



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Zubereitungen aus Xylometazolin und Ipratropiumbromid

Sachverständigen-Ausschuss für
Verschreibungspflicht
25. Januar 2022



Antrag

Beantragt wird die **Entlassung aus der Verschreibungspflicht** für

Ipratropiumbromid und seine Ester

- ausgenommen in Zubereitungen zur intranasalen Anwendung bei Erwachsenen mit Xylometazolin in einer Konzentration bis zu 0,05 % und Ipratropiumbromid in einer Konzentration bis zu 0,06 %

- **entsprechende Anträge bereits zweimal im SVA diskutiert:**
 - 63. Sitzung, Juni 2009:
 - BfArM gegen Freistellung
 - SVA votierte mit knapper Mehrheit für Freistellung
 - keine Umsetzung – neuer Stoff und fehlende Anwendungserfahrung
 - 69. Sitzung, Juni 2012:
 - BfArM und SVA gegen Freistellung

Wirkstoff und pharmakologische Wirkung

- **Xylometazolinhydrochlorid**
 - α -Sympathomimetikum aus der Gruppe der Imidazol-Derivate
 - nasale Applikation -> Anschwellung der Nasenschleimhaut infolge der vasokonstriktorisches Wirkung
- **Ipratropiumbromid**
 - Parasympatholytikum aus der Gruppe der quartären Atropin-Derivate
 - insbesondere inhalativ zur Behandlung von obstruktiven Lungenerkrankungen eingesetzt
 - nasale Anwendung -> Reduktion der nasalen Schleimsekretion über eine Hemmung der muskarinergen Acetylcholinrezeptoren (M-Rezeptoren)

Indikation und Zulassungsstatus in Deutschland

Wirkstoffkombination Xylometazolin/Ipratropiumbromid

- ein Arzneimittel zugelassen, [REDACTED]
 - Zulassung 2009, derzeit nicht vermarktet
- Wirkstoffgehalt: Xylometazolin 0,5 mg/ml; Ipratropiumbromid 0,6 mg/ml
- Indikation: „Symptomatische Behandlung von Nasenschleimhautanschwellung und Rhinorrhoe im Zusammenhang mit Schnupfen“

Xylometazolin

- 165 zugelassene Monoarzneimittel, davon 111 Standardzulassungen
- Wirkstoffgehalt: Xylometazolin 0,25; 0,5 und 1 mg/ml
- Indikation: lokale Behandlung bei Kongestion der Nasenschleimhäute

Ipratropiumbromid

- derzeit keine Zulassung zur nasalen Anwendung
- in der Vergangenheit Nasensprays mit 0,3 und 0,6 mg/ml Wirkstoffgehalt, Zulassungen seit mehr als 10 Jahren erloschen, keine Vermarktung

Verkaufsabgrenzung

Deutschland – AMVV

- Xylometazolin: nicht verschreibungspflichtig
- Ipratropiumbromid und „Zubereitung aus Xylometazolin und Ipratropiumbromid und seinen Estern“: verschreibungspflichtig

Weitere Länder – Antragstellerangaben zur Kombination:

- Weltweit: in 47 Ländern zugelassen, davon in 36 mit dem Status rezeptfrei
- EU:
 - in 21 Ländern OTC-Status
 - verschreibungspflichtig neben Deutschland in Dänemark, Kroatien, Malta und Zypern

Nebenwirkungen und Risiken

Daten aus EudraVigilance

- 289 Verdachtsfälle (74 schwerwiegend) mit 230 verschiedenen Reaktionen (2009 – 9/2021)
- am häufigsten berichtet: Epistaxis, trockene Nasenschleimhaut/ Nasenbeschwerden und Halstrockenheit
- Vergleich von Xylometazolin und der Kombination – prozentualer Anteil bestimmter Nebenwirkungen bezogen auf alle Nebenwirkungen:
 - Epistaxis häufiger bei der Kombination (22,84 % versus 9,36 %)
 - anticholinerge Nebenwirkungen wie Mund-/Halstrockenheit, Mydriasis/ Sehstörungen, Schwindelgefühl und Harnretention unter Kombi häufiger

Angaben in der Fachinformation

- widerspiegeln im Wesentlichen die Pharmakovigilanzdaten nach der Zulassung

Diskussion I

Schnupfen bzw. eine akute Rhinitis:

- treten im Rahmen von Erkältungserkrankungen auf
- typische Symptome sind Nasenatmungsbehinderung, nasale Sekretion und Riechstörungen
- Selbstmedikation (mit topischen Dekongestiva) etabliert
- heilen ohne Therapie in 60 - 80 % der Fälle innerhalb von zwei Wochen aus¹

Ipratropiumbromid-haltige Monopräparate zur nasalen Applikation

- zur Behandlung der Rhinorrhoe waren in der Vergangenheit in Deutschland zugelassen, wurden aber nicht vermarktet
- sind in einigen anderen EU-Ländern verfügbar, in einer Minderheit mit OTC-Status (Antragstellerangaben)

¹Leitlinie Rhinosinusitis 2017

Diskussion II

Kombinationspräparat

- soll im Vergleich zu Xylometazolin-Monopräparaten zusätzlich das Symptom Rhinorrhoe lindern
- Wirksamkeit in klinischen Studien
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- statistisch signifikant – klinische Relevanz bei OTC-Setting fraglich
- systemische Bioverfügbarkeit von Ipratropiumbromid nach nasaler Applikation im Regelfall höher als nach inhalativer Anwendung
 - inhalativ: maximal 9,5 µg; nasal: maximal 16,8 µg
- Anwendungserfahrungen inzwischen umfangreich
 - verkaufte Packungen: 6,2 Mio. bis 2012; 319 Mio. bis 2021

Diskussion III

Nebenwirkungsprofil der Kombination

- potentielles Risiko für anticholinerge Nebenwirkungen
 - mehr lokale Nebenwirkungen (besonders Epistaxis/blutiges Nasensekret)
- **Kombination nicht geeignet für eine OTC-Anwendung:**
- Schnupfen in der Regel mild und selbstlimitierend – medikamentöse Therapie sollte möglichst nebenwirkungsarm sein
 - fraglich, ob etwas geringere Rhinorrhoe höheres Risiko für Nasenbluten unter den Bedingungen der Selbstmedikation rechtfertigt
 - anticholinerge Nebenwirkungen möglich
 - nur begrenzte Datenbasis/Erfahrungen bei älteren Patienten

Zusammenfassung

- Schnupfen ist in der Regel mild verlaufend und selbstlimitierend
- Selbstmedikation bei Schnupfen ist etabliert, Therapie sollte möglichst nebenwirkungsarm sein
- **Kombination** aus Xylometazolin und Ipratropiumbromid erscheint unter dem Aspekt der Nutzen-Risiko-Abwägung für die Mehrzahl der Patienten **keine sinnvolle Therapieoption im OTC-Setting**
- **BfArM empfiehlt**, die **Verschreibungspflicht** für Ipratropiumbromid ohne Ausnahmen **beizubehalten**
- sollte SVA für eine Freistellung und Erweiterung der Position zu Ipratropiumbromid votieren, müsste zusätzlich die Position “Zubereitung aus Xylometazolin und Ipratropiumbromid und seinen Estern“ in Anlage 1 der AMVV gestrichen werden

Vorschlag Positionsformulierung

Vorschlag Antragsteller:

Ipratropiumbromid und seine Ester

- ausgenommen in Zubereitungen zur intranasalen Anwendung bei Erwachsenen mit Xylometazolin in einer Konzentration bis zu 0,05 % und Ipratropiumbromid in einer Konzentration bis zu 0,06 %

Zusätzliche Empfehlung des BfArM:

Streichung der Position „Zubereitung aus Xylometazolin und Ipratropiumbromid und seinen Estern“