Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht

nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG)

Empfehlung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV)

83. Sitzung

23. Januar 2020

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

---

7. Bilastin 20 mg zur oralen Anwendung

Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses

Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfiehlt einstimmig, dem Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht von Bilastin 20 mg zur oralen Anwendung zuzustimmen.

Begründung

Hintergrund

Der Antragsteller, die Alfred E. Tiefenbacher GmbH, hat derzeit keine Zulassungen für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Bilastin in Deutschland. Der Antragsteller hat angekündigt, einen Zulassungsantrag im Verlauf des vierten Quartals 2020 stellen zu wollen.

Wirkstoff

Bilastin ist ein Antihistaminikum der zweiten Generation zur systemischen Anwendung mit antiallergischer und entzündungshemmender Wirkung, das Beschwerden bei saisonaler und perennialer Rhinokonjunktivitis und Urtikaria lindert [Scaglione, 2012]. Bilastin hat einen raschen Wirkungseintritt (30-60 Minuten) und eine lange Wirkdauer (24 Stunden) [Bosma, 2018].

Bilastin interagiert nicht mit dem Cytochrom-P450-System und unterliegt beim Menschen keiner signifikanten Verstoffwechselung, wodurch sein Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die mit dem Cytochrom-P450-System interagieren können, begrenzt ist [Carter, 2012].

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen sowie bei älteren Menschen nicht erforderlich.

Pharmakologische Wirkung

Bilastin wirkt selektiv antagonistisch an peripheren Histamin-H1-Rezeptoren, was die histaminvermittelten Effekte vermindert und damit eine allergische Reaktion reduzieren kann.

Als Vertreter der Antihistaminika der zweiten Generation wirkt Bilastin verglichen mit den Antihistaminika der ersten Generation selektiver an H1-Rezeptoren, so dass kaum Nebenwirkungen durch Wechselwirkungen an anderen Rezeptortypen entstehen. Im Gegensatz zu den Antihistaminika der ersten Generation überwinden die weniger fettlöslichen Antihistaminika der zweiten Generation, und damit auch Bilastin, nur eingeschränkt die Blut-Hirn-Schranke und sind damit weniger sedierend [Wang, 2016].

Unter anderem aus diesen Gründen empfehlen die Behandlungsrichtlinien die Verwendung von Antihistaminika der zweiten Generation als Erstlinienbehandlung zur symptomatischen Kontrolle bei allergischer Rhinokonjunktivitis und Urtikaria [Bousquet, 2012].

In den mit Bilastin durchgeführten klinischen Studien wurden weder klinisch relevante Verlängerungen des QTc-Intervalls noch andere kardiovaskuläre Wirkungen beobachtet, sowohl bei Dosierungen von 200 mg täglich (das 10-Fache der klinisch verwendeten Dosis) für 7 Tage bei 9 Probanden als auch bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp-Inhibitoren, wie z. B. Ketoconazol (24 Testpersonen) und Erythromycin (24 Testpersonen) [Fachinformation „Bitosen 20 mg Tabletten“, 2019]. Die Analyse einer umfassenden QT/QTc-Cross-Over-Studie mit 30 gesunden erwachsenen Freiwilligen hinsichtlich des Effektes mehrerer Dosen Bilastin (100 mg für 4 Tage) auf die ventrikuläre Repolarisation zeigte keine signifikante QT_c-Verlängerung [Fachinformation „Bitosen 20 mg“ Tabletten, 2019; Tyl, 2012].

Zulassungsstatus, Verkaufsabgrenzung und Indikation in Deutschland

Bilastin-haltige Arzneimittel wurden 2010 in Deutschland und weiteren 27 Ländern des europäischen Wirtschaftsraums im dezentralen Verfahren mit Deutschland als Reference Member State zugelassen.

Darunter sind drei Arzneimittel mit 2,5 mg Bilastin/ml Lösung und drei Arzneimittel mit 10 mg Bilastin/Schmelztablette, alle zur Anwendung bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg.

Drei weitere Arzneimittel mit Bilastin 20 mg/Tablette sind für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen. Alle Bilastin-haltigen Arzneimittel in Deutschland haben den gleichen Zulassungsinhaber, der jedoch nicht Antragsteller des vorliegenden Antrages auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht ist.

Von den neun in Deutschland zugelassenen Bilastin-haltigen Arzneimitteln wird nur „Bitosen 20 mg Tabletten“ in einer Packungsgröße von 20 Tabletten derzeit vermarktet (Stand: 28. Oktober 2020).

Sämtliche bislang zugelassenen Arzneimittel mit Bilastin unterliegen in Deutschland der Verschreibungspflicht.

Die derzeit zugelassenen Bilastin-haltigen Tabletten, 20 mg, sind entsprechend der Fachinformation für die symptomatische Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis (saisonal und perennial) und der Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) indiziert.

Weitere regulatorische Aspekte

Bilastin-haltige Arzneimittel sind in 89 Ländern weltweit zugelassen. Seit Juli 2019 sind Bilastin 20 mg Tabletten in Neuseeland, Malaysia, Thailand, Kambodscha und Turkmenistan nach Angaben des Antragstellers nicht mehr verschreibungspflichtig.

Es gibt eine Reihe weiterer in Deutschland zugelassener Antihistaminika der zweiten Generation zur oralen Anwendung, von denen Cetirizin, Loratadin, Desloratadin (teilweise) und Levocetiricin apothekenpflichtig (nicht verschreibungspflichtig) sind und von denen die beiden letzteren den folgendem AMVV-Eintrag haben:

„Desloratadin

– ausgenommen Arzneimittel in der oralen Anwendung zur symptomatischen Behandlung bei allergischer Rhinitis und Urtikaria bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zwei Jahren, es sei denn, es handelt sich um von der Europäischen Kommission als verschreibungspflichtig zugelassene Arzneimittel –“

„Levocetiricin

– ausgenommen in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 5 mg je abgeteilter Form, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen eine Beschränkung der Anwendung auf Erwachsene und Kinder ab dem vollendeten sechsten Lebensjahr angegeben ist –“

Loratadin und Cetirizin sind nicht in Anlage 1 der AMVV aufgeführt und entsprechende Arzneimittel unterliegen damit ausnahmslos nicht der Verschreibungspflicht, sind aber apothekenpflichtig.

Bisherige Erfahrungen mit diesen OTC-Arzneimitteln haben gezeigt, dass sie in den zugelassenen Indikationen, allergische Rhinitis und Urtikaria, für die Selbstmedikation geeignet sind.

Daneben gibt es weitere Antihistaminika der zweiten Generation wie Ebastin, Mizolastin, Fexofenadin und Rupatadin, die in der Liste 1 der AMVV ohne Angabe einer Ausnahme aufgeführt und verschreibungspflichtig sind.

Im Zeitraum von Januar bis Dezember 2019 wurden gemäß den Angaben des Antragstellers in Deutschland 4644 Packungen, entsprechend 92880 Tabletten, die dem gegenwärtig einzigen in Deutschland vermarkteten Bilastin-haltigen Arzneimittel „Bitosen 20 mg Tabletten“ zuzurechnen sind, verkauft. Im Vergleich dazu hatten die ebenfalls verschreibungspflichtigen Mizolastin-haltigen Arzneimittel gemäß dem Arzneiverordnungs-Report 2020 einen Jahresabsatz von 1,1 Millionen definierten Tagesdosen (defined daily dose), was 1,1 Millionen Tabletten bzw. Filmtabletten und damit fast dem 12-fachen Absatz verglichen mit Bilastin entspricht [Schwabe, 2020]. Europaweit wurden nach Angaben des Antragstellers 18.141.926 Packungen Bilastin-Tabletten 20 mg (verschiedene Packungsgrößen) abgegeben.

Nebenwirkungen und Risiken

In der Stellungnahme des Antragsstellers wird ausgeführt, dass die Inzidenz von Nebenwirkungen zwischen Bilastin (12,7 %), Placebo (12,8 %) und anderen Antihistaminika Cetirizin (14,3 %), Desloratadin (11,6 %) und Levocetirizin (15,8 %) nicht deutlich unterschiedlich war [Wang, 2016].

Entsprechend der Fachinformation von „Bitosen 20 mg Tabletten“ sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter Einnahme von Bilastin 20 mg Kopfschmerzen, Somnolenz, Schwindelgefühl und Ermüdung. Diese Nebenwirkungen traten mit einer vergleichbaren Häufigkeit bei Patienten auf, die Placebo erhielten. Des Weiteren listet die Fachinformation eine Reihe weiterer möglicher Nebenwirkungen (z. B. verschiedene gastrointestinale Symptome) auf,

die bei mehr als 0,1 % der Patienten berichtet wurden, die 20 mg Bilastin während der klinischen Entwicklung erhalten hatten (n = 1697).

Eine Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance zu unter Bilastineinnahme gemeldeten Nebenwirkungen aus Deutschland erbrachte lediglich eine Nebenwirkungsmeldung (Stand: 8. Oktober 2020). Eine 49-jährige Patientin hatte unter Olaparib-gabe eine allergische Reaktion in Form von Urticaria und Angioödem ausgebildet und erhielt zur Behandlung Bilastin, was nicht erfolgreich wirkte („Treatment Failure").

Da die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln und Fruchtsäften, insbesondere Grapefruitsaft, die orale Bioverfügbarkeit von Bilastin um 30 % senkt, sollte die Tabletteneinnahme zwei Stunden vor oder nach der Aufnahme von Nahrungsmitteln und Fruchtsäften erfolgen. Ebenso sollte die gleichzeitige Gabe von P-Glycoprotein-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Ciclosporin, Ritonavir oder Diltiazem) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz unterbleiben, da hierdurch die Plasmakonzentration von Bilastin und somit das Risiko von Nebenwirkungen durch Bilastin erhöht werden kann [Fachinformation „Bitosen 20mg Tabletten"].

Stellungnahmen der derzeitigen Zulassungsinhaber

Der derzeit einzige Zulassungsinhaber für Bilastin-haltige Arzneimittel in Deutschland – Menarini International Operations Luxembourg S.A. – wurde über den in Deutschland ansässigen Mitvertreiber Berlin-Chemie AG seitens des BfArM mit Verweis auf die publizierte Tagesordnung über den Antrag informiert und ihm wurde die Möglichkeit zur Stellungnahme eingeräumt.

Es ging keine Stellungnahme des angeschriebenen Unternehmers beim BfArM ein.

Diskussion

Verglichen mit dem rezeptfrei erhältlichen Wirkstoff Cetirizin, das den Markt der Antihistaminika der zweiten Generation anführt, treten in klinischen Studien unter Bilastineinnahme prozentual nicht mehr oder qualitativ bedenklichere Nebenwirkungen auf [Scaglione, 2012]. Auch die Recherche in der EudraVigilance-Datenbank bzgl. von aus Deutschland gemeldeten Nebenwirkungen unter Bilastineinnahme ergab nur einen Fallbericht.

Wie oben ausgeführt ist das Wechselwirkungspotential von Bilastin mit anderen Arzneimitteln relativ gering. Bilastin wirkt zudem weder sedierend noch kardiotoxisch. Überdosierungen bis zum 11fachen der therapeutischen Dosis von Bilastin zogen in klinischen Studien keine schwerwiegenden Nebenwirkungen nach sich [Fachinformation „Bitosen 20 mg Tabletten"]. Die bisherigen Erfahrungen mit verschreibungsfrei in einem großen Umfang vermarkteten Antihistaminika wie Cetirizin und Loratadin zeigen, dass die Antihistaminika der zweiten Generation in der Indikation „zur symptomatischen Behandlung der allergischen Rhinitis und Urtikaria" für die Selbstmedikation geeignet sind.

Zusammengenommen steht das Risikoprofil von Bilastin einer Entlassung von Bilastin aus der Verschreibungspflicht nicht entgegen.

Zusammenfassung

Basierend auf dem Risikoprofil von Bilastin, das eine Selbstmedikation ermöglicht, empfiehlt das BfArM die Entlassung von Bilastin 20 mg Tabletten aus der Verschreibungspflicht. Der Patient ist durch Selbstdiagnose, eigenständige Therapie und Begutachtung des Therapieerfolges in der Lage, seine Beschwerden eigenständig zu behandeln und bei Verschlimmerung oder Persistenz der Symptomatik, einen Arzt aufzusuchen. Dies belegen aus Sicht des BfArM auch die

Erfahrungen mit den bereits OTC erhältlichen oben genannten Antihistaminika der zweiten Generation.

Der Antragsteller hat keine konkrete Positionsformulierung für die Anlage 1 der AMVV vorgeschlagen. Das BfArM empfiehlt für die Positionsformulierung folgenden Wortlaut:

„Bilastin

- ausgenommen in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 20 mg je abgeteilter Form, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen eine Beschränkung der Anwendung auf Erwachsene und Jugendlichen ab zwölf Jahren angegeben ist –“

Literatur

Bosma R, van den Bor J, Vischer HF, Labeaga L, Leurs R. The long duration of action of the second generation antihistamine bilastine coincides with its long residence time at the histamine H1 receptor. Eur J Pharmacol. 2018; 838:107-111.

Bousquet J, Ansótegui I, Canonica GW, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Bachert C, Cruz AA, González SN, Kuna P, Morais-Almeida M, Mullol J, Ryan DP, Sánchez-Borges M, Valiente R, Church MK. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. Curr Med Res Opin. 2012; 28(1): 131-9.

Carter NJ. Bilastine: in allergic rhinitis and urticaria. Drugs. 2012; 72(9): 1257-69.

Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16(14): 1999-2005.

Schwabe U, Paffrath D. (Hrsg.) Arzneiverordnungs-Report 2020: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer Medizin. 2020; Kapitel 8: 282.

Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, Roupe K, Blanco N, Wheeler W. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. J Clin Pharmacol. 2012; 52(6): 893-903.

Wang XY, Lim-Jurado M, Prepageran N, Tantilipikorn P, Wang de Y. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther Clin Risk Manag. 2016; 12: 585-97.