

03.08.18

G - AV - In

**Verordnung
des Bundesministeriums
für Gesundheit
und
des Bundesministeriums
für Ernährung und Landwirtschaft**

Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel

A. Problem und Ziel

Für Arzneimittel mit bestimmten Stoffen oder mit Zubereitungen aus bestimmten Stoffen, die besonders hohe Anwendungsrisiken aufweisen, gilt die Verschreibungspflicht nach § 48 des Arzneimittelgesetzes (AMG). In Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) sind diese Stoffe und Zubereitungen genannt. Sie

- weisen Wirkungen auf, die in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind,
- können die Gesundheit auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gefährden, wenn sie ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung angewendet werden,
- werden häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß gebraucht oder,
- sofern sie zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, erfordern bzw. ihre Anwendung erfordert eine vorherige tierärztliche Diagnose oder ihre Anwendung kann Auswirkungen haben, die die späteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erschweren oder überlagern.

Um die AMVV an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen, wird Anlage 1 der AMVV durch Artikel 1 gemäß den Vorgaben des § 48 AMG wie folgt geändert:

1. Durch Änderung der Position zu Ibuprofen werden bestimmte Arzneimittel mit der Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein aus der Verschreibungspflicht entlassen (Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017).
2. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Doxylamin werden der Verschreibungspflicht unterstellt, sofern sie zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr zugelassen sind (Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017).
3. Durch Einfügung der Positionen zu den Wirkstoffen Methohexital und Milnacipran werden die entsprechenden Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterstellt. Dadurch wird die AMVV an die in der Zulassung jeweils genannte Verkaufsabgrenzung („Verschreibungspflichtig“) angepasst (Voten des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017).
4. Eine Position wird aus redaktionellen Gründen gestrichen und die Bezeichnung einer weiteren Position wird zur Anpassung an die geltenden Nomenklaturregeln geändert.
5. Eine weitere Position wird konkretisiert.
6. 24 weitere Positionen werden eingefügt.

Darüber hinaus wird mit Artikel 2 die Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) geändert. Aufgrund § 45 Absatz 1 AMG ist das Bundesministerium für Gesundheit bzw. das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft ermächtigt, durch Rechtsverordnung nicht verschreibungspflichtige Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände, die dazu bestimmt sind, teilweise oder ausschließlich zur Beseitigung oder Linderung von Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhaften Beschwerden zu dienen, für den Verkehr außerhalb der Apotheken freizugeben, sofern

- sie nicht wegen ihrer Zusammensetzung oder wegen ihrer Wirkung die Prüfung, Aufbewahrung und Abgabe durch eine Apotheke erfordern,
- nicht durch ihre Freigabe für den Verkehr außerhalb der Apotheken eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit zu befürchten ist oder
- nicht durch ihre Freigabe für den Verkehr außerhalb der Apotheken die ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung gefährdet wird.

Aufgrund § 46 Absatz 1 Satz 1 AMG ist das Bundesministerium für Gesundheit ermächtigt, durch Rechtsverordnung Arzneimittel im Sinne des § 44 AMG vom Verkehr außerhalb der Apotheken auszuschließen, soweit auch bei bestimmungsgemäßem oder bei gewohnheitsmäßigem Gebrauch eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu befürchten ist.

Mit dieser Verordnung werden die Anlagen 1a und 4 der AMVerkRV geändert. Anlage 1a weist Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen aus, die nicht der Apothekenpflicht unterliegen und Anlage 4 enthält Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die der Apothekenpflicht unterliegen. Den durch diese Verordnung insofern vorgenommenen Änderungen liegen jeweils Voten des Sachverständigenausschusses für Apothekenpflicht vom 13. Juni 2017 zugrunde:

1. Durch Einfügung neuer Positionen in Anlage 1a werden Fertigarzneimittel, die als traditionelle pflanzliche Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d AMG registriert sind, aus der Apothekenpflicht entlassen, sofern sie folgende Wirkstoffe oder Zubereitungen enthalten:
 - a) Birkenblätter und ihre Zubereitungen, auch in Mischungen mit Orthosiphonblättern und ihren Zubereitungen und/oder Goldrutenkraut/Echtem Goldrutenkraut und seinen Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen,
 - b) Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut und seine Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen,
 - c) Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen.
2. Durch Einfügung einer neuen Position in Anlage 1a werden solche Tierarzneimittel zur Anwendung bei Bienen aus der Apothekenpflicht entlassen, die Oxalsäuredihydratlösung bis zu einer Konzentration von 5,7 Prozent enthalten.
3. Durch Änderung der Position „Thymol zur Anwendung bei Bienen“ in Anlage 1a werden solche Tierarzneimittel aus der Apothekenpflicht entlassen, die neben Thymol auch Eukalyptusöl, Campher und Menthol enthalten.
4. Durch Änderung der in Anlage 4 enthaltenen Position für in Flaschen abgefüllte Heilwässer wird für solche Arzneimittel der die Apothekenpflicht begründende Grenzwert für enthaltenes Arsen herabgesetzt.

B. Lösung

Erlass der Rechtsverordnung.

C. Alternativen

Keine.

D. Haushaltsausgaben ohne Erfüllungsaufwand

Keine.

E. Erfüllungsaufwand

E.1 Erfüllungsaufwand für Bürgerinnen und Bürger

Keiner.

E.2 Erfüllungsaufwand für die Wirtschaft

Für pharmazeutische Unternehmer entsteht ein Erfüllungsaufwand von rund 2 700 Euro. Es handelt sich um einen einmaligen Umstellungsaufwand, gleichzeitig um Bürokratiekosten aus Informationspflichten.

Für Ärzte und Ärztinnen kann eine geringfügige, jedoch nicht zu beziffernde Belastung aufgrund einer höheren Anzahl von auszustellenden Rezepten entstehen.

Für öffentliche Apotheken kann eine geringfügige, jedoch nicht zu beziffernde Belastung aufgrund einer höheren Anzahl von zu bearbeitenden Rezepten resultieren.

E.3 Erfüllungsaufwand der Verwaltung

Es entsteht ein Erfüllungsaufwand von rund 3 000 Euro. Dies ist ein einmaliger Umstellungsaufwand, der durch Gebühreneinnahmen abgedeckt wird.

F. Weitere Kosten

Für die von dieser Verordnung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer entstehen einmalige Kosten in Höhe von insgesamt rund 3 000 Euro aufgrund von Gebühren nach der AMG-Kostenverordnung.

Für öffentliche Apotheken kann sich aufgrund der Entlassung bestimmter Arzneimittel aus der Apothekenpflicht ein geringfügiger, aber nicht zu beziffernder Einkommensverlust ergeben.

Für Bürgerinnen und Bürger, die Kliniken, Ärzte und Ärztinnen, Zahnärzte und Zahnärztinnen, Tierärzte und Tierärztinnen sowie die Verwaltung entstehen durch

diese Verordnung keine weiteren Kosten.

Aufgrund der Unterstellung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Doxylamin unter die Verschreibungspflicht – zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr – können für die GKV geringfügige, aber nicht zu beziffernde Mehrkosten für künftige Verschreibungen für Kinder zwischen dem 12. und dem 18. Lebensjahr entstehen.

Es können keine Aussagen dazu getroffen werden, wie sich die Neuregelungen dieser Verordnung (z. B. die partielle Unterstellung von Doxylamin unter die Verschreibungspflicht) auf die Kosten von Unternehmen der privaten Krankenversicherung auswirken.

03.08.18

G - AV - In

**Verordnung
des Bundesministeriums
für Gesundheit
und
des Bundesministeriums
für Ernährung und Landwirtschaft**

**Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungs-
verordnung und der Verordnung über apothekenpflichtige und
freiverkäufliche Arzneimittel**

Der Chef des Bundeskanzleramtes

Berlin, 2. August 2018

An den
Präsidenten des Bundesrates
Herrn Regierenden Bürgermeister
Michael Müller

Sehr geehrter Herr Präsident,

hiermit übersende ich die vom Bundesministerium für Gesundheit und vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft zu erlassende

Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der
Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel

mit Begründung und Vorblatt.

Ich bitte, die Zustimmung des Bundesrates aufgrund des Artikels 80 Absatz 2 des Grundgesetzes herbeizuführen.

Mit freundlichen Grüßen
Prof. Dr. Helge Braun

Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel

Vom ...

Es verordnen
das Bundesministerium für Gesundheit auf Grund

- des § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 in Verbindung mit Absatz 3 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 zuletzt durch Artikel 1 Nummer 9 Buchstabe b Doppelbuchstabe aa des Gesetzes vom 20. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3048) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie,
- des § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 und 3 in Verbindung mit Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 2 Satz 1 zuletzt durch Artikel 52 Nummer 12 Buchstabe a der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) und dessen Absatz 2 Satz 2 zuletzt durch Artikel 1 Nummer 40 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie und nach Anhörung von Sachverständigen,
- des § 45 Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 1 Satz 1 durch Artikel 52 Nummer 9 Buchstabe a Doppelbuchstabe aa der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie und nach Anhörung von Sachverständigen,
- des § 46 Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 1 Satz 1 durch Artikel 52 Nummer 10 Buchstabe a Doppelbuchstabe aa der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie und nach Anhörung von Sachverständigen

und das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft auf Grund

- des § 48 Absatz 4 in Verbindung mit Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 zuletzt durch Artikel 1 Nummer 9 Buchstabe b Doppelbuchstabe aa des Gesetzes vom 20. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3048) und dessen Absatz 4 durch Artikel 52 Nummer 12 Buchstabe b der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie,
- des § 45 Absatz 1 Satz 2 in Verbindung mit Satz 1 und Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 1 Satz 1 und 2 durch Artikel 52 Nummer 9 Buchstabe a der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie und nach Anhörung von Sachverständigen:

Artikel 1

Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung

In der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 20. November 2017 (BGBl. I S. 3780) geändert worden ist, wird Anlage 1 wie folgt geändert:

1. Die Position „**Betain**“ wird wie folgt gefasst:

„Betain

– zur adjuvanten Therapie der Homocystinurie –“.

2. Die Position

„Ibuprofen

– ausgenommen zum äußeren Gebrauch, außer als Pflaster, in Salben oder ähnlichen Zubereitungen in einer Konzentration bis zu 5 Gewichtsprozenten –
– ausgenommen zum äußeren Gebrauch als Pflaster ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Wirkstoffmenge bis zu 200 mg Ibuprofen je abgeteilter Arzneiform –
– ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Konzentration bis zu 400 mg je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1 200 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –
– ausgenommen in festen Zubereitungen zur rektalen Anwendung als Monopräparate in Einzeldosen bis 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 600 mg je abgeteilter Form) und in einer Tagesdosis bis zu 30 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1 800 mg) bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –
– ausgenommen zur oralen Anwendung in flüssigen Zubereitungen ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile für Erwachsene und Kinder ab 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 –
– ausgenommen zur oralen Anwendung in Dosen bis maximal 400 mg je abgeteilter Form und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg, zur rektalen Anwendung in festen Zubereitungen als Monopräparate in Einzeldosen bis 10 mg/kg Körpergewicht bis zur maximalen Einzeldosis von 600 mg je abgeteilter Form und bis zur maximalen Tagesdosis von 30 mg/kg Körpergewicht bzw. 1 800 mg, zur Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit oder ohne Aura –
– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) in Kombination mit Pseudoephedrinhydrochlorid (in maximaler Einzeldosis von 60 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 180 mg) mit einer Wirkstoffmenge von insgesamt bis zu 720 mg Pseudoephedrin und 4 800 mg Ibuprofen pro Packung, zur Behandlung der akuten Rhinosinusitis im Zusammenhang mit weiteren Erkältungssymptomen (wie z. B. Fieber und Schmerzen) –“

wird wie folgt gefasst:

„Ibuprofen

– ausgenommen zum äußeren Gebrauch, außer als Pflaster, in Salben oder ähnlichen Zubereitungen in einer Konzentration bis zu 5 Gewichtsprozenten –
– ausgenommen zum äußeren Gebrauch als Pflaster ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Wirkstoffmenge bis zu 200 mg Ibuprofen je abgeteilter Arzneiform –
– ausgenommen zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer

Bestandteile in einer Konzentration bis zu 400 mg je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1 200 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –
– ausgenommen in festen Zubereitungen zur rektalen Anwendung als Monopräparate in Einzeldosen bis 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 600 mg je abgeteilter Form) und in einer Tagesdosis bis zu 30 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1 800 mg) bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –

– ausgenommen zur oralen Anwendung in flüssigen Zubereitungen ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile für Erwachsene und Kinder ab 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 –

– ausgenommen zur oralen Anwendung in Dosen bis maximal 400 mg je abgeteilter Form und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg, zur rektalen Anwendung in festen Zubereitungen als Monopräparate in Einzeldosen bis 10 mg/kg Körpergewicht bis zur maximalen Einzeldosis von 600 mg je abgeteilter Form und bis zur maximalen Tagesdosis von 30 mg/kg Körpergewicht bzw. 1 800 mg, zur Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit oder ohne Aura –

– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) in Kombination mit Pseudoephedrinhydrochlorid (in maximaler Einzeldosis von 60 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 180 mg) mit einer Wirkstoffmenge von insgesamt bis zu 720 mg Pseudoephedrin und 4 800 mg Ibuprofen pro Packung, zur Behandlung der akuten Rhinosinusitis im Zusammenhang mit weiteren Erkältungssymptomen (wie z. B. Fieber und Schmerzen) –

– ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) in Kombination mit Coffein (in maximaler Einzeldosis von 100 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 300 mg), zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen –“.

3. Die Position „**Osteogenes Protein 1**“ wird gestrichen.

4. Die Position

„**{(2-Oxo-2-(2,4,5-trimethylanilino)ethyl)azandiyl}diessigsäure**

– als Trägersubstanz für (99m Tc) Technetium –“

wird gestrichen.

5. Die folgenden Positionen werden jeweils alphabetisch in die bestehende Reihenfolge eingefügt:

„**Alectinib**“,

„**Aviptadil**“,

„**Baricitinib**“,

„**Cariprazin**“,

„**Cenegermin**“,

„**Cerliponase alfa**“,

„**Doxylamin**

– zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr –“,

„Etelcalcetid“,

„Glecaprevir“,

„Lotilaner

– zur Anwendung bei Tieren –“,

„Methohexital“,

„Midostaurin“,

„Milnacipran“,

„*N*-(Carboxymethyl)-*N*-[2-oxo-(2,4,5-trimethylanilino)ethyl]glycin

– als Trägersubstanz für (^{99m}Tc) Technetium –“,

„Niraparib“,

„Nusinersen“,

„Ozenoxacin“,

„Padeliporfin“,

„Patiromer“,

„Pibrentasvir“,

„Ribociclib“,

„Rolapitant“,

„Telotristat und seine Ester“,

„Tivozanib“,

„Tofacitinib“,

„Trientin“,

„Voxilaprevir“,

„Zubereitung aus

Sarolaner

und

Selamectin

– zur Anwendung bei Tieren –“.

Artikel 2

Änderung der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel

Die Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel in der Fassung der Bekanntmachung vom 24. November 1988 (BGBl. I S. 2150; 1989 I S. 254), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 19. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2371) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

1. Die Anlage 1a wird wie folgt geändert:

- a) Die Position
„Thymol zur Anwendung bei Bienen“

wird wie folgt gefasst:

„Thymol, in Fertigarzneimitteln auch in Kombinationen mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol, zur Anwendung bei Bienen“.

- b) Die folgenden Positionen werden jeweils alphabetisch in die bestehende Reihenfolge eingefügt:

„Birkenblätter und ihre Zubereitungen, auch in Mischungen mit Orthosiphonblättern und ihren Zubereitungen und/oder Goldrutenkraut/Echtem Goldrutenkraut und seinen Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel, registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d des Arzneimittelgesetzes“,

„Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut und seine Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel, registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d des Arzneimittelgesetzes“,

„Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel, registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d des Arzneimittelgesetzes“,

„Oxalsäuredihydratlösung bis zu einer Konzentration von 5,7 Prozent zur Anwendung bei Bienen“.

2. In Anlage 4 wird die Position

„Heilwässer, in Flaschen abgefüllte, die je Liter

- a) 0,04 mg Arsen entsprechend 0,075 mg Hydrogenarsenat oder mehr enthalten oder
b) mehr als 3,7 Becquerel ²²⁶Radium oder mehr als 100 Becquerel ²²²Radon enthalten“

wie folgt gefasst:

„Heilwässer, in Flaschen abgefüllte, die je Liter

- a) 0,01 mg Arsen entsprechend 0,019 mg Hydrogenarsenat oder mehr enthalten oder
b) mehr als 3,7 Becquerel ²²⁶Radium oder mehr als 100 Becquerel ²²²Radon enthalten“.

Artikel 3

Inkrafttreten

(1) Diese Verordnung tritt vorbehaltlich des Absatzes 2 am [einsetzen: erster Tag des auf die Verkündung folgenden Kalendermonats] in Kraft.

(2) In Artikel 1 Nummer 5 tritt die Position „Doxylamin – zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr –“ am [einsetzen: erster Tag des vierten auf die Verkündung folgenden Kalendermonats] in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den.....

Der Bundesminister für Gesundheit

Jens Spahn

Die Bundesministerin für Ernährung und Landwirtschaft

Julia Klöckner

Begründung

A. Allgemeiner Teil

I. Zielsetzung und Notwendigkeit der Regelungen

Für Arzneimittel mit bestimmten Stoffen oder mit Zubereitungen aus bestimmten Stoffen, die besonders hohe Anwendungsrisiken aufweisen, gilt die Verschreibungspflicht nach § 48 des Arzneimittelgesetzes (AMG). In Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) sind diese Stoffe und Zubereitungen genannt. Sie

- weisen Wirkungen auf, die in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind,
- können die Gesundheit auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gefährden, wenn sie ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung angewendet werden,
- werden häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß gebraucht oder,
- sofern sie zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, erfordern bzw. ihre Anwendung erfordert eine vorherige tierärztliche Diagnose oder ihre Anwendung kann Auswirkungen haben, die die späteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erschweren oder überlagern.

Mit Artikel 1 dieser Verordnung wird Anlage 1 der AMVV an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse angepasst.

Darüber hinaus wird mit Artikel 2 die Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AMVerkRV) geändert. Aufgrund § 45 Absatz 1 AMG ist das Bundesministerium für Gesundheit bzw. das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft ermächtigt, durch Rechtsverordnung nicht verschreibungspflichtige Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände, die dazu bestimmt sind, teilweise oder ausschließlich zur Beseitigung oder Linderung von Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhaften Beschwerden zu dienen, für den Verkehr außerhalb der Apotheken freizugeben, sofern

- sie nicht wegen ihrer Zusammensetzung oder wegen ihrer Wirkung die Prüfung, Aufbewahrung und Abgabe durch eine Apotheke erfordern,
- nicht durch ihre Freigabe für den Verkehr außerhalb der Apotheken eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit zu befürchten ist oder
- nicht durch ihre Freigabe für den Verkehr außerhalb der Apotheken die ordnungsgemäße Arzneimittelversorgung gefährdet wird.

Aufgrund § 46 Absatz 1 Satz 1 AMG ist das Bundesministerium für Gesundheit ermächtigt, durch Rechtsverordnung Arzneimittel im Sinne des § 44 AMG vom Verkehr außerhalb der Apotheken auszuschließen, soweit auch bei bestimmungsgemäßem oder bei gewohnheitsmäßigem Gebrauch eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu befürchten ist.

Durch diese Verordnung werden Änderungen der Anlagen 1a und 4 der AMVerkRV vorgenommen. Anlage 1a weist Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen aus, die nicht der Apothekenpflicht unterliegen und Anlage 4 enthält Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die

der Apothekenpflicht unterliegen. Den durch diese Verordnung vorgenommenen Änderungen liegen jeweils Voten des Sachverständigenausschusses für Apothekenpflicht vom 13. Juni 2017 zugrunde.

II. Wesentlicher Inhalt des Entwurfs

Mit Artikel 1 wird Anlage 1 der AMVV im Einzelnen wie folgt geändert:

1. Durch Änderung der Position zum Wirkstoff Ibuprofen werden bestimmte Arzneimittel mit der Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein aus der Verschreibungspflicht entlassen (Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017).
2. Durch Einfügung einer entsprechenden Position werden Arzneimittel mit dem Wirkstoff Doxylamin der Verschreibungspflicht unterstellt, sofern sie zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr zugelassen sind (Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017).
3. Durch Einfügung der Positionen zu den Wirkstoffen Methohexital und Milnacipran werden die entsprechenden Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterstellt. Dadurch wird die AMVV an die in der Zulassung jeweils genannte Verkaufsabgrenzung („Verschreibungspflichtig“) angepasst (Voten des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017).
4. Eine Position wird aus redaktionellen Gründen gestrichen und die Bezeichnung einer weiteren Position wird zur Anpassung an die geltenden Nomenklaturregeln geändert.
5. Eine weitere Position wird konkretisiert.
6. 24 weitere Positionen werden eingefügt.

Ferner werden mit Artikel 2 folgende Änderungen der Anlagen 1a und 4 der AMVerkRV vorgenommen:

1. Durch Einfügung neuer Positionen in Anlage 1a werden Fertigarzneimittel, die als traditionelle pflanzliche Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d AMG registriert sind, aus der Apothekenpflicht entlassen, sofern sie folgende Wirkstoffe oder Zubereitungen enthalten:
 - a) Birkenblätter und ihre Zubereitungen, auch in Mischungen mit Orthosiphonblättern und ihren Zubereitungen und/oder Goldrutenkraut/Echtem Goldrutenkraut und seinen Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen,
 - b) Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut und seine Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen,
 - c) Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen.
2. Durch Einfügung einer neuen Position in Anlage 1a werden solche Tierarzneimittel zur Anwendung bei Bienen aus der Apothekenpflicht entlassen, die Oxalsäuredihydratlösung bis zu einer Konzentration von 5,7 Prozent enthalten.

3. Durch Änderung der Position „Thymol zur Anwendung bei Bienen“ in Anlage 1a werden auch solche Tierarzneimittel aus der Apothekenpflicht entlassen, die neben Thymol auch Eukalyptusöl, Campher und Menthol enthalten.
4. Durch Änderung der in Anlage 4 enthaltenen Position für in Flaschen abgefüllte Heilwässer wird für solche Arzneimittel der die Apothekenpflicht begründende Grenzwert für enthaltenes Arsen herabgesetzt.

III. Alternativen

Keine.

IV. Regelungskompetenz

Diese Verordnung wird vom Bundesministerium für Gesundheit und vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft gemeinsam erlassen. Das Bundesministerium für Gesundheit erlässt die Verordnung im Hinblick auf Humanarzneimittel auf Grund von § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 in Verbindung mit Absatz 3 Satz 1 AMG, auf Grund von § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 und 3 in Verbindung mit Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3 Satz 1 AMG sowie auf Grund von § 45 Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit Absatz 2 AMG und auf Grund von § 46 Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit Absatz 2 AMG. Die Verordnung wird insofern mit Zustimmung des Bundesrates und im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie erlassen.

Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft erlässt die Verordnung im Hinblick auf Tierarzneimittel auf Grund von § 48 Absatz 4 in Verbindung mit Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 AMG sowie auf Grund des § 45 Absatz 1 Satz 2 in Verbindung mit Satz 1 und Absatz 2 AMG. Die Verordnung wird insofern mit Zustimmung des Bundesrates und im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie erlassen.

Der Sachverständigenausschuss für Apothekenpflicht nach § 53 Absatz 1 AMG sowie der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 AMG wurden soweit gesetzlich vorgeschrieben gehört.

V. Vereinbarkeit mit dem Recht der Europäischen Union und völkerrechtlichen Verträgen

Im Hinblick auf die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln sind die Regelungen dieser Verordnung mit dem Recht der Europäischen Union (EU) vereinbar. Die EU-Mitgliedstaaten sind in Umsetzung der Artikel 70 bis 75 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), die zuletzt durch die Verordnung 2017/745 (ABl. L 117 vom 5.5.2017, S.1) geändert worden ist, und Artikel 67 der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 596/2009 (ABl. L 188 vom 18.7.2009, S. 14; L 86 vom 24.3.2012, S. 25) geändert worden ist, befugt, die Verschreibungspflicht für Arzneimittel jeweils in eigener Kompetenz zu regeln. Davon ausgenommen sind nur die nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) Nr. 1027/2012 (ABl. L 316 vom 14.11.2012, S. 38) geändert worden ist, von der EU-Kommission zugelassenen Arzneimittel.

Im Hinblick auf die Apothekenpflicht von Arzneimitteln ist die Verordnung mit EU-Recht vereinbar, da das Gemeinschaftsrecht keine Regelungen zur Apothekenpflicht von Arzneimitteln enthält und die EU-Mitgliedstaaten somit befugt sind, die Apothekenpflicht für Arzneimittel in eigener Kompetenz zu regeln.

Die Verordnung ist ebenfalls mit den völkerrechtlichen Verträgen, die die Bundesrepublik Deutschland abgeschlossen hat, vereinbar.

VI. Auswirkungen der Verordnung

Mit dieser Verordnung wird einerseits die Arzneimittelsicherheit gestärkt, insbesondere durch die partielle Unterstellung von Doxylamin unter die Verschreibungspflicht und durch die Absenkung der Grenzwerte für Arsen in als Arzneimittel zugelassenen Heilwässern (Einführung der Apothekenpflicht für Heilwässer, die den mit dieser Verordnung festgelegten Grenzwert überschreiten). Andererseits wird Bürgerinnen und Bürgern durch die Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht und aus der Apothekenpflicht der Zugang zu bestimmten Arzneimitteln vereinfacht.

1. Rechts- und Verwaltungsvereinfachung

Durch die Streichung der Position „**Osteogenes Protein 1**“ in Anlage 1 der AMVV wird die Lesbarkeit der Anlage geringfügig verbessert.

2. Nachhaltigkeitsaspekte

Die Managementregeln und Indikatoren der Deutschen Nachhaltigkeitsstrategie wurden geprüft und soweit einschlägig beachtet. Die im Rahmen dieser Verordnung vorgenommenen Entlassungen aus der Verschreibungspflicht und aus der Apothekenpflicht sind unter dem Aspekt der Arzneimittelsicherheit auch aus der Sicht der jeweiligen Zulassungsbehörde vertretbar. Die im Rahmen dieser Verordnung über die redaktionellen Änderungen hinaus ergehenden Neuregelungen unterstützen das Ziel des Gesundheitsschutzes und dienen somit dem Zweck der Managementregel 5 der deutschen Nachhaltigkeitsstrategie („Gefahren und unvermeidbare Risiken für die menschliche Gesundheit sind zu vermeiden“).

3. Haushaltsausgaben ohne Erfüllungsaufwand

Keine.

4. Erfüllungsaufwand

Pharmazeutische Unternehmer

Der Erfüllungsaufwand für pharmazeutische Unternehmer umfasst im Hinblick auf die Änderung von Verkaufsabgrenzungen von Arzneimitteln die notwendige Änderung der Kennzeichnung auf Packungsmaterialien nach § 10 Absatz 1 Satz 1 Nummer 10 und Absatz 5 Satz 1 Nummer 15 AMG, der Packungsbeilage nach § 11 Absatz 1 und 4 AMG sowie der Fachinformation nach § 11a Absatz 1d AMG. Änderungen dazu übermittelt der pharmazeutische Unternehmer per Änderungsanzeige der Zulassungsbehörde. Beruhend auf den Angaben des Leitfadens zur Ermittlung und Darstellung des Erfüllungsaufwands in Regelungsvorhaben der Bundesregierung (Leitfaden) und auf Angaben aus Fachkreisen wird dabei je Fertigarzneimittel von einem Aufwand von fünf Arbeitsstunden und bei Bearbeitung durch einen hoch qualifizierten Mitarbeiter von einem Stundenlohn in Höhe von 53,30 Euro für die Änderung der Arzneimitteldokumentation ausgegangen.

1) Neuregelungen zur Änderung der AMVV (Artikel 1)

- a) Zur Entlassung der Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein aus der Verschreibungspflicht

Es entsteht für einen pharmazeutischen Unternehmer mit einem Fertigarzneimittel ein Erfüllungsaufwand in Form von neuen Informationspflichten als einmaliger Umstellungsaufwand in Höhe von rund 270 Euro.

- b) Zur Unterstellung von Doxylamin – zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr – unter die Verschreibungspflicht

Es entsteht für einen pharmazeutischen Unternehmer mit einem Fertigarzneimittel ein Erfüllungsaufwand in Form von neuen Informationspflichten als einmaliger Umstellungsaufwand in Höhe von rund 270 Euro.

- c) Weitere Änderungen

Die Neuregelungen zu den Wirkstoffen Methohexital und Milnacipran verursachen keinen Erfüllungsaufwand, weil die entsprechenden Fertigarzneimittel bereits mit der Kennzeichnung „Verschreibungspflichtig“ in den Verkehr gebracht werden.

Durch die Aufnahme von Stoffen oder Zubereitungen von Stoffen in Anlage 1 der AMVV, die in neu zugelassenen Arzneimitteln enthalten sind, entsteht kein Erfüllungsaufwand. Alle zugelassenen Arzneimittel mit Stoffen mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen oder mit Zubereitungen solcher Stoffe sind nach § 48 Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 AMG verschreibungspflichtig. Dies wurde bereits im Rahmen der Zulassung festgelegt.

2) Neuregelungen zur Änderung der AMVerkRV (Artikel 2)

- a) Durch Änderung der entsprechenden Position in Anlage 4 wird für in Flaschen abgefüllte Heilwässer der die Apothekenpflicht begründende Grenzwert für enthaltenes Arsen herabgesetzt. Für drei betroffene pharmazeutische Unternehmer entsteht ein Erfüllungsaufwand in Form von neuen Informationspflichten in Höhe von jeweils 270 Euro als einmaliger Umstellungsaufwand. Insgesamt beträgt der Erfüllungsaufwand dazu rund 810 Euro.

- b) Nach den §§ 39a bis 39d AMG registrierte, traditionelle pflanzliche Arzneimittel werden als Fertigarzneimittel aus der Apothekenpflicht entlassen, sofern sie folgende Stoffe und Zubereitungen enthalten:
- aa) Birkenblätter und ihre Zubereitungen, auch in Mischungen mit Orthosiphonblättern und ihren Zubereitungen und/oder Goldrutenkraut/Echtem Goldrutenkraut und seinen Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen,
 - bb) Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen,
 - cc) Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut und seine Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen.

In Deutschland sind keine den Doppelbuchstaben aa und cc entsprechenden Arzneimittel auf dem Markt, für die Bürokratiekosten durch neue Informationspflichten entstehen. Für zwei pharmazeutische Unternehmer mit insgesamt drei Fertigarzneimitteln, die Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen enthalten, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, entsteht ein Erfüllungsaufwand in Form von neuen Informationspflichten als einmaliger Umstellungsaufwand in Höhe von insgesamt rund 810 Euro.

- c) Thymol, in Fertigarzneimitteln auch in Kombination mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol – zur Anwendung bei Bienen – wird aus der Apothekenpflicht entlassen. Für einen pharmazeutischen Unternehmer mit einem Fertigarzneimittel entsteht ein Erfüllungsaufwand in Form von neuen Informationspflichten als einmaliger Umstellungsaufwand in Höhe von rund 270 Euro.
- d) Oxalsäuredihydratlösung bis 5,7 Prozent – zur Anwendung bei Bienen – wird aus der Apothekenpflicht entlassen. Für einen pharmazeutischen Unternehmer mit einem Fertigarzneimittel entsteht ein Erfüllungsaufwand in Form von neuen Informationspflichten als einmaliger Umstellungsaufwand in Höhe von rund 270 Euro.

Damit beträgt der gesamte, aus dieser Verordnung für pharmazeutische Unternehmer resultierende Erfüllungsaufwand einmalig rund 2 700 Euro.

Verschreibende Personen (Ärzte und Ärztinnen)

- a) Unterstellung von Doxylamin unter die Verschreibungspflicht – zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr –

Verschreibungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sind für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr sowie für Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen ausnahmsweise bereits bisher möglich. Da für Kinder im Alter zwischen 12 und 18 Jahren Verschreibungen künftig von der GKV erstattet werden, ist mit einer geringfügigen, jedoch nicht zu beziffernden Belastung aufgrund einer höheren Anzahl von auszustellenden GKV-Rezepten zu rechnen.

- b) Entlassung der Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein aus der Verschreibungspflicht

Es ergibt sich keine Änderung, da diese Arzneimittel bisher in Deutschland nicht im Handel sind.

Öffentliche Apotheken

- a) Unterstellung von Doxylamin – zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr – unter die Verschreibungspflicht

Verschreibungen zu Lasten der GKV sind für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr sowie für Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen ausnahmsweise bereits bisher möglich. Da für Kinder im Alter zwischen 12 und 18 Jahren Verschreibungen künftig auch von der GKV erstattet werden, ist mit einer geringfügigen, jedoch nicht zu beziffernden Belastung aufgrund einer höheren Anzahl von zu bearbeitenden GKV-Rezepten zu rechnen.

- b) Entlassung der Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein aus der Verschreibungspflicht

Es ergibt sich keine Änderung, da diese Arzneimittel bisher in Deutschland nicht im Handel sind.

Kliniken

Für Kliniken ergibt sich kein Erfüllungsaufwand.

Bürgerinnen und Bürger

- a) Unterstellung von Doxylamin – zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr – unter die Verschreibungspflicht

Da für Kinder im Alter zwischen 12 und 18 Jahren solche Verschreibungen künftig auch von der GKV erstattet werden, ist mit einer geringfügigen, jedoch nicht zu beziffernden Entlastung zu rechnen.

- b) Entlassung der Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein aus der Verschreibungspflicht

Es ergibt sich keine Änderung, da diese Arzneimittel bisher in Deutschland nicht im Handel sind.

Verwaltung

- a) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Für das BfArM entsteht ein Erfüllungsaufwand im Hinblick auf die Bearbeitung von insgesamt acht Änderungsanzeigen zu Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Doxylamin (eine), Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen (drei), arsenhaltige Heilwässer (drei) sowie der Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein (eine). Die daraus resultierenden Kosten werden durch Gebühren der pharmazeutischen Unternehmer nach der AMG-Kostenverordnung (AMGKostV) aufgefangen. Laut der AMGKostV haben pharmazeutische Unternehmer pro Arzneimittel einen Betrag von 300 Euro aufzuwenden. Der Gesamtaufwand des BfArM beläuft sich damit auf höchstens 2 400 Euro.

- b) Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Für das BVL entsteht ein Erfüllungsaufwand im Hinblick auf die Bearbeitung von insgesamt zwei Änderungsanzeigen zu Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Oxalsäuredihydratlösung (bis 5,7 Prozent) und Thymol – auch in Kombination mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol – (jeweils zur Anwendung bei Bienen). Die daraus resultierenden Kosten werden durch Gebühren der pharmazeutischen Unternehmer nach der AMGKostV aufgefangen. Laut AMGKostV haben pharmazeutische Unternehmer

pro Tierarzneimittel einen Betrag von 300 Euro aufzuwenden. Der Gesamtaufwand des BVL beläuft sich damit auf höchstens 600 Euro.

Der Erfüllungsaufwand beläuft sich für die Verwaltung damit insgesamt auf rund 3 000 Euro.

5. Weitere Kosten

Pharmazeutische Unternehmer

Die mit dieser Verordnung vorgenommenen Änderungen, für die Änderungsanzeigen nach dem AMG notwendig sind, betreffen Humanarzneimittel mit der Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein, Arzneimittel mit den Wirkstoffen Doxylamin und Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen sowie arsenhaltige Heilwässer. Bei Tierarzneimitteln sind Arzneimittel betroffen mit dem Wirkstoff Oxalsäuredihydratlösung (bis 5,7 Prozent) sowie mit dem Wirkstoff Thymol (auch in Kombination mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol), jeweils zur Anwendung bei Bienen. Die entsprechenden pharmazeutischen Unternehmer haben für die Änderungsanzeigen, die sie gegenüber dem BfArM oder dem BVL zu erstatten haben, gemäß der AMGKostV Gebühren von insgesamt 3 000 Euro zu entrichten. Davon entfallen 2 400 Euro auf Humanarzneimittel (8 x 300 Euro) und 600 Euro auf Tierarzneimittel (2 x 300 Euro).

Öffentliche Apotheken

Bestimmte Humanarzneimittel (Zubereitungen aus Birkenblättern, Orthosiphonblättern und Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut) sowie Tierarzneimittel mit den Wirkstoffen Oxalsäuredihydratlösung (bis 5,7 Prozent) und Thymol – auch in Kombination mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol – werden aus der Apothekenpflicht entlassen. Für öffentliche Apotheken kann sich daraus ein geringfügiger, aber nicht zu beziffernder Einkommensverlust ergeben.

Gesetzliche Krankenversicherung

Aufgrund der Unterstellung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Doxylamin unter die Verschreibungspflicht – zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr – können für die GKV geringfügige, aber nicht zu beziffernde Mehrkosten für künftige Verschreibungen für Kinder zwischen dem 12. und dem 18. Lebensjahr entstehen.

Unternehmen der privaten Krankenversicherung

Es können keine Aussagen dazu getroffen werden, wie sich die Neuregelungen dieser Verordnung (z. B. die partielle Unterstellung von Doxylamin unter die Verschreibungspflicht) auf die Kosten von Unternehmen der privaten Krankenversicherung auswirken.

Sonstige

Für Bürgerinnen und Bürger, die Kliniken, Ärzte und Ärztinnen, Zahnärzte und Zahnärztinnen, Tierärzte und Tierärztinnen sowie die Verwaltung entstehen durch diese Verordnung keine weiteren Kosten.

6. Weitere Rechtsfolgen

Die Verordnung hat keine Auswirkungen von gleichstellungspolitischer Bedeutung.

VII. Befristung; Evaluierung

Im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit ist es nicht angezeigt, die im Rahmen dieser Verordnung ergehenden Regelungen zu befristen. Die Auswirkungen der Änderungen zur Verschreibungspflicht und zur Apothekenpflicht von Arzneimitteln werden vom BfArM und vom Paul-Ehrlich-Institut sowie vom BVL laufend evaluiert.

B. Besonderer Teil

Zu Artikel 1

Zu Nummer 1

Die Position wird zur Klarstellung des Regelungsumfangs konkretisiert.

Es gibt seit dem Jahr 1978 ein Arzneimittel (Flacar[®] Granulat) mit dem Wirkstoff Betain-dihydrogencitrat. Für dieses Arzneimittel wurde im Jahr 2001 dem Antrag auf Verlängerung der Zulassung nach § 109a AMG in Verbindung mit § 105 AMG stattgegeben. Das Arzneimittel ist apothekenpflichtig. Seit dem 28. Februar 2018 ist die Zulassung aufgrund eines schriftlichen Verzichts wegen sonstiger Gründe zwar erloschen, jedoch ist das Arzneimittel noch bis zum 31. Dezember 2020 verkehrsfähig. Die Anwendungsgebiete lauten aufgrund der Fachinformation:

„Traditionell angewendet zur Unterstützung der Funktion der Leber. Diese Angabe beruht ausschließlich auf Überlieferung und langjähriger Erfahrung.“

Im Jahr 2007 wurde im zentralen Verfahren das Arzneimittel Cystadane[®] mit dem Wirkstoff Betain zugelassen. Deshalb wurde der Stoff Betain in die AMVV aufgenommen. Die Anwendungsgebiete des Arzneimittels Cystadane[®] lauten aufgrund der Fachinformation:

„Adjuvante Therapie der Homocystinurie, die folgende Mängel oder Defekte umfasst:

- Cystathioninbetasyntase (CBS),
- 5,10-Methylen tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR),
- Cobalamin-Cofaktor-Metabolismus (Cbl).

Cystadane sollte als Zusatz zu anderen Therapien wie Vitamin B6 (Pyridoxin), Vitamin B12 (Cobalamin), Folsäure und spezieller Diät verwendet werden.“

Da lediglich Arzneimittel zur adjuvanten Therapie der Homocystinurie der Verschreibungspflicht unterliegen sollen, ist die Position zu Betain entsprechend anzupassen.

Zu Nummer 2

Die Wirkstoffkombination aus Ibuprofen (in maximaler Einzeldosis bis 400 mg) und Coffein (in maximaler Einzeldosis bis 100 mg) wird aus der Verschreibungspflicht entlassen. Die Maßnahme geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017.

Wirkstoffe und pharmakologische Wirkungen

Ibuprofen ist ein Propionsäurederivat und gehört zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR, auch NSAIDs – Non Steroidal Antiinflammatory

Drugs). Die Substanz wirkt als nicht-selektiver Cyclooxygenasehemmer und führt durch einen Eingriff in die Prostaglandinsynthese zu einer Entzündungshemmung.

Coffein ist ein Xanthinderivat, das nach therapeutischen Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren wirkt. Dadurch wird die hemmende Wirkung des Adenosins auf das ZNS vermindert. Coffein hat eine leicht stimulierende Wirkung und vermindert kurzfristig Ermüdungserscheinungen. Außerdem wird der Stoff als adjuvantes Analgetikum eingesetzt.

Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

Ibuprofen

Ibuprofen wird zur Therapie von Schmerzen, Entzündungen und Fieber eingesetzt. Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt bei systemischer Applikation zwischen 1 200 und 2 400 mg Ibuprofen pro Tag. Ibuprofenhaltige Präparate waren im Jahr 2015 laut Arzneiverordnungs-Report 2016 die am häufigsten verschriebenen nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Ibuprofen wird seit mehreren Jahrzehnten in Deutschland vermarktet. Die Substanz wurde in oraler Darreichungsform für die Indikationen Fieber und Schmerzen in Dosierung von 200 mg je abgeteilter Form sowie zur äußeren Anwendung in einer Konzentration bis zu 5 Prozent bereits im Jahr 1989 aus der Verschreibungspflicht entlassen.

Entsprechend Anlage 1 der AMVV ist Ibuprofen

„– zur oralen Anwendung ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Konzentration bis zu 400 mg je abgeteilter Form und in einer Tagesdosis bis zu 1 200 mg bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –“

von der Verschreibungspflicht ausgenommen.

Weitere Freistellungen bestehen für orale flüssige Zubereitungen, rektale Zubereitungen, Kombinationen mit Pseudoephedrin sowie Zubereitungen in der Indikation Migräne. In Deutschland ist eine Vielzahl nicht verschreibungspflichtiger ibuprofenhaltiger Monopräparate (orale Darreichungsformen; Einzeldosierung: 200 bis 400 mg) erhältlich. Für Säuglinge und Kinder stehen ibuprofenhaltige Suppositorien und Suspensionen verschreibungsfrei zur Verfügung.

Präparate mit höherer Wirkstoffkonzentration je abgeteilter Form und/oder solche, die zur Therapie u. a. von (rheumatoider) Arthritis eingesetzt werden, unterliegen der Verschreibungspflicht.

Coffein

Der Stoff ist als Monosubstanz zur Behandlung von Ermüdungserscheinungen sowie zur Therapie der primären Apnoe bei Frühgeborenen in Deutschland zugelassen. In der zuletzt genannten Indikation ist der Stoff verschreibungspflichtig. Arzneimittel zur Behandlung von Ermüdungserscheinungen unterliegen dagegen nicht der Verschreibungspflicht (Coffeingehalt je nach Präparat 20, 50 oder 200 mg je abgeteilter Form).

Neben Arzneimitteln, die Coffein als Monosubstanz enthalten, gibt es eine Reihe von Kombinationsarzneimitteln. Einige dieser Kombinationspräparate sind sogenannte traditionell angewendete Arzneimittel, die zur „Besserung des Allgemeinbefindens“ eingenommen werden.

Am deutschen Markt verfügbar sind des Weiteren Kombinationsarzneimittel mit den analgetischen Wirkstoffen Paracetamol und Acetylsalicylsäure, teilweise in Kombination mit

weiteren Wirkstoffen (z. B. Paracetamol/Codein/Coffein, Paracetamol/Chlorphenamin/Coffein). Diese Präparate sind von der Verschreibungspflicht ausgenommen, sofern der analgetische Wirkstoff 0,5 g in der Einzeldosis und 10 g je Packung nicht überschreitet.

Zubereitung aus Ibuprofen und Coffein

In Deutschland ist derzeit ein Arzneimittel mit dieser Wirkstoffkombination zugelassen, aber noch nicht am Markt. Die Zulassung erfolgte im Rahmen eines dezentralen europäischen Verfahrens. Die nationale Phase der Zulassung wurde im Dezember 2016 abgeschlossen.

Das Arzneimittel ist zugelassen „zur kurzzeitigen Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen“.

Entsprechend den Vorgaben der Fachinformation sollte die Tageshöchstdosis 1 200 mg Ibuprofen und 300 mg Coffein (3 Tabletten täglich) betragen und die Behandlungsdauer soll ohne ärztlichen Rat 3 Tage nicht überschreiten.

Das Arzneimittel unterliegt derzeit der Verschreibungspflicht, da die Kombination weder unter die für die Position zu Ibuprofen noch für die Position zu Coffein benannten Ausnahmetatbestände für die Freistellung von der Verschreibungspflicht fällt.

Nebenwirkungen und Risiken

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Ibuprofen bei systemischer Anwendung gehören gastrointestinale Störungen (z. B. Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Ulzera), zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Schlaflosigkeit sowie Überempfindlichkeitsreaktionen. Eine Reihe weiterer Nebenwirkungen treten selten oder sehr selten auf z. B. Hypertonie, Tinnitus und Störungen der Blutbildung.

Typische Nebenwirkungen von Coffein sind Schlaflosigkeit und innere Unruhe, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden. Bei höherer Dosierung können insbesondere Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Tremor auftreten. Coffein besitzt ein schwaches Gewöhnungs- und Abhängigkeitspotential.

Die Nebenwirkungen der Kombination aus Ibuprofen und Coffein ergeben sich prinzipiell aus den Nebenwirkungsspektren der Einzelsubstanzen. Dies bestätigen auch die Daten, die im Rahmen der Zulassung des Kombinationsarzneimittels vorgelegt wurden.

Ende der 80er-Jahre wurde in Deutschland diskutiert, Kombinationen aus Analgetika und Coffein uneingeschränkt der Verschreibungspflicht zu unterstellen. Diese Diskussion erfolgte insbesondere vor dem Hintergrund der missbräuchlichen Anwendung dieser Kombinationsarzneimittel. Es wurde angenommen, dass fixe Kombinationen von Schmerzmitteln mit psychotropen Substanzen wie Coffein eine Steigerung der Gesamteinnahme und damit der Nephrotoxizität verursachen. Diskutiert wurde auch, inwieweit coffeinhaltige Kombinationsschmerzmittel bei längerfristiger Einnahme Analgetika-Kopfschmerzen auslösen oder unterhalten können. Für die gelegentliche Anwendung bei akuten Schmerzzuständen wurden dagegen keine erhöhten Risiken festgestellt.

Die pharmazeutische Industrie hat zur Risikominimierung Ende der 80er-Jahre den Vertrieb von Großpackungen solcher Kombinationen eingestellt und sich verpflichtet, nur noch Packungen von maximal 20 bis 30 Tabletten in den Verkehr zu bringen. Das vorliegende Ibuprofen-Coffein-Kombinationsarzneimittel ist in einer maximalen Packungsgröße von 24 Tabletten zugelassen. Für die Vermarktung sind Packungsgrößen mit 6 und 12 Tabletten vorgesehen.

Die Entlassung der Kombination Ibuprofen/Coffein aus der Verschreibungspflicht soll für Ibuprofen in einer maximalen Einzeldosis von 400 mg und einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg Ibuprofen sowie für Coffein in einer maximalen Einzeldosis von 100 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 300 mg gelten. Die Einzel-/Tagesdosen für Ibuprofen entsprechen somit denen, die in Monosubstanzen zur oralen Anwendung bereits verschreibungsfrei sind. Die beantragte Coffeindosis entspricht derjenigen, die in derzeit bereits verschreibungsfrei erhältlichen Analgetika-Coffein-Kombinationspräparaten mit den analgetischen Wirkstoffen Paracetamol und Acetylsalicylsäure enthalten ist.

Zu Nummer 3

Die Position wird gestrichen. Die korrekte Bezeichnung dieses Stoffes lautet „Eptotermin alfa“; eine Position mit dieser Bezeichnung ist in der Anlage 1 der AMVV bereits enthalten. Nach der Zulassung des Arzneimittels Opgenra® mit dem Wirkstoff Eptotermin alfa kann die Position „**Osteogenes Protein 1**“ daher gestrichen werden. Die Maßnahme bewirkt keine Änderung materiellen Rechts.

Zu Nummer 4

Die Position wird an die geltenden Nomenklaturregeln angepasst. Dazu wird sie an dieser Stelle gestrichen. Die korrekte Position wird durch Nummer 5 neu eingefügt. Die Maßnahme bewirkt keine Änderung materiellen Rechts.

Zu Nummer 5

Zur Position „**Alectinib**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Alectinib enthaltende Arzneimittel Alecensa® ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung des anaplastisches-Lymphom-Kinase-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Hartkapsel

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Alectinib in der EU.

Zur Position „**Aviptadil**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Aviptadil enthaltende Arzneimittel Invicorp® ist zugelassen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern aufgrund von neurogenen, vaskulären, psychogenen oder gemischten Ursachen.

Das Arzneimittel Invicorp® enthält außerdem den Wirkstoff Phentolamin, der bereits in der Liste der Stoffe und Zubereitungen der Anlage 1 zur AMVV aufgeführt ist.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Injektionslösung

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Aviptadil im Geltungsbereich des AMG.

Zur Position „**Baricitinib**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Baricitinib enthaltende Arzneimittel Olumiant® ist zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Baricitinib in der EU.

Zur Position „**Cariprazin**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Cariprazin enthaltende Arzneimittel Reagila® ist zugelassen zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Hartkapsel

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Cariprazin in der EU.

Zur Position „**Cenegermin**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Cenegermin enthaltende Arzneimittel Oxervate® ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer (persistierende epitheliale Defekte) oder schwerer (Hornhautgeschwüre) neurotropher Keratitis bei Erwachsenen.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Augentropfen, Lösung

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Cenegermin in der EU.

Zur Position „**Cerliponase alfa**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Cerliponase alfa enthaltende Arzneimittel Berineura® ist zugelassen zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet).

Darreichungsform/Art der Anwendung

Infusionslösung

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Cerliponase alfa in der EU.

Zur Position „**Doxylamin** – zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr –“

Der Wirkstoff Doxylamin wird im Hinblick auf die Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr der Verschreibungspflicht unterstellt. Die Maßnahme geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017.

Hintergrund

Doxylamin ist ein Antihistaminikum der ersten Generation, das aufgrund seiner stark sedierenden Eigenschaften zur Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt wird. In Deutschland gibt es lediglich ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Doxylamin, das zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Kindern ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen ist (Sedaplust® Saft). Sedaplust® Saft unterliegt derzeit der Apothekenpflicht, nicht aber der Verschreibungspflicht.

Der Zulassungsinhaber hatte dem BfArM nach Aufforderung im Jahr 2016 eine bewertende Stellungnahme zur Anwendung des Arzneimittels bei Säuglingen und Kleinkindern übermittelt. Insbesondere führt er darin an, dass das Arzneimittel gemäß Produktinformation bei Kindern und Jugendlichen nur nach Rücksprache mit einem Arzt und nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden sollte.

Es ergibt sich hieraus eine Inkonsistenz zwischen den unter „Gegenanzeigen“ genannten Angaben in der Produktinformation (ärztliche Rücksprache und ärztliche Nutzen-Risiko-Abwägung) und der faktischen Verkaufsabgrenzung (Apothekenpflicht) hinsichtlich der Anwendung bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen. Die ärztliche Nutzen-Risiko-Abwägung einer medikamentösen Therapie mit Doxylamin für Kinder mit Schlafstörungen und auch der Arztbesuch zur Abklärung eventueller Ursachen der Schlafstörungen werden als unverzichtbar angesehen.

Wirkstoff, pharmakologische Wirkung und Indikation

H₁-Antihistaminika sind Arzneistoffe, die durch eine Blockade von H₁-Rezeptoren die Wirkung von Histamin hemmen und somit antiallergisch wirken. Im Gegensatz zu H₁-Antihistaminika der zweiten Generation werden H₁-Antihistaminika der ersten Generation gut in das zentrale Nervensystem aufgenommen.

Doxylamin ist ein Antihistaminikum der ersten Generation, das durch seine Bindung an zentrale H₁-Rezeptoren eine sedierende und antiemetische Wirkung hat und daher haupt-

sächlich als Sedativum (Schlaf- und Beruhigungsmittel) oder Antiemetikum (Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen) eingesetzt wird.

Regulatorische Aspekte

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Sedaplus® Saft enthält in den Abschnitten 4.2 (Dosierung) und 4.3 (Gegenanzeigen) Ausführungen zur Anwendung bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen. Danach sollte das Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen nur nach Rücksprache mit einem Arzt und nach sorgfältiger ärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Die entsprechenden Formulierungen in der Fachinformation lauten:

Abschnitt 4.2

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

Abschnitt 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.“

Nebenwirkungen und Risiken

Die Risiken der Anwendung von H₁-Antihistaminika der ersten Generation im Kindesalter wurden auch von der Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin thematisiert. In einem Positionspapier aus dem Jahr 2012 gab die Kommission zu bedenken, dass diese Produkte auch zur Beruhigung bzw. Ruhigstellung außerhalb ihres Zulassungsbereichs bei Kindern („off-label use“) eingesetzt werden. Die Kommission wies darauf hin, dass Kinder insbesondere in der frühkindlichen Entwicklungsphase allgemein auf ZNS-wirksame Wirkstoffe gesteigert mit Atemdepression und Krämpfen oder mit paradoxen Reaktionen wie Unruhe und Erregung reagieren sowie mit einer gesteigerten Neurotoxizität mit Spätfolgen für die weitere zerebrale Entwicklung. Erst jenseits des zweiten Lebensjahrs, wenn die von kaudal nach rostral fortschreitende zerebrale Entwicklung ihren Höhepunkt überschritten hat, nimmt diese erhöhte Vulnerabilität ab [Seyberth HW, Kauffman RE. Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology. In: Seyberth HW, Rane A, Schwab M (Hrsg). Pediatric clinical pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology, Bd. 205. Springer, Berlin Heidelberg New York (2011) 3–49].

Es besteht zudem die Gefahr einer Überdosierung, da das doxylaminabbauende Enzym CYP2D6 im ersten Lebensjahr einem funktionellen Reifungsprozess unterliegt und noch nicht voll funktionsfähig ist [Van den Anker JN, Schwab M, Kearns GL. Developmental pharmacokinetics. In: Seyberth HW, Rane A, Schwab M (Hrsg). Pediatric clinical pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology, Bd. 205. Springer, Berlin Heidelberg New York (2011) 51–75].

Folgen der Neurotoxizität würden sich gegebenenfalls erst durch Entwicklungsrückstände im späteren Leben manifestieren, die nicht mehr mit der Antihistaminikum-Therapie in Verbindung gebracht würden.

Das BfArM hatte im Jahr 2013 eine Risikoinformation veröffentlicht, die auch die Anwendung von Doxylamin bei Kindern einschließt und auf die besonderen Risiken bei der Anwendung im Säuglings- und Kleinkindalter hinweist:

„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, Bewusstseinsstörungen, die von starker Schläfrigkeit bis zu Bewusstlosigkeit reichen, sowie Atemstörungen bis zum Atemstillstand.

Die empfohlene Dosierung sollte, vor allem bei Kindern, auf keinen Fall eigenmächtig erhöht werden.“

Bezüglich des klinischen Stellenwertes von Doxylamin als Sedativum in der Pädiatrie muss auch auf die S2k-Leitlinie 028/041 „Psychische Störungen im Säuglings-, Kleinkind- und Vorschulalter“ vom Oktober 2013 (Version vom 26. September 2015) verwiesen werden. Dort heißt es:

„Eine Psychopharmakotherapie soll bei Schlafstörungen nicht erfolgen.“

Weiterhin wird in der Leitlinie ausgeführt, dass verhaltenstherapeutische Maßnahmen einer Pharmakotherapie überlegen seien. Letztere solle nur dann erwogen werden, wenn verhaltenstherapeutische Interventionen nicht erfolgreich und eine erhebliche Beeinträchtigung vorhanden seien. Eine Medikation solle für maximal einen Monat mit begleitender Verhaltenstherapie erfolgen. Mittel der Wahl bei Einschlafstörungen sei dabei Melatonin, andere Arzneimittel (pflanzliche Präparate, Chloralhydrat) seien nur in absoluten Ausnahmen angezeigt, jede weitere Pharmakotherapie nicht zu empfehlen.

Zum Stichtag 10. Mai 2017 liegen in der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM insgesamt 43 Verdachtsmeldungen zu Nebenwirkungen unter Anwendung von Doxylamin bei Kindern unter 18 Jahren vor. Sieben Fälle beziehen sich dabei auf Kinder unter 3 Jahren.

Zur Position „**Etelcalcetid**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Etelcalcetid enthaltende Arzneimittel Parsabiv® ist zugelassen zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Injektionslösung

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Etelcalcetid in der EU.

Zur Position „**Glecaprevir**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Glecaprevir enthaltende Arzneimittel Maviret® ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion bei Erwachsenen.

Das Arzneimittel enthält außerdem den Wirkstoff Pibrentasvir.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Glecaprevir in der EU.

Zur Position „**Lotilaner** – zur Anwendung bei Tieren –“

Anwendung

Der Wirkstoff ist ein oral anzuwendendes Ektoparasitikum, das durch eine Hemmung GABA-gesteuerter Chlorid-Kanäle von Zecken (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *I. hexagonus* und *Dermacentor reticulatus*) und Flöhen (*Ctenocephalides felis* und *C. canis*) zur schnellen und anhaltenden Abtötung derselben führt. Die Wirkungsdauer nach oraler Gabe beträgt einen Monat. Lotilaner kann als Teil der Behandlungsstrategie zur Kontrolle der allergischen Flohdermatitis (FAD) verwendet werden.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Kautabletten zur oralen Anwendung

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Lotilaner in der EU.

Zur Position „**Methohexital**“

Der Wirkstoff wird der Verschreibungspflicht unterstellt. Die Maßnahme geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017.

Wirkstoff

Methohexital ist ein Anästhetikum aus der Gruppe der Barbiturate. Der Stoff hat eine schnell eintretende und kurzdauernde narkotische Wirkung.

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

In Deutschland ist derzeit nur ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Methohexital verkehrsfähig zugelassen (Brevimytal® Hikma). Entsprechend der Fachinformation ist das Arzneimittel verschreibungspflichtig, ein entsprechender Eintrag in Anlage 1 der AMVV fehlt jedoch.

Anwendungsbereiche und Nebenwirkungen

Entsprechend den Angaben der Fachinformation ist Brevimytal® Hikma für folgende Indikationen zugelassen:

- zur Mono- oder Kombinationsnarkose (mit oder ohne Intubation);
- zur Einleitung einer Inhalationsnarkose;
- zur Einleitung einer Neuroleptanalgesie;
- zur präklinischen Narkose bzw. zur Narkoseeinleitung bei schweren Traumen im Rettungsdienst.

Häufige Nebenwirkungen von Methohexital sind ein Laryngospasmus, unerwünschte Aktivitäten der Skelettmuskulatur sowie Schluckauf und Husten. Eine Reihe weiterer Nebenwirkungen, die verschiedene Organsysteme betreffen, können auftreten (u. a. Krampfanfälle, Ruhelosigkeit, Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie, Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktionen und eine Erhöhung von Leberenzymen).

In der nationalen Datenbank des BfArM zu Nebenwirkungen liegen insgesamt 61 Berichte zum Wirkstoff Methohexital vor. Die am häufigsten berichteten Symptome sind Überempfindlichkeitsreaktionen, eine Erhöhung von Leberenzymen sowie kardiovaskuläre Reaktionen (Tachykardie, Hypotonie).

Zur Position „**Midostaurin**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Midostaurin enthaltende Arzneimittel Rydapt® ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen oder Patienten in kompletter Remission.

Es ist ferner zugelassen als Monotherapie zur Behandlung Erwachsener mit aggressiver systemischer Mastozytose, systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie oder Mastzelleukämie.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Weichkapsel

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Midostaurin in der EU.

Zur Position „**Milnacipran**“

Der Wirkstoff wird der Verschreibungspflicht unterstellt. Die Maßnahme geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2017.

Hintergrund

Am 16. März 2016 wurde in Deutschland erstmalig ein milnacipranhaltiges Arzneimittel (MILNAneuraX®) zugelassen. Gemäß Fachinformation unterliegt das Arzneimittel der Verschreibungspflicht.

Das BfArM hatte jüngst geprüft, ob bei einer generischen Zulassung, die auf ein im EU-Ausland, aber bislang noch nicht in Deutschland zugelassenes Arzneimittel Bezug nimmt, dieses Arzneimittel als Stoff mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen nach § 48 Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 AMG verstanden werden kann und somit automatisch der Verschreibungspflicht unterliegt.

Diese Prüfung hat ergeben, dass bei der Beurteilung der Bekanntheit eines Stoffes nach § 48 AMG anders als bisher praktiziert auch auf Erkenntnisse aus dem EU-Ausland zurückgegriffen werden muss. Sofern eine Zulassung im EU-Ausland bereits vorliegt, dürften die Wirkungen eines Stoffes in der maßgeblichen Indikation bekannt sein. Derartige Stoffe unterliegen dann nicht mehr der automatisch geltenden Verschreibungspflicht nach § 48 Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 AMG.

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

In Deutschland existieren zwei Zulassungen für milnacipranhaltige Arzneimittel (MILNAneuraX® 25 mg Hartkapseln mit der europäischen Verfahrensnummer FR/H/0576/001/DC und MILNAneuraX® 50 mg Hartkapseln mit der europäischen Verfahrensnummer FR/H/ 0576/002/DC). Gemäß den Fachinformationen unterliegen beide Arzneimittel der Verschreibungspflicht. Ein entsprechender Eintrag in Anlage 1 der AMVV fehlt jedoch bisher.

Wirkstoff und pharmakologische Wirkung

Milnacipran ist ein Wirkstoff, der wie Venlafaxin und Duloxetin zur Gruppe der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) gehört. SSNRI binden an Transportsysteme der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin und verhindern die Rückaufnahme dieser Stoffe aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptischen Neurone. Durch die erhöhte extrazelluläre Konzentration an Noradrenalin und Serotonin wirken SSNRI antidepressiv und antriebssteigernd. Milnacipran blockiert die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin etwa gleich stark, während Duloxetin eine zehnfach höhere und Venlafaxin eine 30-fach höhere Selektivität für Serotonin besitzt [Moret C, Charveron M, Finberg JP, Couzinier JP, Briley M. Biochemical profile of midalcipran (F 2207), 1-phenyl-1-diethyl-aminocarbonyl-2-aminomethyl-cyclopropane (Z) hydrochloride, a potential fourth generation antidepressant drug. *Neuropharmacology* 1985; 24(12):1211–9].

Indikation und Anwendung

Der Wirkstoff Milnacipran ist in Deutschland zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen zugelassen. Während in den USA Milnacipran seit 2009 für die Indikation des Fibromyalgiesyndroms zugelassen ist, wurde in Europa die Zulassung für diese Indikation wegen unwesentlicher Wirkung und fehlender Langzeitdaten in einer europäischen Population versagt.

Nebenwirkungen und Risiken

Aufgrund seines Risikoprofils ist der Wirkstoff Milnacipran der Verschreibungspflicht basierend auf § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 Buchstabe a AMG zu unterstellen. Es handelt sich bei Milnacipran um einen Stoff, der die Gesundheit des Anwenders auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unmittelbar oder mittelbar gefährden kann, wenn er ohne ärztliche Überwachung angewendet wird.

Die erstmalige Gabe und Einstellung der Patientinnen oder Patienten auf Milnacipran sowie die weitere Therapie müssen ärztlich begleitet werden. Auch wurden in Post-Marketing-Studien Nebenwirkungen beobachtet, die die Patientinnen oder Patienten gefährden können, wie die Reaktivierung von Wahnvorstellungen bei psychotischen Patientinnen oder Patienten oder die Entwicklung einer Manie.

Einige in der Fachinformation genannte Wechselwirkungen von Milnacipran mit anderen Arzneimitteln können zum Teil schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen auslösen. So kann z. B. die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die das serotonerge Neurotransmittersystem beeinflussen (z. B. Monoaminoxidase-Hemmer), das potentiell lebensbedrohliche Serotoninsyndrom auslösen. Dieses Syndrom umfasst gastrointestinale Symptome, psychiatrische Symptome, motorische Störungen und autonome Instabilität,

die z. B. durch kardiovaskuläre Probleme und Koma zum Tod führen kann. Daher sind die ärztliche Prüfung der Medikation und die Aufklärung der Patientinnen oder Patienten unerlässlich.

Zur Position „**Niraparib**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Niraparib enthaltende Arzneimittel Zejula® ist zugelassen als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich unter einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Hartkapseln

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Niraparib in der EU.

Zur Position „**Nusinersen**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Nusinersen enthaltende Arzneimittel Spinraza® ist zugelassen zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Injektionslösung

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Nusinersen in der EU.

Zur Position „**Ozenoxacin**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Ozenoxacin enthaltende Arzneimittel Dubine® ist zugelassen zur Behandlung der nicht-bullösen Impetigo contagiosa bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (ab einem Alter von 2 Jahren).

Offizielle Hinweise zur ordnungsgemäßen Anwendung antibakterieller Arzneimittel sind zu beachten.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Creme

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Ozenoxacin im Geltungsbereich des AMG.

Zur Position „**Padeliporfin**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Padeliporfin enthaltende Arzneimittel Tookad® ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit zuvor unbehandeltem, einseitigem Niedrigrisiko-Adenokarzinom der Prostata mit einer Lebenserwartung von ≥ 10 Jahren sowie

- klinischem Stadium T1c oder T2a,
- Gleason-Score ≤ 6 , ermittelt durch hochauflösende Biopsiestrategien,
- Prostata-spezifischem Antigen (PSA) ≤ 10 ng/ml,
- 3 positiven histologischen Kernproben (*cancer cores*) mit einer maximalen Länge des Krebsbefalls von 5 mm in jeder beliebigen histologischen Kernprobe (*cancer core*) oder 1 bis 2 positiven histologischen Kernproben (*cancer cores*) mit ≥ 50 Prozent Krebsbeteiligung in jeder beliebigen histologischen Kernprobe (*cancer core*) oder einer PSA-Dichte von $\geq 0,15$ ng/ml/cm³.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Padeliporfin in der EU.

Zur Position „**Patiromer**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Patiromer enthaltende Arzneimittel Veltassa® ist zugelassen zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Patiromer in der EU.

Zur Position „**Pibrentasvir**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Pibrentasvir enthaltende Arzneimittel Maviret® ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus-Infektion bei Erwachsenen.

Das Arzneimittel enthält außerdem den Wirkstoff Glecaprevir.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Pibrentasvir in der EU.

Zur Position „**Ribociclib**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Ribociclib enthaltende Arzneimittel Kisqali® ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer zugelassen als initiale endokrin-basierte Therapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, Human-Epidermalwachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Ribociclib in der EU.

Zur Position „**Rolapitant**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Rolapitant enthaltende Arzneimittel Varuby® ist zugelassen zur Prävention von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer hoch oder mäßig emetogenen antineoplastischen Chemotherapie bei Erwachsenen.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Rolapitant in der EU.

Zur Position „**Telotristat** und seine Ester“

Anwendung

Das den Wirkstoff Telotristatetiprat enthaltende Arzneimittel Xermelo® ist zugelassen zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analagon (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Telotristatetiprat in der EU.

Zur Position „**Tivozanib**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Tivozanib enthaltende Arzneimittel Fotivda® ist zugelassen zur Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei Erwachsenen, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Hartkapsel

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Tivozanib in der EU.

Zur Position „**Tofacitinib**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Tofacitinib enthaltende Arzneimittel Xeljanz® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

Tofacitinib kann als Monotherapie angewendet werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Tofacitinib in der EU.

Zur Position „**Trientin**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Trientin-Tetrahydrochlorid enthaltende Arzneimittel Cuprior® ist zugelassen zur Behandlung von Morbus Wilson bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ab 5 Jahren mit Unverträglichkeit gegenüber einer Penicillamin-Therapie.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Tablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Trientin-Tetrahydrochlorid in der EU.

Zur Position „**Voxilaprevir**“

Anwendung

Das den Wirkstoff Voxilaprevir enthaltende Arzneimittel Vosevi® ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Erwachsenen.

Das Arzneimittel enthält außerdem die Wirkstoffe Sofosbuvir und Velpatasvir, die bereits in der Anlage 1 zur AMVV aufgeführt sind.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtablette

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Voxilaprevir in der EU.

Zur Position „Zubereitung aus **Sarolaner** und **Selamectin** – zur Anwendung bei Tieren –“

Anwendung

Beide Stoffe sind systemische Antiparasitika, die über eine Interaktion mit Chlorid-Kanälen die neuronale Erregungsleitung der Parasiten beeinträchtigen. Sarolaner ist ein Ektoparasitikum, das bei Katzen zur Behandlung des Floh- (*Ctenocephalides* spp.) und Zeckenbefalls (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *I. hexagonus* und *Dermacentor reticulatus*) eingesetzt wird. Selamectin wird bei Katzen zur Behandlung und Prophylaxe des Befalls mit Flöhen (*Ctenocephalides* spp.), zur Behandlung von Milben (*Otodectes cynotis*), Läusen (*Felicola subrostratus*) und gastrointestinalen Nematoden (*Toxocara cati*, *Ancylostoma tubaeforme*) sowie zur Prophylaxe des Herzwurms (*D. immitis*) eingesetzt. Die Wirkstoffkombination kann als Teil der Behandlungsstrategie zur Kontrolle der FAD verwendet werden.

Darreichungsform/Art der Anwendung

Kautabletten zur oralen Anwendung

Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln mit der Wirkstoffkombination Sarolaner und Selamectin zur Anwendung bei Tieren in der EU.

Zu Artikel 2**Zu Nummer 1****Zu Buchstabe a**

Fertigarzneimittel zur Anwendung bei Bienen, die außer dem Wirkstoff Thymol auch Eukalyptusöl, Campher und Menthol enthalten, werden aus der Apothekenpflicht entlassen.

Die Maßnahme geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Apothekenpflicht vom 13. Juni 2017.

Hintergrund

Die o. g. Kombination wird zur Behandlung der Varroose, einer parasitären Erkrankung bei Bienen, eingesetzt. Der Parasit *Varroa destructor* ist eine von Asien aus weltweit verbreitete Milbenart, die inzwischen in Europa nahezu ubiquitär verbreitet ist und hohe Verluste bei länger befallenen oder geschwächten Völkern verursacht und überdies zu beträchtlichen wirtschaftlichen Verlusten durch verminderte Honigleistung befallener Völker führt. Durch die Verminderung der Bestäubungsleistung der Bienen ist diese Erkrankung inzwischen nicht nur in den Vereinigten Staaten von Amerika zu einem gesamtwirtschaftlichen Problem für die Landwirtschaft geworden. Gemäß § 15 der Bienenseuchenverordnung muss der Besitzer alle Völker des Bienenstandes behandeln, wenn ein Bienenstand mit Varroamilben befallen ist.

Tierarzneimittel mit dem Wirkstoff Thymol zur Anwendung bei Bienen sind in Deutschland schon seit dem Jahr 2002 zugelassen und wurden zum 1. Januar 2015 aus der Apothekenpflicht entlassen.

Sowohl Thymol, Eukalyptusöl, Campher als auch Menthol sind zur Anwendung beim Menschen nicht apothekenpflichtig. Es ist von keinem in erheblichem Umfang auftretenden, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch auszugehen. Die Diagnose des Befalls mit *Varroa destructor* kann durch den Imker gestellt werden.

Es liegen aus der bisherigen Anwendung des Arzneimittels keine Hinweise darauf vor, dass die Kombination der Wirkstoffe Thymol, Eukalyptusöl, Campher und Menthol ein höheres Risiko im Vergleich zur Anwendung der Einzelsubstanzen im Hinblick auf die Anwender- oder Zieltiersicherheit oder im Hinblick auf gesundheitliche Risiken durch von Bienen gewonnene Produkte darstellt. Die regelmäßigen aktualisierten Berichte über die Unbedenklichkeit des Kombinationspräparates zeigen, dass keine unerwarteten Wechselwirkungen aufgetreten sind oder sich ein anderes toxikologisches Profil gegenüber den Monopräparaten entwickelt hat.

Anwendungssicherheit bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch

Für den Anwender

Das Arzneimittel enthält keine speziellen Warnhinweise, die nicht auch von Laien beachtet werden könnten. Zudem sind Imker üblicherweise wegen ihrer Sachkenntnisse über die Bienenhaltung, die die Anwendung von Tierarzneimitteln bei Bienen einschließt, nicht als Laien einzustufen.

Für den Verbraucher von Produkten aus Honig oder anderen vom Imker aus dem behandelten Stock gewonnenen Produkten

Die bisherige Einschätzung durch die EU in den Summary Reports der Einzelstoffe, wonach keine Rückstandshöchstmengen erforderlich sind, wurde in der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 der Kommission vom 22. Dezember 2009 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs (ABl. L 15 vom 20.1.2010, S.1), die zuletzt durch die Durchführungsverordnung (EU) 2017/1559 (ABl. L 237 vom 14.9.2017, S. 69) geändert worden ist, bekräftigt. Da die o. g. Kombination, genau wie das freiverkäufliche thymolhaltige Monopräparat, außerhalb der Tracht angewendet werden soll, ist ein Übergang der flüchtigen Substanzen in den Honig bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch unwahrscheinlich. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Substanzen in das Wachs diffundieren und mit Wabenhonig aufgenommen oder durch Verwendung in Kosmetika mit der Haut in Kontakt kommen. Während der letzten fünf Jahre sind solche Fälle weder für die thymolhaltigen Mo-

nopräparate noch für das mit den o. g. vier Wirkstoffen zugelassene Kombinationsarzneimittel Api Life Var® gemeldet worden.

Für die Zieltierart Biene

Tierarzneimittel zur Anwendung bei Bienen mit dem Wirkstoff Thymol sind in Deutschland schon seit dem Jahr 2002 zugelassen und wurden zum 1. Januar 2015 aus der Apothekenpflicht entlassen. Es liegen bisher keine Hinweise auf ein Risiko für die Zieltierart Biene vor. Dies trifft für die Kombination von Thymol, in Kombination mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol, deren Hauptkomponente Thymol ist, genauso zu.

Die Mischung der ätherischen Öle sublimiert, genau wie die Einzelsubstanz Thymol, in Abhängigkeit von der Temperatur und sättigt so die Luft des behandelten Bienenstocks. Die Bienen nehmen das Arzneimittel nicht auf. Seit dem Jahr 2001 gibt es in der EU Zulassungen für Tierarzneimittel mit der o. g. Wirkstoffkombination zur Anwendung bei Bienen. Im August 2009 hat ein entsprechendes Präparat auch in Deutschland und in zahlreichen weiteren EU-Ländern die Zulassung erhalten. In der nun sehr viel breiteren Anwendung hat sich ebenfalls kein erhöhtes Risiko für die Zieltierart Biene gezeigt.

Gefahr durch häufigen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch

Anwendung entgegen der Bestimmungen in der Fachinformation

In Betracht kommt hier hauptsächlich die Anwendung des Tierarzneimittels während der Tracht. Einige Sorten Honig (z. B. Waldhonig, Lindenblütenhonig und Thymianhonig) enthalten natürlicherweise geringe Mengen von Thymol. Ab einer Konzentration von 1,5 mg/kg Thymol wird dieser geschmacklich wahrgenommen. In der Humanmedizin ist eine Salbe zur Anwendung in der Mundhöhle mit 500 mg Thymol/kg zugelassen. Diese Konzentration gilt noch als unbedenklich. Im Übrigen wird auf das oben unter „Anwendungssicherheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch“ Gesagte verwiesen.

Für die Zieltierart Biene kann es bei einem nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch durch eine Behandlung bei Temperaturen von über 30 °C zu vermehrtem Stress und erhöhter Sterblichkeit unter den Bienen und der Brut kommen. Diese Gefahr besteht allerdings bei allen zur Verdunstung vorgesehenen Bienenarzneimitteln, so auch z. B. bei der freiverkäuflichen Ameisensäure oder Milchsäure.

Anwendung bei Nicht-Zieltierarten

Die Anwendung bei Nicht-Zieltierarten ist durch die besondere Darreichungsform und Anwendungsart unwahrscheinlich. Der imprägnierte Streifen ist bis zur Anwendung in Folie eingeschweißt, um ein vorzeitiges Verdampfen der Inhaltsstoffe zu verhindern und wird vom Imker unter Beachtung der üblichen Schutzmaßnahmen auf die Wabengassen aufgelegt.

Zusammenfassung

Mit der Entlassung von Thymol, in Fertigarzneimitteln auch in Kombination mit Eukalyptusöl, Campher und Menthol, zur Anwendung bei Bienen aus der Apothekenpflicht ist kein Risiko für die Sicherheit und Gesundheit von Menschen und Zieltieren (Biene) und für die Sicherheit der Umwelt verbunden.

Zu Buchstabe b

- 1) Zu den Positionen Birkenblätter, Orthosiphonblätter und Goldrutenkraut

Birkenblätter und ihre Zubereitungen, auch in Mischungen mit Orthosiphonblättern und ihren Zubereitungen und/oder Goldrutenkraut/Echtem Goldrutenkraut und seinen

Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel, registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d AMG,

Orthosiphonblätter und ihre Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel, registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d AMG sowie

Goldrutenkraut/Echtes Goldrutenkraut und seine Zubereitungen, auch mit Zusatz arzneilich nicht wirksamer Stoffe oder Zubereitungen, als Fertigarzneimittel, registriert als traditionelles pflanzliches Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d AMG

werden aus der Apothekenpflicht entlassen. Die Maßnahme geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Apothekenpflicht vom 13. Juni 2017.

Die oben genannten Kombinationen wurden früher mit Bezug auf die Monographie der Kommission E zu fixen Kombinationen aus Birkenblättern, Goldrute und Orthosiphonblättern (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nummer 162 vom 29. August 1992) nach § 21 ff. AMG zugelassen bzw. es erfolgte die Verlängerung der Zulassung nach § 105 AMG. Das Anwendungsgebiet lautete überwiegend: „Zur Durchspülung bei entzündlichen Erkrankungen der ableitenden Harnwege und als Vorbeugung bei Nierengrieß“.

Für die einzelnen Arzneipflanzen wurden mittlerweile Monographien des Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA) veröffentlicht:

- Birkenblätter (EMA/HMPC/260019/2006), bereits überarbeitet (EMA/HMPC/573241/2014),
- Orthosiphonblätter (EMA/HMPC/281496/2009),
- Echtes Goldrutenkraut (EMA/HMPC/285758/2007).

Hierin wird jeweils nur noch die traditionelle Verwendung im Anwendungsgebiet „Durchspülung der ableitenden Harnwege als unterstützende Behandlung bei leichten Harnwegsbeschwerden“ anerkannt. Daher werden derartige Arzneimittel nur noch als traditionelle pflanzliche Arzneimittel nach den §§ 39a bis 39d AMG registriert.

Darüber hinaus wurde mittlerweile der Entwurf einer HMPC-Monographie zu Kombinationen von unterschiedlichen Arzneipflanzen zur Durchspülungsbehandlung publiziert (Draft European Union herbal monograph on Species diureticae, EMA/HMPC/224755/2016). Hier werden die drei oben genannten Arzneipflanzen ebenfalls aufgeführt. Auch für derartige Kombinationen wird die traditionelle Verwendung im Anwendungsgebiet „Durchspülung der ableitenden Harnwege als unterstützende Behandlung bei leichten Harnwegsbeschwerden“ anerkannt.

Gemäß § 39c Absatz 2 Satz 1 Nummer 8 AMG können traditionelle pflanzliche Arzneimittel nur registriert werden, wenn aus den beigefügten Unterlagen hervorgeht, dass das betreffende oder ein entsprechendes Arzneimittel zum Zeitpunkt der Antragstellung seit mindestens 30 Jahren, davon mindestens 15 Jahre in der EU, medizinisch verwendet wird, dass das Arzneimittel unter den angegebenen Anwendungsbedingungen unschädlich ist und dass die pharmakologischen Wirkungen oder die Wirksamkeit des Arzneimittels auf Grund langjähriger Anwendung und Erfahrung plausibel sind.

Darüber hinaus hat die zuständige Bundesoberbehörde nach § 39c Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 AMG die Registrierung zu versagen, wenn die Anwendungsgebiete nicht

ausschließlich denen traditioneller pflanzlicher Arzneimittel entsprechen, die nach ihrer Zusammensetzung und dem Zweck ihrer Anwendung dazu bestimmt sind, am Menschen angewandt zu werden, ohne dass es der ärztlichen Aufsicht im Hinblick auf die Stellung einer Diagnose, die Verschreibung oder die Überwachung der Behandlung bedarf.

Besondere Risiken sind für die o. g. Pflanz Zubereitungen nicht bekannt.

- 2) Zur Position Oxalsäuredihydratlösung bis zu einer Konzentration von 5,7 Prozent zur Anwendung bei Bienen

Oxalsäure wird wie die beiden Carbonsäuren Ameisensäure und Milchsäure zur Behandlung der Varroose, einer parasitären Erkrankung bei Bienen, eingesetzt. Der Parasit *Varroa destructor* ist eine von Asien aus weltweit verbreitete Milbenart, die inzwischen in Europa nahezu ubiquitär verbreitet ist und hohe Verluste bei länger befallenen oder geschwächten Völkern verursacht und überdies zu beträchtlichen wirtschaftlichen Verlusten durch verminderte Honigleistung befallener Völker führt. Durch die Verminderung der Bestäubungsleistung der Bienen ist diese Erkrankung inzwischen zu einem gesamtwirtschaftlichen Problem für die Landwirtschaft geworden. Gemäß § 15 der Bienenseuchenverordnung muss der Besitzer den gesamten Bienenstand behandeln, wenn auch nur ein Volk mit Varroamilben befallen ist.

Oxalsäure wirkt als Kontaktgift auf Milben, die Wirkungsweise ist nicht vollständig geklärt. Tierarzneimittel zur Anwendung bei Bienen mit dem Wirkstoff Oxalsäure sind seit dem Jahr 2006 als Standardzulassung und seit dem Jahr 2016 nach § 21 AMG im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Bezug auf eine europäische Zulassung in den Niederlanden zugelassen. Die Anwendung bei Bienen als Träufelbehandlung oder als Sprühanwendung erfolgt außerhalb der Tracht während der brutfreien Zeit.

Es ist nicht von einem in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch auszugehen.

Die Diagnose des Befalls mit *Varroa destructor* kann durch den Imker gestellt werden.

Es liegen aus der bisherigen Anwendung des Mittels keine Hinweise darauf vor, dass ein Risiko im Hinblick auf die Anwender- oder Zieltiersicherheit oder im Hinblick auf gesundheitliche Risiken durch von Bienen gewonnene Produkte vorliegt. Regelmäßige aktualisierte Berichte über die Unbedenklichkeit müssen für Standardzulassungen nicht eingereicht werden, der erste Bericht für Oxuvar® 5,7 Prozent ist aufgrund der vorgegebenen Fristen noch nicht eingegangen.

Anwendungssicherheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch

Für den Anwender

Oxalsäure wird vom Imker vor Gebrauch verdünnt und angewendet. Imker sind üblicherweise nicht als Laien einzustufen, da ihre Sachkenntnis bei der Anwendung von Tierarzneimitteln bei ihren Bienenvölkern über die von Laien hinausgeht. Da Oxalsäure ätzend ist und auf Haut, Augen, Mundschleimhäuten und Atemwegen in Abhängigkeit von der Konzentration schwere Reizungen verursachen kann, sind für die Anwendung umfangreiche Vorsichtsmaßnahmen in der Summary of Product Characteristics (SPC, deutsch: Fachinformation) beschrieben, wie z. B. Vermeidung von Kontakt durch säurebeständige Handschuhe und Sicherheitsbrille sowie eine Atemschutzmaske Typ FFP2 für die Sprühanwendung.

Während der letzten fünf Jahre ist ein Fall einer unerwünschten Nebenwirkung beim Menschen für eine oxalsäurehaltige Standardzulassung gemeldet worden. Ein Kausalzusammenhang (Bluthochdruck nach Anwendung, 80-jähriger Imker) konnte nicht hergestellt werden.

Für den Verbraucher von Produkten aus Honig oder anderen vom Imker aus dem behandelten Stock gewonnenen Produkten

Nach der Verordnung (EU) Nr. 37/2010 ist keine Rückstandshöchstmenge für Oxalsäure erforderlich. Oxalsäure kommt in vielen säurehaltigen Lebensmitteln vor, z. B. im Sauerklee, Mangold und Spinat, in Sternfrüchten und im Rhabarber. Außerdem ist sie in geringen Mengen in Schwarz- und Pfefferminztee sowie in Schokolade nachweisbar. Sie ist in höheren Dosen gesundheitsschädlich mit einer LD₅₀ von 600 mg/kg Körpergewicht.

Die Behandlung mit Oxalsäure soll ausschließlich in der trachtfreien Zeit erfolgen mit einer Wartezeit von Null Tagen für den gewonnenen Honig.

Für die Zieltierart Biene

Die Anwendung von Oxalsäure in großen Mengen und hohen Konzentrationen kann zu erhöhter Bienensterblichkeit und Königinnenverlust führen. Die Anwendung hat strikt gemäß der SPC zu erfolgen, sowohl im Hinblick auf die Konzentration und die Gesamtmenge der eingesetzten Lösung als auch im Hinblick auf die Umgebungstemperatur bei der Anwendung.

Gefahr durch häufigen, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch

Anwendung entgegen der Bestimmungen in der SPC

In Betracht kommt hier die Anwendung des Tierarzneimittels während der Tracht. Bei einem Gehalt von freien Säuren von mehr als 50 Milliäquivalenten Säure pro Kilogramm Honig ist dieser gemäß der Honigverordnung nicht als Lebensmittel verkehrsfähig.

Für die Zieltierart Biene kann es im Fall eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauches zu vermehrtem Stress und erhöhter Sterblichkeit kommen sowie zur Aufgabe des Stockes, z. B. bei Behandlung bei Temperaturen von über 10°C als Träufelanwendung oder bei zu hohen Konzentrationen bei der Sprühbehandlung. Diese Gefahr besteht allerdings bei allen gegen Varroose eingesetzten Bienenarzneimitteln, so auch bei der freiverkäuflichen Ameisensäure und Milchsäure. Die Nachteile eines schwach auswinternden Volkes sind den Nachteilen eines stark mit Milben befallenen Volkes gegenüberzustellen.

In anderen Mitgliedstaaten der EU ist die Anwendung von Oxalsäure durch Verdampfen zugelassen. Diese ist in Deutschland aus Gründen des Bienenschutzes für alle oxalsäurehaltigen Tierarzneimittel verboten.

Anwendung bei Nicht-Zieltierarten

Die Varroa-Milbe kommt nicht bei Säugetieren vor. Die Anwendung bei Nicht-Zieltierarten ist daher unwahrscheinlich; die SPC enthält Hinweise auf die Verätzungsgefahr bei Kontakt mit der Arzneiform und der fertig gemischten Anwendungslösung.

Zu Nummer 2

Die Formulierung der Position wird so geändert, dass der Arsen-Grenzwert pro Liter von 0,04 mg Arsen (entsprechend 0,075 mg Hydrogenarsenat) auf 0,01 mg Arsen entsprechend (0,019 mg Hydrogenarsenat) herabgesetzt wird. Damit werden entsprechende Arzneimittel, die mehr als 0,01 mg Arsen entsprechend 0,019 mg Hydrogenarsenat aufweisen, der Apothekenpflicht unterstellt. Die Maßnahme geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Apothekenpflicht vom 13. Juni 2017.

Hintergrund

Heilwässer haben eine heilende, lindernde und vorbeugende Wirkung und haben aufgrund dieser Wirkung und ihres Einsatzes in der medizinischen Therapie in Deutschland den Status eines Arzneimittels nach § 2 Absatz 1 AMG. Für arsenhaltige Heilwässer ist eine Anpassung des Arsen-Grenzwertes in der AMVerkRV angesichts der in der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung und in der „ICH guideline Q3D on elemental impurities“ (ICH = International Conference of Harmonisation) angeführten Grenzwerte angebracht.

In Anlage 4 der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung wird für Arsen ein Höchstgehalt von 10 µg Arsen/l natürlichen Mineralwassers angegeben. In der „ICH guideline Q3D on elemental impurities“, die die Grenzwerte von Schwermetallverunreinigungen in Fertigarzneimitteln vorgibt, wurde ein Grenzwert zur oralen Aufnahme von 15 µg Arsen/Tag festgelegt.

Die AMVerkRV legt fest, dass arsenhaltige Heilwässer erst dann der Apothekenpflicht unterliegen, wenn sie 40 µg Arsen/l bzw. 75 µg Hydrogenarsenat/l oder mehr enthalten.

Danach wäre bei der Einnahme von 370 ml eines knapp unter diesem Grenzwert liegenden und daher nicht mehr apothekenpflichtigen Heilwassers bereits der ICH-Grenzwert von 15 µg Arsen/Tag erreicht. Daher scheint die Senkung des in der AMVerkRV angegebenen Grenzwertes für Arsen in Heilwässern gerechtfertigt. Eine Beratung des Apothekers, die vor einer gesundheitsbedenklichen Einnahme von Arsen mittels Heilwassergenusses warnen kann, wird sichergestellt.

Wirkstoff

Arsen findet sich in Wasser in Form von anorganischen Arsenaten und Arseniten und in Spuren als organische Methylarsonate und Dimethylarsinate [Braman RS, Foreback CC. Methylated forms of arsenic in the environment. *Science* 1973; 182 (118): 1247–1249]. Dabei sind anorganische Arsenverbindungen toxischer als organische und Arsenit toxischer als Arsenat [Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicological Sciences* 2011; 123: 305–332].

Nebenwirkungen

Arsen ist kein essentielles Spurenelement, weist aber ein toxisches Potential als Stoffwechselgift auf. Arsen blockiert die Sulfhydryl-Gruppen von Proteinen und greift so in den zellulären Energiestoffwechsel, in die Signaltransduktion und in die DNA-Reparatur ein [Shi HL, Shi XL, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2004; 255 (1-2): 67–78. Shi, 2004; Bau DT, Gurr JR, Jan KY. Nitric oxide is involved in arsenite inhibition of pyrimidine dimer excision. *Carcinogenesis* 2001; 22 (5): 709–716].

Die Arsenvergiftung verläuft je nach eingenommener Menge entweder akut oder chronisch. Eine akute Vergiftung äußert sich durch zerebrale Krämpfe und gastrointestinale Nebenwirkungen und kann in Nieren- und Kreislaufversagen enden.

Die schleichend verlaufende chronische Vergiftung geht mit Hautveränderungen wie Pigmentstörungen und Verhornung der Haut einher, wie sie in Gegenden mit stark arsenbelastetem Trinkwasser beobachtet werden können [Germolec DR, Spalding J, Yu HS, Chen GS, Simeonova PP, Humble MC, Bruccoleri A, Boorman GA, Foley JF, Yoshida T, Luster MI. Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors. *American Journal of Pathology* 1998; 153 (6): 1775–1785.; Hsu KH, Brandt-Rauf P, Lin TM, Chiou HY, Tseng CH, Chew CJ, Lu JCJ. Plasmataforming growth factor-alpha expression in residents of an arseniasis area in Taiwan. *Biomarkers* 2006; 11 (6): 538–546.; Do T, Gambelunghe A, Ahsan H, Graziano J, Perrin M, Slavkovich V, Parvez F, Milton AH, Brandt-Rauf P. Urinary transforming growth factor-alpha in individuals exposed to arsenic in drinking water in Bangladesh. *Biomarkers* 2001; 6 (2): 127–132].

Mit einer chronischen Arsenbelastung wird außerdem die Entstehung von Krebs der Haut, Lunge, Leber und Harnblase in Verbindung gebracht [European Food Safety Authority (EFSA). *Scientific Opinion on Arsenic in Food*. *EFSA Journal* 2009; 7(10): 1351].

Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

In Deutschland sind derzeit 54 Heilwässer verkehrsfähig und freiverkäuflich. Von diesen sind fünf Heilwässer mit Arsengehalt im Arzneimittel-Informationssystem des BfArM aufgeführt.

Zu Artikel 3

Die Vorschrift regelt das Inkrafttreten.