsel unterbleibt.
- ⇒ Erste Anzeichen von Wirkverlusten wiesen möglicherweise auf eine Resistenzentwicklung bei Fischparasiten hin, die durch lange Expositionszeiten begünstigt wird.

Vom BVL dokumentierte Verstöße

- Auslobung der Arzneimittel für alle „Zierfische“, die Begrenzung auf die vorgesehenen Arten wird von den Herstellern nicht umgesetzt
- Die vorgeschriebene Begrenzung der Packungsgröße auf max. 20 g Praziquantel wird umgangen
- Auf einer Internetplattform werden Gebinde von 10 Packungen mit 20 g Praziquantel mit eigener Kennzeichnung (200 g) beworben mit der Angabe, dass die Menge für 80.000 Liter Wasser ausreichend sei. Es können pro Bestellung 5 Gebinde (für 400.000 Liter Wasser) erworben werden.

Umweltbelastung

Praziquantel sollte nur in geschlossenen Systemen mit Teilwasserwechsel eingesetzt werden. Davon kann jedoch aufgrund der im Internet angebotenen Packungsmengen/Gebinde nicht ausgegangen werden. Es muss vielmehr davon ausgegangen werden, dass Praziquantel in größeren aquatischen Systemen ohne ordnungsgemäße Entsorgung angewendet wird.

Negative Auswirkungen auf die Umwelt sind daher absehbar.

Fazit

Die aktuell bestehende Freiverkäuflichkeit von Praziquantel für die o. g. Zierfische ist aus der Sicht des BVL mit Risiken verbunden, die zu einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier, insbesondere durch unsachgemäße Behandlung (§ 45 Absatz 1 Satz 1 AMG) führen.

Zum Schutz der Fische, der Umwelt und der Gewässer sowie zur Verringerung des durch die Freiverkäuflichkeit erhöhten Risikos einer Resistenzentwicklung sollte für

die Anwendung von Praziquantel bei Zierfischen die Verschreibungspflicht vorgesehen werden.

Damit wäre gewährleistet, dass ein Tierarzt die korrekte Diagnose stellt und eine alle Aspekte der Tierhaltung umfassende Therapie und Beratung erfolgen kann.