

**83. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht
26. Januar 2021**

**Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Fluoride, lösliche“ in festen
Zubereitungen zur oralen Anwendung bei Erwachsenen
Antrag auf Änderung der Verkaufsabgrenzung**

Wir beantragen zusätzlich folgende Position aufzunehmen:

- ausgenommen, dass die Anwendung auf Erwachsene, nach der Erstdiagnose einer Osteoporose durch den Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von maximal 11,3 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 678 mg je Packung beschränkt ist.

Neue Entwicklungen für die Selbstmedikation seit 2009

Auf europäischer Ebene sind die grundlegenden Prinzipien für die Einstufung zur Abgabe von Arzneimitteln festgelegt und in nationales Recht transformiert worden.

Als weitere Kriterien für die Unterstellung eines Stoffes unter die Arzneimittelverschreibungsverordnung und somit auch für die **Entlassung aus der Verschreibungspflicht** sind zu nennen (§ 48 Abs. 2 Nr. 2 AMG):

Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände, die die Gesundheit des Menschen [...] auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch unmittelbar oder mittelbar gefährden können, wenn sie ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung angewendet werden. **Beschränkungen** sind möglich bei **Dosierungen, Potenzierungen, Darreichungsformen, Anwendungsbereiche**.

Unter Beachtung dieser rechtlichen Rahmenbedingungen erfolgte unsere Antragstellung für Fluoride unter anderem mit der Beschränkung der Anwendung auf Erwachsene nach der Erstdiagnose einer Osteoporose durch den Arzt und begrenzter Dosierung.

Inhaltsverzeichnis:	Seite 2/16
Vermarktungshistorie	Seite 3/16
Beurteilungen des Abgabestatus	Seite 4/16
Mögliche Gefahren der Selbstmedikation	Seite 5/16
1. Fehldiagnose mit Falschanwendung	Seite 5/16
2. Missbrauchspotenzial	Seite 6/16
3. Überdosierung	Seite 6/16
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Seite 7/16
Schwerwiegende und nicht schwerwiegende UAW	Seite 7/16
Signale und Risikoevaluierung	Seite 8/16
Geeignete Maßnahmen zur Risikoabwehr	Seite 9/16
Gleichbehandlung von Pharmaka	Seite 10/16
Textabschnitte aus der GI	Seite 11-14/16
Auszug aus dem Expertengutachten	Seite 15/16
Fazit	Seite 16/16

Vermarktungshistorie Fluorid-haltiger Arzneimittel zur Anwendung bei Osteoporose

Fluorid-haltige Arzneimittel zur Anwendung bei Osteoporose werden in Deutschland seit mehr als **40 Jahren** verwendet, das Produkt Natriumfluorid 25 Baer seit dem 03.08.1976.

Fluorid-haltige Arzneimittel waren in Deutschland bis 30.07.1974 nicht verschreibungspflichtig.

Seit 23.01.2003 (1.PSUR) wurden 36.153.880 Tabletten in den Verkehr gebracht.

Dies ergibt bei 2 Tabletten/täglich 18.076.940 Tagesdosen, entsprechend 49.525,86 Patientenjahre.

Natriumfluorid 25 Baer:

Der Wirkstoff (CEP) wird in Europa von der Firma Merck hergestellt. Das Medikament wird bei Rottendorf Pharma in Deutschland hergestellt.

Abgabestatus

Die Osteoporose wird beschrieben u.a. als „stiller Dieb“ oder die unterschätzte Volkskrankheit. Sie entwickelt sich leise, weil der krankhaft dünne Knochen keine Schmerzen verursacht, und epidemisch, weil sie von der WHO inzwischen zu den 10 wichtigsten Volkskrankheiten gezählt wird (Zitat. Prof. Dr. R. Bartl, Prof. Dr. M. Schubert-Zsilavec, Pharmakon 4/2019, DPhG).

Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen handelt es sich bei Osteoporose um eine schleichende Erkrankung, die der Patient selbst gar nicht wahrnimmt. Es ist vielmehr so, dass der Patient immer vom Arzt auf den Beginn oder das Bestehen einer Osteoporose aufmerksam gemacht wird, wenn der Patient zur Routineuntersuchung auch eine Knochendichtemessung durchläuft. D.h. die Erstverordnung durch den Arzt ist in jedem Fall sichergestellt und vom Arzt wird dann auch ein entsprechendes Medikament verordnet. Es ist dabei auch unwesentlich, um welchen Osteoporose-Typ es sich handelt. Im Rahmen der Verordnung ist es selbstverständlich, dass der Arzt auch die Zeitdauer der Behandlung dem Patienten mitteilt und darauf hinweist, dass der Therapieverlauf durch eine Knochendichtemessung überprüft werden muss.

Aktuelle Sicherheitsdaten

Der aktuell vorgelegte Signaldetektionsbericht vom 23.07.2020 zeigt keine Änderung der Sicherheitsdatenlage. Demzufolge wird das Gesamtrisiko bei der Verwendung von Natriumfluorid 25 Baer zur Osteoporosetherapie bei Erwachsenen wird als niedrig beurteilt.

Mögliche Gefahren der Selbstmedikation

1. Fehldiagnose mit Falschanwendung und Verhinderung einer wirksamen Therapie

- Diese Gefahren werden durch die **ärztliche Erstdiagnose** vermieden
- Das Anwendungsgebiet ist **ausschließlich** die Osteoporose bei **Erwachsenen** nach der Erstdiagnose durch einen Arzt, z. B. nach einer im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen erfolgten Knochendichtemessung
- **Keine Maskierung** von ernsthaften Grunderkrankungen
- Aufgrund der Erstdiagnose durch den behandelnden Arzt **keine Verzögerung** der Behandlung von etwaigen therapiebedürftigen Ursachen. Ebenso erfolgt der Ausschluss von Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion
- Die **zusätzliche Beratungsqualität** in der Apotheke zur Vermeidung einer Falschanwendung steht dem Patienten bei einer Selbstmedikation ebenso zur Verfügung

2. Missbrauchspotential

- nicht bekannt

3. Überdosierung

DGE-Empfehlung für die Tageszufuhr an Fluorid ab 19 Jahre [mg/Tag]: 3,8 (m) / 3,1 (w) (*)

- **Beschränkung** der Anwendung auf **Erwachsene**. Die Anwendungsdauer ist laut Gebrauchsinformation auf 12-24 Monate begrenzt.
- Knochen/ Skelettfluorosen ab **8 mg/Tag (*)**
- **akute Intoxikation** ab **4,2 mg/kg (*)**
Bei einem Erwachsenen mit 50 kg KGW ist die Grenze bei 200 mg Fluorid und entspricht der ca. **18-fachen** Einzeldosis von 11,2 mg
- Die **Letaldosis** liegt bei 32-64 mg/kg (*)
Bei einem Erwachsenen mit 50 kg KGW ist die Grenze bei 1600 mg – 3200 mg Fluorid und entspricht der ca. **140 – 280 -fachen** Einzeldosis von 11,2 mg

(*) Diese Angaben wurden der BfArM-Vorlage zur „Duraphat Zahnpasta“ für die 68. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht am 27.02.2012 entnommen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Schwerwiegende UAW

Die kumulativen Daten (aus dem 3. PSUR und dem Signaldetektionsbericht vom 23.07.2020) zeigen für Natriumfluorid 25 Baer **keine** schwerwiegende UAW bis heute.

Nicht schwerwiegende UAW

Selten:

Nach einer Behandlungsdauer von mehreren Monaten können **selten** reversible Schmerzen und Schwellungen in den Sprunggelenken, seltener in den Knie- und Hüftgelenken auftreten. In diesen Fällen ist die Natriumfluorideinnahme zu unterbrechen.

Sehr selten:

Bei der Einnahme von Natriumfluorid 25 Baer können **sehr selten** und meist nur vorübergehend Beschwerden im Verdauungstrakt (z. B. Sodbrennen, Übelkeit) auftreten.

Signale und Risiko-Evaluierung

Neu erhaltene, zum Zeitpunkt des Stichtags in Bewertung befindliche oder abgeschlossene Signale.

Für Natriumfluorid 25 Baer oder Natriumfluorid wurden laut Signaldetektionsbericht vom 23.07.2020 **keine neuen Signale** erfasst. Ebenso existieren keine abgeschlossenen oder andauernden Signalbewertungsverfahren.

Signalbewertung

Während des Berichtszeitraums wurden **keine Signalbewertungsverfahren** abgeschlossen.

Signal- und Risikobewertung:

Zusätzlich zu einer Ad-hoc-Bewertung jedes zur Kenntnis gelangten Einzelfallberichts wird die **Signal-Detektion** im **halbjährlichen** Turnus durchgeführt und beinhaltet eine **Überprüfung aller spontanen Einzelfallberichte, der Literaturmeldungen** und der **Daten aus dem Eudravigilance-Data-Analysis-System (EVDAS)**.

Aktuelle Risikobewertung und neue Informationen:

Im Berichtszeitraum wurden keinerlei neue Informationen zu bereits früher erkannten Risiken erhalten.

Zusammenfassung der Sicherheitsrisiken:

Insgesamt zeigen die im Berichtszeitraum erhaltenen und bewerteten Daten, dass eine arztgestützte, apothekenpflichtige Abgabe von Natriumfluorid 25 Baer sachgerecht ist.

Geeignete Maßnahmen zur Risikoabwehr bei UAW

Seltene Nebenwirkungen der Fluortherapie sind Magenbeschwerden. Beim Einsatz von Tabletten mit einer Wirkstofffreisetzung im Dünndarm ist diese UAW relativ selten.

Es kann im Laufe der Behandlung in einzelnen Fällen (bis ca. 10 Prozent) zu Gelenkschmerzen und Schwellungen kommen, meist im Sprunggelenksbereich. Nach einer Therapiepause von einigen Wochen klingen diese unerwünschten Nebenwirkungen völlig ab. Die Therapie kann dann mit niedriger Dosis fortgesetzt werden.

Abendroth K., Ärzteblatt Sachsen 1/2018

Die Pharmakovigilanzdaten zeigen, dass die in der GI ergriffenen Maßnahmen der Risikobeherrschung die adressierten Gefährdungen sicher ausschließen.

Gleichbehandlung von Pharmaka mit vergleichbaren Wirkungen und Risiken

Aus der Gegenüberstellung der Texte aus der Gebrauchsinformation für das verschreibungspflichtige Natriumfluorid 25 Baer mit der beispielhaft herangezogenen Gebrauchsinformation des apothekenpflichtigen Arzneimittels **Calcium Vitamin D₃ acis** (Kautabletten) ist ersichtlich, dass die Entlassung von Natriumfluorid 25 Baer aus der Verschreibungspflicht auf der Grundlage belegbarer Erkenntnisse zu Arzneimittelrisiken sachgerecht ist.

Fluoride sind ebenso wie Calciumsalze und Vitamin D physiologisch essentiell.

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Natriumfluorid 25 Baer®

Zur Anwendung bei Erwachsenen

Wirkstoff: Natriumfluorid 25 mg/Tablette

Zul.Nr. 6361169.00.00, Erteilt: 23.01.2003

Stand der Inform.: 11/2019, ATC-Code: A12CD01

Verschreibungspflichtig

Osteoporosemittel

Calcium Vitamin D₃ acis® 500 mg/400 I.E. Kautabletten

Zur Anwendung bei Erwachsenen

Wirkstoff: Calcium, Colecalciferol (Vitamin D3)

Zul.Nr. 90060.00.00, Erteilt: 08.01.2014

Stand der Inform.: Mai 2020, ATC-Code: A12AX01

Apothekenpflichtig

Kautabletten, die Calcium und Vitamin D3 enthalten – **zwei wichtige Substanzen für den Knochenbau.**

- als Ergänzung zur Unterstützung einer spezifischen **Osteoporosetherapie**

Natriumfluorid 25 Baer®

Natriumfluorid 25 Baer darf nicht eingenommen werden

- im Wachstumsalter (bei Kindern und Jugendlichen)
- bei schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen
- bei Schwangerschaft
- bei Knochenerweichung (Störung der Mineralisation des Knochens, Osteomalazie)
- bei altersbedingtem Knochenschwund (physiologischer Altersatrophie des Knochens)
- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe

Kinder:

Kinder und Jugendliche im Wachstumsalter dürfen Natriumfluorid 25 Baer **nicht einnehmen**.

Calcium Vitamin D₃ acis® 500 mg/400 I.E. Kautabletten

Calcium Vitamin D3 acis dürfen nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Calcium, Vitamin D oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie einen zu hohen Calciumgehalt im Blut oder Urin haben
- wenn Sie eine schwere Nierenfunktionsstörung haben
- wenn Sie Nierensteine haben
- wenn der Vitamin-D-Gehalt Ihres Blutes zu hoch ist.

Kinder und Jugendliche

Calcium Vitamin D3 acis sind **nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen** vorgesehen.

Natriumfluorid 25 Baer® (Rp)

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Natriumfluorid 25 Baer ist erforderlich:

Bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion** muss die Fluoridkonzentration im Blut überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden.

Bei längerdauernder Gabe von Natriumfluorid 25 Baer ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich. In regelmäßigem Abstand sollte die Behandlung durch Knochendichtemessung bzw. röntgenologisch überwacht werden.

Calcium Vitamin D₃ acis® 500 mg/400 I.E. Kautabl. (OTC)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Calcium Vitamin D₃ acis einnehmen,

- wenn bei Ihnen eine Langzeitbehandlung erfolgt
 - wenn Sie eine **beeinträchtigte Nierenfunktion** oder eine starke Neigung zu Nierensteinbildung haben
 - wenn Sie an **Sarkoidose** leiden (eine Krankheit des Immunsystems, die zu einem erhöhten Vitamin-D-Spiegel im Körper führen kann)
 - bei Immobilisation mit Osteoporose
 - wenn Sie andere Vitamin-D- oder Calciumpräparate einnehmen.
- Zusätzliche Dosen Calcium und Vitamin D dürfen nur unter strenger ärztlicher Aufsicht eingenommen werden.

Ihr **Arzt** wird entscheiden, ob unter diesen Umständen ein Calcium- und/oder Vitamin D₃-Präparat angewendet werden kann.

Wenn Sie Calcium Vitamin D₃ acis 500 mg/400 I.E. Kautabletten bei Osteoporose anwenden, wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn den Calciumspiegel im Blut (Kalzämie) bestimmen zu lassen.

Im Falle einer Langzeitbehandlung mit Calcium Vitamin D₃ acis 500 mg/400

I.E. Kautabletten muss der **Calciumgehalt des Blutes regelmäßig kontrolliert** werden. Je nach Ergebnis entscheidet Ihr **Arzt** unter

Umständen, die Dosis zu verringern oder die Behandlung abzubrechen.

Wenn die Nierenfunktion gestört ist und Sie mit Calcium Vitamin D₃ acis 500 mg/400 I.E. Kautabletten behandelt werden, sollte Ihr **Arzt** die Auswirkung der Behandlung auf den Calcium- und Phosphathaushalt überwachen.

Natriumfluorid 25 Baer®

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Natriumfluorid 25 Baer Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bedeutsame Nebenwirkungen oder Zeichen, auf die Sie achten sollten, und Maßnahmen, wenn Sie betroffen sind:

Wenn Sie von einer der nachfolgend genannten Nebenwirkungen betroffen sind, nehmen Sie Natriumfluorid 25 Baer nicht weiter ein und suchen Sie Ihren Arzt möglichst umgehend auf.

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind.

Nach einer Behandlungsdauer von mehreren Monaten können selten heilbare (**reversible**) **Schmerzen und Schwellungen in den Sprunggelenken**, seltener in den Knie- und Hüftgelenken auftreten.

In diesen Fällen ist die Natriumfluorideinnahme bis zum Abklingen der Beschwerden zu unterbrechen. Der behandelnde Arzt entscheidet, ob die Therapie nach Abklingen der Beschwerden mit einer geringeren Tagesdosis oder nach einem intermittierenden Schema fortgesetzt wird.

Bei der Einnahme von Natriumfluorid 25 Baer können sehr selten und meist nur vorübergehend **Beschwerden im Verdauungstrakt** (z. B. Sodbrennen, Übelkeit) auftreten. Dabei empfiehlt es sich, die Medikamenteneinnahme bis zum Abklingen dieser Störungen zu unterbrechen und den Arzt zu befragen.

Befolgen Sie die oben bei bestimmten Nebenwirkungen aufgeführten Verhaltensmaßregeln!

Calcium Vitamin D₃ acis® 500 mg/400 I.E. Kautabletten

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Bei Einnahme hoher Dosen kann es zu einem erhöhten Calciumgehalt des Blutes (Hyperkalzämie) oder des Urins (Hyperkalzurie) kommen. Zu den Symptomen einer Hyperkalzämie zählen Appetitlosigkeit, **Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen, Muskelschwäche, Benommenheit und Verwirrtheit**, extremes Durstgefühl, übermäßige oder ungewöhnlich starke Urinproduktion und/oder häufiges Wasserlassen und **Knochenschmerzen**.

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

Verstopfung, Verdauungsstörungen, Blähungen, Übelkeit, Bauchschmerzen und Durchfall.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

Juckreiz, Hautausschlag und Nesselsucht.

Milch-Alkali-Syndrom (auch Burnett-Syndrom genannt, tritt üblicherweise nur nach übermäßiger Calcium-Einnahme auf); Symptome sind Hyperkalzämie, metabolische Alkalose, **Nierenfunktionsstörungen und Weichteilverkalkung**.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Überempfindlichkeitsreaktionen.

Verständigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn eines der folgenden Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion auftritt: Geschwollenes Gesicht, Anschwellen der Lippen, der Zunge (Angioödem) oder des Rachens (Larynxödem).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:

Wenn Sie unter einer Nierenfunktionsstörung leiden, können Sie ein Risiko für erhöhte Phosphatmengen im Blut, die Bildung von Nierensteinen und erhöhte Calciummengen in den Nieren haben.

FAZIT

Im Leitartikel „**Kritik beim Einsatz der medikamentösen Osteoporose-Therapie**“ in „**Osteologie**“ Heft 2, 2019 führt der Schriftleiter Herr Prof. Dr. P. Burckhardt (Medicine, Clinique Bois-Cerf, Hirslanden - Lausanne) folgendes aus:

„Weiterhin wird oft nicht das beste und preisgünstigste Medikament verschrieben (orale versus parenterale Bisphosphonate, Calcium mit Vitamin D versus Vitamin D und Calciumreiche Nahrung). Es ist auch bedauerlich, dass Fluor von der Pharma –Industrie nicht unterstützt wurde, und dass das Medikament wegen der toxischen Dosen verurteilt wurde. Die positiven Studien mit kleinen, hoch wirksamen Dosen wurden außer Acht gelassen.“

Für Natriumfluorid liegt eine Therapieerfahrung seit über 40 Jahren vor. Die Eignung zur Selbstmedikation von Natriumfluorid erscheint bei Vergleich mit der einzigen zur Osteoporose-Therapie in Selbstmedikation zur Verfügung stehenden Arzneistoffgruppe mit Calcium Vitamin D sachgerecht und ergänzt diese vorteilhaft durch die erwünschte Knochengewebsneubildung.

Die verfügbaren Anwendungs- und Sicherheitsdaten zeigen eindeutig, dass die Verwendung im Rahmen der Selbstmedikation die Gesundheit des Menschen weder mittelbar noch unmittelbar gefährdet.