



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Zubereitung aus Aciclovir und Hydrocortison

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
17. Januar 2017

Antrag

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht und Änderung der Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) wie folgt:

„**Aciclovir**

- ausgenommen in Zubereitungen als Creme in der Kombination mit Hydrocortison in der Konzentration von 1 % Hydrocortison zur Behandlung von Herpes labialis zur Verringerung des Risikos von ulzerativen Läsionen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, in Packungsgrößen bis zu 2 g und einem Wirkstoffgehalt bis zu 100 mg Aciclovir je abgeteilter Arzneiform -“

„**Hydrocortison** und seine Ester

- ausgenommen in der Kombination mit Aciclovir - siehe Position Aciclovir“



Regulatorischer Hintergrund

- **Aciclovir** wird seit Langem als Creme bei Herpes labialis angewendet
- In Deutschland befinden sich mehrere Cremes mit 5 % Aciclovir in Packungsgrößen von 2 g auf dem Markt

Zubereitung aus Aciclovir (5 %) und Hydrocortison (1 %):

- Packungsgröße von 2 g
- Zulassung im Rahmen eines Dezentralen Verfahrens (DCP) (in Deutschland: Erstzulassung 2010, Vermarktung seit Mai 2013)
- Anwendungsgebiete: „Behandlung früher Anzeichen und Symptome von rezidivierendem Herpes labialis (Lippenherpes) zur Senkung der Progression von Lippenherpeseepisoden zu ulzerativen Läsionen bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen (12 Jahre und älter)“
- Behandlungsdauer ist auf fünf Tage limitiert



Positionen in der Arzneimittel- verschreibungsverordnung

„Aciclovir

- ausgenommen in Zubereitungen als Creme zur Anwendung bei Herpes labialis in Packungsgrößen bis zu 2 g und einem Wirkstoffgehalt bis zu 100 mg je abgeteilter Arzneiform -“

„Hydrocortison und seine Ester

- ausgenommen in Zubereitungen zum äußeren Gebrauch

a) in einer Konzentration bis zu 0,25 % Hydrocortison oder Hydrocortisonacetat, berechnet als Base und in Packungsgrößen bis zu 50 g, sowie

b) in einer Konzentration von über 0,25 bis zu 0,5 % Hydrocortison oder Hydrocortisonacetat, berechnet als Base und in Packungsgrößen bis zu 30 g zur kurzzeitigen (maximal zwei Wochen andauernden) äußerlichen Anwendung zur Behandlung von mäßig ausgeprägten entzündlichen, allergischen oder juckenden Hauterkrankungen,

und sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen eine Beschränkung der Anwendung auf Erwachsene und Kinder ab dem vollendeten 6. Lebensjahr angegeben ist -“

Herpes labialis

- Großteil der erwachsenen Bevölkerung latent Träger einer Infektion mit Herpes-simplex-Virus
- Zwischen 15 % und 40 % der Infizierten erkranken mehr oder weniger häufig an Rezidiven
- Herpes labialis verläuft unbehandelt in fünf Phasen, wobei sich virale und inflammatorische Prozesse überlagern [nach Hull, 2014]:
 1. Prodromalphase (Kribbeln) bis Rötung/Papel (Tag 0 – 1)
 2. Bläschenphase (Tag 1 – 2)
 3. Wunde und erste Verkrustung (Tag 2 – 3)
 4. Harte Kruste (Tag 4 – 8)
 5. Abschwellung Tag (9 – 10)

Therapie

- Für die **Selbstmedikation** eines Herpes labialis stehen **Monopräparate** zur topischen Anwendung mit den antiviralen Wirkstoffen Aciclovir sowie Penciclovir zur Verfügung
- Möglichst frühzeitige Anwendung sinnvoll, idealerweise bereits in Prodromalphase
- **Zubereitung aus Aciclovir und Hydrocortison:**
 - Kombinierte antivirale und antientzündliche Wirkung
 - Hierdurch soll Bläschenbildung verhindert und Krankheitsverlauf insgesamt günstig beeinflusst bzw. Episodendauer verkürzt werden
 - Frühzeitige Anwendung angezeigt, um die Bläschenphase möglichst zu vermeiden
 - Aus Sicht des Antragstellers hierzu verschreibungsfreie Verfügbarkeit erforderlich

Selbstdiagnose

- Für Entlassung aus der Verschreibungspflicht ist eine sichere und eindeutige Selbstdiagnose des Herpes labialis erforderlich
- Die meisten Patienten zeigen charakteristische Symptome, eine Selbstdiagnose und anschließende Selbstbehandlung erscheint insbesondere bei rezidivierendem Herpes labialis somit unproblematisch
- Erkrankung ist zudem in der Regel selbstlimitierend und erfordert auch in dieser Hinsicht keinen Arztbesuch
- Bezüglich Selbstdiagnose durch Patienten liegen langjährige Erfahrungen mit rezeptfreien, antiviralen Monopräparaten zur Behandlung des Herpes labialis vor
- Diese können auch auf die Zubereitung aus Aciclovir und Hydrocortison übertragen werden, da es sich um dieselbe Erkrankung handelt

Hydrocortison

- Topische Monotherapie mit Glucocorticoiden kontraindiziert bei Entzündungsreaktionen, die mit einer bakteriellen, viralen oder mykotischen Infektion assoziiert sind, aufgrund des Risikos einer Exazerbation der Infektion durch die immunsuppressive Wirkung der Glucocorticoide
- Kurzzeitige Kombinationstherapie mit antibakteriellen bzw. antimykotischen Wirkstoffen und Glucocorticoiden wird hingegen aufgrund der dualen (antiinfektiösen und antientzündlichen) Wirkung in der klinischen Praxis angewendet; entsprechende Fertigarzneimittel sind verfügbar

Hydrocortison – Verkaufsabgrenzung

- Monopräparate mit Hydrocortison in einer Konzentration zwischen 0,25 % und 0,5 % sind im Indikationsbereich „äußerliche Anwendung zur Behandlung von mäßig ausgeprägten entzündlichen, allergischen oder juckenden Hauterkrankungen" bereits seit 1996 (0,25 %) bzw. 2006 (0,5 %) apothekenpflichtig
- Monopräparate, die Hydrocortison in einer Konzentration von 1 % im selben Indikationsbereich enthalten, sind in Deutschland hingegen verschreibungspflichtig
- Indikation der Zubereitung aus Aciclovir und Hydrocortison 1 % unterscheidet sich von Monopräparaten mit Hydrocortison
- Zubereitung ausschließlich für Behandlung von klar abgegrenztem Herpes labialis auf Lippen und im Gesicht indiziert, nicht jedoch für großflächigere Anwendung

Hydrocortison – möglicher Fehlgebrauch

- Anwendung von Hydrocortison auf ausgedehnten Arealen im Gesicht über längeren Zeitraum wird durch Indikation des Kombinationspräparates – Herpes labialis – und die damit einhergehende Begrenzung auf einen eindeutig erkennbaren, kleinen Hautbereich verhindert
- Anwendungsdauer gemäß Produktinformation auf maximal fünf Tage begrenzt
- Packungsgrößenbegrenzung auf 2 g (maximal 20 mg Hydrocortison pro Packung)
- Bei einer vorgesehenen Anwendung des Arzneimittels fünfmal täglich für fünf Tage ist eine Packung von 2 g für die Behandlung einer Herpeseperiode aufgebraucht

Möglicher Off-Label-Use

- Anwendung des Kombinationspräparates bei Herpesinfektionen in anderen Körperregionen (z. B. Genitalbereich) gemäß Produktinformation explizit kontraindiziert
- Packungsgrößenbegrenzung auf 2 g erlaubt letztlich keine großflächige Anwendung

Nebenwirkungen und Risiken

- Langjährige Erfahrungen zu den beiden Wirkstoffen Aciclovir und Hydrocortison in der verschreibungsfreien Anwendung
- Für Bewertung der Sicherheit Erfahrungen zu Aciclovir als Monotherapie des Herpes labialis wichtig, da wesentliche Unterschiede zwischen hydrocortisonhaltigen Monoarzneimitteln und dem Kombinationspräparat bestehen
- Nebenwirkungsprofile von Mono- und Kombinationspräparat nahezu deckungsgleich: hauptsächlich Lokalreaktionen, vereinzelt Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp einschließlich Angioödem
- Anzahl der gemeldeten Nebenwirkungen gering (von den seit 2012 berichteten 27 Nebenwirkungsfällen wurden drei als schwerwiegend eingestuft, durchweg jedoch lokale Reaktionen)

Altersbeschränkung

- Keine Altersbeschränkung für Aciclovir als Monotherapie des Herpes labialis
- Hydrocortison in Konzentrationen bis zu 0,5 % ist ab dem vollendeten 6. Lebensjahr von der Verschreibungspflicht ausgenommen
- Kombinationspräparat aus Aciclovir und Hydrocortison ausschließlich für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren zugelassen, da für Kinder unter 12 Jahren keine kontrollierten Wirksamkeitsdaten generiert wurden
- Sicherheitsstudie an Kindern von 6 bis 11 Jahren ergab, dass Creme insgesamt gut vertragen und nur wenige Nebenwirkungen, darunter keine schwerwiegenden Fälle, beobachtet wurden
- Zusätzlicher Hinweis auf die Altersbegrenzung auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen, wie es die AMVV-Position zu Hydrocortison als Monosubstanz vorsieht, erscheint als nicht notwendig

Stellungnahme des BfArM

Entlassung aus der Verschreibungspflicht mit folgendem AMVV-Wortlaut wird befürwortet:

„Aciclovir

- ausgenommen in Zubereitungen als Creme in Kombination mit Hydrocortison in einer Konzentration von 1 % Hydrocortison zur Behandlung von Herpes labialis zur Verringerung des Risikos von ulzerativen Läsionen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, in Packungsgrößen bis zu 2 g und mit einem Wirkstoffgehalt bis zu 100 mg Aciclovir je abgeteilter Arzneiform -“

„Hydrocortison und seine Ester

- ausgenommen in Zubereitungen als Creme in Kombination mit Aciclovir in einer Konzentration von 1 % Hydrocortison zur Behandlung von Herpes labialis zur Verringerung des Risikos von ulzerativen Läsionen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, in Packungsgrößen bis zu 2 g und mit einem Wirkstoffgehalt bis zu 100 mg Aciclovir je abgeteilter Arzneiform -“