



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Doxylamin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
27. Juni 2017

BfArM – Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Doxylamin in der Indikation der Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern:

- Das BfArM empfiehlt die Einführung der Verschreibungspflicht für Kinder bis 18 Jahren und Aufnahme einer entsprechenden Positionsformulierung in Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)
- Vorschlag einer Positionsformulierung in Anlage 1 der AMVV:

„Doxylamin

- zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern -“

Wirkstoff Doxylamin

- Doxylamin ist ein H1-Antihistaminikum der ersten Generation mit stark sedierenden Eigenschaften
- H1-Antihistaminika der ersten Generation werden gut ins zentrale Nervensystem aufgenommen und binden dort an H1-Rezeptoren, die dort eine sedierende und antiemetische Wirkung auslösen
- Doxylamin ist daher als Wirkstoff in Arzneimitteln enthalten, die zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt werden
- Doxylamin wird auch zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Kindern eingesetzt

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung

- Sedaplus® Saft ist derzeit das einzige Arzneimittel mit dem Wirkstoff Doxylamin in Deutschland, das zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen **bei Kindern ab einem Alter von 6 Monaten** zugelassen ist
- Sedaplus® Saft unterliegt der Apothekenpflicht, nicht aber der Verschreibungspflicht
- In Frankreich gibt es in der Indikation Behandlung von Schlafstörungen **bei Kindern ab 15 Jahren** 15 verschreibungsfreie Arzneimittel;
- In der Schweiz gibt es in der Indikation Behandlung von Schlafstörungen **bei Kindern ab 12 Jahren** 1 verschreibungsfreies Arzneimittel
- In den USA gibt es in der Indikation Behandlung von Schlafstörungen **bei Kindern ab 12 Jahren** 4 verschreibungsfreie Arzneimittel

Nebenwirkungen und Risiken

Positionspapier der Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) von 2012 zu Risiken der Anwendung von H1-Antihistaminika der ersten Generation im Kindesalter:

- Diese Produkte könnten auch zur Beruhigung bzw. Ruhigstellung außerhalb ihres Zulassungsbereichs bei Kindern („off-label use“) eingesetzt werden
- Erhöhte Vulnerabilität gegenüber zentralwirksamen Stoffen in der frühkindlichen Entwicklungsphase: in dieser Phase reagieren Kinder allgemein auf Zentralnervensystem-wirksame Stoffe gesteigert mit Atemdepression und Krämpfen oder mit paradoxen Reaktionen wie Unruhe und Erregung sowie mit einer gesteigerten Neurotoxizität mit Spätfolgen für die weitere zerebrale Entwicklung [Seyberth, 2011]
- Gefahr der Überdosierung, da das doxylaminabbauende Enzym CYP2D6 im ersten Lebensjahr einem funktionellen Reifungsprozess unterliegt und noch nicht voll funktionsfähig ist [Van den Anker, 2011]

Risikoinformation des BfArM zu Antihistaminika 2013

„Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern besteht die Möglichkeit des Auftretens paradoxer Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Schlaflosigkeit, Angstzustände oder Zittern. Des Weiteren ist bei Säuglingen besondere Vorsicht geboten, da diese besonders empfindlich auf die anticholinergen Effekte dieser Antihistaminika reagieren können und somit das Risiko für unregelmäßigen Atem und Atemstillstand besteht.

Überdosierungen können vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern auftreten und diesen gefährlich werden. Aus diesem Grund ist bei Verdacht auf Überdosierung oder Vergiftung sofort ein Arzt zu informieren. Zu den Symptomen einer Überdosierung gehören Verwirrung, Erregungszustände bis hin zu Krampfanfällen, Bewusstseinstörungen, die von starker Schläfrigkeit bis zu Bewusstlosigkeit reichen, sowie Atemstörungen bis zum Atemstillstand.“

Leitlinie

S2k-Leitlinie 028/041 „Psychische Störungen im Säuglings-, Kleinkind- und Vorschulalter“ (Stand Oktober 2013)

- „Eine Psychopharmakotherapie soll bei Schlafstörungen nicht erfolgen.“
- Verhaltenstherapeutische Maßnahmen sind einer Pharmakotherapie überlegen
- Eine Pharmakotherapie sollte nur dann erwogen werden, wenn verhaltenstherapeutische Interventionen nicht erfolgreich und eine erhebliche Beeinträchtigung vorhanden seien
- Eine Medikation sollte für maximal einen Monat mit begleitender Verhaltenstherapie erfolgen
- Mittel der Wahl bei Einschlafstörungen ist dabei Melatonin; andere Arzneimittel (pflanzliche Präparate, Chloralhydrat) sind nur in absoluten Ausnahmen angezeigt

Position des Zulassungsinhabers

- Nach Aufforderung des BfArM hatte der Zulassungsinhaber im Januar 2016 eine bewertende Stellungnahme zur Anwendung des Arzneimittels bei Säuglingen und Kleinkindern übermittelt
- Die Schlussfolgerung der Stellungnahme war, dass derzeit in Anbetracht aller vorhandenen Daten keine weiteren risikomindernden Maßnahmen erforderlich seien
- Das Arzneimittel sei gemäß Produktinformation bei Kindern und Jugendlichen nur nach Rücksprache mit einem Arzt und nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden

Fachinformation von Sedaplus® Saft

4.2

„Die Anwendung bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen sollte nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen (s. Punkt 4.3).“

4.3

„Sedaplus® Saft darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Kindern und Jugendlichen. Hier sollte die Einnahme von Sedaplus® Saft nur nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen.

Besondere Vorsicht ist bei Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr geboten, da diese besonders empfindlich auf Anticholinergika reagieren können und somit das Risiko besteht, dass Schlafapnoen auftreten. Eine Anwendung von Doxylaminsuccinat sollte deshalb nur nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.“

Schlussfolgerung des BfArM

- Aus Sicht des BfArM ergibt sich eine Inkonsistenz zwischen den Angaben in der Produktinformation (ärztliche Rücksprache und ärztliche Nutzen-Risiko-Abwägung) und der faktischen Verkaufsabgrenzung (Apothekenpflicht) hinsichtlich der Anwendung bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen
- Das BfArM sieht die ärztliche Nutzen-Risiko-Abwägung einer medikamentösen Therapie für Kinder mit Schlafstörungen (S2k-Leitlinie 028/041) als unverzichtbar an
- Der Arztbesuch sollte auch der Abklärung eventueller Ursachen der kindlichen Schlafstörungen dienen
- Daher stellt das BfArM den Antrag auf Unterstellung von Doxylamin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis 18 Jahren unter die Verschreibungspflicht

Stellungnahme des Zulassungsinhabers zur Verschreibungspflicht

- Der Zulassungsinhaber wurde Ende März 2017 über den Antrag des BfArM im Rahmen der 78. Sitzung zur Verschreibungspflicht informiert und erhielt die Möglichkeit zur schriftlichen Stellungnahme mit einer Einschätzung zur Verkaufsabgrenzung von Doxylamin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis 18 Jahren
- In seiner Stellungnahme legt der Zulassungsinhaber dar, dass ihm keine Informationen vorlägen, die eine Verschreibungspflicht des Wirkstoffes Doxylamin zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen begründen würden, wobei er insbesondere eine Beurteilung der unter Doxylamin aufgetretenen Verdachtsfälle zu Nebenwirkungen bei Kindern durchführt

Empfehlung des BfArM

- Die Stellungnahme des Zulassungsinhabers entkräftet jedoch nicht die Beurteilung des BfArM, dass kindliche Schlafstörungen, die von den Eltern als medikamentös behandlungsbedürftig eingeschätzt werden, auch der Diagnose und Therapie eines Arztes bedürfen
- Das BfArM empfiehlt für Doxylamin in der Indikation der Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis 18 Jahren eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht und eine entsprechende Ergänzung der Anlage 1 der AMVV
- Es wird die folgende Positionsformulierung vorgeschlagen:

„Doxylamin

zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis 18 Jahren -“