



Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung
(AMVV)

81. Sitzung

27. Juni 2019

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

4. Natriumthiosulfat als Antidot

Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, dem Antrag auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht zuzustimmen.

Begründung

Hintergrund

Die Bayerische Landesapothekerkammer hatte das BfArM bezüglich der Verkaufsabgrenzung von Natriumthiosulfat vor dem Hintergrund kontaktiert, dass das Arzneimittel Natriumthiosulfat 10 % (Zul.Nr.: 6073565.00.00) laut Produktinformation verschreibungspflichtig ist, ein Eintrag des Wirkstoffes Natriumthiosulfat in der Anlage 1 der AMVV aber fehlt.

Wirkstoff, Indikation und pharmakologische Wirkung

Natriumthiosulfat findet in der Medizin als 10%- bzw. 25%ige Lösung Anwendung als Antidot bei Vergiftungen mit Blausäure oder Cyanogenen, bei Überdosierungen mit Cisplatin und bei systemischen Vergiftungen mit Lost (chemische Kampfstoffe).

Thiosulfat interagiert mit der Sulfurtransferase durch Übertragung eines Schwefelatoms, das von der Transferase auf das giftige Cyanid übertragen wird und so durch Bildung von Thiocyanat zur Entgiftung führt [Vennesland, 1982]. Weitere Gifte werden durch Natriumthiosulfat in weniger schädliche Schwefelverbindungen umgewandelt. Bei Verwendung als Antidot für Cisplatin bildet Natriumthiosulfat mit Platin einen Komplex, wodurch die Bindung von Platin an Serumproteine und die Aufnahme von Platin in die Zellen gesenkt wird [Fachinformation 1 und 2].

Natriumthiosulfat reagiert mit Losten im Blut unter Bildung von sog. Bunteschen Salzen, was zur Aufhebung der alkylierenden Wirkung von Lost führt [Fachinformation 1 und 2].

Risiken und Nebenwirkungen

Die Berichte zu Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von Natriumthiosulfat auftreten, stammen aus der wissenschaftlichen Literatur, Untersuchungen zum Nebenwirkungsprofil aus klinischen Studien liegen nicht vor. Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen kann daher nicht abgeschätzt werden. Als Komplikation einer zu schnellen Infusionsgeschwindigkeit kann es zu Blutdruckabfällen kommen [Fachinformation 2]. Des Weiteren können Übelkeit und Erbrechen sowie Reaktionen an der Infusionsstelle auftreten.

Da der Vergiftungszustand, unter dem die Antidot-Anwendung erfolgt, selbst einer ärztlichen Aufsicht bedarf und der Entgiftungsprozess kontrolliert werden muss, empfiehlt sich eine Unterstellung von Natriumthiosulfat in der Verwendung als Antidot unter die Verschreibungspflicht.

Zulassungsstatus in Deutschland und weitere regulatorische Aspekte

Derzeit sind in Deutschland drei national zugelassene Arzneimittel verkehrsfähig, die Natriumthiosulfat als arzneilich wirksamen Bestandteil enthalten. Bei diesen Arzneimitteln handelt es sich um Injektions- und Infusionslösungen mit einem prozentualen Anteil von 10 % bzw. 25 % Natriumthiosulfat, zu denen auch das von der Bayerischen Landesapothekerkammer angefragte Arzneimittel zählt. Die zur Infusion bzw. Injektion bestimmten Lösungen können darüber hinaus als Zusatz zu Magenspülösungen bei Vergiftungen mit Lost, Cisplatin sowie iodhaltigen Substanzen verwendet werden.

Darüber hinaus enthalten 27 Arzneimittel gemäß dem Arzneimittelinformationssystem AMIS Natriumthiosulfat als wirksamen (aber nicht arzneilich wirksamen) Bestandteil und 29 Arzneimittel als Hilfsstoff, wobei die Konzentration des Stoffes in diesen Arzneimitteln deutlich geringer ist als bei den als Antidot eingesetzten Arzneimitteln.

Zusammenfassung

Die Indikation als Antidot legt für die Arzneimittel mit Natriumthiosulfat als arzneilich wirksamen Bestandteil die Verschreibungspflicht gemäß § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2a AMG nahe, da bei der Anwendung des Antidotes eine ärztliche Aufsicht und Kontrolle des Entgiftungsprozesses unerlässlich ist. Die entsprechenden verkehrsfähigen Arzneimittel sind entsprechend ihrer Produktinformationen bereits verschreibungspflichtig, dieser Status sollte entsprechend auch in der AMVV abgebildet werden. Um eine Verschreibungspflicht der Substanz als Hilfsstoff zu vermeiden, empfiehlt das BfArM, die Substanz nur als Antidot in der AMVV auszuweisen und folgende Positionsformulierung in die Liste 1 der AMVV aufzunehmen:

Natriumthiosulfat

- zur Anwendung als Antidot -

Literatur

Vennesland B, Castric PA, Conn EE, Solomonson LP, Volini M, Westley J. Cyanide metabolism. Fed. Proc. 1982 Aug; 41 (10): 2639-48.



Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung
(AMVV)

81. Sitzung

27. Juni 2019

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

5. Distickstoffmonoxid

Präzisierung der Positionsformulierung

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, dem Antrag auf Präzisierung der Positionsformulierung mit folgendem Wortlaut zuzustimmen:

Distickstoffmonoxid

- zur inhalativen Anwendung -

Begründung

Hintergrund

Durch die zum 01.07.2019 in Kraft tretende Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) wird die Substanz Distickstoffmonoxid der Verschreibungspflicht unterstellt. Diese Unterstellung folgte dem Votum des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht, das in der 79. Ausschusssitzung abgegeben worden war. Anlass für den Antrag des BfArM auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht waren Daten zur missbräuchliche Verwendung von Distickstoffmonoxid aus einem europäischen Bewertungsverfahren (1).

Ein Unternehmer, der ein Medizinprodukt mit Distickstoffmonoxid zur Vereisung und Entfernung von Warzen vertreibt, ist vor dem o. g. Hintergrund mit der Frage der zukünftigen Verkaufsabgrenzung für sein Produkt an das BfArM herangetreten.

In der Medizinprodukte-Abgabeverordnung (MPAV) ist geregelt, dass Medizinprodukte dann verschreibungspflichtig sind, wenn sie Stoffe oder Zubereitungen enthalten, die nach der AMVV verschreibungspflichtig sind und nach ihrer Zweckbestimmung von Laien angewendet werden können. Dementsprechend würde auch das distickstoffmonoxidhaltige Vereisungsmittel nach Aufnahme der Positionsformulierung „Distickstoffmonoxid“ in die Liste 1 der AMVV verschreibungspflichtig werden.

Wirkstoff

Exemplarisch sind im Folgenden die Informationen aus der Fachinformation zu „Distickstoffmonoxid Messer 100 %“ wiedergegeben (2):

„Distickstoffmonoxid ist ein Gas, das nach der Inhalation stark analgetisch und schwach narkotisch wirkt. Distickstoffmonoxid hat dosisabhängige Wirkungen auf die sensorischen und kognitiven Funktionen, die bei einer Konzentration von 15 % beginnen. Konzentrationen über 60–70 % führen zur Bewusstlosigkeit. Distickstoffmonoxid hat dosisabhängige analgetische Eigenschaften, die bei exspiratorischen Konzentrationen von rund 20 % klinisch wahrnehmbar sind.“.

Indikation und Anwendung

Bezüglich Indikation und Anwendung macht die Fachinformation zu „Distickstoffmonoxid Messer 100 %“ die folgenden Angaben:

„Distickstoffmonoxid wird häufig als Gemisch mit Sauerstoff verwendet

- Induktion und Aufrechterhaltung der allgemeinen balancierten Anästhesie in Kombination mit anderen Anästhetika
- Kurzzeitige Analgesie und/oder Sedierung in Situationen mit leichten bis mittelschweren Schmerzen, bei denen ein schneller Beginn und ein schneller Ausgleich von Schmerzlinderung und/oder Sedierung wünschenswert sind

Distickstoffmonoxid ist indiziert für die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern über 1 Monat.“

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

In Deutschland sind derzeit 28 Monoarzneimittel zugelassen und verkehrsfähig, wobei 23 Arzneimittel eine Standardzulassung haben. Von den restlichen 5 Arzneimitteln sind 2 national zugelassen und apothekenpflichtig sowie 3 im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung bzw. dezentral zugelassen. Diese 3 Monoarzneimittel mit den Verfahrensnummern NL/H/2606/001/DC, IS/H/0124/001/MR und PT/H/0377/001/MR sind verschreibungspflichtig. Alle zugelassenen Arzneimittel sind ausschließlich zur inhalativen Anwendung bestimmt.

Nebenwirkungen und Risiken

Das Risikoprofil der mittels Inhalation anzuwendenden distickstoffmonoxidhaltenden Arzneimittel hat sich seit der letzten Stellungnahme für die 79. Sitzung (3. Juli 2018) des Sachverständigen-Ausschusses nicht geändert. Es wird auf die entsprechende Stellungnahme verwiesen (1).

Diskussion

Durch die in der MPAV geregelte automatische Übertragung des Verschreibungsstatus von Wirkstoffen auf Medizinprodukte werden distickstoffmonoxidhaltende Medizinprodukte zur äußerlichen Anwendung der Verschreibungspflicht unterstellt, ohne dass das Risikoprofil dies rechtfertigt. Durch eine Präzisierung der Positionsformulierung in der Liste 1 der AMVV, die sich auf die inhalative Anwendung beschränkt, werden andere Darreichungsformen wie die äußerliche Anwendung von der Verschreibungspflicht ausgenommen.

Zusammenfassung

Das BfArM empfiehlt die Präzisierung der Positionsformulierung in Anlage 1 der AMVV wie folgt:

„Distickstoffmonoxid

- zur inhalativen Anwendung -“



Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung
(AMVV)

81. Sitzung

27. Juni 2019

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

6. Sumatriptan 50 mg zur oralen Anwendung

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zuzustimmen.

Begründung

Wirkstoff und pharmakologische Wirkung

Sumatriptan ist ein selektiver Agonist des 5-Hydroxytryptamin-1-like Rezeptors (5-HT1-Rezeptor), der keine Wirkung auf andere 5-HT-Rezeptoren (5-HT2 – 5-HT7) zeigt. Der Wirkstoff wird zur Migränebehandlung eingesetzt.

Eine klinische relevante Wirkung stellt sich nach oraler Applikation von Sumatriptan bereits nach circa 30 Minuten ein. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei zwei Stunden.

Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung von Sumatriptan in Deutschland

Sumatriptan wurde 1993 erstmals in Deutschland zugelassen und ist damit die erste Substanz aus der Wirkstoffgruppe der Triptane, die eine Zulassung erhielt. Der Stoff ist für die akute Behandlung von Migräneanfällen mit und ohne Aura indiziert. Einige Arzneimittel sind darüber hinaus für die akute Behandlung von Cluster-Kopfschmerzen zugelassen. Neben oralen Darreichungsformen mit 50 und 100 mg Sumatriptan je abgeteilter Arzneiform ist der Wirkstoff in Form von Nasensprays, Zäpfchen und Injektionslösungen verfügbar. Derzeit sind alle sumatriptanhaltigen Arzneimittel verschreibungspflichtig.

Ein erster Antrag für die partielle Freistellung von der Verschreibungspflicht für Sumatriptan in oraler Darreichungsform war bereits 2009 gestellt und auf der 62. Sitzung des SachverständigenAusschusses diskutiert worden. Der Sachverständigen-Ausschuss votierte

damals für die beantragte Freistellung. Die nachfolgende Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) wurde jedoch im Oktober 2013 durch den Bundesrat abgelehnt. Ausschlaggebend dafür waren insbesondere umfangreiche Vorgaben für die Produktinformationen im Verordnungstext, die als nicht umsetzbar angesehen wurden. Zudem wurde darauf verwiesen, dass die AMVV kein Instrument zur Festlegung von Angaben in der Packungsbeilage und der Fachinformation sei.

Ebenfalls ein positives Votum zur Freistellung von der Verschreibungspflicht hat der Ausschuss auf der 69. Sitzung im Jahr 2012 für Sumatriptan zur nasalen Anwendung abgegeben. Auch dieses Votum wurde nicht umgesetzt, sondern ebenfalls vom Bundesrat 2013 abgelehnt (siehe vorhergehender Absatz).

Insgesamt sind derzeit 32 Arzneimittel zur oralen Anwendung mit Sumatriptan 50 mg verkehrsfähig (Stand 15. April 2019). Dabei handelt es sich um 21 rein nationale Zulassungen, neun Zulassungen im MRP¹- oder DCP²-Verfahren sowie zwei Parallelimporte.

Neben den 32 Arzneimitteln mit Sumatriptan 50 mg sind 46 weitere Arzneimittel mit dem Wirkstoff in folgenden Darreichungsformen zugelassen:

- 26 orale Arzneimittel mit 100 mg Sumatriptan je abgeteilter Arzneiform
- 10 Injektionslösungen
- 5 Nasensprays
- 5 Zäpfchen

Mit circa 65 % hat Sumatriptan den höchsten Anteil an allen Verordnungen innerhalb der Wirkstoffgruppe der Triptane [1].

Der antragstellende pharmazeutische Unternehmer hat im BfArM die Möglichkeit eines Beratungsgespräches im Vorfeld des Antrages in Anspruch genommen. Im Ergebnis wurde der Firma signalisiert, dass das BfArM es als gerechtfertigt ansieht, für Sumatriptan 50 mg (in Packungen zu je zwei Tabletten) die Entlassung aus der Verschreibungspflicht zu unterstützen, sofern geeignete Antragsunterlagen vorgelegt werden. Der Antragsteller wurde darauf hingewiesen, dass das BfArM in seiner Stellungnahme eine Empfehlung aussprechen, aber nicht über die Freistellung entscheiden kann.

Verkaufsabgrenzung von Sumatriptan in anderen Ländern

Im Bereich der EU³-Mitgliedstaaten sind Tabletten mit Sumatriptan 50 mg in Finnland, Großbritannien und Schweden ohne Verschreibungspflicht verfügbar. Freigestellt sind jeweils Packungen mit zwei Tabletten.

Außerhalb der EU besteht nach Angaben des Antragstellers eine partielle Freistellung von der Verschreibungspflicht in Mexiko und Neuseeland.

Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung weiterer Triptane in Deutschland

Neben Sumatriptan sind sechs weitere Substanzen der Wirkstoffgruppe der Triptane (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan) zugelassen.

Für Naratriptan wurde auf der 55. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht im Juni 2005 der Antrag auf partielle Freistellung von der Verschreibungspflicht angenommen. Das Votum wurde zum 1. April 2006 umgesetzt.

¹ Mutual Recognition Procedure

² Decentralised Procedure

³ Europäische Union

Für Almotriptan wurde die partielle Freistellung von der Verschreibungspflicht auf der 59. Sitzung des Ausschusses im Juli 2007 befürwortet. Beide Substanzen sind basierend auf diesen Voten seit mehreren Jahren zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 12,5 mg/2,5 mg (Almotriptan/Naratriptan) je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 25/5 mg (Almotriptan/Naratriptan) je Packung ohne ärztliche Verordnung erhältlich.

Eletriptan, Frovatriptan, Rizatriptan und Zolmitriptan sind ohne Ausnahme verschreibungspflichtig.

Ein Antrag auf Freistellung von der Verschreibungspflicht wurde für Rizatriptan auf der 66. und 67. Sitzung des Ausschusses im Jahr 2011 beraten und auf der 67. Sitzung abgelehnt. Ein wesentlicher Grund für die Ablehnung war, dass sich der Antrag auf Rizatriptan 10 mg bei gleichzeitiger Verschreibungspflicht von Rizatriptan 5 mg bezog. Das Konzept der Verschreibungspflicht einer niedrigen Dosierung bei gleichzeitiger Apothekenpflicht der höheren Dosierung wurde grundsätzlich als nicht plausibel angesehen. Für Zolmitriptan befürwortete der Ausschuss 2012 (68. Sitzung) einen entsprechenden Antrag. Die Umsetzung dieses Votums wurde – ebenso wie das o. g. Votum zu Sumatriptan und mit gleicher Begründung – vom Bundesrat 2013 abgelehnt.

Eine Übersicht zu den Triptanen, die im Ausschuss diskutiert wurden, ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle:

Triptane – Übersicht zu diskutierten Anträgen im Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht mit Angabe der jeweiligen Voten und – sofern zutreffend – Umsetzungstermine

Stoff	Ausschusssitzung	Votum	Umsetzung
Naratriptan 25 mg Tabletten	55. Sitzung, 28.06.2005	positiv	01.04.2006
Almotriptan 12,5 mg Tabletten	59. Sitzung, 03.07.2007	positiv	01.09.2009
Sumatriptan 50 mg Tabletten	62. Sitzung, 13.01.2009	positiv	Ablehnung der Umsetzung im Bundesrat vom 08.11.2013
Sumatriptan nasal 20 mg Eindosisbehälter	67. Sitzung, 05.07.2011 69. Sitzung, 28.06.2012	negativ positiv	Ablehnung der Umsetzung im Bundesrat vom 08.11.2013
Rizatriptan 10 mg Tabletten	66. Sitzung, 11.01.2011 67. Sitzung, 05.07.2011	vertagt negativ	- (verschreibungspflichtig)
Zolmitriptan 2,5 mg Tabletten	68. Sitzung, 27.02.2012	positiv	Ablehnung der Umsetzung im Bundesrat vom 08.11.2013

Nebenwirkungen und Risiken

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen) sowie neuro-psychiatrische Reaktionen wie Schwindel, Müdigkeit, Somnolenz und Parästhesien. Des Weiteren tritt Schwere- und Engegefühl insbesondere im Brustbereich relativ häufig auf. Berichte liegen zudem u. a. zu (seltenen) kardiovaskulären Reaktionen (z. B. Herzklopfen, Tachykardie, Angina pectoris) und Krampfanfällen vor.

2015 wurden auf europäischer Ebene Arzneimittelunbedenklichkeitsberichte zu Sumatriptan (alle Darreichungsformen) im Rahmen eines PSUR⁴ Single Assessment (PSUSA) bewertet (PSUSA/00002832/201409). Die Auswertung der vorhandenen Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen ergab keine Hinweise auf neue oder geänderte Sicherheitsaspekte und ein weiterhin positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Die für Sumatriptan beobachteten Nebenwirkungen sind ihrer Art nach mit denen anderer Triptane inklusive der bereits von der Verschreibungspflicht freigestellten Wirkstoffe Almotriptan und Naratriptan vergleichbar. Etwas häufiger als bei anderen Triptanen scheint ein Engegefühl der Brust aufzutreten, das subjektiv unangenehm sein kann aber keine weiteren Risiken birgt und keine erhebliche klinische Relevanz hat.

Diskussion

Sumatriptan war das erste Triptan, das in Deutschland zugelassen wurde. Der Stoff wird in großem Umfang zur Migränebehandlung eingesetzt und ist der am häufigsten verordnete Wirkstoff aus der Gruppe der Triptane in Deutschland. 2016 wurden circa 17,9 Millionen definierte Tagesdosen (Defined Daily Dose – DDD) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet [1]. Insgesamt liegen umfangreiche Erfahrungen mit der Anwendung der Substanz vor. Ebenso ist die Studienlage zu Sumatriptan umfangreich, u. a. deshalb, weil die meisten Studien zu anderen (jüngeren) Triptanen im Vergleich zu Placebo oder Sumatriptan durchgeführt wurden [3, 4]. Die Erkenntnislage zu der Substanz ist somit insgesamt umfassend.

Bereits im Jahr 2009 hatte der Sachverständigen-Ausschuss für eine partielle Freistellung von der Verschreibungspflicht für Sumatriptan in oraler Darreichungsform votiert. Die Umsetzung der „Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung“ wurde jedoch vom Bundesrat zurückgewiesen. Dies erfolgte in erster Linie aus formalen Gründen und nicht aus sicherheitsrelevanten Bedenken. Mit der Verordnung waren umfangreiche Textvorgaben für die Produktinformationen, die vom BfArM als notwendig erachtet worden waren, vorgegeben worden, die aus Sicht des Bundesrates nicht über die AMVV zu regeln waren. Der Bundesrat hat in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass die AMVV kein Instrument zur Festlegung von Angaben der Packungsbeilage und der Fachinformation sei. Zudem wäre durch die Textvorgaben die Freistellung für Sumatriptan unter anderen Voraussetzungen als für die bereits freigestellten Triptane Naratriptan und Almotriptan erfolgt, wodurch nach Auffassung des Bundesrates Fehleinschätzungen in der Praxis vorprogrammiert gewesen wären.

Im Rahmen der Erarbeitung der jetzigen Stellungnahme wurde geprüft, inwieweit die in den Positionsformulierungen der AMVV enthaltenen Kriterien sowie die damals geforderten Textvorgaben in den Produktinformationen von nicht verschreibungspflichtigen almo- und naratriptanhaltigen Arzneimitteln aufgeführt sind. Es zeigte sich eine gewisse Heterogenität der Produktinformationstexte, wobei die wesentlichen sicherheitsrelevanten Angaben in den Produktinformationen der verschiedenen Arzneimittel sinnentsprechend enthalten sind, wenn auch mit differierendem Wortlaut. In vollem Umfang sind die ursprünglich geforderten Textvorgaben dagegen nur bei wenigen Arzneimitteln aufgeführt. Ungeachtet dessen sind die verfügbaren Präparate offensichtlich sicher in der Anwendung, da inzwischen mehr als zehn

⁴ Periodic Safety Update Report

Jahre vergangen sind, seit das erste Triptan in Deutschland aus der Verschreibungspflicht entlassen wurde und in dieser Zeit keine Daten bekannt geworden sind, die Probleme bei der Anwendung ohne Verschreibung belegen und gegen die Rezeptfreiheit unter den in der AMVV definierten Bedingungen sprechen könnten. Zudem können einige Forderungen nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand als überholt angesehen werden (z. B. bezüglich des kardiovaskulären Risikos [4]). Teilweise betrafen die Forderungen auch Informationen, die erkrankungs- und nicht arzneimittelassoziiert sind und für alle Migränepatienten unabhängig von der gewählten Therapieoption gelten. Solche Hinweise können zwar generell als sinnvoll angesehen werden. Dies bedeutet aber im Umkehrschluss nicht, dass ein Fehlen der Hinweise per se gegen einen OTC-Status spricht.

Die Voraussetzungen für die Entlassung von Sumatriptan 50 mg Tabletten aus der Verschreibungspflicht haben sich zum jetzigen Zeitpunkt gegenüber dem Votum des Sachverständigen-Ausschusses im Jahr 2009 nicht geändert.

Die Sicherheit der Selbstdiagnose einer Migräne und die möglichen Gefahren einer Fehldiagnose sowie Risiken der Selbstmedikation bei Migräne und die Problematik des Missbrauchs wurden im Rahmen der Freistellung von Naratriptan und Almotriptan bereits ausführlich erörtert. Seit der partiellen Freistellung dieser beiden Wirkstoffe sind keine Daten bekannt geworden, die eine problematische Anwendung ohne Verschreibung belegen und gegen eine partielle Rezeptfreiheit sprechen könnten.

Sumatriptan 50 mg ist – ebenso wie Almo- und Naratriptan – zur Anwendung bei Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren vorgesehen. Entsprechend sind Hinweise auf die Altersbegrenzung in den Produktinformationen standardmäßig enthalten, wenn auch mit differierendem Wortlaut. Die Hinweise zur Altersbegrenzung bei den zugelassenen Arzneimitteln mit Sumatriptan 50 mg sind überwiegend so formuliert, dass eine Anwendung unter 18 und über 65 Jahren nicht empfohlen wird. Die Altersbeschränkung basiert in erster Linie darauf, dass die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten unter 18 und über 65 Jahren nicht untersucht wurden und somit entsprechende Daten für eine Bewertung fehlen. (Neue) Erkenntnisse, die ein Risiko bei Anwendung außerhalb der vorgegebenen Altersgrenzen belegen, gibt es nicht. Vor diesem Hintergrund kann die Benennung der Altersbeschränkung in der Positionsformulierung entfallen.

Sumatriptan hat ein vergleichbares Nebenwirkungsspektrum wie Naratriptan und Almotriptan. Unterschiede bestehen u. a. hinsichtlich der Bioverfügbarkeit, der Zeit bis zum Wirkungseintritt und der Halbwertszeit. Sumatriptan zeigt z. B. im Vergleich zu Naratriptan einen schnelleren Wirkungseintritt. Das Ansprechen von Patienten auf einzelne Triptane ist individuell unterschiedlich [3], weshalb die Verfügbarkeit unterschiedlicher Triptane zur Behandlung von Migräneanfällen im OTC⁵-Bereich für die Patienten als sinnvoll erachtet wird.

Zur Erreichung einer möglichst hohen Wirksamkeit sollten Triptane zur Therapie akuter Migräneattacken möglichst früh in der Attacke eingenommen werden [2]. Ein unkomplizierter Zugang durch einen OTC-Status von Sumatriptan unterstützt eine frühzeitige Anwendung durch die Patienten.

Der Antragsteller hat für die OTC-Anwendung eine modifizierte Produktinformation vorgeschlagen, die geänderte Angaben im Abschnitt Dosierung (maximale Dosis 100 mg = zwei Tabletten anstatt 300 mg = sechs Tabletten) und zusätzliche Warnhinweise, in welchen Fällen ein Arzt aufzusuchen ist, enthält. Diese Angaben werden prinzipiell begrüßt, können aber nicht im Rahmen der Freistellung von der Verschreibungspflicht geregelt bzw. festgelegt werden. Hierzu ist die Einreichung einer Änderungsanzeige/Variation erforderlich. Änderungen der Produktinformationen sind problemlos möglich bei rein nationalen Zulassungen, da das BfArM

⁵ Over the counter

diese in eigener Regie umsetzen kann. Bei Zulassungen basierend auf europäischen Verfahren bedürfen Änderungen der Produktinformation dagegen der Zustimmung aller an dem jeweiligen Verfahren beteiligten Mitgliedstaaten, insbesondere des Reference-Member-States (RMS). Es ist im Regelfall davon auszugehen, dass Änderungen, die allein einer anderen Verkaufsabgrenzung in einem Mitgliedsland Rechnung tragen, im europäischen Kontext keine Unterstützung finden. Die Umsetzung von Voten zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht begegnet somit Problemen, wenn die Entlassung aus der Verschreibungspflicht in Abhängigkeit von der Änderung der Packungsbeilage vorgenommen werden soll. Die Verankerung bestimmter, gleichlautender Textpassagen in den Produktinformationen der Triptane wäre sicher wünschenswert, ist regulatorisch aufgrund unterschiedlicher Zulassungsarten allerdings kaum realisierbar.

Zusammenfassung

Zwei Substanzen – Naratriptan und Almotriptan – aus der Wirkstoffgruppe der Triptane sind bereits seit 2006 bzw. 2009 mit bestimmten Einschränkungen zur Behandlung von Migräneanfällen als OTC-Präparate in Deutschland verfügbar. Es liegen somit umfangreiche Erfahrungen mit der Anwendung von Triptanen im OTC-Bereich in Deutschland vor. Sumatriptan ist seit mehr als 20 Jahren in Deutschland zur Migränetherapie zugelassen und wird umfangreich eingesetzt. Es liegen keine Erkenntnisse vor, die ein im Vergleich zu Naratriptan oder Almotriptan ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis belegen würden.

Dem Antrag auf partielle Freistellung von Sumatriptan 50 mg Tabletten kann aus Sicht des BfArM entsprochen werden. Seitens des Antragstellers wurde kein konkreter Wortlaut für die Anlage 1 der AMVV vorgeschlagen. Das BfArM schlägt einen gegenüber den Positionsformulierungen zu Almo- und Naratriptan leicht geänderten Wortlaut (Streichung der Altersbegrenzung) für die AMVV vor:

„Sumatriptan:

- ausgenommen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 50 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 100 mg je Packung -"

Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2017. Springer-Verlag GmbH Germany (2017).
2. Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (aufgerufen am 15. Mai 2018).
3. Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, Gladstone J, Cooper P, Dilli E, Aube M, Leroux E, Becker WJ; Canadian Headache Society Acute Migraine Treatment Guideline Development Group: Canadian Headache Society Guideline: acute drug therapy for migraine headache. Can J Neurol Sci; 40 (Suppl 3): S1–S80 (2013).
4. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5. Art. No.: CD009108. DOI: 10.1002/14651858.CD009108.pub2. (2014).



Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung
(AMVV)

81. Sitzung

27. Juni 2019

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

7. Phenylephrin

Unterstellung der parenteralen Darreichungsform unter die Verschreibungspflicht

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, dem Antrag auf Unterstellung der parenteralen Anwendung unter die Verschreibungspflicht zuzustimmen.

Begründung

Hintergrund

Die derzeit in Deutschland zugelassenen phenylephrinhaltigen Arzneimittel zur parenteralen Anwendung sind ausnahmslos verschreibungspflichtig entsprechend Zulassungsbescheid.

In Anlage 1 der AMVV ist Phenylephrin zwar benannt, jedoch ist nur die „Anwendung am Auge, ausgenommen in flüssigen Zubereitungen bis zu 2,5 %“ der Verschreibungspflicht unterstellt, Angaben zur parenteralen Anwendung sind nicht enthalten.

Es besteht somit eine Divergenz zwischen der Verkaufsabgrenzung von phenylephrinhaltigen Arzneimitteln hinsichtlich Zulassung und Anlage 1 der AMVV, die behoben werden sollte.

Wirkstoff

Phenylephrin (1,2,3) ist ein in erster Linie selektiver α_1 -Adrenozeptor-Agonist (die Aktivierung von β -Rezeptoren ist an deutlich höhere Wirkstoffkonzentrationen gekoppelt) und somit ein direktes Sympathomimetikum.

Bei intravenöser Infusion bewirkt Phenylephrin eine deutliche Vasokonstriktion. In der Ophthalmologie wird seine Wirkung auf den *M. dilatator papillae* zur Mydriasis genutzt. Vorwiegend kommt die Substanz als Antikongestivum bei Reizzuständen der Konjunktiva (lokale Anwendung) und bei Erkältungskrankheiten (systemische Anwendung in Kombinationsarzneimitteln) zur Anwendung.

Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

Derzeit sind in Deutschland acht Monoarzneimittel mit dem Wirkstoff Phenylephrin (Erstzulassung teilweise vor 1978) zugelassen, sechs davon sind verschreibungspflichtig. Von diesen handelt es sich bei vier um Injektionslösungen zur Behandlung von Hypotonie bei Spinal-, Epidural- oder Allgemeinanästhesie. Die Zulassung der Injektionslösungen erfolgte zwischen 2015 – 2017. Die übrigen vier (zwei davon apothekenpflichtig) Mono-Zubereitungen dienen ausschließlich ophthalmologischen Zwecken als Augentropfen.

Ebenfalls als verschreibungspflichtige Injektionslösung ist Phenylephrin in verschiedenen Kombinationsarzneimitteln zur Mydriasis-Erzielung im Rahmen ophthalmologischer Interventionen wie Kataraktoperationen zugelassen.

Zur oralen Anwendung dient Phenylephrin in Kombination mit Paracetamol, ggf. ergänzt um einen weiteren Wirkstoff (Coffein, Guaiifenesin, Dextromethorphanhydrobromid), der Behandlung/Linderung von Erkältungssymptomen. Diese Präparate sind ausschließlich apothekenpflichtig. Phenylephrin-Zubereitungen in Kombination mit Ibuprofen, die ebenfalls zur Therapie verschiedener Erkältungssymptome zugelassen sind, sind dagegen verschreibungspflichtig.

Nebenwirkungen und Risiken

In der europäischen Datenbank EudraVigilance (Stand: 03.04.2019) sind 178 Nebenwirkungsverdachtsfälle assoziiert mit der intravenösen Anwendung von Phenylephrin verzeichnet, der erste gemeldete Fall stammt aus dem Jahr 1996.

Innerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes traten 73 dieser Fälle auf, 71 davon wurden als schwerwiegend eingestuft. Aus Deutschland liegen keine Fallmeldungen vor.

Die 73 Nebenwirkungsverdachtsfälle aus dem europäischen Wirtschaftsraum beinhalten 144 gemeldete Nebenwirkungen, die meisten (43,1 %) sind dem Herz-/Kreislaufsystem zuzuordnen.

In der Fachinformation, exemplarisch „Phenylephrin Sintetica Injektionslösung“ (0), wird explizit darauf hingewiesen, dass die parenterale Verabreichung der Phenylephrin-Injektionslösung nur durch „medizinische(s) Fachpersonal mit entsprechender Schulung und einschlägiger Erfahrung verabreicht werden darf“. Paravasation kann Gewebenekrosen verursachen.

Die relativen Kontraindikationen sind zahlreich und beinhalten kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, unkontrollierte Hyperthyreose etc.

Patienten mit entsprechender Überempfindlichkeit, schwerer Hypertonie oder peripherer Gefäßerkrankung sowie Patienten mit schwerer Hyperthyreose sind von der Behandlung mit Phenylephrin auszuschließen.

Diskussion

Bereits die Indikation der zugelassenen phenylephrinhaltigen Arzneimittel zur intravenösen Anwendung, nämlich die Behandlung einer Hypotonie während einer Spinal-, Peridural- oder Allgemeinanästhesie, schließt die Anwendung von Phenylephrin als Injektions-/Infusionslösung außerhalb einer ärztlichen Praxis bzw. eines Krankenhauses aus.

Aus diesem Grund wie auch angesichts des allgemeinen Sicherheitsprofils wird empfohlen, Phenylephrin zur parenteralen Anwendung in die Anlage 1 der AMVV aufzunehmen und somit den Zulassungsstatus im Hinblick auf die Verschreibungspflicht korrekt in der AMVV abzubilden.

Literatur

1. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, 2016: Pharmakologie und Toxikologie. 18. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart
2. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F und Starke, K (Hsg.), 2009: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage, Urban & Fischer, München
3. Brunton LL, Chabner BA und Knollmann BC (Hsg.), 2010: Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12. Auflage, McGraw-Hill Company, New York

Fachinformation Sintetica Injektionslösung, Stand Dezember 2015



**Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)**

**Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung
(AMVV)**

81. Sitzung

27. Juni 2019

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

- 9. Zubereitung aus Imidacloprid und Permethrin zur Anwendung bei Hunden**
Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht
-

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zuzustimmen.

Begründung

Der Einzelwirkstoff Imidacloprid wurde bereits 2003 aus der Verschreibungspflicht entlassen. In seiner 80. Sitzung hat der Sachverständigen-Ausschuss mehrheitlich für die Entlassung des Wirkstoffs Permethrin –zur Anwendung bei Hunden- aus der Verschreibungspflicht votiert. Tierarzneimittel für Hunde mit Zubereitungen aus Imidacloprid und Permethrin befinden sich seit 2004 in Verkehr. Im Vergleich zu den Einzelwirkstoffen sieht der Sachverständigenausschuss für Zubereitungen aus Imidacloprid und Permethrin kein ungünstigeres Sicherheitsprofil und votiert daher für die Entlassung der Kombination für Hunde aus der Verschreibungspflicht.



Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht
nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung
(AMVV)

81. Sitzung

27. Juni 2019

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

11. Ibuprofen zur oralen Anwendung in flüssigen Zubereitungen für Erwachsene und Kinder ab 3 Monaten

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt mehrheitlich, dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht zuzustimmen.

Begründung

Hintergrund

Ibuprofen in fester Zubereitung zur rektalen Anwendung unterliegt bereits seit vielen Jahren nicht mehr der Verschreibungspflicht, unabhängig vom Alter des Patienten. Auch in flüssiger Form zu Anwendung bei Kindern ab sechs Monaten ist es bereits seit vielen Jahren von der Rezeptpflicht befreit. Zu den damaligen Hintergründen, die nach wie vor Gültigkeit besitzen, wird auf die damaligen Stellungnahmen des BfArM verwiesen (1, 2).

Der Antragsteller bittet um Entlassung von Ibuprofen in flüssiger Zubereitung aus der Verschreibungspflicht bereits bei Kindern ab 3 Monaten.

Die verschreibungspflichtigen Zulassungen des Antragstellers beinhalten drei Produkte,

eines mit einer Ibuprofen-Konzentration von 20 mg/ml (= Nurofen, [3]):

- Empfohlene Dosierung Kinder 3 – 6 Monate und 5 – 7,6 kg Körpergewicht:
 - 2,5 ml (50 mg)/3-mal täglich
 - Empfehlung zur Arztkonsultation bei sich verschlimmernder oder über 24-Stunden andauernder Symptomatik
- Kinder unter 3 Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht sind ausdrücklich von der Anwendung ausgenommen

- Enthaltene Dosierhilfe:
 - Entweder doppelseitiger Messlöffel mit einem großen Messlöffel für 5 ml und einem kleinen Messlöffel für 2,5 ml
-> max. 100 mg bzw. 50 mg/Einzelapplikation
 - Oder 5-ml-Dosierspritze
-> max. 100 mg/Einzelapplikation

zwei weitere mit einem Ibuprofen-Gehalt von jeweils 40 mg/ml in unterschiedlichen Geschmacksrichtungen (= Nuroflex, [4, 5]):

- Empfohlene Dosierung Kinder ab 5 kg (3 - < 6 Monate):
 - 1,25 ml (50 mg)/3-mal täglich
 - Empfehlung zur Arztkonsultation bei verschlimmernder oder über 24-Stunden-andauernder Symptomatik
- Die Anwendung bei Kindern unter 3 Monaten oder bei einem Körpergewicht unter 5 kg wird nicht empfohlen
- Enthaltene Dosierhilfe:
 - 5-ml-Applikationsspritze
-> max. 200 mg/Einzelapplikation

Alle drei Arzneimittel sind zur symptomatischen Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber zugelassen.

Wirkstoff und Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Ibuprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSAID) aus der Klasse der Propriionsäurederivate (6). Es inhibiert reversibel das Enzym Cyclooxygenase (COX 1 bzw. COX 2) und somit die Produktion von Entzündungsmediatoren, insbesondere Prostaglandinen (7). Hierdurch wirkt es analgetisch, antipyretisch und in hoher Dosis antiphlogistisch (8).

Ibuprofen wird nach oraler Gabe vollständig, v. a. duodenal, resorbiert, seine Bioverfügbarkeit liegt bei 80 – 100 %. Ibuprofen liegt in deutschen Präparaten als Racemat vor, wobei das R(-)-Enantiomer so gut wie unwirksam ist. Dieses wird im Körper zum großen Teil in das klinisch-wirksame S(+)-Enantiomer umgewandelt (9).

Die Metabolisierung von Ibuprofen erfolgt mittels Oxidation und Glucuronidierung in der Leber, seine Metaboliten besitzen keine pharmakologische Wirkung und werden über den Urin ausgeschieden, eine eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion hat dabei kaum Einfluss auf seine Kinetik (9, 10).

Sein Nebenwirkungsprofil gilt allgemein als günstig, weshalb es u. a. rezeptfrei in oralen Einzeldosen bis 400 mg zu erhalten ist (11).

Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Allgemein gilt, dass es nahezu „unmöglich ist, generalisierende Empfehlungen zur Arzneistoffdosierung bei Neugeborenen und kleinen Kindern zu geben“. Die Ausreifung der tubulären Sekretion ist erst nach etwa einem Jahr voll abgeschlossen, die Fähigkeit zur Glucuronidierung ist erst nach zwei Monaten *post partum* gegeben, die Zeit zur vollen Ausreifung der Isoformen der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) beträgt bis zu 30 Monate (9).

Ibuprofen ist das einzige NSAID, das bei 3-Monate-alten Kindern aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils eingesetzt werden kann (13). Ibuprofen kumuliert nach Mehrfachgaben

nicht, das Risiko einer tödlichen Überdosierung ist, anders als bei Acetylsalicylsäure oder Paracetamol, daher gering, weshalb es in der Pädiatrie ebenfalls eine gute Alternative zu Paracetamol darstellt (9, 10).

Die Autoren der DEGAM-Leitlinie zur Therapie von Ohrenschmerzen (14) beispielsweise empfehlen Ibuprofen wie Paracetamol zur Behandlung des analgetischen Aspektes bei Otitiden. Sie sehen zudem aufgrund der vorhandenen Studienlage Hinweise, dass Ibuprofen Paracetamol überlegen ist, verweisen aber auf die Notwendigkeit weiterer Studien.

Insgesamt gibt es hinsichtlich des Vergleichs des analgetischen wie antipyretischen Effektes von Ibuprofen und Paracetamol in der publizierten Literatur keine explizite Datenlage, aus der sich eine eindeutige Überlegenheit eines der Wirkstoffe ableiten ließe (13).

Hinsichtlich der geeigneten Ibuprofen-Dosierung bei Kindern ab 3 Monaten und einem Gewicht ab 5 kg gelten 5 – 10 mg/kg, 3 – 4-mal täglich gegeben, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 30 mg (13) bzw. 40 mg (15) pro kg Körpergewicht in der Literatur als wirksam und sicher.

Dosierungsfehler, sowohl durch Fachkräfte wie medizinische Laien, betreffen häufig Unterdosierung und sind oft auf die Nicht-Berücksichtigung des Gewichts des Kindes (sondern nur seines Alters) zurückzuführen (16). Milani *et al.* (17) beschreiben, dass es signifikant häufiger zu Unterdosierungen von oral zugeführtem Ibuprofen in Krankenhäusern kommt, insbesondere bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 12 kg. Eine retrospektiven Sichtung von pädiatrischen Patientenakten aus dänischen Kliniken auf Medikationsfehlern (18) (in erster Linie handelte es sich um Dosierungsfehler, gefolgt von ausgelassenen Dosierungen und Verwechslungen) zeigte, dass Paracetamol, gefolgt von Gentamicin, Morphin und Ibuprofen, am häufigsten für durch Medikationsfehler verursachte Schäden am Patienten verantwortlich waren.

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

Basierend auf folgenden Vorgaben in Anlage 1 der AMVV ist die Anwendung von Ibuprofen als Monopräparat bei Kleinkindern von der Rezeptpflicht ausgenommen

- in festen Zubereitungen zur rektalen Anwendung
 - In Einzeldosen bis 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 600 mg/abgeteilte Form)
 - In einer Tagesdosis bis 30 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1800 mg)
 - Bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber
- Die Freistellung erfolgte im Nachgang zur 47. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für die Verschreibungspflicht vom 26.06.2001 (1)
- in flüssigen Zubereitungen zur oralen Anwendung
 - Für Erwachsene und Kinder ab 6 Monate
 - In Einzeldosen bis zu 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1.200 mg)
 - Bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber
- Die Freistellung erfolgte im Nachgang zur 45. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses für die Verschreibungspflicht vom 27.06.2000 (2)

Die derzeit in Deutschland zugelassenen flüssigen Ibuprofen-Zubereitungen (N = 28; 27 Monopräparate, 1 Kombinationsarzneimittel [Kombination mit Pseudoephedrinhydrochlorid])

sind mit Ausnahme der drei Produkte des Antragstellers apothekenpflichtig.

Für die Anwendung bei Kindern ab 6 Monaten sind 14 der apothekenpflichtigen Präparate zugelassen, die Zulassung ist dabei an folgendes Körpergewicht geknüpft:

- Ab 6 Monate und mind. 5 kg Körpergewicht:
7 Arzneimittel
- Ab 6 Monate und mind. 7 kg Körpergewicht:
4 Arzneimittel
- Ab 6 Monate und mind. 8 kg Körpergewicht:
3 Arzneimittel

Des Weiteren gibt es 11 zugelassene Ibuprofen-Zäpfchen-Zubereitungen, drei davon verschreibungspflichtig. Für Kinder ab 3 Monaten und einem Körpergewicht von wenigstens 6 kg gibt es zwei, für Kinder ab 8 Monaten und einem Körpergewicht von wenigstens 7,5 kg gibt es 4 zugelassene und apothekenpflichtige Präparate. Die Indikation ist dabei identisch mit der der Saft-Zubereitungen.

Nebenwirkungen und Risiken

Die Fachinformation (3) beschreibt die für Ibuprofen typischen Gegenanzeigen (Blutungen, schwere Leber-, Nieren-, Herzinsuffizienz etc.) und Warnhinweise (Auftreten von Magen-Darm-Ulzerationen, thrombotische Ereignisse insbesondere bei Langzeitbehandlung/hoher Dosierung etc.). Insbesondere bei Kindern relevant ist die Beachtung einer ausreichenden Hydrierung zur Vermeidung von Nierenfunktionsstörungen.

Die laut Fachinformation häufigsten Nebenwirkungen des Ibuprofen-Saftes sind gastrointestinaler Art und meist dosisabhängig. Eine Reihe weiterer Nebenwirkungen treten gelegentlich auf z. B. zentralnervöse Störungen (wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit) oder Hautreaktionen. Seltene oder sehr seltene Nebenwirkungen sind u. a. kardiovaskuläre Reaktionen wie Palpitationen, des Weiteren sind Exazerbation bereits bestehender Infektionen im zeitlichen Zusammenhang mit NSAID einschl. Ibuprofen beschrieben worden.

In der Europäischen Datenbank EudraVigilance befinden sich (Stand: 25.04.2019) 37 Verdachtsfälle aus Deutschland zu Ibuprofen-Nebenwirkungen bei Kindern unter 1 Jahr. Die große Mehrheit (N = 18, alle schwerwiegend) war mit der intravenösen Verabreichung von Ibuprofen zur Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus botalli assoziiert, bei zwei Fällen wurde die Anwendungsart nicht angegeben.

Die Anzahl von Spontanfällen aus Deutschland in EudraVigilance zur rektalen wie auch oralen Anwendung von Ibuprofen bei Kindern unter 1 Jahr ist gering:

- Orale Anwendung (n = 10):
 - 0 – < 3 Monate oder Gewicht < 4,2 kg
(Referenzwert = 3. Perzentile Mädchen, Alter 3 Monate [12]):
 - 2 Fälle (1 schwerwiegend)
 - Gewicht: 0,57 kg (1 unbekannt)
 - 3 – 6 Monate oder Gewicht > 4,2 kg und < 9,1 kg
(Referenzwert = 3. Perzentile Mädchen, Alter 6 Monate, [12]):
 - 2 Fälle (1 schwerwiegend)
 - zzgl. 2 Fälle transmammärer Exposition (2 schwerwiegend)

- Gewicht: 8,5 kg (3 unbekannt)
- > 6 Monate oder Gewicht > 9,1 kg
(Referenzwert = 3. Perzentile Mädchen, Alter 6 Monate [12]):

 - 6 Fälle (3 schwerwiegend)
 - Gewicht: 8 – 9,2 kg (1 unbekannt)

- Rektale Anwendung (n = 3):

 - > 6 Monate oder Gewicht > 9,1 kg
(Referenzwert = 3. Perzentile Mädchen, Alter 6 Monate [12]):

 - 3 Fälle (1 schwerwiegend)
 - Gewicht: 10,8 kg (2 unbekannt)

In einem Fall wurde einem 1-monatigen Kind irrtümlichen 50 ml Nurofen Junior Fiebersaft (= 1000 mg Ibuprofen) verabreicht, ohne dass das Kind Schaden genommen hatte.

Die beschriebenen Reaktionen (n = 38) beobachtet bei oraler Anwendung (einschließlich transmammär) waren am häufigsten gastrointestinaler Art (n = 8), gefolgt von Verhaltensauffälligkeiten (n = 5), Stoffwechsel- und Hauterkrankungen sowie Störungen unspezifischer Natur (jeweils n = 3).

Die unter rektaler Anwendung aufgetretenen Reaktionen (n = 3) waren:

- Fieberkrämpfe
- Ausschlag
- Diarrhoe (in Kombination mit der Beobachtung von Produktrückständen in den Fäzes).

In vielen Ländern ist Ibuprofen freiverkäuflich, entsprechend steigt sein Verbrauch und auch die Anzahl an berichteten Nebenwirkungen, auch bei Kindern (13).

De Martino *et al.* (13) werteten die wissenschaftliche Literatur zu Nebenwirkungsrisiken von Ibuprofen bei Kindern aus den Jahren 2000 – 2015 aus. Demnach betreffen die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen bei Kindern den Gastrointestinaltrakt, die zwar selten, aber dann oft schwerwiegend sind und sowohl den oberen wie unteren Gastrointestinalbereich betreffen können. Des Weiteren beschreibt die Literatur Nebenwirkungen, die die Nieren und den Respirationstrakt betreffen. Aufgrund der Ibuprofen-induzierten Hemmung der renalen Prostaglandinsynthese wird deren protektiver Effekt bei Hypovolämie inhibiert. Die Anwendung von Ibuprofen bei dehydrierten Kindern mit Erbrechen oder Durchfall, mit oder ohne Fieber, kann daher zu reversiblen Einschränkungen der Nierenfunktion führen, welche i. d. R. asymptatisch verlaufen und nur selten eine ärztliche Intervention und/oder Klinikeinweisung erforderlich machen. In einer Publikation mit der Beschreibung von sieben Fällen akuter Niereninsuffizienz bei pädiatrischen Patienten trat diese bereits innerhalb von 1 – 3 Tage nach der Einnahme von Ibuprofen auf (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

Ziesenitz *et al.* (15) untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibuprofen bei Kindern zwischen 3 und 6 Monaten mittels Auswertung der verfügbaren Literatur. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass, bei Beachtung einer ausreichenden Hydratation, die kurzzeitige Anwendung von Ibuprofen zur Behandlung von Fieber und Schmerzen bei Kindern zwischen 3 und 6 Monaten und einem Gewicht über 5 kg sicher ist. Des Weiteren sei die orale der rektalen Administration überlegen, da gerade bei kleinen Kindern die notwendige Dosis aufgrund von ungleichmäßiger Absorption des Suppositoriums weniger zuverlässig erreicht würde.

Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Betrachtung ist es nicht, die Wirksamkeit und Sicherheit der Ibuprofen-Anwendung bei Kindern von 3 – 6 Monaten im Allgemeinen zu diskutieren – das Arzneimittel ist in dieser Altersgruppe zugelassen und kann folglich eingesetzt werden. Die bestehende Datenlage in der wissenschaftlichen Literatur, wie oben dargestellt, widerspricht dem nicht.

Die zu diskutierende Frage ist ausschließlich, ob die Sicherheit ohne Verschreibungspflicht von Ibuprofen in der vom Antragsteller beschriebenen Patientengruppe gegeben ist, d. h. ob die Sicherheit des oralen Ibuprofen-Einsatzes bei 3 -6 Monate alten Kindern durch Eltern/Sorgeberechtigte ohne Hinzuziehen einer ärztlich qualifizierten Person im selben Maße gegeben ist, wie die Sicherheit der bereits von der Rezeptpflicht freigestellten Ibuprofen-Zäpfchen oder die der ebenfalls freigestellten orale Anwendung bei Kindern über 6 Monaten.

Aus Sicht des BfArM ist nicht davon auszugehen, dass Kinder zwischen 3 und 6 Monaten und einem Körpergewicht von über 5 kg einem höheren Risiko ausgesetzt sind, wenn sie Ibuprofen *per os* erhalten als Kinder, denen es rektal verabreicht wird, oder als Kinder, die 6 Monate alt sind:

- In der wissenschaftlichen Literatur wie auch in den dem BfArM vorliegenden Nebenwirkungsdaten gibt es keine Hinweise darauf, dass der Ibuprofen-Einsatz bei Kindern über 3 Monaten und einem Gewicht von über 5 kg mit mehr und/oder schwerwiegenderen Risiken assoziiert ist als der Einsatz bei 6 Monate alten Kindern.
- Es gibt dagegen Hinweise, wonach die von der Rezeptpflicht freigestellten Behandlungsalternativen zu oralem Ibuprofen (Paracetamol und feste Zubereitungen von Ibuprofen zur rektalen Anwendung) zumindest keine Vorteile in der kurzzeitigen Therapie von Fieber und Schmerzen bei Kindern ab 3 Monaten und > 5 kg Körpergewicht bieten
- Aufgrund der Pharmakokinetik von oral verabreichten Ibuprofen sind auch bei versehentlicher Überdosierung keine schwerwiegenden Folgen zu erwarten. Des Weiteren ist die Möglichkeit der versehentlichen Überdosierung zumindest großer Mengen aufgrund der vorhandenen Dosierhilfen nur schwer vorstellbar.
- Die Angaben der Packungsbeilagen der betroffenen Produkte
 - beziehen sich in der Dosierung klar auf Kinder ab 5 kg,
 - erlauben/empfehlen keine Anwendung bei Kindern unter 3 Monaten,
 - geben eine maximale Therapiedauer von 24 Stunden ohne Hinzuziehen eines Arztes vor. Das Risiko der Entwicklung schwerwiegender Nebenwirkungen aufgrund von den Eltern nur schwer beurteilbarer Begleitumstände (z. B. Dehydratation) oder Exazerbation bestehender, von den Eltern unerkannter infektiöser Grunderkrankungen ist somit gering und zumindest nicht höher als bei Kindern ab 6 Monaten.

Das BfArM unterstützt aus den o. g. Gründen die beantragte Änderung der Position zu Ibuprofen:

- ausgenommen zur oralen Anwendung in flüssigen Zubereitungen ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile für Erwachsene und Kinder ab 3 6 Monaten in Einzeldosen bis zu 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber -

Literatur

1. Stellungnahme des BfArM für den Sachverständigen-Ausschuss für die Verschreibungspflicht nach § 53 AMG, 47. Sitzung am 26.06.2001
2. Stellungnahme des BfArM für den Sachverständigen-Ausschuss für die Verschreibungspflicht nach § 53 AMG, 45. Sitzung am 27.06.2000
3. Fachinformation Nurofen für Kinder Fiebersaft 2 % Suspension zum Einnehmen. Stand: Juli 2018
4. Fachinformation Nuroflex Junior Fieber- und Schmerzsaft Erdbeer 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Stand: Juli 2018
5. Fachinformation Nuroflex Junior Fieber- und Schmerzsaft Orange 40 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Stand: Juli 2018
6. Brunton LL, Chabner BA und Knollmann BC (Hsg.), 2010: Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12. Auflage, McGraw-Hill Company, New York
7. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy MY, and Tyrell L, 2017: Non-prescription (OTC) oral analgetics for acute pain – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11.
8. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YM, Moon YS., 2013: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013, Issue 6.
9. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F und Starke, K (Hsg.), 2009: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage, Urban & Fischer, München
10. MHRA 2008: United Kingdom Public Assessment Report (UKPAR) for Lemsip MaxAll Day Cold and Flu Tablets, Lemsip Max All Day Flu Relief Tablets, Lemsip Max All Day Flu Relief, Nurofen All Day Cold and Flu Tablets, Nurofen All Day Flu Relief Tablets and Nurofen All Day Flu Relief, Lemsip Max All Night Cold and Flu Tablets, Lemsip Max All Night Flu Relief Tablets, Lemsip Max All Night Flu Relief, Nurofen All Night Cold and Flu Tablets, Nurofen All Night Flu Relief Tablets and Nurofen All Night Flu Relief. PL 00063/0541 and 0556, 2008.
11. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, 2016: Pharmakologie und Toxikologie. 18. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart
12. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath-Rosario A, Dortschy R, Kurth BM, 2013: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). 2., erweiterte Auflage, Robert Koch-Institut.
13. De Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G und de Angelis GL, 2017: Working towards an appropriate use of ibuprofen in children: an evidence-based appraisal. Drugs (2017) 77:1295-1311
14. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: DEGAM-Leitlinie Nr. 7: Ohrenschmerzen. Aktualisierte Fassung 2014
15. Ziesenitz VC, Zutter A, Erb TO, van der Anker JN, 2017: Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged between 3 and 6 Months. Pediatr Drus (2017) 19:227-290
16. LI SF, Lacher B, Crain EF, 2000: Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. Pediatr Emerg Care 2000 Dec; 16(6):394-397
17. Milani GP, Benini F, Dell'Era L, Silvagni D, Podesta AF, Mancusi RL, Fossali EF, 2017: Acute pain management: acetaminophen and ibuprofen are often under-dosed. Eur J Pediatr (2017) 176:979-982

18. Rishoej RM, Almarsdottir AB, Christesen HT, Hallas J, Kjeldsen LJ, 2017: Medication errors in pediatric inpatients: a study based on a national mandatory reporting system. *Eur J Pediatr* (2017) 176: 1697-1705
19. Ulinski T, Guigonis V, Dunan O, Bensman A, 2004: Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr* (2004) 163: 148-150