

**Evaluierung der wissenschaftlichen und gesetzlichen
Voraussetzungen zur Entlassung von Arzneistoffen aus der
Verschreibungspflicht (Rx/OTC-Switch) in Europa und
Deutschland anhand mehrerer Fallbeispiele**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer.nat.)

dem Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Petra Bettendorf

aus Trier

Marburg / Lahn 2018

Erstgutachter: Professor Dr. Carsten Culmsee

Zweitgutachter: Dr. habil. Thomas Weiser

Eingereicht am **13.03.2018**

Tag der mündlichen Prüfung am **24.04.2018**

Hochschulkennziffer: 1180

„On ne fait jamais attention à ce qui été fait; on ne voit que ce qui rest à faire.“ - Marie Curie, französisch-polnische Physikerin und Chemikerin (*1867 – † 1934)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen:	1
Zusammenfassung.....	1
Summary	4
1. Einleitung.....	7
1.1 Hintergrund	7
1.2 Ziel	9
2. Methodik	12
3 Ergebnisse	18
3.1. Einstufung der gesetzlichen Anforderungen für die Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht in Europa	18
3.1.1 Gesetzliche Anforderungen in der Europäischen Union:.....	21
3.1.2 Zentrales Zulassungsverfahren (Centralised procedure)	26
3.1.3 Dezentrales Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung.....	28
3.1.4 Nationales Zulassungsverfahren	32
3.1.5. Mitgliedsstaaten in der EU	33
3.1.6 Nationale Umsetzung in den einzelnen EU Mitgliedstaaten.....	36
3.1.7 Anforderungen für einen Switch in Deutschland	41
Fazit	48
3.2 Untersuchte Fallbeispiele	48
3.2.1 Fallbeispiel Flomax Relief (UK)	49
3.2.2 Fallbeispiel Vaprino 100 mg Hartkapseln (DE)	56
3.2.3 Fallbeispiel Vaprino 30 mg Granulat (DE)	69
3.2.4 Fallbeispiel Thomapyrin® TENSION DUO	77
3.3 Erfüllungsgrad der Anforderungen der Switch Guideline	81
4. Diskussion	86
4.1 Gesetzliche Anforderungen.....	86
4.1.1 Umklassifizierung von Arzneimitteln in der EU	86
4.1.2 Bedingungen für einen Switch und die damit verbundenen Schwierigkeiten in Deutschland	89
4.2. Bewertung der Fallbeispiele	92
4.2.1 Analyse des Flomax Fallbeispielles.....	92
4.2.2 Analyse der Vaprino Fallbeispiele	93

4.2.3 Analyse des Thomapyrin TENSION DUO Fallbeispieles	95
4.2.4 Analyse des Erfüllungsgrades der Switch-Guideline-Kriterien	96
5. Schlussfolgerungen und Ausblick	98
5.1. Gesetzliche Voraussetzungen.....	98
5.2 Klinische Studien für einen Switch	99
5.3 Bedingungen für einen erfolgreichen Switch	100
5.4 Änderungsvorschläge	100
Literaturverzeichnis	103
Literatur	103
Interne Berichte.....	111
Appendix.....	113
Anlage 1: Classification of medicines	113
Anlage 2: Punktezahl Chalmers Score für Racecadotril- Studien sowie für die Studie Ibuprofen mit Coffein	151
Anlage 3: Übersicht klinische Studien – Switch Antrag Racecadotril 100 mg Kapseln	155
Anlage 4 Übersicht klinische Studien –Switch Antrag Racecadotril 30 mg	160

Abkürzungen:

Abkürzung	Erklärung
AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe
AESGP	Association of the European Self-Medication Industry
AMG	Deutsches Arzneimittelgesetz
AMSachvV	Arzneimittel-Sachverständigenverordnung
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
BAH	Bundesverband der Arzneimittelhersteller Bonn e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CHMP	Committee for Human Medicinal Products (Ausschuss für Humanarzneimittel, Arzneimittelspezialitäten Ausschuss)
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures- Human (Koordinierungsausschuss für Zulassungsverfahren mit mehr als 2 EU Mitgliedsstaaten)
CMS	Concerned Member State
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products (Ausschuss für Tierarzneimittel, Tierarzneimittelspezialitäten Ausschuss)
CP	Centralised Procedure (zentrales Zulassungsverfahren)
CMS	Concerned Member State
DCP	Decentralised procedure (dezentrales Zulassungsverfahren)

Abkürzung	Erklärung
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EEA	European Economic Area (Europäischer Wirtschaftsraum)
EC	European Commission (Europäische Kommission)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (europäische Zulassungsbehörde mit Sitz in London)
EU	European Union (Europäische Union)
GLS	General Sale
GCP	Good Clinical Practice (Anforderung an klinische Studien in der EU)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Kommittee zur weltweiten Harmonisierung von regulatorischen Anforderungen für die Arzneimittelzulassung)
MRP	Mutual Recognition Procedure (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung)
NIS	Nichtinterventionelle Studie
NTA	Notice to Applicants (Erläuternde Hinweise für den Antragsteller einer Zulassung)
ORS	Oral Rehydration Solution (orale Rehydratationslösung nach WHO)
OTC	Over-the-Counter (nicht-verschreibungspflichtig)
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report (regelmäßige aktualisierte Beurteilung des Nutzens und der Risiken eines Arzneimittels; ehemals PSUR)
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte nach § 63d dt. Arzneimittelgesetz)

Abkürzung	Erklärung
QRD	Quality Review of Documents
RCT	Randomised Clinical Trials (randomisierte klinische Prüfung)
RMS	Reference Member State
Rx	Prescription-only (verschreibungspflichtig)
SOP	Standard Operation Procedure
SPRID	Sum of Pain Relief and pain Intensity Difference (Meßinstrument bei Schmerzstudien)
SAV	Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht
Switch	Änderung der Klassifizierung eines Arzneimittels (Rx/OTC-Switch: Entlassung aus der Verschreibungspflicht)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

noch nicht verfügbar war. Ebenso wurden die regulatorischen Anforderungen und gesetzlichen Vorgaben zur Überführung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels in ein nicht-verschreibungspflichtiges Arzneimittel kritisch durchleuchtet. Hierbei wurde der Fokus auf den Prozess in Deutschland gerichtet, um die Bedingungen für einen Switch und die damit verbundenen regulatorischen Schwierigkeiten zu analysieren. Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Überprüfung der Fragestellungen anhand einer retrospektiven Analyse von Rx- zu OTC-Switches in Großbritannien und Deutschland an den folgenden drei Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombination am Beispiel der vier Originatorpräparate untersucht:

- **Tamsulosin**, einem Alpha-1A-Adrenorezeptor-Blocker zur Behandlung der Symptome des unteren Harntraktes bei benigner Prostatahyperplasie (BPH)/ (**Flomax® Relief**)
- **Racecadotril**, einem Enkephalinase-Inhibitor zur Behandlung der akuten Diarrhoe
 - bei Erwachsenen sowie (**Vaprino® Gegen akuten Durchfall**)
 - bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (**Vaprino® Gegen akuten Durchfall Junior**)
- **Ibuprofen plus Coffein**, einem nicht-steroidalem Antiphlogistikum/Analgetikum in Kombination mit einem Xanthinderivat mit antinozizeptiven Wirkungen (**Thomapyrin® TENSION DUO**).

Hierbei ist unter anderem der Chalmer Score als Bewertungsgrundlage für die Analyse der Studien mit einbezogen worden. Basierend auf den Ergebnissen der Studienbewertung und der im Switch-Dossier eingereichten Unterlagen erfolgte eine Bewertung zur Erfüllung der regulatorischen Anforderungen (Switch Guideline) sowie eine Aufstellung von Kriterien für die Anforderung an eine klinische Studie, um die Entlassung aus der Verschreibungspflicht in Deutschland zu erlangen.

Ergebnis: Die regulatorische Auswertung der einzelnen EU-Mitgliedstaaten hat gezeigt, dass der Prozess zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht zwar auf der gleichen gesetzlichen Grundlage beruht (Direktive 2001/83/EC, Art. 70-71), jedoch vom jeweiligen Land in der EU unterschiedlich ausgelegt und praktiziert wird. Als weitere gemeinsame Grundlage sind die Anforderungen der sogenannten europäischen Switch Guideline zu erfüllen. Diese Leitlinie beschreibt die detaillierten Anforderungen, die für einen Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht einzuhalten sind. In der Mehrzahl der europäischen Länder wird die Entlassung aus der Verschreibungspflicht mittels eines Typ II-Variation-Verfahrens für ein bestimmtes Arzneimittel bei der zuständigen nationalen Zulassungsbehörde beantragt. Hierbei durchläuft das Antragsverfahren einen festgelegten Prozess bei der Behörde, die an bestimmte Fristen gebunden ist, so dass eine zeitliche Planung der Umsetzung des Switches möglich ist. Das Verfahren in Deutschland läuft jedoch nicht über ein Variation-Verfahren und ist somit nicht an Fristen oder bestimmte Verfahrensabläufe gebunden. Es sind lediglich die gesetzlichen Rahmenbedingungen und der Prozess vorgegeben, wodurch ein planbarer und vorhersehbarer Ablauf des Verfahrens nicht gegeben ist; dies wäre für den Antragssteller jedoch essentiell, um eine entsprechende Produktionsplanung und eine

zeitnahe Einführung im Markt zu gewährleisten. Die für den Switch eingereichten klinischen Daten entsprachen nicht vollständig der Anwendung in der Selbstmedikation, da die klinischen Prüfungen mit einem verschreibungspflichtigen Arzneimittel in der entsprechenden Umgebung, d.h. mit ärztlicher Intervention durchgeführt werden müssen. Anhand der Bestandsaufnahme der regulatorischen Rahmenbedingungen erfolgte die Analyse der Fallbeispiele. Drei der vier untersuchten Beispiele wurden erfolgreich aus der Verschreibungspflicht entlassen. Die vierte untersuchte Wirkstoffkombination erhielt eine positive Empfehlung des Sachverständigenausschusses, jedoch wurde diese Empfehlung bisher noch nicht in einer Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung umgesetzt. Alle vier Fallbeispiele konnten einen hohen Erfüllungsgrad der Anforderungen der Switch-Guideline aufweisen. Anhand der Fallbeispiele ist jedoch keine Regel ableitbar, welche Kriterien eingehalten werden müssen, um einen erfolgreichen Switch zu gewährleisten.

Schlußfolgerung: Die Einhaltung der in der EU gültigen gesetzlichen Vorgaben und Richtlinien, die für die Entlassung eines Wirkstoffes aus der Verschreibungspflicht zu erfüllen sind, führen in der Erstbeurteilung nicht automatisch zu einem erfolgreichen Rx/OTC-Switch. Insbesondere in Deutschland resultiert der komplexe Prozess zur Umklassifizierung von Arzneimitteln durch Rx/OTC-Switches, der für den Antragsteller wenig transparent ist, kaum in innovativen Markteinführungen in der Selbstmedikation. Somit können therapeutische Lücken in der Selbstmedikation nur sehr langsam und spärlich gefüllt werden. Die gesetzlichen Voraussetzungen für die EU und Deutschland sind daher umfassend zu überdenken und hinsichtlich der Anforderungen an klinische Studien für Arzneimittel in der Selbstmedikation und insbesondere der prozeduralen Abläufe anzupassen. Eine klinische Studie kann gemäß der aktuellen EU-Gesetzgebung nicht unter den vollständigen therapeutischen Bedingungen in der Selbstmedikation durchgeführt werden. In diesem Rahmen können lediglich Daten generiert werden, die einer Anwendung als verschreibungspflichtiges Arzneimittel hinsichtlich Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer entspricht. Eine Anpassung der Richtlinie für klinische Studien (Clinical Trial Directive) und oder der Switch Guideline ist daher erforderlich, wenn zukünftig ein Rx/OTC-Switch anhand von klinischen Selbstmedikationsstudien begutachtet werden soll. Zusätzlich sollten generell in den europäischen Mitgliedsstaaten die Verfahren zur Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht harmonisiert über das Variation-Verfahren bearbeitet werden. Somit würden die Fachabteilungen in den Zulassungsbehörden die Entlassung aus der Verschreibungspflicht pro Arzneimittel und nicht pro Wirkstoff bewerten und genehmigen können. Die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit erfolgt während eines Zulassungsverfahrens umfassend durch die Expertise in der Zulassungsbehörde. Daher wäre es konsequent, auch die Änderung des Vertriebsstatus von verschreibungspflichtig in nicht-verschreibungspflichtig der Fachkompetenz der Zulassungsbehörde zu überlassen, der die komplette Datenlage des jeweiligen Arzneimittels im Detail und damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis bekannt ist.

Summary

The market for self-medication or OTC medicinal products is steadily growing as the awareness of patients rises with regard to personal responsibility of their health. The availability of non-prescription medicinal products and the empowerment of the patients are therefore crucial for this development. As a consequence the value of switching medicinal products from prescription (Rx) to non-prescription status (OTC) is in the focus of the pharmaceutical industry in order to make innovative products available thereby closing therapeutic gaps in the self-medication area.

The processes for switching of medicinal products from Rx to OTC in the European Member States are based on identical legal requirements, i.e. Art. 74 of Directive 2001/83/EC, also considering the *EU Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use* or switch guideline released by the European Commission [Switch Guideline, 2006]. However, with regard to processes as well as scientific and administrative requirements heterogenous approaches could be found with differences being tremendous in the EU member states.

The focus of this doctoral thesis has been the switch process in Germany, where a Marketing Authorisation Holder of a medicinal product submits an Rx/OTC-switch application to the Federal Institut for Medicinal Products and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM). Although the BfArM evaluates the switch documentation, this agency is not the decision making body in the switch process. This is finally done by a switch expert committee chaired by the BfArM and consisting of independent academic members, medical doctors and representatives of other health care professionals. This committee discusses and agrees upon a recommendation for a reclassification of an active substance- not a medicinal product- as Rx or OTC medicine. Its recommendation is then forwarded to the Ministry of Health finally being responsible for starting a legislative procedure to amend the Rx regulation which must be approved by the German Bundesrat.

The switch application is based on the EU switch guideline. All preclinical and clinical data are compiled in a dossier for the purpose of switch application. However, the data package used generally consists of clinical trials performed under Rx (but not under OTC) conditions as usually the pivotal clinical trials are included in the switch dossier which have already been submitted during the registration procedure.

Objective: The aim of this doctoral thesis was the evaluation of the current regulatory requirements in the EU and Germany in particular. Based on the results of this evaluation an analysis of four case-studies considering the following questions in order to elaborate solutions for a successful Rx/OTC switch:

- I. **What are the legal and regulatory requirements in the European Union (EU) and are these relevant for Germany?**

- II. **How should a clinical trial be designed and which data are needed to support a successful Rx/OTC switch?**
- III. **Which conditions have to be fulfilled to ensure a successful Rx/OTC switch in Germany?**
- IV. **Are the current legal requirements in the EU and Germany sufficient or is there any need for an amendment of the German legislation?**

Methodology: The preparation of this doctoral thesis was based on a comprehensive and systematic literature research and the evaluation of the current legal and regulatory requirements for Rx/OTC switches in the EU and its Member States. This was a prerequisite to get a complete overview of the different requirements and processes for Rx/OTC switches in Europe as this information has not been available in the required detail yet. In the second part of this thesis four case-studies were analysed based on published and unpublished proprietary data related to the Rx/OTC switch procedure.

- a.) **Tamsulosin**, an alpha-1A-Adrenoceptor-antagonist to treat lower urinary tract symptoms (LUTS) of benign prostatic hyperplasia (BPH)/ (Flomax® Relief)
- b.) **Racecadotril**, the main inhibitor of enkephalinase, the enzyme responsible for the breakdown of enkephalins, for the treatment of acute diarrhoea in
 - adults (**Vapрино® Gegen akuten Durchfall**) and in
 - Children and adolescents above 12years (**Vapрино® Gegen akuten Durchfall Junior**)
- c.) **Ibuprofen plus Coffein**, a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)/analgesic compound in fixed dose combination with an antagonist at adenosine receptors (**Thomapyrin® TENSION DUO**).

These case-studies have been analyzed using different methods including the Chalmer Score, a scoring system to check the quality of randomised clinical trials [Chalmer et al., 1981]. Apart from the quality of the studies used for the switch documentation, all the data submitted within the switch application have been analysed according to the EU Switch Guideline. Based on these results the criteria for a successful switch have been elaborated.

Results: Although the legal basis is identical in all EU countries, the analysis of legal and regulatory requirements in the EU revealed crucial differences in the national switch processes of the European Member States. Furthermore, according to current legislation, the generation of clinical data with an Rx medicine is currently impossible within the self-medication environment. Therefore, no clinical data under real-life conditions can be generated with OTC medications in a clinical trial setting. OTC-like studies can only be conducted after a successful OTC switch, i.e. therapy under OTC conditions with the intervention of a medical doctor in accordance with the clinical trial regulation.

In the majority of the EU countries the switch applications are processed via the variation procedure with defined requirements and timelines, mainly via a Type II variation for the respective medicinal products. In addition, in more than 80% of the EU countries, the medicinal products *per se* are switched while in 17% of countries the active substances are classified as Rx or OTC-only. In Germany the active substances need to be switched via a complex procedure characterized by variable timelines and low transparency to the applicant. In addition the switch is granted by the ministry of health and leads to an amendment of the regulation on Rx medicines. All four analysed case studies matched the requirements of the switch guideline with a high grade of accuracy ($\geq 80\%$). Nevertheless, the outcome of all switch procedures was not predictable. Consequently, a conclusion on the conditions to be fulfilled for a successful switch could not be drawn.

Discussion and conclusions:

The requirements for an Rx/OTC switch should be harmonized within the European Member States. In addition, the generation of clinical data for the switch application in a clinical trial setting should be possible within the self-medication environment, i.e. clinical trials must be performed under self-medication conditions in pharmacies but without intervention of a medical doctor. A prerequisite would be an amendment of the EU clinical trial directive resulting in a definition of self-medication studies. Alternatively, the requirements of the switch guideline might be adapted to include the possibility to perform clinical trials of Rx medicinal products under OTC-like conditions.

Furthermore, the switch procedure in Germany needs to be overhauled and harmonized with other EU countries. A sound process represents the Variation procedure according to EU Regulation 1234/2008. A type II variation for first-in-class switch and a type IB variation for so-called “me-too” products to be switched is already an established procedure in the United Kingdom. In addition, it would be reasonable to allow for switches of the respective medicinal products in contrast to the active substances. Each medicinal product should be assessed by the regulatory authority where the expertise in clinical and pre-clinical data evaluation is present. It should be considered to transfer the Switch process into the responsibility of the German regulatory authority, i.e. BfArM. Clinical and pre-clinical experts at the BfArM assessing the clinical data for new marketing authorisation should evaluate the submitted Rx/OTC switch application as well. The respective assessors know the full data of a medicinal product and therefore have the complete picture of the benefit-risk balance of a medicinal product. In conclusion, the switch processes should follow the variation procedure but not a complex process with undefined timelines as currently in place in Germany. There is no predictability for Rx/OTC switch procedures as this would be true for variation on the existing labelling documentation. The timetable of the switch process in Germany is not reliable for the applicant from a business point of view due to the fact that the switch expert committee meets only twice a year what results in maximum efforts of the marketing authorization holder to comply with those timelines. This narrow timeframe needs to be considered for the launch plan of an OTC medicinal product after a successful Rx/OTC-switch.

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

„Der Verbraucher von heute ist mündig – die Zeit also reif, eine ganze Reihe von Wirkstoffen aus der Verschreibungspflicht zu entlassen.“ Dieses Zitat aus Apotheke Adhoc beschreibt den aktuellen Zeitgeist in der Gesundheitsversorgung der Patienten [Hollstein P, 2015]. Unter dem Motto *“Citizen empowerment, A Megatrend in the 21st century”* stand die 51. Jahrestagung der Association of the European Self-Medication Industry (AESGP), des europäischen Dachverbandes der pharmazeutischen Selbstmedikationsindustrie, in Barcelona im Mai 2015, bei der die Entlassung von Medikamenten aus der Verschreibungspflicht in die Selbstmedikation als eine der Hauptforderungen der Industrie diskutiert wurde [AESGP, Mai 2015]. Diese Initiative wird kontinuierlich fortgesetzt und ist erneut ein Tagungspunkt auf der 54. Jahrestagung der AESGP im Juni 2018 [AESGP, 2018]. Die sogenannten Over-the-Counter (OTC) Arzneimittel sind nicht-verschreibungspflichtige Medikamente und können vom Patienten in der Apotheke als apothekenpflichtige oder auch außerhalb von Apotheken als freiverkäufliche Medikamente ohne eine ärztliche Verschreibung in Deutschland erworben werden [AMG, §§ 43 – 46].

Somit wird die Bedeutung der Verfügbarkeit von nicht-verschreibungspflichtigen Medikamenten zur Schließung von therapeutischen Lücken in der Selbstmedikation in Europa immer größer und soll nach den Vorstellungen der OTC-Industrie weiter ausgebaut werden. Gemäß des deutschen Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller (BAH e.V.) können von diesem Trend die Apothekerinnen und Apotheker in der öffentlichen Apotheke ebenfalls profitieren, da die nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittel aufgrund der Beratung durch das Apothekenfachpersonal empfohlen und letztendlich verkauft werden sollen. Somit können die Apotheken durch die intensivere Beratung und den Verkauf von Arzneimittel, die erst kürzlich aus der Verschreibungspflicht entlassen werden, als Gesundheitsdienstleister im Bereich Selbstmedikation punkten und erhalten damit die Möglichkeit, ihren Umsatz zu steigern [Kroth E., 2017].

Der Weg für ein Arzneimittel in die Selbstmedikation ist jedoch unterschiedlich. Es kann ein Arzneimittel mit etabliertem Wirkstoff basierend auf der gesetzlichen Einstufung als „nicht-verschreibungspflichtiges“ Medikament zugelassen werden oder ein Arzneimittel mit innovativen Wirkstoffen nach Zulassung aus der Verschreibungspflicht entlassen werden. Laut AESGP-Datenbank sind in Deutschland 128 Wirkstoffe von der Verschreibungspflicht befreit und als OTC-Substanzen eingestuft (Stand Februar 2018) [AESGP, 2018]. Europaweit hält Deutschland damit Rang 3 knapp hinter Portugal und Spanien, die sich mit 129 Wirkstoffen den zweiten Rang teilen. Großbritannien liegt mit 149 Wirkstoffen auf Platz eins. Weltweit werden die meisten Wirkstoffe ohne eine ärztliche Verordnung in Neuseeland in den Verkehr gebracht. Hier sind 176 nicht-verschreibungspflichtige Wirkstoffe verfügbar (Stand Februar 2018) [AESGP, 2018]. Zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht gibt es in

Europa unterschiedliche Prozesse, die alle auf der gleichen gesetzlichen Grundlage basieren. Eine genauere Analyse dieser unterschiedlichen Systeme und Prozesse hierzu wird im Kapitel Nr. 3 näher untersucht und anschließend diskutiert.

Die Bedeutung der Verfügbarkeit von Medikamenten in der Selbstmedikation kann man anhand der in Deutschland zugelassenen und vermarkteten nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittel sehen. Als eines der bedeutendsten Antiphlogistika und Antirheumatika ist sicherlich Ibuprofen zu nennen. Im Jahre 1989 wurde dieser Wirkstoff aus der Verschreibungspflicht in die Apothekenpflicht mit einer maximalen Wirkstoffstärke von 5 % zum äußeren Gebrauch sowie einer maximalen Einzeldosis von 200 mg zum oralen Gebrauch entlassen („geswicht“) [BgbI-Ibuprofen, 1988]. Seit 1996 wurde der Wirkstoff auch in flüssiger oraler Darreichungsform von der Verschreibungspflicht befreit und 1998 wurde die maximale Einzeldosis von 200 mg auf 400 mg sowie die maximale Tagesdosis von 800 mg auf 1200 mg erhöht. Das Anwendungsgebiet wurde sukzessive erweitert von

„- leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber bei Erwachsenen,

- auf leichte bis mäßig starke Schmerzen und Fieber bei Kindern ab 6 Monaten

- auf die Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit oder ohne Aura

- auf die Behandlung der akuten Rhinosinusitis im Zusammenhang mit weiteren Erkältungssymptomen (wie z. B. Fieber und Schmerzen) in Kombination mit Pseudoephedrinhydrochlorid in maximaler Einzeldosis von 400 mg/60 mg und maximaler Tagesdosis von 1200 mg/180 mg“ [AMVV, Sept. 2016].

Des Weiteren wurden in der Sachverständigensitzung am 17.01.2017 zwei weitere Anträge zu Ibuprofen diskutiert, wobei der erste Antrag die positive Empfehlung zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht und der zweite Antrag keine Empfehlung erhalten hat:

- zur transdermalen Anwendung als Pflaster ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile in einer Konzentration bis zu 200 mg Ibuprofen je abgeteilter Arzneiform

- in Kombination mit Coffein (400 mg/100 mg Einzeldosis; 1200 mg/300 mg Tagesdosis) zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen. [Ergebnisprotokoll Sachverständigenausschuss, Juni 2017].

Die transdermale Anwendung als Pflaster ist zwischenzeitlich durch eine Änderungsverordnung der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV) im November 2017 aus der Verschreibungspflicht entlassen worden [BgbI – Ibuprofen Pflaster, 2017]. Der zweite Antrag für die Kombination Ibuprofen mit Coffein (400 mg/100 mg) wurde in der darauffolgenden Sitzung des Sachverständigenausschusses am 27.06.2017 positiv bewertet und eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht mehrheitlich empfohlen [Sachverständigenausschuss, Juni 2017]. Eine Änderungsverordnung zur Anpassung der Arzneimittelverschreibungsverordnung lag bis Ende Februar 2018 jedoch noch nicht vor, so

dass die positive Empfehlung durch den Sachverständigenausschuss bisher nicht umgesetzt wurde.

1.2 Ziel

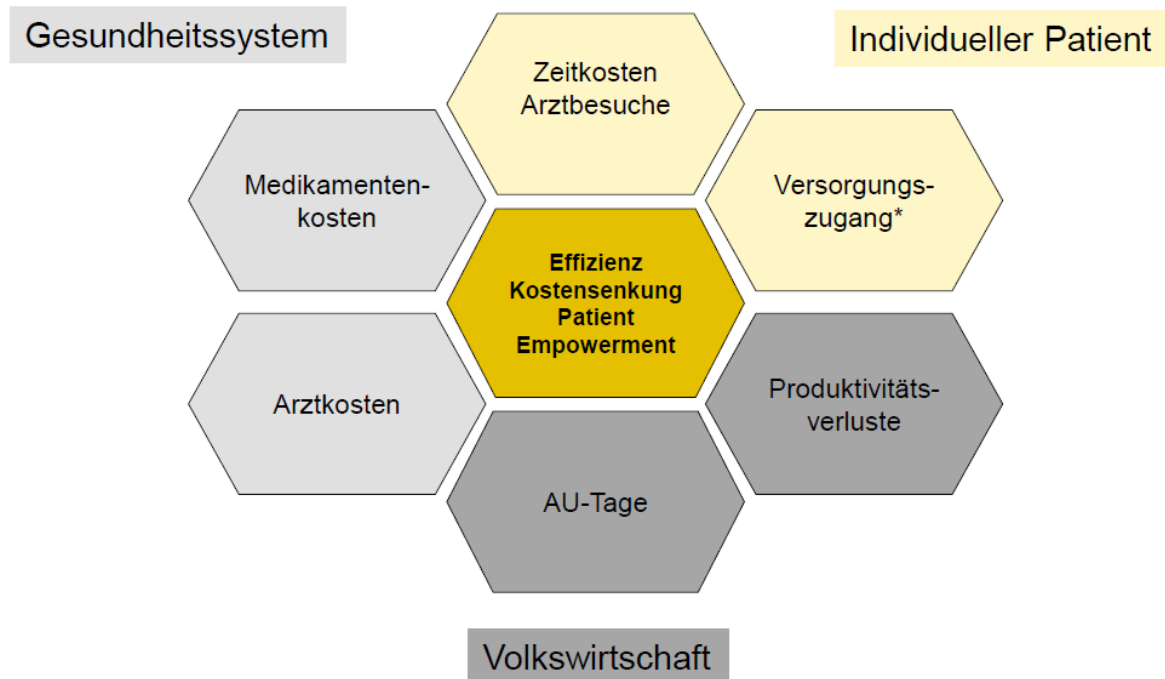
Arzneimittel in der Selbstmedikation sind ein wichtiger Beitrag, um den Patienten belastende aber nicht lebensbedrohliche Krankheiten und Gesundheitsstörungen (wie z.B. Migräne oder Obstipation) erfolgreich zu therapieren [Diener H.C. et al, 2005; Barth R, 2015]. Die Entwicklung und Einführung von innovativen Arzneimitteln für die Selbstmedikation bedient somit einen therapeutischen Bedarf und kann aufgrund der beschränkten OTC-Verfügbarkeit von neueren Wirkstoffen oder Wirkstoffkombinationen in der Regel nur durch die Entlassung aus der Verschreibungspflicht (Rx/OTC-Switch) erfüllt werden. Anhand der Entwicklung der immer breiteren Anwendungsgebiete von Ibuprofen und seinen Kombinationen, die ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind, kann man die Bedeutung dieses Wirkstoffes in der Selbstmedikation messen. Gemäß der Forderung des europäischen Industrieverbandes der Selbstmedikation ist ein „Empowerment of the citizen“ erkennbar. Dies bedeutet, dass der mündige Patient bestimmte Krankheiten selbst diagnostizieren und daher sehr gut eigenständig therapieren kann, ohne vorher einen Arzt zu konsultieren. Diese Entwicklung wurde in einem Gutachten von Bauer und May hinsichtlich der pharmako-ökonomischen Auswirkungen in Deutschland untersucht [May U., Bauer C., 2016]. Hierbei wurde festgestellt, dass einfache Erkrankungen oder leichte Gesundheitsstörungen sehr gut ohne ärztliche Konsultation im Rahmen der Selbstbehandlung therapiert werden können [May U., Bauer C., 2016]. Der mündige Patient (durchschnittlich gebildete Verbraucher) ist gut in der Lage, leichte Gesundheitsstörungen von schwerwiegenderen Erkrankungen zu unterscheiden. Oftmals ist der Arztbesuch für leichte Gesundheitsstörungen einhergehend mit einer erforderlichen Krankschreibung für den Arbeitgeber und somit eher formaler Natur als gesundheitliches Erfordernis. Zusammenfassend wurde in dieser Studie herausgefunden, dass ein Euro, der für die Selbstmedikation ausgegeben wird, insgesamt ca. 17 Euro für die Gesundheitssysteme und Volkswirtschaft einspart [May U., Bauer C., 2016]. Daher ist die Überführung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in die Selbstmedikation ein wichtiges Instrument, um den Patienten innovative Wirkstoffe rezeptfrei zur Verfügung zu stellen und damit therapeutische Lücken zu schließen [Kroth E., 2017].

Dies wurde auch in der ersten Switch-Konferenz des BAHs im Juni 2017 deutlich. Hier forderte der Autor des wissenschaftlichen Gutachtens zum Nutzen und den Potenzialen aus gesundheitsökonomischer Sicht, Prof. Dr. Uwe May: *„Switche entlasten und stabilisieren das Gesundheitssystem und schaffen so neue Spielräume für die Patientenversorgung.“* [BAH e.V.,2017].

Der Nutzen der Selbstmedikation wurde in der beigefügten Abbildung Nr. 1 zusammengefasst. Neben der Zeit und den Kosten für Arztbesuche kommt es zu Verlusten in der Produktivität der Betroffenen, die sich durch krankheitsbedingte Ausfalltage beim Arbeitgeber niederschlagen. Die bessere Verfügbarkeit von mehr Arzneimitteln in der

Selbstmedikation führt nicht nur zur Kostenersparnis im Gesundheitssystem, sondern auch in den volkswirtschaftlichen Systemen, da der Patient mittels eigener Behandlung durch die schnell zugänglichen Arzneimittel in der Apotheke wieder gesund wird und arbeiten gehen kann [May U., Bauer C.,2016].

Nutzen der Selbstmedikation



*Der verbesserte Versorgungszugang betrifft sowohl die Entlastung der Hausarztpraxen als auch den niederschweligen Zugang zu OTC-Präparaten in der Apotheke.

Abbildung Nr. 1: Nutzeneffekte durch Switches: Die Verfügbarkeit von OTC-Arzneimitteln aufgrund von Switches hat Einfluss auf das Gesundheitssystem, den individuellen Patienten und die Volkswirtschaft (aus May/Bauer, Präsentation am 06.06.2017, Switch Konferenz, BAH e.V.)

Um die Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht zu ermöglichen, ist es daher das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit, die folgenden Fragen zu untersuchen und mögliche Lösungen im Hinblick auf die wissenschaftliche Datenfindung über die korrekte Anwendung und Dosierung von Arzneimitteln im Selbstmedikationsbereich zu finden und damit einen erfolgreichen Switch zu ermöglichen:

- i. Welche gesetzlichen Voraussetzungen gibt es in der europäischen Union (EU) und welche davon sind für Deutschland gültig?
- ii. Wie muss eine klinische Studie gestaltet werden, um eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht (Rx/OTC-Switch) zu unterstützen?
- iii. Welche Bedingungen müssen eingehalten werden, um einen erfolgreichen Rx/OTC Switch in Europa und Deutschland zu gewährleisten?

iv. Sind die gesetzlichen Voraussetzungen für die EU und Deutschland ausreichend oder müssen hierfür in Deutschland neue Voraussetzungen geschaffen werden?

Die Erhebung und Analyse des Ist-Zustandes der gesetzlichen Voraussetzungen in den europäischen Mitgliedsstaaten ist erforderlich, um einen umfassenden Überblick über die formalen Bedingungen und wissenschaftlichen Anforderungen für einen Rx/OTC-Switch in den europäischen Ländern zu erhalten. Die Bestandsaufnahme liegt in dieser Form bisher noch nicht vor, so dass die Erhebung des Ist-Zustandes im Rahmen dieser Arbeit erforderlich war, um die Bedingungen für einen erfolgreichen Rx/OTC-Switch festlegen zu können. Mit der Untersuchung der Fallbeispiele wird anhand der gesetzlichen Bestandsaufnahme überprüft, ob bei der Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen ein erfolgreicher Switch sichergestellt werden kann.

Ziel war es, die Voraussetzungen für einen Rx/OTC-Switch in Deutschland zu bewerten und daraus eine Strategie für einen erfolgreichen Switch abzuleiten. Diese Bewertung findet unter der Einbeziehung der gesetzlichen Voraussetzungen statt, die gegebenenfalls angepasst werden müssen, um den Soll-Zustand an den Ist-Zustand von Switches in Deutschland anzupassen.

2. Methodik

Diese Promotionsarbeit hatte zum Ziel, eine umfangreiche Analyse von bestehenden Prozessen zur Änderung der Einstufung des Vertriebsstatus als verschreibungspflichtiges oder nicht-verschreibungspflichtiges Arzneimittel („Switch-Prozess“) in Europa sowie der gesetzlichen Voraussetzungen hierfür durchzuführen und anhand dieser die einzelnen Fallbeispiele zu bewerten, um Kriterien für einen erfolgreichen Switch und die dafür erforderlichen Daten festlegen zu können. Die Neuklassifizierung von Arzneimitteln wird in der englischen Übersetzung als „Switch“ bezeichnet. Da die englische Bezeichnung in der regulatorischen Fachsprache bereits fest etabliert ist, wird in dieser Arbeit der Begriff „Switch“ oder „Rx/OTC-Switch“ für die Entlassung eines Arzneimittels aus der Verschreibungspflicht verwendet [Kroth, 2014]. Hierbei wurde im ersten Teil der Arbeit der Ist-Zustand der regulatorischen Anforderungen von bestehenden Switch-Verfahren in den unterschiedlichen europäischen Mitgliedsstaaten erhoben und eine Evaluierung der gegebenen gesetzlichen Anforderungen für die Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht in Europa durchgeführt. Die gesetzlichen Anforderungen sowie der Switch-Prozess in Deutschland wurden im Detail erhoben und analysiert. Hierfür wurden viele Gesetzestexte zitiert, die zur besseren Übersichtlichkeit in kursiver Schrift wiedergegeben sind. Diese regulatorische Bestandsaufnahme war in dieser Form noch nicht verfügbar, so dass zuerst eine umfangreiche Recherche der einzelnen regulatorischen Systeme und Prozesse in den europäischen Ländern durchgeführt werden musste. Zwischenzeitlich ist eine Publikation des europäischen Dachverbandes der Selbstmedikation (AESGP) zu einer Abfrage der nationalen Mitgliedsverbände zum Thema Switch-Prozess in den europäischen Ländern publiziert worden [Anquez-Traxler, 2018]. Jedoch liefert diese Veröffentlichung nur einen Ausschnitt der unterschiedlichen Systeme und keine umfassende Evaluierung der gesetzlichen Voraussetzungen für die Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht sowie der prozeduralen Abläufe der Switch-Verfahren in den einzelnen EU Mitgliedsstaaten. Für die Evaluierung der Switch-Verfahren in den einzelnen europäischen Ländern wurden die Internetseiten der jeweiligen Behörde konsultiert und die Informationen zur Zulassung von Arzneimitteln (Rx oder OTC) gesammelt. Zusätzlich wurden die Kollegen der Zulassungsabteilungen im Unternehmensverband zum Ablauf des Verfahrens im jeweiligen europäischen Land befragt [Sanofi, 2017]. Diese Information ist in den Ergebnisteil mit eingeflossen. Im zweiten Teil der Arbeit wurden anhand von Fallbeispielen die Kriterien für einen erfolgreichen Switch eruiert.

Folgende Datenbanken wurden für die umfangreiche Recherche konsultiert. Hierbei handelt es sich um interne Datenbanken von Boehringer Ingelheim und Sanofi, die auf interne und öffentlich zugängliche Daten zurückgreifen (siehe Tabelle 1). Die Nutzung wurde darauf beschränkt, keine vertraulichen firmeninternen Informationen zu verwenden.

Datenbank	Anbieter	Fachgebiet	Zeitraum	Aktualisierung
<u>AESGP-Datenbanken</u>	AESGP	Wirkstoffe von Rx/OTC Arzneimittel / ATC Klassifikation weltweit	Seit 2000	Ad hoc
<u>BIRDS-Boehringer Ingelheim Regulatory Documents for Submission</u>	Boehringer Ingelheim International GmbH	Archivierung von klinischen und präklinischen Studien, Unterlagen zur Qualität und regulatorische Dokumente (z.B. Behördenkorrespondenz)	Seit 2000	Täglich
<u>Bilit+Boehringer Ingelheim Literature Database</u>	Boehringer Ingelheim International GmbH	Publikationen von BI (nicht verpflichtend)	Seit 1990er Jahre	Täglich
<u>PubMed</u>	National Library of Medicine and the National Institutes of Health, US	Medizinische Publikationen und Forschungsarbeiten	Seit 1996	Täglich
<u>Medline</u>	National Library of Medicine and the National Institutes of Health, US	Biomedizin und klinische Medizin	Seit 1950	Täglich
<u>Embase®</u>	Elsevier	Arzneimittelforschung und Pharmakologie	Seit 1947	Täglich

Tabelle 1: Verwendete Datenbanken

In der folgenden Abbildung ist das Nutzen-Risiko-Modell von Brass aufgeführt [Brass E., 2011], das gemäß der AESGP-Selfcare Agenda 2020 als Maßstab für die Bewertung von Rx/OTC-Switches in Europa etabliert werden soll [AESGP, 2018]. Somit liegt der Fokus auf dem Benefit des Arzneimittels bei einem vertretbaren Risiko, wenn das Medikament aus der Verschreibungspflicht und damit der Kontrolle durch den Arzt entlassen werden soll [Brass E., 2011]. Davon abhängig, welche Wirkstoffe und/oder Therapien und Darreichungsformen in den OTC-Status überführt werden sollen, sind entsprechende Maßnahmen für die erfolgreiche Umsetzung zu ergreifen. Dieses Modell wurde für die Bewertung der klinischen Studien aus den Fallbeispielen ebenfalls mit berücksichtigt.

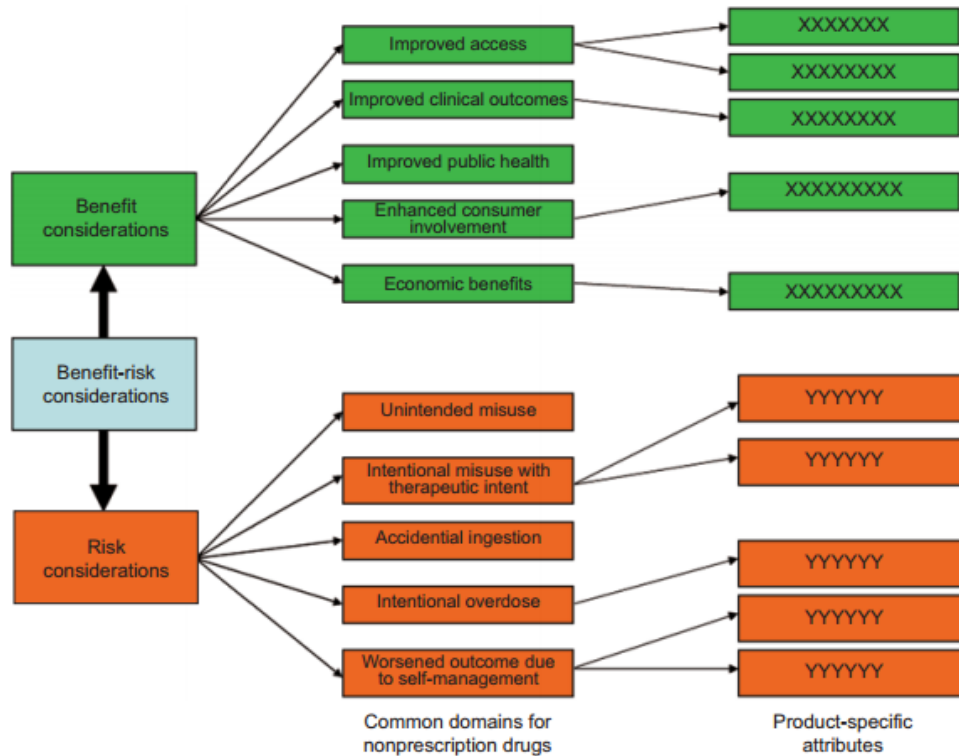


Abbildung Nr. 2: Entscheidungsbaum für eine Nutzen-Risiko-Analyse für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel als Hilfsmittel für die Evaluierung von Switch-Anträgen (aus Brass et al. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(6): 791 - 803)

Die Fallbeispiele zum Rx/OTC-Switch wurden anhand veröffentlichter Studien untersucht und mittels einer deskriptiven und analytischen Auswertung bewertet.

Im Folgenden werden die Methoden beschrieben, die zur Analyse der untersuchten Fallbeispiele verwendet wurden, um die für die im Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht angeführten Studien zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit zu bewerten.

Für die Bewertung von klinischen Studien stehen generell verschiedene Hilfsmittel zur Verfügung. Zum einen kann das CONSORT-Statement [CONSolidated Standards of Reporting Trials, 2010] und der JADAD-Score [Jadad, 2010] bei publizierten Studien, GCP-Konformität, das GRADE System [GRADE Working Group, Dt. Cochrane Center, 2017], das ACCP-Grade System oder der Chalmers-Score [Chalmers, 1981] zur Bewertung einer angemessenen Qualität von randomisierten, klinischen Studien herangezogen werden.

Da es sich bei denen in dieser Arbeit analysierten Studien fast ausschließlich um randomisierte klinische Studien (Randomised Clinical Trials/RCT) handelte, wurde der

Chalmers Score angewandt. Dieser von den Autoren Chalmers et al. entwickelte Bewertungsbogen bietet ein quantitatives Punktesystem zur qualitativen Analyse von RCTs, wobei eine individuelle Studie einen Score von ≥ 50 besitzen sollte.

Hierbei wurden drei Aspekte von jeder Studie gewertet:

- a.) Design der Studie und Studienprotokoll (Form 2; Gewichtung = 0,600)
- b.) Statistische Analyse der Studie (Form 3, Gewichtung = 0,300)
- c.) Präsentation der Studienergebnisse (Form 4, Gewichtung= 0,100)

Die Kriterien und die maximale erreichbare Punktzahl sind in Tabelle 2 wiedergegeben (siehe Tabelle 2).

	Maximal mögliche Punktzahl
(Form 2) Studiendesign /-protokoll (0,600)	
Beschreibung der Auswahl	3
Anzahl der Patienten (inklusive Drop-outs)	3
Drop-outs	3
Definition Therapiegebiet	3
Kontrolle Aussehen von Placebo	1,5
Kontrolle Geschmack von Placebo	1,5
Randomisierung	10
Verblindung der Patienten	8
Verblindung der Ärzte (während der Studie)	8
Verblindung der Ärzte (Ergebnisse)	4
Fallzahlplanung	3
Prüfungs-Randomisierung	3
Prüfungs-Verblindung	3
Prüfungs-Compliance	3
Biologisch äquivalent	3
	Σ 60
(Form 3) Statistische Analysendaten (0,300)	
Primärer Endpunkt	3
Nachträgliche Abschätzung von beobachteten Differenzen für negative Studien	3
Statistischer Rückschluss: Konfidenzintervalle	2
Statistischer Rückschluss: Lebenstabelle oder Zeitreihen Analyse	2
Statistischer Rückschluss: Korrelation	2
Regressionsanalyse	2
Geeignete statistische Analyse	4
Umgang mit Drop-outs	4
Nebenwirkungen, statistische Diskussion	3
Retrospektive Analyse	2

Verblindung des Statistikers oder Analysten	2
Verschiedene Blickwinkel berücksichtigt	3
	Σ 30
(Form 4) Präsentation der Daten (0,100)	
Start und Endzeitpunkte angegeben	2
Ergebnisse der Prärandomisierung	2
Tabellarische Darstellung der Ereignisse	2
Zeitaufnahme der Ereignisse	4
	Σ 10
Σ	100

Tabelle 2: Chalmers Score –Punkte-Bewertungssystem

Dieses Bewertungssystem stellt eine gute Abschätzung für die Validität einer RCT Studie dar. Laut Autor sollte das Scoring System entsprechend der erfolgten Bewertungen von Studien angepasst und aktualisiert werden. Dies ist jedoch bis heute noch nicht erfolgt [Chalmers, 1981].

Der Chalmers Score wurde bei der Bewertung der Fallbeispiele Vaprin® und Ibuprofen plus Coffein eingesetzt, um eine Abschätzung für die Qualität der klinischen Studien zu erhalten. Hierbei gilt folgende Regel: Je größer die ermittelte Punktezahl, umso höher die Qualität der durchgeführten Studie.

Für die Bewertung des Switch-Verfahren von Flomax® Relief wurde ausschließlich die für den Switch-Antrag durchgeführte Studie zur Etablierung der Patientenkarte untersucht und die im Verfahren aufgetretenen Behördenfragen und Antworten analysiert.

Anhand der Bewertung der Qualität der klinischen Studien, die im Rahmen der Switch-Verfahren der Fallbeispiele eingereicht wurden, konnte eine Begutachtung zur Einhaltung der Kriterien gemäß der Switch-Guideline erstellt werden. Die europäische Switch-Guideline legt die Kriterien und die erforderlichen Daten für einen Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht fest und bildet in den europäischen Mitgliedstaaten die Grundlage für eine Evaluierung eines Switch-Antrages [Switch Guideline, 2006]. Die Fallbeispiele wurden anhand der in der EU Switch Guideline aufgestellten Kriterien bewertet:

Nr.	Kriterien nach Switch Guideline
1	Die zu behandelnden Symptome der Krankheit muss der durchschnittlich gebildete Patient schnell und einfach selbst diagnostizieren können.
2	Das Arzneimittel darf bei bestimmungsgemäßen Gebrauch nicht gesundheitsgefährdend sein und damit indirekt den Patienten gefährden (z.B. das Maskieren von schwerwiegenderen Krankheiten).
3	Das Arzneimittel muss einen hohen Grad an Arzneimittelsicherheit aufweisen, d.h. eine geringe generelle Toxizität haben, nicht teratogen, karzinogen oder genotoxisch sein.
4	Das Arzneimittel darf nicht abhängig machen oder schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, die u.U. auch durch Wechselwirkungen mit häufig verwendeten Arzneimitteln auftreten können.

- | | |
|----------|---|
| 5 | Die Sicherheit eines Arzneimittels steht in Relation zur Verfügbarkeit von alternativen Therapien |
| 6 | Mögliche Risiken sind in der Information für den Patienten (Gebrauchsinformation und Faltschachtel) ausführlich in den entsprechenden Kapiteln zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen darzustellen. |
| 7 | Die korrekte Anwendung des Arzneimittels hinsichtlich Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer ist ebenfalls in den informativen Texten für den Patienten eindeutig zu beschreiben. |
| 8 | Das Arzneimittel darf nicht absichtlich missbraucht werden können, um z.B. die Effekte anderer Suchtmittel zu erhöhen. |
| 9 | Das Arzneimittel darf nicht parenteral angewendet werden |

Tabelle 3: Kriterien gemäß Switch Guideline

Hierbei wird eine Skala von 1 bis 4 mit folgender Skalierung verwendet:

- | | |
|--------------------------------|---------|
| 1 = Trifft nicht zu | => ✓ |
| 2 = Trifft zum Teil zu | => ✓✓ |
| 3 = Trifft zum größten Teil zu | => ✓✓✓ |
| 4 = Trifft zu 100% zu | => ✓✓✓✓ |

Folgende Kriterien wurden hinsichtlich der Anforderungen für den jeweiligen Switch-Antrag untersucht und bewertet:

- i. Studienteilnehmer: Anzahl und Auswahl der Studienteilnehmer (Erwachsene, Kinder, Alter der Kinder etc.)
- ii. Ein-/Ausschlusskriterien: Welche Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden verwendet?
- iii. Primärer Endpunkt/sekundäre Endpunkte: Können die Studien aufgrund der Auswahl des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte zur Begründung für den Switch-Antrag verwendet werden? Decken die Studien die beantragte Indikation in der Selbstmedikation ab?

Die hierfür erforderlichen gesetzlichen Voraussetzungen wurden anschließend bewertet und die Schwierigkeiten für einen erfolgreichen Switch dargestellt sowie Vorschläge für Veränderungen in den regulatorischen Anforderungen erarbeitet.

3 Ergebnisse

3.1. Einstufung der gesetzlichen Anforderungen für die Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht in Europa

Die Einstufung von Arzneimitteln wurde in einer AESGP Stellungnahme zur EU Selbstmedikationspolitik wie folgt zusammengefasst [AESGP, 2018]. Anbei die selbstverfasste Übersetzung ins Deutsche:

„Eine eindeutige Unterscheidung zwischen verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln fördert die Selbstmedikation.

Gemäß dem europäischen Ansatz sind alle Arzneimittel ohne eine ärztliche Verschreibung erhältlich, es sei denn, sie erfüllen die Kriterien des Kapitel VI der EU Verordnung 2001/83/EC (Artikel 70 bis 75). Die Entscheidung, ob ein Arzneimittel als verschreibungspflichtig oder als nicht-verschreibungspflichtig eingestuft wird, ist Teil des Zulassungsprozesses in der Europäischen Union. Jedoch gibt es signifikante Unterschiede in dem Prozess zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht, dem sogenannten Switch, innerhalb der Mitgliedstaaten, selbst für Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen.

Mit einem klaren Verständnis für die Unterschiede zwischen verschreibungspflichtigen und nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und mit einem kontinuierlichen Wissenszuwachs über neue Arzneimittel, ist das Potential der Reklassifizierung verschiedener Wirkstoffe neu zu überdenken. Eine kontinuierliche Überprüfung und Aktualisierung der Einstufung von Arzneimitteln und therapeutischen Indikationen im Hinblick auf aktuelle Informationen unterstützt und führt zu neuen innovativen Methoden in der Arzneimittelversorgung.

Innerhalb der EU wird die Einstufung von Arzneimitteln in den einzelnen EU Staaten sehr fortschrittlich gegenüber anderen EU Ländern gehandhabt. Dies führt zu einem Ungleichgewicht hinsichtlich der Verfügbarkeit von nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für die EU Bürger in den unterschiedlichen Ländern und damit auch der Arzneimittelversorgung zur Selbstbehandlung. EU Länder mit strengeren Vorschriften und Systemen behindern die EU Bürger in Ihrem Recht zur Selbstbehandlung. Positive Erfahrungen aus Ländern mit fortschrittlichen Ansichtsweisen zur Entlassung von Wirkstoffen aus der Verschreibungspflicht sollten die Bedenken in den übrigen Ländern zerstreuen. Informationen über die politischen Prozesse in anderen Ländern können diesen Prozess fördern“ [AESGP, 2018].

In den beiden nächsten Kapiteln werden die unterschiedlichen Prozesse zur Einstufung des Vertriebsstatus sowie zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht für zugelassene Arzneimittel in Europa vorgestellt. Diese sind abhängig vom Zulassungsverfahren. Innerhalb

Europas existieren unterschiedliche Verfahren, um ein Arzneimittel zuzulassen und somit auch vermarkten zu können. Hierbei kann man zwischen drei bzw. vier Zulassungsverfahren innerhalb der EU und den einzelnen europäischen Mitgliedsstaaten unterscheiden:

- a. Das zentrale Zulassungsverfahren (CP) gemäß der EU Verordnung EG (Nr.) 726/2004 ermöglicht es, mittels eines einzigen Antrages die Zulassung für ein Arzneimittel in allen Mitgliedsstaaten des europäischen Wirtschaftsraums (EU-Mitglieder, Island, Liechtenstein und Norwegen) zu erhalten. Dieses Verfahren ist obligatorisch anzuwenden für Arzneimittel, die mit Hilfe von biotechnologischen Herstellungsverfahren (wie Verfahren der rekombinierten DNS, die kontrollierte Expression in Prokaryoanten und Eukarioten sowie transformierter Säugetierzellen, von Genen, die für biologisch aktive Proteine kodieren und Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern) produziert werden. Zusätzlich sind Arzneimittel mit einem neuen, noch nicht in der EU zugelassenen Wirkstoff betroffen, die zur Behandlung von HIV, Krebs, neurodegenerative Krankheiten, Diabetes, Autoimmunerkrankungen und Immunschwächen sowie Viruserkrankungen eingesetzt werden sollen.

Zusätzlich können Arzneimittel, die einen neuen bisher noch nicht in der EU genehmigten Wirkstoff enthalten und die o.a. Kriterien nicht erfüllen, über dieses Verfahren zugelassen werden. Arzneimittel mit einem bekannten Wirkstoff, der bereits innerhalb der EU zugelassen ist, können ebenfalls über das zentrale Zulassungsverfahren genehmigt werden, wenn das Arzneimittel eine bedeutende Innovation hinsichtlich Therapie, Wissenschaft und Technik darstellt oder im Interesse von Patienten und Tiergesundheit ist. Mit einem zentralen Zulassungsverfahren erhält man mittels eines einzigen Antrages eine Zulassung im europäischen Wirtschaftsraum (EU-Mitgliedstaaten, Island, Lichtenstein und Norwegen). Für dieses Verfahren ist die europäische Arzneimittelagentur (EMA) mit derzeitigem Sitz in London, Großbritannien, zuständig. Die wissenschaftliche Bewertung der Zulassungsunterlagen eines Humanarzneimittels erfolgt durch den europäischen Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der sich aus wissenschaftlichen Mitarbeitern der einzelnen Zulassungsbehörden der Mitgliedsstaaten zusammensetzt. Für Tierarzneimittel gibt es einen separaten Ausschuss, den europäischen Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP). Diese Ausschüsse erstellen je nach Zuständigkeit ein Gutachten über die Zulassungsunterlagen und geben am Ende des Verfahrens eine positive oder negative Empfehlung zur Erteilung einer Zulassung ab. Entsprechend der CHMP Empfehlung wird die Zulassung durch die europäische Kommission erteilt. Im Folgenden werden jedoch ausschließlich das Zulassungs- und Switch-Verfahren für Humanarzneimittel berücksichtigt [EU Verordnung EG (Nr.) 726/2004].

- b. Das dezentrale Zulassungsverfahren (DCP) wurde mit der Überarbeitung des europäischen Zulassungssystems und der Umsetzung der Richtlinie 2001/83/EG in 2004 eingeführt. Dieses neue Zulassungsverfahren wurde mittels der 14. AMG Novelle implementiert. Im Artikel 28 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG bzw. im § 25b des deutschen Arzneimittelgesetzes wird das dezentrale Verfahren festgelegt. Hierbei können innerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes (EU-Mitgliedsstaaten, Island, Liechtenstein und Norwegen) einzelne nationale Zulassungen für ein Arzneimittel, das nicht den Kriterien des zentralen Zulassungsverfahrens entspricht, erteilt werden. Es wird ein Mitgliedsstaat als sogenannter Reference Member State (RMS) und weitere im Verfahren beteiligte Mitgliedstaaten, die Concerned Member States (CMS) vom Antragsteller ausgewählt. Ein identischer Zulassungsantrag für ein neues Arzneimittel wird zeitgleich im RMS und CMS eingereicht, wobei der RMS ein Gutachten (Assessment Report) über das beantragte Arzneimittel erstellt, der von den CMS kommentiert und ergänzt werden kann. In diesem Gutachten wird die Erteilung der Zulassung entweder befürwortet oder falls eine ernsthafte Gefahr für die öffentliche Gesundheit („*Risk to public health*“) gesehen wird, abgelehnt. Das Verfahren wird federführend über den RMS geführt und nach maximal 210 Tagen abgeschlossen. Nach Abschluss des DCPs auf europäischer Ebene müssen die beteiligten EU Länder die nationalen Zulassungen innerhalb von 30 Tagen erteilen [Richtlinie 2001/83/EG, 2004].
- c. Das Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure = MRP) ist gemäß Art 28 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG seit 1995 verbindlich anzuwenden, wenn für ein Arzneimittel ein Zulassungsantrag in einem EU Mitgliedsstaat gestellt wird, das bereits in einem anderen europäischen Mitgliedsstaat zugelassen ist [NTA, 2017]. In diesem Fall ist der Mitgliedsstaat, in dem die nationale Zulassung besteht, automatisch der Reference Member State (RMS) und dieser muss innerhalb von 90 Tagen einen Bewertungsbericht über die existierende Zulassung erstellen. Dieser Bewertungsbericht wird zusammen mit einem identischen Zulassungsdossier in den übrigen Mitgliedsstaaten (CMS) eingereicht, in denen man eine Zulassung für das betreffende Arzneimittel erhalten möchte. Innerhalb von weiteren 90 Tagen ist das MRP Verfahren auf europäischer Ebene abzuschließen, in dem die betroffenen Länder (CMS) die Zulassung des im RMS genehmigten Arzneimittels anerkennen. Im Anschluss an das europäische Verfahren wird wie im DCP die nationale Zulassung innerhalb von 30 Tagen erteilt [Richtlinie 2001/83/EG, 2004].
- d. Das nationale Zulassungsverfahren (NP) in den einzelnen EU Mitgliedsstaaten kann ebenfalls durchgeführt werden, wenn der Zulassungsantrag ausschließlich in einem einzigen EU Mitgliedsstaat eingereicht wird oder wenn eine Kopie eines DCP Verfahrens im RMS als sogenannte nationale Dublette eingereicht wird. Im Falle einer nationalen Zulassung ist man unabhängig von anderen Mitgliedsstaaten, da eine eigenständige Zulassung vorliegt. Bei den Zulassungen, die vor 1995 eingereicht und genehmigt wurden, handelt es sich immer um rein nationale Zulassungen. Somit liegt der größere

Anteil der älteren Arzneimittel als eigenständige und unabhängige nationale Zulassung vor [AMG, § 21].

Beim zentralen Zulassungsverfahren wird eine Zulassung von der europäischen Kommission erteilt, die eine Vermarktung in allen europäischen Mitgliedsstaaten inklusive Norwegen, Island und Liechtenstein ermöglicht. Das Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung sowie das Dezentrale Verfahren münden dagegen in einzelne nationale Zulassungen, die in den betroffenen Concerned Member States (CMS) sowie dem Reference Member State (RMS) über die zuständige nationale Zulassungsbehörde ausgestellt werden. Diese nationalen Zulassungen hängen jedoch weiterhin im europäischen Verfahren (DCP oder MRP) zusammen, so dass der komplette Lebenszyklus dieser einzelnen nationalen Zulassungen weiterhin über das europäische (DCP oder MRP) Verfahren prozedural abgewickelt wird. Hierzu gehören Aktualisierungen der chemisch-pharmazeutischen Dokumentation oder der informativen Texte (wie Faltschachteltexte sowie Fach- und Gebrauchsinformationen,) die mittels der Einreichung von sogenannten Variations (Definition im Kapitel 3.1.1.2) eingereicht werden, regelmäßig aktualisierte Berichte über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln (Periodic Benefit Risk Evaluation Report = PBRERs), Zulassungsverlängerungen und vieles mehr. Lediglich bestimmte Änderungen sind gemäß §29 AMG weiterhin rein national möglich, d.h. sind nicht über das europäische Verfahren in allen beteiligten Mitgliedsstaaten einzureichen. Hierzu gehört unter anderem die Klassifizierung des Vertriebsstatus eines Arzneimittels, da diese Einstufung auf Länderebene erfolgt. Dies wird ebenfalls im *CMDh Best Practice Guide für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel im DCP und MRP* berücksichtigt [CMDh/250/2012/Rev0, February 2012]. Für die europäischen Verfahren werden identische Zulassungsdossiers mit harmonisierten informativen Texten wie Fach- und Gebrauchsinformation eingereicht, jedoch kann aufgrund von unterschiedlichen Gesundheitssystemen in den EU Mitgliedsstaaten sowie unterschiedlichen Arzneimittelbezeichnungen für verschreibungspflichtige und nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel und unterschiedliche Verfahren zur Bestimmung des Vertriebsstatus eines Medikaments oder Wirkstoffes, die Einstufung differieren [CMDh/250/2012/Rev0, February 2012].

3.1.1 Gesetzliche Anforderungen in der Europäischen Union:

3.1.1.1 Verschreibungspflichtige und nicht-verschreibungspflichtige Medikamente

Der Vertriebsstatus eines Arzneimittels als verschreibungspflichtiges oder nicht-verschreibungspflichtiges Arzneimittel wird im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die zuständige Behörde festgelegt und genehmigt.

Arzneimittel, die über das zentrale Verfahren gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, zugelassen wurden, werden einheitlich für alle EU-Länder als verschreibungspflichtig oder als nicht-verschreibungspflichtig eingestuft, während beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) oder dem dezentralen Verfahren (DCP) gemäß Direktive 2001/83/EC der Vertriebsstatus durch die einzelnen EU-Länder festgelegt wird. In den beiden letzteren

Zulassungsverfahren werden nationale Zulassungen im jeweiligen EU-Mitgliedsstaat erteilt, die den nationalen Anforderungen entsprechen [Richtlinie 2001/83/EG, 2012].

Im Rahmen der EU-Gesetzgebung können somit zusätzlich einzelne nationale Anforderungen an die Arzneimittel gestellt werden. Die gemeinsame gesetzliche Grundlage für die Einstufung der Arzneimittel ist im Kapitel VI (Artikel 70 bis 75) der aktuell gültigen Richtlinie 2001/83/EC zu finden. Diese Grundlage ist für alle Arzneimittel gültig, unabhängig davon, ob diese über das zentrale Verfahren oder national zugelassen werden.

Die Einstufung und Kriterien für verschreibungspflichtige Arzneimittel sind in Artikel 70 und 71 definiert.

Einstufung:

Gemäß Artikel 70 (1) stuft die zuständige Behörde bei der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels (Zulassung) in diese beiden Kategorie ein:

- Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegt,
- Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht nicht unterliegt.

„Artikel 70

(1) Bei der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels machen die zuständigen Behörden genaue Angaben zur Einstufung des Arzneimittels als

- Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibungspflicht unterliegt,*
- Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht nicht unterliegt.*

Hierbei gelten die in Artikel 71 Absatz 1 aufgeführten Kriterien.

(2) Die zuständigen Behörden können für Arzneimittel, die nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen, Unterkategorien festlegen.

In diesem Fall beziehen sie sich auf folgende Einstufungen:

- a) Arzneimittel auf ärztliche Verschreibung, deren Abgabe wiederholt werden kann oder nicht;*
- b) Arzneimittel auf besondere ärztliche Verschreibung;*
- c) Arzneimittel auf beschränkte ärztliche Verschreibung, die ausschließlich von bestimmten spezialisierten Kreisen verwendet werden dürfen.“*

Kriterien:

Gemäß Artikel 71 (1) dürfen Arzneimittel nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden, wenn sie

- „— selbst bei normalem Gebrauch ohne ärztliche Überwachung direkt oder indirekt eine Gefahr darstellen können, oder*
- häufig und in sehr starkem Maße unter anormalen Bedingungen verwendet werden und dies die Gesundheit direkt oder indirekt gefährden kann, oder*

- *Stoffe oder Zubereitungen aus diesen Stoffen enthalten, deren Wirkung und/oder Nebenwirkungen unbedingt noch genauer erforscht werden müssen, oder*
- *von Ausnahmen abgesehen zur parenteralen Anwendung von einem Arzt verschrieben werden sollten.*

...

(4) Eine zuständige Behörde kann mit Rücksicht auf

- a) die Einzel- bzw. die Tageshöchstdosis, die Wirkungsstärke, die pharmazeutische Darreichungsform, bestimmte Aufmachungen und/oder*
- b) andere von ihren angegebenen Verwendungsbedingungen Ausnahmen von der Anwendung der Absätze 1, 2 und 3 zulassen. (5) Stuft eine zuständige Behörde ein Arzneimittel nicht in eine der in Artikel 70 Absatz 2 angegebenen Unterkategorien ein, so hat sie gleichwohl die Kriterien der Absätze 2 und 3 des vorliegenden Artikels zu berücksichtigen, um zu bestimmen, ob ein Arzneimittel in die Kategorie der Arzneimittel, die nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden dürfen, einzustufen ist.“*

Für zentral zugelassene Arzneimittel bedeutet dies, dass die Verschreibungspflicht gegebenenfalls in die in Art. 70 (1) vorgegebenen Unterkategorien einzustufen ist. Falls ein Mitgliedsstaat diese Unterkategorien nicht im Vertriebsstatus vorsieht, hat die zuständige nationale Länderbehörde Maßnahmen zu ergreifen, die die Einhaltung der Einstufung entsprechend sicherstellt [Direktive 2001/83/EC].

Laut Artikel 74 können der zuständigen Behörde neue Erkenntnisse zum Arzneimittel mitgeteilt werden, so dass sie gegebenenfalls die Einstufung eines Arzneimittels unter Anwendung der in Artikel 71 genannten Kriterien neu überprüfen und die Einstufung in verschreibungspflichtig oder nicht-verschreibungspflichtig abändern können [Direktive 2001/83/EC].

Ein Zulassungsinhaber und/oder die zuständige Behörde kann somit einen Antrag auf Änderung des Vertriebsstatus, einen sogenannten „Switch“ beantragen, in dem z.B. ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel (Rx) in ein nicht-verschreibungspflichtiges (z.B. apothekenpflichtiges oder OTC-) Arzneimittel eingestuft wird.

Dieses Antragsverfahren ist in den einzelnen EU-Ländern unterschiedlich und variiert von einem Typ IB- über ein Typ II-Variation-Verfahren bis hin zum separaten Zulassungsverfahren (Anmerkung: in der englischen regulatorischen Fachsprache werden diese auch als Type IB bzw Type II Variation genannt. Daher werden beide Begriffe in dieser Arbeit verwendet) [Variation Guideline, 2013].

3.1.1.2. Anzeigen von Änderungen (Variations)

Änderungen eines eingereichten Zulassungsdossiers müssen bei der zuständigen Behörde angezeigt werden. Als Beispiele für diese Änderungen oder sogenannte Variations können die Anpassung der informativen Texte, die Aktualisierung von chemisch-pharmazeutischen Dokumenten, die Aktualisierung klinischer Daten sowie alle weiteren Änderungen zu den eingereichten Zulassungsunterlagen genannt werden. Dies erfolgt über Änderungsmeldungen, die im europäischen regulatorischen Sprachgebrauch als Variations bezeichnet werden [Commission Regulation (EC) No 1234/2008].

Die Einteilung von Variations ist wie folgt:

- Type IA (minor variation): geringfügige Änderung, die keine behördliche Genehmigung erfordert (Typ IA)
- Type IB (minor variation): geringfügige Änderung, die eine behördliche Genehmigung erfordert (Typ IB)
- Type II (major variation): umfangreiche Änderung, die eine behördliche Genehmigung erfordert (Typ II)

Die Einreichung einer Variation erfolgt über einen standardisierten Prozess, dessen Einzelheiten hinsichtlich Anforderungen und Zeitlinien in einer detaillierten Richtlinie [Variation Guideline, 2013] aufgeführt sind. Gemäß dieser Richtlinie wird eine Typ IA-Variation innerhalb von 30 Tagen ohne Genehmigung abgeschlossen, während eine Typ IB und Typ II Variation innerhalb von 30 bzw. 60 Tagen genehmigt bzw. abgelehnt wird. Die letzten beiden Verfahren sind daher genehmigungspflichtig. Im Falle einer Typ II-Variation, die aufgrund von Änderungen zur Pharmakovigilanz erfolgt, kann die Bewertungszeit auch auf 90 Tage ausgedehnt werden [Variation Guideline, 2013].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Variations, unabhängig davon, ob es sich um Typ IA, Typ IB oder Typ II-Variations handelt, über ein standardisiertes Verfahren mit definierten Kriterien für die Einreichung und einem abgestimmten, festgelegten Zeitplan (timetable) ablaufen, der für den Antragsteller und die Behörde gilt.

3.1.1.3. Regulatorische Anforderungen für einen Rx/OTC-Switch

Die Kriterien für die inhaltlichen Anforderungen eines Switch-Antrages sind in der "A Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use" (NTA, Volume 2C, 2006) zusammengefasst. Diese Richtlinie beschreibt neben den Kriterien für die Einstufung eines Arzneimittels als verschreibungspflichtig oder nicht-verschreibungspflichtig auch die Anforderungen an die erforderlichen Daten für einen Switch.

Arzneimittel sind der Verschreibungspflicht zu unterstellen, wenn sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eine Gesundheitsgefährdung darstellen. Hierzu gehört zum Beispiel das Maskieren von schwerwiegenden Krankheiten durch das Behandeln von Symptomen [Karthä et al, 2017]. Demgegenüber sind Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht zu entlassen, wenn zum einen die Krankheit eigenständig und sicher zu diagnostizieren ist und das Arzneimittel zum anderen durch den Patienten sicher angewendet werden kann [Brass E., 2001]. Die Anwendung in der Selbstmedikation ist in erster Linie für die kurzfristige Therapie vorgesehen [Barrenberg et al, 2017]. Die Wirksamkeit eines Arzneimittels steht laut dieser Richtlinie weniger im Fokus, sondern eher die Arzneimittelsicherheit. Hierzu zählt auch, dass bei einem möglichen Missbrauch oder einer Fehlanwendung keine dauerhaften Gesundheitsschäden entstehen können. Die Wirksamkeit wird durch die mit dem Zulassungsantrag eingereichten klinischen Daten belegt [Brass E., 2001], es sei denn, es wird eine andere Indikation und/oder Anwendung des Arzneimittels in der Selbstmedikation beantragt. In diesem Fall sind entsprechende klinische Daten, die die angestrebte Anwendung in der Selbstmedikation belegen, einzureichen [Switch Guideline, 2006].

Die Patienteninformation ist ebenfalls hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit klar und unmissverständlich zu formulieren, um mögliche Risiken wie Gegenanzeigen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen eindeutig darzustellen und somit für die Anwendung im Selbstmedikationsbereich zu minimieren.

Die schriftlichen Informationen für die Patienten in der Gebrauchsinformation und die Beratung durch das pharmazeutische Fachpersonal sind daher ein wichtiger Baustein für die sichere Anwendung eines Arzneimittels in der Selbstmedikation.

Neben der exakten Aufklärung des Patienten über das Arzneimittel werden neben klinischen Studien die Daten des vermarkteten Arzneimittels (Post-Marketing Überwachung) - angewendet in der durchschnittlichen Bevölkerung- gefordert [Switch Guideline, 2006]. Die Exposition des Arzneimittels in der Bevölkerung ist entsprechend darzulegen und die sichere Anwendung zu begründen. Hierzu zählen die gemeldeten Nebenwirkungen ebenso wie der Missbrauch oder nicht-bestimmungsgemäße Gebrauch des Arzneimittels.

Die Anwendungsdauer des Arzneimittels in der Selbstmedikation ist in engem Zusammenhang mit der Indikation zu sehen, was sich auch in der Packungsgröße niederschlagen sollte. Somit sind Indikation, Anwendungsdauer und Packungsgröße für den Einsatz im nicht-verschreibungspflichtigen Bereich zu begründen, aufeinander abzustimmen und im Switch-Antrag entsprechend festzulegen [Switch Guideline, 2006; Karthä et al, 2017]. Erfahrungen aus der Anwendung des Arzneimittels in der Selbstmedikation in anderen Ländern sind ebenfalls einzureichen und können den Switch-Antrag unterstützen. Hierbei wirkt es sich begünstigend aus, wenn die Nebenwirkungen und sonstigen Arzneimittelrisiken (z.B. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln) so gering wie möglich ausfallen. Damit kann eine sichere Anwendung in der Selbstmedikation gezeigt werden.

Im Prinzip sind die Anwendungen als verschreibungspflichtiges und als nicht-verschreibungspflichtiges Arzneimittel zu vergleichen, um eine sichere Anwendung in der Selbstmedikation vorhersagen zu können [Switch Guideline, 2006].

Zusammenfassend müssen folgende generelle Voraussetzungen an das Arzneimittel für einen erfolgreichen Rx/OTC-Switch gestellt werden. Anbei die ins Deutsche übersetzten Anforderungskriterien aus der Switch Guideline [Switch Guideline, 2006]:

- „ i. Die zu behandelnden Symptome der Krankheit muss der durchschnittlich gebildete Patient schnell und einfach selbst diagnostizieren können.*
- ii. Das Arzneimittel darf bei bestimmungsgemäßen Gebrauch nicht gesundheitsgefährdend sein und damit indirekt den Patienten gefährden (z.B. durch das Maskieren von schwerwiegenderen Krankheiten).*
- iii. Das Arzneimittel muss einen hohen Grad an Arzneimittelsicherheit aufweisen, d.h. eine geringe generelle Toxizität haben, nicht teratogen, karzinogen oder genotoxisch sein.*
- iv. Das Arzneimittel darf nicht abhängig machen oder schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, die u.U. auch durch Wechselwirkungen mit häufig verwendeten Arzneimitteln auftreten können.*
- v. Die Sicherheit eines Arzneimittels steht in Relation zur Verfügbarkeit von alternativen Therapien (z.B. darf ein Schmerzmittel keine gravierenderen Nebenwirkungen aufweisen als bereits verfügbare nicht-verschreibungspflichtige Schmerzmittel).*
- vi. Mögliche Risiken sind in der Information für den Patienten (Gebrauchsinformation und Faltschachtel) ausführlich in den entsprechenden Kapiteln zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen darzustellen.*
- vii. Die korrekte Anwendung des Arzneimittels hinsichtlich Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer ist ebenfalls in den informativen Texten für den Patienten eindeutig zu beschreiben.*
- viii Das Arzneimittel darf nicht absichtlich missbraucht werden können, um z.B. die Effekte anderer Suchtmittel zu erhöhen.*
- ix Das Arzneimittel darf nicht parenteral angewendet werden.“*

Ob diese Kriterien eingehalten werden können, wird in den Kapiteln zu den Fallbeispielen untersucht und ausgewertet und anschließend diskutiert.

3.1.2 Zentrales Zulassungsverfahren (Centralised procedure)

Neuzulassung und Reklassifizierung

Bei Arzneimitteln, die über das zentralisierte Verfahren gemäß der Verordnung Nr. 726/2004/EC zugelassen sind, wird der Vertriebsstatus über die CHMP Bewertung (CHMP Opinion) und schließlich durch die Europäische Kommission (European Commission Decision) im Zulassungsbescheid festgelegt. Die zuständige Zulassungsbehörde ist die EMA, die das Zulassungsverfahren sowie die Folgeverfahren koordiniert. Die Kriterien für die Einstufung des Vertriebsstatus sind in der EU Regulation 2001/83/EC hinterlegt und für zentral

zugelassene Arzneimittel in der CHMP „*Guideline on legal status for the supply to the patient of Centrally Approved medicinal products*“ [EMA/186279/2006] genauer spezifiziert. Der Vertriebsstatus wird im Rahmen eines Zulassungsverfahrens oder aufgrund eines Antrages zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht durch die CHMP Opinion festgelegt. Die vorgenannte Guideline ist aus einer EMA Standard Operation Procedure (SOP) entstanden, die der CHMP als interne Arbeitsanweisung zur Festlegung der Vertriebsabgrenzung befolgen muss. Gemäß Artikel 9(4)(b) der Richtlinie 2001/83/EG sind die *„Einzelheiten etwaiger Bedingungen oder Einschränkungen, die für die Lieferung oder Verwendung des betreffenden Arzneimittels gelten sollten, einschließlich der Bedingungen, unter denen das Arzneimittel Patienten zugänglich gemacht werden darf, und zwar im Einklang mit den in Titel VI der Richtlinie 2001/83/EG festgelegten Kriterien:“* festgelegt.

Somit wird der Bezug zur allgemein gültigen Grundlage innerhalb der EU geschaffen, welche im Artikel 70 und 71ff der aktuell gültigen Fassung der Richtlinie 2001/83/EG festgelegt ist. In der Regel werden durch das zentrale Zulassungsverfahren neue Arzneistoffe zugelassen, die gemäß Artikel 71 der Richtlinie 2001/83/EG *„aufgrund Ihrer Eigenschaften, dass sie selbst bei normalem Gebrauch ohne ärztliche Überwachung direkt oder indirekt eine Gefahr darstellen können oder Stoffe oder Zubereitungen aus diesen Stoffen enthalten, deren Wirkung und/oder Nebenwirkungen unbedingt noch genauer erforscht werden müssen“* und somit als verschreibungspflichtig eingestuft werden.

Laut Artikel 70(2) der Richtlinie 2001/83/EG (aktuelle Fassung) können weitere Unterkategorien des Verschreibungsstatus durch die einzelnen europäischen Mitgliedsstaaten festgelegt werden.

Zu diesen Untergruppen gehören

- eine wiederholte Abgabe von Arzneimitteln auf eine ärztliche Verschreibung oder
- eine besondere ärztliche Verschreibung sowie
- ein ärztliches Rezept, das ausschließlich von bestimmten Fachärztegruppen ausgestellt werden darf.

Diese unterschiedliche Einstufung des Verschreibungsstatus gemäß des o.a. Artikel 70(2) muss nicht in jedem EU Mitgliedsstaat umgesetzt sein.

Daher erfolgt die zusätzliche Einstufung in eine dieser Subkategorien nicht durch den CHMP, sondern obliegt den einzelnen EU-Mitgliedsstaaten [Pre-authorisation guidance, EMA Homepage, Questions & Answers, 3.1.11, 2017].

In einem zentralen Zulassungsverfahren schlägt der Antragsteller den Vertriebsstatus vor. Dies erfolgt in der Regel bereits im sogenannten „Letter of intent“ (Vorankündigung eines zentralen Zulassungsantrages), in dem man die Absicht eines Zulassungsverfahrens etwa sieben Monate vor der tatsächlichen Einreichung an die EMA schickt [Pre-authorisation guidance, EMA Homepage, Q&As, 3.1.11, 2017].

Diesem Vorschlag folgend wird der Vertriebsstatus im erforderlichen Antragsformular des Zulassungsantrages eingereicht [Notice to Applicants (NTA) Volume 2B - Application Form: Module 1.2 Application form]. Während der Begutachtung des Zulassungsantrages wird der CHMP in seiner Bewertung die Vertriebsweise des Arzneimittels angeben. Hierbei ist eine Einstufung in verschreibungspflichtig oder nicht-verschreibungspflichtig vorzunehmen. Zusätzlich ist die Einstufung einer weiteren Beschränkung der Verschreibungspflicht anzugeben. Eine Umsetzung erfolgt dann auf nationaler Ebene, da die Einstufungen in bestimmte Subkategorien nach Artikel 70(2) der Richtlinie 2001/83/EG (aktuelle Fassung) unterschiedlich ist.

Ebenso verhält es sich mit der Einstufung der nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittel, die sich ebenfalls in weitere Subkategorien auf nationaler Ebene weiter aufgliedern. In Deutschland zum Beispiel gehören folgende Kategorien zu den nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln:

- Apothekenpflichtige Arzneimittel (entsprechend Over-the-counter = OTC)
- Freiverkäufliche Arzneimittel (entsprechend General Sale = GLS)

Die Änderung eines zugelassenen Vertriebsstatus von zentral zugelassenen Arzneimitteln wird ebenfalls gemäß den Kriterien im Artikel 74 der Richtlinie 2001/83/EG in der aktuellen Fassung beantragt. Die für den Rx/OTC-Switch erforderlichen Daten sind gemäß der "Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use" zusammen zu stellen. Gemäß dieser Guideline wird für ein zentrales Zulassungsverfahren der Rx/OTC-Switch mittels eines Typ II-Variation-Verfahrens eingereicht [Switch Guideline, 2013].

3.1.3 Dezentrales Verfahren und Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

3.1.3.1 Neuzulassung

Beim dezentralen Verfahren (DCP) und dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MRP) werden die Zulassungen eines Arzneimittels mittels einer nationalen Zulassung erteilt [Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 28]. Demnach wird das Verfahren auf europäischer Ebene geführt, in dem die Behörde eines Mitgliedstaates als RMS die Führung des Verfahrens übernimmt und die weiteren beteiligten Mitgliedstaaten als CMS die Zulassung anhand der Bewertung des RMS anerkennen oder ablehnen. Sofern in einem Mitgliedstaat eine Zulassung besteht, wird dieser Mitgliedstaat automatisch zum Verfahrensführenden Land (RMS) im Gegenseitigen Anerkennungsverfahren (MRP) und erstellt einen Beurteilungsbericht (Assessment Report). Anhand des Berichtes erkennen die beteiligten CMS die Zulassung an. Bei einem Decentralised Procedure existiert in keinem Mitgliedstaat eine Zulassung, so dass der Antragsteller einen beliebigen Mitgliedstaat als RMS auswählen kann.

Die Abgrenzung des Vertriebsstatus wird beim MRP und DCP nicht einheitlich auf europäischer Ebene geregelt, sondern national und damit unter Umständen in jedem im Verfahren beteiligten Mitgliedstaat anders. Somit kann es vorkommen, dass bei einer Zulassung im MR- oder DC-Verfahren einige Länder das Arzneimittel als verschreibungspflichtig und andere Länder dieses als nicht-verschreibungspflichtig einstufen und dementsprechend eine Rx- oder OTC-Zulassung erteilen. Aufgrund der nationalen Zuständigkeit können in einem EU-Verfahren unterschiedliche Vertriebsstatus national zugelassen sein.

Jedoch wird im Part 4 der Switch Guideline *“Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use“* darauf hingewiesen, dass im Hinblick der Harmonisierung der informativen Texte einer DCP- und MRP-Zulassung, eine einheitliche Zulassung auch hinsichtlich des Vertriebsstatus angestrebt werden solle. Dies hat der Antragssteller mit dem RMS und den CMS zu klären.

Hierzu hat die Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human (CMDh) [CMDh/044/2006/Rev2 November 2012] im Februar 2011 eine Arbeitsgruppe etabliert, die sich mit dem Thema Selbstmedikation und Zulassung von nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimitteln im MRP/DCP Verfahren befasst [CMDh/250/2012/Rev0, February 2012]. In dieser Arbeitsgruppe sollen die Möglichkeiten auf europäischer Ebene evaluiert werden, wie Zulassungen für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel im Rahmen von MRP bzw. DCP Verfahren ermöglicht werden können und zu diesem Zweck wurde von der CMDh der „Best Practice Guide for Authorisation of Non-Prescription Medicines in the Decentralised and Mutual Recognition Procedures“ erstellt. In diesem Best Practice Guide wird empfohlen, den RMS über die Absichten das Arzneimittel als nicht-verschreibungspflichtig zu vermarkten, bereits in einem Pre-submission meeting zu informieren. Der Antragssteller soll in diesem Behördengespräch mit dem RMS die klaren Absichten zum Vertriebsstatus und somit die regulatorische Strategie abstimmen. Dies soll laut Best Practice Guide mindestens 6 Monate vor der Einreichung des Zulassungsantrages erfolgen. Der Antragsteller soll für das Behördentreffen ein umfassendes Dokument zur Erläuterung seiner Absichten mit den entsprechenden Fragen beim RMS einreichen, welches während des Gespräches mit dem RMS diskutiert wird. Somit kann der RMS in seiner Rolle als Verfahrensführende Zulassungsbehörde die CMS über die Absichten des Antragsstellers informieren und im laufenden Verfahren entsprechend unterstützen. Falls eine nationale Behörde aufgrund von gesetzlichen Voraussetzungen das Arzneimittel als verschreibungspflichtig einstufen muss, kann der betroffene Mitgliedsstaat aus dem laufenden Verfahren entfernt werden [CMDh/250/2012/Rev0, February 2012].

3.1.3.2 Reklassifizierung

Für die Reklassifizierung (Rx/OTC-Switch) eines Arzneimittels im MRP und/oder DCP wird ebenfalls zuerst der RMS kontaktiert und die betroffenen CMS, in denen das Arzneimittel als

verschreibungspflichtiges Medikament zugelassen ist. Um das Reklassifizierungsverfahren einzuleiten, ist ein Gutachten gemäß der CMDh Switch Richtlinie zu erstellen [Guideline on Changing the Classification, EC, 2006]. In diesem Gutachten sollen die sicherheitsrelevanten Aspekte des Arzneimittels herausgestellt werden, in dem auf die risikominimierenden Maßnahmen (Risk Minimisation Measures) und die Anwendung des Arzneimittels in der Selbstmedikation fokussiert wird. Die Vermarktung des nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittels soll hinsichtlich Indikation, Zielpopulation, Anwendungsart, Packungsgröße und Warnhinweise für die Selbstmedikation evaluiert und ein entsprechender Vorschlag vorgestellt werden, um eine effektive Selbstmedikation zu ermöglichen [CMDh/250/2012/Rev0, February 2012].

Das Switch-Verfahren wird über den RMS koordiniert, verläuft jedoch in jedem CMS separat gemäß der nationalen Vorschriften, die für eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht einzuhalten sind. Gemäß CMDh Best Practice Guide soll der RMS den Antragssteller unterstützen und den Rx/OTC-Switch bei den CMS befürworten. Hilfreich für eine solche Unterstützung sind selbstverständlich eine positive Einschätzung des RMS zum beantragten Switch und die Akzeptanz des eingereichten Switch-Dossiers, das auf Basis der Switch Guideline erstellt wurde. Hierfür sind auch Einschätzungen des RMS aus anderen Switch-Verfahren unterstützend, die mittels Assessment Reports mit den übrigen CMS ausgetauscht werden können.

Dennoch obliegt die Entscheidung für eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht dem jeweiligen CMS [CMDh/250/2012/Rev0, February 2012].

Als Basis für alle Switch Anträge innerhalb Europas werden die Anforderungen der Switch Guideline herangezogen.

Problematisch können Switch-Anträge werden, die mit Änderungen in den informativen Texten einhergehen. Hierbei können sich Unstimmigkeiten in den informativen Texten ergeben, da für verschreibungspflichtige Arzneimittel und für nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel unterschiedliche Informationen in den einzelnen Kapiteln der Fach- und Gebrauchsinformation wiedergegeben werden können: Wenn zum Beispiel ein CMS fordert, bestimmte Warnhinweise als Gegenanzeigen zu deklarieren, um nach Ansicht der Behörde die Arzneimittelsicherheit in der Selbstmedikation zu erhöhen, kann dies zu unterschiedlichen Textinhalten der informativen Texte (Fach- und Gebrauchsinformation sowie Texte der äußeren Umhüllung) in den einzelnen Ländern führen.

Ein Beispiel hierfür ist die Forderung des BfArMs, bei der Entlassung des Wirkstoffes Racecadotril aus der Verschreibungspflicht die Produktinformation der betroffenen Arzneimittel anzupassen. Als Voraussetzung für eine positive Switch-Empfehlung wurde gefordert, die folgenden Warnhinweise aus dem Kapitel 4.4 *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung* in das Kapitel 4.3. *Gegenanzeigen* der Fachinformation zu verschieben [Protokoll der 69. SAV-Sitzung, Juni 2012]:

- „- Racecadotril darf nicht angewendet werden bei Durchfällen, die während oder nach der Einnahme von Antibiotika auftreten (pseudomembranöse Colitis).
- Chronische Durchfallerkrankungen dürfen nur nach ärztlicher Verordnung mit Racecadotril behandelt werden.
- Racecadotril darf nicht angewendet werden bei Durchfällen, die mit Fieber und/oder blutigem oder eitrigem Stuhl einhergehen, da diese auf das Vorliegen invasiver Bakterien oder anderer schwerer Erkrankungen hinweisen. In diesen Fällen sollte ein Arzt aufgesucht werden.“

Dieser Empfehlung wurde mit Umsetzung der dreizehnten Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung gefolgt und die o.a. Textanforderungen sind in der aktuell gültigen Fassung der Arzneimittelverschreibungsverordnung festgelegt [13. Verordnung zur Änderung der AMVV, Jan 2013].

Somit können Arzneimittel, die eine DCP- oder MRP-Zulassung innehaben, den Status als nicht-verschreibungspflichtiges Arzneimittel in Deutschland nur erhalten, wenn die o.a. Textpassagen in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgenommen werden. Falls der RMS und die übrigen CMS diese Textänderung nicht akzeptieren, können keine harmonisierten Texte für das DCP oder MRP gewährleistet werden.

Hierzu gehören auch unterschiedliche Vorlagen gemäß der Quality Review of Documents (QRD) Working Group, die bei der EMA angesiedelt ist. Somit wären harmonisierte Texte, die für ein DCP und MRP vorausgesetzt werden, nicht mehr möglich.

In diesem Fall empfiehlt der CMDh Best Practice Guide die Duplizierung der Zulassung, d.h. die Einreichung einer Kopie der existierenden Zulassung mittels DCP oder MRP. Der einzige Unterschied ist in den Inhalten der informativen Texte zu finden, da die Originalzulassung die verschreibungspflichtige Variante und die Kopie die nicht-verschreibungspflichtige Variante der Textmanuskripte enthält. Für diesen alternativen Weg der Zulassung eines nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittels im europäischen DCP und MRP ist möglicherweise die Etablierung einer unterschiedlichen Arzneimittelbezeichnung oder das Hinzufügen eines bestimmten Bezeichnungszusatzes erforderlich [CMDh/250/2012/Rev0, February 2012].

Somit hat man im Endeffekt zwei identische Zulassungen, die auf einem identischen Zulassungsdossier basieren. Der einzige Unterschied in den beiden Zulassungen kann in der Kennzeichnung und gegebenenfalls in der Arzneimittelbezeichnung liegen, um eine verschreibungspflichtige und eine nicht-verschreibungspflichtige Zulassungsvariante zu ermöglichen.

3.1.4 Nationales Zulassungsverfahren

Wenn ein Arzneimittel in nur einem EU-Mitgliedsstaat zugelassen werden soll, wird eine nationale Zulassung beantragt und erteilt. Hierfür sind jeweils die nationalen Zulassungsbehörden zuständig.

In Deutschland ist gemäß § 21 AMG für jedes Fertigarzneimittel, das nach §2 Abs.1 oder Abs.2 Nr.2 des deutschen Arzneimittelgesetzes als Arzneimittel einzustufen ist, eine Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde erforderlich, um das Arzneimittel in Verkehr bringen zu können. Für chemisch und pflanzlich definierte Arzneistoffe, die in Humanarzneimitteln eingesetzt werden, ist das BfArM in Bonn zuständig, während für biologische Arzneimittelgruppen (z.B. Sera, Impfstoffe und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile oder Arzneimittel für neuartige Therapien wie z.B. monoklonale Antikörper) das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen die zuständige Behörde ist [AMG, § 77].

3.1.4.1 Neuzulassung

Sofern eine Zulassung ausschließlich z.B. in Deutschland eingereicht wird und bisher noch keine weitere Zulassung in einem anderen EU Mitgliedsstaat existiert, kann ein rein nationales Zulassungsverfahren gestartet werden. Sobald die Erteilung der Zulassung in mehr als einem Mitgliedsstaat beantragt wird, ist entweder das DCP oder das MRP anzuwenden. Wie in den vorhergehenden Kapiteln erläutert, wird das dezentrale Verfahren bei Neuzulassungen von Arzneimitteln durchgeführt, für die noch keine Zulassung in einem EU Mitgliedstaat existiert; sobald eine Zulassung in einem Mitgliedstaat vorliegt, findet das Verfahren der Gegenseitigen Anerkennung Anwendung. Wenn das DCP oder das MRP auf europäischer Ebene abgeschlossen wurde, werden in den im Verfahren beteiligten EU-Mitgliedstaaten nationale Zulassungen erteilt. Somit münden letztendlich die europäischen Verfahren außer beim zentralen Verfahren in nationale Zulassungen [AMG, §25b].

Die Vertriebsabgrenzung von nationalen Zulassungsverfahren wird nicht zentral durch den Reference Member State bestimmt, sondern national in jedem einzelnen EU-Mitgliedsstaat festgelegt [Richtlinie 2001/83/EC, Art. 70]. Somit wird die Einstufung der Abgabe von Arzneimitteln allein durch die nationale Behörde festgelegt [CMDh Best practice guide for authorisation of non-prescription medicines in the decentralised and mutual recognition procedures, CMDh/250/2012/Rev0, February 2012].

3.1.4.2. Reklassifizierung

Für die Änderung des Vertriebsstatus von einem verschreibungspflichtigen zum nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittel werden in den EU-Mitgliedsstaaten unterschiedliche Verfahren angewendet. Diese werden im folgenden Kapitel für jedes EU-Land im Detail

evaluiert und die unterschiedlichen Anforderungen und Verfahren zur Reklassifizierung des Vertriebsstatus eines Arzneimittels beschrieben.

Wie bereits eingangs erläutert, ist die Basis für die Einstufung und Reklassifizierung eines Arzneimittels im Kapitel VI (Artikel 70 bis 75) der aktuell gültigen Richtlinie 2001/83/EC [IDRAC 37421] zu finden. Die Anforderungen in dieser EU-Richtlinie wurden in die nationale Arzneimittelgesetzgebung der einzelnen EU-Mitgliedstaaten implementiert.

Gleichzeitig werden die Anforderungen der Switch Guideline *“A Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use”* [Guideline on Changing the Classification, EC, 2006] für den nationalen Switch berücksichtigt.

3.1.5. Mitgliedsstaaten in der EU

In der detaillierten Übersicht in der Anlage 1 [P. Bettendorf, Classification of medicines in the EU, 2017] sind die unterschiedlichen gesetzlichen Anforderungen der einzelnen Länder des Europäischen Wirtschaftsraumes (European Economic Area/EEA) für eine Reklassifizierung des Vertriebsstatus (verschreibungspflichtig oder nicht-verschreibungspflichtig) zusammengefasst. Obwohl die regulatorischen Voraussetzungen mit der EU Richtlinie 2001/83/EC (aktuelle Fassung) in den EU-Mitgliedstaaten identisch sind, wird die nationale Umsetzung in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich gehandhabt. In den folgenden Kapiteln wird noch einmal die regulatorische Voraussetzung dargestellt und die Umsetzung in den einzelnen Ländern zusammengefasst.

3.1.5.1 Regulatorische Voraussetzungen

Die Grundlage für verschreibungspflichtige Arzneimittel ist im Artikel 71(1) der EU Richtlinie 2001/83/EC für alle EU Länder festgelegt (siehe Kapitel 2.1):

- „(1) Arzneimittel dürfen nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden, wenn sie*
- selbst bei normalem Gebrauch ohne ärztliche Überwachung direkt oder indirekt eine Gefahr darstellen können, oder*
 - häufig und in sehr starkem Maße unter anormalen Bedingungen verwendet werden und dies die Gesundheit direkt oder indirekt gefährden kann, oder*
 - Stoffe oder Zubereitungen aus diesen Stoffen enthalten, deren Wirkung und/oder Nebenwirkungen unbedingt noch genauer erforscht werden müssen, oder*
 - von Ausnahmen abgesehen zur parenteralen Anwendung von einem Arzt verschrieben werden sollten.“*

Demnach sind alle übrigen Arzneimittel folglich als nicht verschreibungspflichtig einzustufen (Art. 72).

„Die Grundlage für einen Switch von Rx zu OTC ist in Art. 71 (4) festgelegt:

(4) Eine zuständige Behörde kann mit Rücksicht auf

a) die Einzel- bzw. die Tageshöchstdosis, die Wirkungsstärke, die pharmazeutische Darreichungsform, bestimmte Aufmachungen und/oder

b) andere von ihr angegebene Verwendungsbedingungen

Ausnahmen von der Anwendung der Absätze 1, 2 und 3 zulassen.“

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen (Zulassung) eines Arzneimittels stützt sich auf eingereichte Daten zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels [2001/83/EG, Art. 8]. Die klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels sind durch klinische Studien zu belegen, in denen die beantragte Indikation bzw. Indikationen sowie die Dosierung des Arzneimittels getestet wurden [2001/83/EC, aktuelle Version, Teil I und II des Anhangs I]. Die Anforderungen an diese Daten sind in den wissenschaftlichen Richtlinien bzw. Guidelines der Notice to Applicants (NTA) zusammengefasst (Eudralex, NTA, 2017). Detaillierte Informationen zu Anforderungen an klinische Studien zu bestimmten Therapien sind in den entsprechenden Guidelines der CHMP und der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) aufgeführt. Diese sind auf der EMA-Homepage unter den Scientific Guidelines zu finden, welche bislang im Volume 3 der EudraLex Homepage unter den *Scientific guidelines for medicinal products for human use* enthalten waren [EMA Homepage, 2017]. Diese Guidelines haben zwar keinen verpflichtenden Charakter, werden jedoch von den Zulassungsbehörden als anerkannter Stand der Wissenschaft der regulatorischen Anforderungen für die Begutachtung von Zulassungsanträgen herangezogen. Somit genehmigt die zuständige Behörde eine beantragte Indikation und Dosierung für ein neues Arzneimittel ausschließlich anhand der eingereichten klinischen Studienergebnissen [2001/83/EG, Art. 8 (3i)].

Die Zulassung ist zu versagen, wenn der Antragsteller die therapeutische Wirksamkeit nicht ausreichend begründen kann [2001/83/EG, Art. 26]. Die gleichen Ausschlusskriterien gelten für die Qualität und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels. Kann eine reproduzierbare Qualität des Arzneimittels sowie die sichere Anwendung des Arzneimittels durch die eingereichten Unterlagen nicht belegt werden, ist der Zulassungsantrag zu versagen und somit keine Zulassung auszustellen.

Die klinischen Studien sind gemäß der europäischen Good Clinical Practice (GCP) durchzuführen [GCP-Verordnung 536/2014/EP, 2014]. Diese Verordnung bestimmt die

Zweckmäßigkeit und die Durchführung von klinischen Studien in der europäischen Gemeinschaft. Demnach sind klinische Prüfungen dazu bestimmt [Zitat aus GCP Verordnung]:

“- am Menschen durchgeführte Untersuchungen, um die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen.

- Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen

- die Absorption, Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieses Arzneimittels festzustellen.“

Eine klinische Prüfung ist eine klinische Studie, die demnach eine der folgenden Bedingungen erfüllen muss [Zitat aus GCP Verordnung (EU) 536/2014]:

„a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;

b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder

c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen;“

Laut GCP-Verordnung ist ein Arzt oder Zahnarzt mit einer geeigneten Qualifikation für die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer verantwortlich.

Demgegenüber stehen minimal interventionelle klinische Prüfungen, bei denen ein zugelassenes Arzneimittel als Prüfpräparat verwendet wird. Diese Studien dienen der Optimierung von Arzneimittelanwendungen und Etablierung von Standardisierungen in der Behandlung und der Diagnose. Der Zusatz „minimal interventionell“ hat seinen Ursprung in der Annahme, dass das Risiko einer Intervention im Vergleich zu einer normalen klinischen Prüfung geringer eingeschätzt wird, denn das klinische Prüfpräparat kann bereits eine Zulassung und somit eine umfassende Prüfung der Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität eines Arzneimittels vorweisen [Verordnung (EU) Nr. 536/2014].

Daher ist bei minimal interventionellen klinischen Prüfungen das Prüfpräparat bereits zugelassen und der Prüfplan ist gemäß der zugelassenen Indikation und Dosierung durchzuführen.

Die GCP-Verordnung ist für klinische und für minimal interventionelle klinische Prüfungen anzuwenden. Sie gilt nicht für nichtinterventionelle Studien (NIS), da diese Studien nicht als klinische Prüfungen definiert sind.

Bei einer klinischen Prüfung wird ein Prüfpräparat eingesetzt, das entweder noch nicht zugelassen oder in einer Indikation getestet wird, die bisher noch nicht zugelassen wurde.

Fazit:

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Zulassung eines Arzneimittels hinsichtlich Anwendung, Indikation und Dosierung nur genehmigt werden kann, wenn ausreichend klinische Daten vorliegen, die dies belegen. Hierzu sind klinische Studien vorzulegen, welche mit Prüfpräparaten durchgeführt wurden, die noch keine Arzneimittelzulassung nach 2001/83/EG, Art. 8 innehaben.

Demgegenüber stehen minimal interventionelle klinische Prüfungen, bei denen die Prüfpräparate bereits in der europäischen Union zugelassen sind, und innerhalb ihrer genehmigten Indikation, Anwendungsdauer und Dosierung getestet werden können. In nichtinterventionellen Prüfungen werden weitere Informationen zur Behandlung eines zugelassenen Arzneimittels gesammelt, um zu erfahren, wie diese in ihrer therapeutischen Bandbreite eingesetzt werden. Diese Studien dienen dazu, Erfahrungen in der alltäglichen Praxis bei der tatsächlichen Anwendung des Medikamentes an Patienten zu sammeln. Diese werden auch „Real World Evidence“ Daten genannt [Makady et al., 2017].

3.1.6 Nationale Umsetzung in den einzelnen EU Mitgliedstaaten

In diesem Kapitel ist die Umsetzung der Rx- oder OTC-Einstufung von Arzneimitteln in den einzelnen nationalen Mitgliedstaaten zusammengefasst, die anhand der umfangreichen Recherche der regulatorischen Anforderungen der einzelnen Europäischen Mitgliedstaaten erstellt wurde. [Anlage 1: P. Bettendorf, Classification of Medicines Tabelle, 2017]:

3.1.6.1 Klassifizierung

Die Gliederung für die Einstufung der Arzneimittel als verschreibungspflichtig oder nicht verschreibungspflichtig wurde wie folgt angesetzt:

i. Rx/OTC-Klassifizierung pro Wirkstoff

In den Ländern Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Kroatien, Lettland, Norwegen, Österreich, Polen und Rumänien erfolgt die Einstufung eines Arzneimittels als verschreibungspflichtig oder nicht-verschreibungspflichtig anhand des jeweils enthaltenden Wirkstoffs. Somit wird anhand des enthaltenen

Wirkstoffs festgelegt, ob ein Arzneimittel als verschreibungspflichtig oder nicht verschreibungspflichtig einzustufen ist.

ii. Rx/OTC-Klassifizierung pro Arzneimittel

In den Ländern Belgien, Bulgarien, Dänemark, Finnland, Griechenland, Irland, Italien, Kroatien, Litauen, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern erfolgt die Klassifizierung OTC oder Rx pro Arzneimittel. Somit ist jede Arzneimittelzulassung eine Einzelfallbetrachtung hinsichtlich der Einstufung als verschreibungspflichtig oder nicht-verschreibungspflichtig.

iii. Rx/OTC-Klassifizierung pro Wirkstoff und/oder Arzneimittel

In den Ländern Belgien, Kroatien, Dänemark, Österreich und Polen kann ein sogenannter Rx/OTC-Switch anhand eines Wirkstoffes oder einer Arzneimittelzulassung erfolgen. Somit hat der Antragssteller die Wahl, ob er das betreffende Arzneimittel oder den enthaltenen Wirkstoff aus der Verschreibungspflicht entlassen möchte.

Die einzelnen Verfahren zur Entlassung eines Arzneimittels aus der Verschreibungspflicht sind unterschiedlich. In einigen Ländern ist eine Expertenkommission für die Empfehlung zur Entlassung des Wirkstoffes oder des Arzneimittels aus der Verschreibungspflicht als Institution neben der Zulassungsbehörde etabliert. Dies ist in den Ländern Dänemark, Deutschland, Italien, Österreich, Slowakei und dem Vereinigten Königreich der Fall. In den übrigen EU-Mitgliedsstaaten wird der Rx/OTC-Switch-Antrag durch die Assessoren in der zuständigen Zulassungsbehörde begutachtet und beschieden. In der Regel erfolgt dies ohne ein transparentes Variation-Verfahren.

Tabelle 4 : Übersicht der verschiedenen Rx/OTC-Switch-Verfahren pro EU-Mitgliedsstaat

Land	Rx/OTC-Switch pro Produkt	Rx/OTC-Switch pro Wirkstoff	Entscheidung durch die Zulassungsbehörde	Expertenkommission anzuhören
Belgien	X	X	X	
Bulgarien	X		X	
Dänemark	X	X		X
Deutschland		X		X
Estland		X	X	
Finnland	X		X	

Frankreich		X	X	
Griechenland	X	X	X	
Irland	X		X	
Italien	X			X
Kroatien	X	X	X	
Lettland		X	X	
Litauen	X		X	
Luxemburg	<i>Keine Daten vorliegend</i>			
Niederlande	X		X	
Norwegen*		X	X	
Österreich	X	X		X
Polen	X	X	X	
Portugal	X		X	
Rumänien		X	X	
Schweden	X		X	
Slowakei	X		X	X
Slowenien	X		X	
Spanien	X		X	
Tschechische Republik	X		X	
Ungarn	X		X	
Vereinigtes Königreich	X			X
Zypern	X			
Σ	21/28	12/28	20/28	6/28

*kein EU-Mitgliedstaat, EAA Raum

Von 28 EU-Mitgliedstaaten einschließlich Norwegen (EEA Raum) liegen Daten aus 27 Ländern vor. Es ist zusammenzufassen, dass die überwiegende Mehrheit mit 21 von 28/27 Ländern (entspricht 75,0%/77,7%) den Rx/OTC-Switch pro Produkt vornimmt, während der Switch pro Wirkstoff in lediglich 12 von 28/27 Ländern und damit in 42,8%/44,4% des untersuchten EAA Raumes genehmigt wird. Davon wird in nur 6 Ländern und damit in 21,4%/22,2% des EAA Raumes ausschließlich der Wirkstoff aus der Verschreibungspflicht entlassen. Zusätzlich besteht in 6 Ländern (21,4%/22,2% des EEA Raumes) die Möglichkeit, den Wirkstoff oder das Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht zu entlassen. Nach welchen Kriterien welches Verfahren ausgesucht werden kann, ist in den meisten Ländern aus den untersuchten Unterlagen nicht eindeutig ersichtlich. In Österreich wird für den Wirkstoff-Switch die Rezeptpflichtkommission als beratendes Gremium des Bundesministeriums für Gesundheit einberufen, welches eine Empfehlung für den Switch abgibt. Diese Empfehlung wird über die Änderung der Rezeptpflichtverordnung in der Regel innerhalb von etwa 6 Monaten umgesetzt. Somit sind alle Arzneimittel, die den entsprechenden Wirkstoff enthalten, als rezeptfrei eingestuft. Alternativ kann die Entlassung aus der Rezeptpflicht für ein Arzneimittel über eine Änderung der Zulassung gemäß § 24 Abs. 2 des österreichischen Arzneimittelgesetzes beantragt werden. Hierfür kann ein Jahr Marktexklusivität gewährt werden, wenn dieser Antrag mit signifikanten klinischen oder

nicht-klinischen Daten belegt wurde. Durch diesen zusätzlichen Unterlagenschutz ist es anderen Antragstellern untersagt, die vorgelegten Daten für den Switch ihres Arzneimittels mit demselben Wirkstoff zu nutzen [May.U, Bauer C., 2013].

Jedoch hängt die Wahl des Verfahrens von der Tagungsfrequenz des Gremiums ab, das für die Einstufung von Wirkstoffen verantwortlich ist. Diese tagt in sehr unregelmäßigen Abständen, so dass der Rx/OTC-Switch in der Regel für das Arzneimittel beantragt wird [Rezeptpflichtverordnung Österreich, 1973]. Eine genauere Untersuchung, welches Verfahren in den betroffenen Ländern angewendet wird, war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Die Bedingungen und Voraussetzungen für eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht wurden lediglich für Deutschland untersucht.

3.1.6.2 Regulatorische Umsetzung der Switches/Switch Prozess:

Die regulatorische Umsetzung zur Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht sieht in den europäischen Mitgliedstaaten sehr unterschiedlich aus. Die Verfahren zur Änderung des Vertriebsstatus von Rx zu OTC reichen von dem Verfahren einer Typ IB-Variation, über Typ II-Variation (siehe Kapitel 3.1.1) bis hin zu Änderungen von Gesetzesverordnungen wie z.B. in Deutschland. Das Verfahren in Deutschland wird im Detail im nächsten Kapitel dargestellt. Der Switch-Prozess in den unterschiedlichen EU-Ländern kann wie folgt zusammengefasst werden:

Tabelle 5: Übersicht der regulatorischen Verfahren (Typ I, Typ II Variation, unabhängiges Verfahren) pro EU Mitgliedsstaat

Land	Typ Variation für Rx/OTX-Switch	II für	Typ I Variation für Rx/OTC-Switch	Unabhängiges Verfahren	Expertenkommission anzuheören
Belgien	X				
Bulgarien	X				
Dänemark	X				X
Deutschland				X	X
Estland	<i>Keine Daten vorliegend</i>				
Finnland	X				
Frankreich	X				
Griechenland				X	
Irland	X				
Italien				X	X
Kroatien	X				
Lettland	X				

Litauen	X			
Luxemburg	<i>Keine Daten vorliegend</i>			
Niederlande	X			
Norwegen*	X			
Österreich			X	X
Polen	X			
Portugal	X			
Rumänien	X			
Schweden	X			
Slowakei	X			X
Slowenien	X			
Spanien	X			
Tschechische Republik	X		X	
Ungarn	X			
Vereinigtes Königreich	X**	X**		X
Zypern	X			
Σ	20/28	1/28	5/28	6/28

*kein EU-Mitgliedstaat, EAA Raum

**abhängig von der Textänderung

Es liegen Daten aus 26 von 28 Ländern (EEA Raum) vor. Es ist zusammenzufassen, dass in der überwiegenden Mehrheit mit 20 von 28/26 Ländern (entspricht 71,4%/76,9%) der Rx/OTC-Switch als Typ II vollzogen wird. Lediglich in einem von 28 Ländern und damit 3,6%/3,8% wird eine Typ I Variation eingereicht. Dies ist jedoch lediglich bei sogenannten „me-too“-Präparaten möglich, d.h. bei Arzneimitteln mit gleichem Wirkstoffgehalt und gleicher Indikation.

In 5 von 28/26 Ländern und somit 17,9%/19,2% der Länder in der EU gibt es unabhängige Verfahren für die Entlassung von Arzneimitteln bzw. Wirkstoffen aus der Verschreibungspflicht, die nicht über das klassische Variation Verfahren ablaufen.

In 6 von 28/26 Ländern und damit in 21,4%/23,1% Ländern des EEA Raumes wird zusätzlich ein unabhängiges Expertengremium einberufen, um die Entlassung aus der Verschreibungspflicht zu beraten und eine Empfehlung auszusprechen.

In den Ländern Deutschland, Österreich, Italien und der Tschechischen Republik wird der Switch Antrag bei den Behörden außerhalb eines Variation Verfahrens eingereicht. In diesen Ländern wird die Entscheidung bzw. Empfehlung teilweise einem Expertengremium überlassen (Deutschland, Österreich, Italien, Großbritannien und Zypern), teilweise der Zulassungsbehörde (Tschechische Republik). In Tschechien erfolgt die Überprüfung der Einstufung des Arzneimittels als verschreibungspflichtiges Präparat nochmals während des Verlängerungsverfahrens des jeweiligen Arzneimittels, welches nach 5 Jahren erforderlich ist. Somit wird der Rx/OTC-Switch zum Teil auch durch die jeweilige Behörde initiiert [Anlage 1: Bettendorf P., Classification of Medicines, 2017].

3.1.7 Anforderungen für einen Switch in Deutschland

In den meisten EU-Ländern erfolgt ein Switch-Antrag per Einreichung einer Variation, d.h. gemäß Variation Guideline 1234/EU wird die Freistellung aus der Verschreibungspflicht für ein einzelnes Arzneimittel durch den Zulassungsinhaber beantragt [Variation Guideline, 2013]. Dieses Verfahren unterliegt einem vorbestimmten Verfahrensablauf mit festgelegten Fristen und Prozessen, die von der Behörde und dem Antragssteller eingehalten werden müssen. Eine Typ II-Variation ist gemäß Variation Guideline von der Behörde innerhalb von 60 Tagen zu genehmigen. In der Realität kann man für dieses Verfahren inklusive Validierungs- und Clock-Stop-Zeiten insgesamt mit einer Bearbeitungszeit von etwa 6 – 9 Monaten rechnen. Während der sogenannten Clock-Stop-Phase wird die Verfahrensuhr angehalten, so dass innerhalb dieser Zeit vom Zulassungsinhaber die Antworten auf Behördenfragen erstellt werden können. Die Verfahrensdauer ist teilweise unterschiedlich in den einzelnen EU Ländern. Eine Typ IB-Variation ist gemäß Variation guideline innerhalb von 30 Tagen zu genehmigen. In diesem Fall kann inklusive Validierungs- und Clock-Stop-Zeiten insgesamt mit etwa 3 Monaten Bearbeitungszeit gerechnet werden [BfArM, 2016].

In Deutschland wird die Verschreibungspflicht im §48 des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) geregelt. Die Arzneimittel, die der Verschreibungspflicht unterliegen, werden gemäß §48 Abs.1 in einer Rechtsverordnung angegeben, der sogenannten Arzneimittelverschreibungsverordnung, die nach Anhörung eines Sachverständigenausschusses durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) erlassen wird.

In §48 Abs. 2 Nr. 1 und 2 werden die Kriterien für die Verschreibungspflicht festgelegt und in Nr.3 wird die Entlassung aus der Verschreibungspflicht geregelt:

„Das Bundesministerium wird ermächtigt, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates

1. *Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen zu bestimmen, bei denen die Voraussetzungen nach Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 auch in Verbindung mit Absatz 1 Satz 3 vorliegen (= Stoffe mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen oder Zubereitungen solcher Stoffe enthalten),*
2. *Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen oder Gegenstände zu bestimmen,*
 - a. *die die Gesundheit des Menschen oder, sofern sie zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind die Gesundheit des Tieres, des Anwenders oder die Umwelt auch bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch unmittelbar oder mittelbar gefährden können, wenn sie ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung angewendet werden,*
 - b. *die häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß gebraucht werden, wenn dadurch die Gesundheit von Mensch oder Tier unmittelbar oder mittelbar gefährdet werden kann, oder*

- c. *sofern sie zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, deren Anwendung eine vorherige tierärztliche Diagnose erfordert oder Auswirkungen haben kann, die die späteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erschweren oder überlagern,*
3. *die Verschreibungspflicht für Arzneimittel aufzuheben, wenn auf Grund der bei der Anwendung des Arzneimittels gemachten Erfahrungen die Voraussetzungen nach Nummer 2 nicht oder nicht mehr vorliegen, bei Arzneimitteln nach Nummer 1 kann frühestens drei Jahre nach Inkrafttreten der zugrunde liegenden Rechtsverordnung die Verschreibungspflicht aufgehoben werden.“*

Der Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht wird in Deutschland nicht per Variation, sondern über einen Antrag beim BfArM in der Geschäftsstelle der Sachverständigen-Ausschüsse für Verschreibungs- und Apothekenpflicht eingereicht [BfArM Homepage, Pharmakovigilanz, Verschreibungspflicht, aufgerufen am 17.10.2017]. Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht (SAV) berät über die Entlassung einzelner Wirkstoffe aus der Verschreibungspflicht und gibt eine unverbindliche Empfehlung ab (siehe AMG §48 Abs. 2 Nr.3). Somit kann nicht ein bestimmtes Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht entlassen werden, sondern ausschließlich ein Wirkstoff bzw. eine Wirkstoffgruppe (z.B. verschiedene Salze). Die Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses findet in der Regel zweimal jährlich statt. Eine Sitzung wird in der ersten Jahreshälfte – in der Regel im Januar- abgehalten und die weitere Sitzung in der zweiten Jahreshälfte (Juni/Juli). Für diese Sitzungstermine gibt es zwei Fristen, die für die Einreichung eines Switch Antrages eingehalten werden müssen:

- 01. März für einen Antrag zur Sitzungsagenda im Juni/Juli und
- 15. September für den Januar-Termin.

Die Anforderungen zur Einreichung eines Antrages zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht sind auf der BfArM-Homepage in einer Anleitung zu finden [BfArM Homepage, Pharmakovigilanz, Verschreibungspflicht, aufgerufen am 26.02.2018].

Die fristgerechte Antragsstellung bedingt jedoch keine automatische Aufnahme des Antrages auf die Agenda der darauffolgenden Sachverständigen-Sitzung. Abhängig von der Anzahl der gestellten Anträge und den weiteren Besprechungspunkten auf der Tagesordnung ist es möglich, dass einzelne Anträge nicht zur Beratung für die folgende Sitzung berücksichtigt werden. Erfahrungen hierzu liegen mit der Antragseinreichung von Racecadotril vor: Der Antrag wurde fristgerecht bis zum Stichtag, dem 15.09.2011, beim BfArM eingereicht und war nicht auf der initial publizierten Agenda für die kommende Sitzung des Sachverständigenausschusses enthalten [Switch Antrag Racecadotril, 2011]. Der Aufforderung des Antragsstellers, den Antrag auf der Agenda zu ergänzen, wurde schließlich nachgegeben und der Antrag im Nachhinein auf die Agenda gesetzt [Tagesordnung SAV, 2011]. Aufgrund von Gesprächen zwischen dem BAH und BfArM wurde der Prozess der Antragsstellung für den Antragssteller leicht optimiert und wie folgt angepasst [Kroth, 2014]:

- a. Der Antragsteller erhält ca. 14 Tage nach Antragseingang eine Eingangsbestätigung per e-mail (in früheren Anträgen zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht erhielt der Antragsteller keine Information hierüber. Dies erfolgte erst durch Nachfragen beim BfArM oder durch Veröffentlichung der Tagesordnung des Sachverständigenausschusses).
- b. Der Antragsteller erhält die Information, dass sein Antrag auf der nächsten Tagesordnung mit aufgenommen wurde. Die Aufnahme des Antrages auf die nächste Tagesordnung ist nicht selbstverständlich, wie es vielleicht aus der Formulierung auf der BfArM Homepage missverstanden kann: *„Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht (§ 53 AMG) tagt zweimal jährlich. Er beschließt Empfehlungen zu Anträgen auf Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel nach § 48 AMG. Fristen für die Antragsstellung sind jeweils der 01. März und der 15. September eines Jahres.“* Eine Rückmeldung, ob der Antrag auf der Agenda der nächsten Sachverständigen-Ausschuss Sitzung aufgenommen wurde, ist essentiell für die weitere Planung des pharmazeutischen Unternehmers hinsichtlich der Produktionsvorbereitungen, um nach erfolgreichem Switch eine zeitnahe Einführung des apothekenpflichtigen Arzneimittels zu gewährleisten [[BfArM Homepage, aufgerufen am 17.11.2017](#)].
- c. Der Antragsteller erhält Fragen zum Antrag vor der Sitzung des Sachverständigenausschusses durch den jeweiligen BfArM-Sachbearbeiter. Die Fragen und daraus erfolgenden Antworten dienen zur Diskussion der eingereichten Daten zur Erstellung des BfArM Gutachtens.

Diese Vorgehensweise während des Switch-Verfahrens ist ebenfalls als nicht selbstverständlich anzusehen, da bei Anträgen, die vor 2014 gestellt wurden, der Antragsteller keinerlei Rückmeldung vom BfArM zum Status des Verfahrens erhielt [interne Unterlagen, Switch Antrag Racecadotril, Ingelheim, 2011]. Ein vom Antragsteller bestellter externer Experte kann den Antrag vor dem Sachverständigenausschuss vorstellen. Die Anhörung eines externen Experten kann auf Antrag durch den Sachverständigenausschuss unter bestimmten Bedingungen zugelassen werden [Geschäftsordnung SAV, 2016]. Nach der Präsentation des Switch-Antrages durch den externen Experten ist dessen Teilnahme an der Diskussion nicht mehr vorgesehen [Geschäftsordnung SAV, 2016]. Der Antrag wird während der Ausschusssitzung durch die Experten (SAV) kontrovers diskutiert und aufkommende Fragen während dieser Beratung können teilweise nicht ausreichend geklärt werden, da die Teilnahme des Antragstellers an der Diskussion nicht vorgesehen ist und er daher keine Möglichkeit hat, Fragen zu beantworten [Geschäftsordnung SAV, 2016].

Gemäß BfArM sollte ein Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht selbsterklärend sein und hat die Ausschussmitglieder mit Hilfe der eingereichten Daten zu überzeugen [interne Unterlagen, Switch Antrag Racecadotril, Ingelheim, 2011]. Dieser Ansicht ist generell zuzustimmen, jedoch ist zu bemerken, dass ähnlich bei einem Zulassungs- oder Variation-Verfahren Verständnis-Fragen aufkommen können, die einer ausführlicheren Darstellung

und Erklärung mancher Daten und der daraus gezogenen Schlussfolgerungen bedürfen [interne Unterlagen, Switch Antrag Racecadotril 100 mg Kapseln und Racecadotril 30 mg Granulat für Kinder, Ingelheim, 2011 und 2014]. Somit ist ein transparenter Prozess des Switch-Verfahrens durch die Geschäftsstelle im BfArM und durch das BMG wünschenswert, der einen Dialog mit dem Antragsteller zulässt.

3.1.7.1. Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht

In Deutschland ist ein Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht anzuhören, bevor ein Arzneimittel aus der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG freigestellt oder – im Umkehrschluss – der Verschreibungspflicht unterstellt wird [§53 AMG]. Dieses Gremium ist sowohl für Humanarzneimittel als auch für Tierarzneimittel zuständig und wird gemäß der Verordnung zur Errichtung von Sachverständigen-Ausschüssen für Standardzulassungen, Apothekenpflicht und Verschreibungspflicht von Arzneimitteln einberufen. Diese Verordnung beruht auf den Vorgaben des § 53 des Arzneimittelgesetzes (Arzneimittel-Sachverständigenverordnung - AMSachvV, zuletzt geändert durch Art. 46 G v. 29.3.2017 I 626).

3.1.7.1.1 Zusammensetzung des Ausschusses

Der Ausschuss besteht aus 22 Mitgliedern, von denen 12 stimmberechtigt und 10 Mitglieder ohne Stimmrecht sind. Unter dem Vorsitz des BfArM-Präsidenten berät der Ausschuss, in dem unter anderem Hochschullehrer verschiedener medizinischer, tiermedizinischer und pharmazeutischer Fachgebiete sowie Mitglieder der Arzneimittelkommissionen vertreten sind, zweimal im Jahr. Die Mitglieder werden durch das Bundesministerium für Gesundheit im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (zuständig für Tierarzneimittel) für den Zeitraum von jeweils fünf Jahren berufen. Die genaue Zusammensetzung des Ausschusses ist in der Arzneimittel-Sachverständigenverordnung (AMSachvV) wie folgt festgelegt [AMSachvV, 2017]:

„1. stimmberechtigte Mitglieder

- a. *zwei Hochschullehrer der Pharmakologie, davon ein Hochschullehrer des Faches Veterinärmedizin, und ein Hochschullehrer der Klinischen Pharmakologie,*
- b. *zwei Hochschullehrer der Pharmazie, davon ein Hochschullehrer des Faches Klinische Pharmazie,*
- c. *zwei Hochschullehrer des Faches Innere Medizin, davon ein Hochschullehrer des Faches Veterinärmedizin,*
- d. *ein Hochschullehrer des Faches Allgemeinmedizin,*
- e. *ein Hochschullehrer des Faches Kinder- und Jugendmedizin,*
- f. *ein Hochschullehrer der medizinischen Statistik oder der Epidemiologie,*
- g. *ein Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,*

- h. ein Mitglied der Arzneimittelkommission der Tierärzte und
- i) ein Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker sowie

2. Nicht stimmberechtigte Mitglieder

- a. ein Facharzt für Allgemeinmedizin,
- b. ein Facharzt für Innere Medizin,
- c. ein Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin,
- d. ein Zahnarzt,
- e. ein Tierarzt,
- f. ein Heilpraktiker,
- g. ein Vertreter der Apothekerschaft,
- h. zwei Vertreter der humanpharmazeutischen Industrie und
- i. ein Vertreter der veterinärpharmazeutischen Industrie.“

Der Präsident des BfArM ist kein Mitglied des Ausschusses, führt jedoch als ausübende Geschäftsstelle des Ausschusses den Vorsitz dieses Gremiums und ist somit an den Beratungen beteiligt [AMSachvV, 2017].

Die stimmberechtigten Mitglieder stammen somit ausschließlich aus dem Kreise der wissenschaftlichen universitären Lehre, während zu den nicht stimmberechtigten Mitgliedern die praktisch tätigen Ärzte und Heilberufler sowie Vertreter der pharmazeutischen Industrie zählen. An der Zusammensetzung des Ausschusses ist erkennbar, dass die stimmberechtigten Mitglieder eher den theoretischen Hintergrund für den Einsatz von Arzneimitteln und die nicht-stimmberechtigten Mitglieder die Arzneimittel in ihrer praktischen Anwendung kennen [AMSachvV, 2017].

Die Änderung in der Zusammensetzung des Ausschusses wurde mit der 16. AMG-Novelle im Jahr 2012 und der damit verbundenen Änderung der Arzneimittel-Sachverständigenverordnung umgesetzt. Die bis zu diesem Zeitpunkt fünfzehn stimmberechtigten Mitglieder, die sich aus den Pharmakologie-Hochschullehrern, praktisch tätigen Ärzten und Tierärzten, Apothekern sowie aus den Vertretern der pharmazeutischen Industrie zusammengesetzt hatten, wurden auf zwölf stimmberechtigte Mitglieder reduziert. Diese Umstellung wurde damit begründet, dass die „Fragen der Arzneimittelsicherheit [...] auf Basis rein wissenschaftlich fundierter Voten entschieden werden“ müssten [Kroth.E., DAZ 2014, Nr. 48].

Sachverständigenausschuss – Änderung der Voten

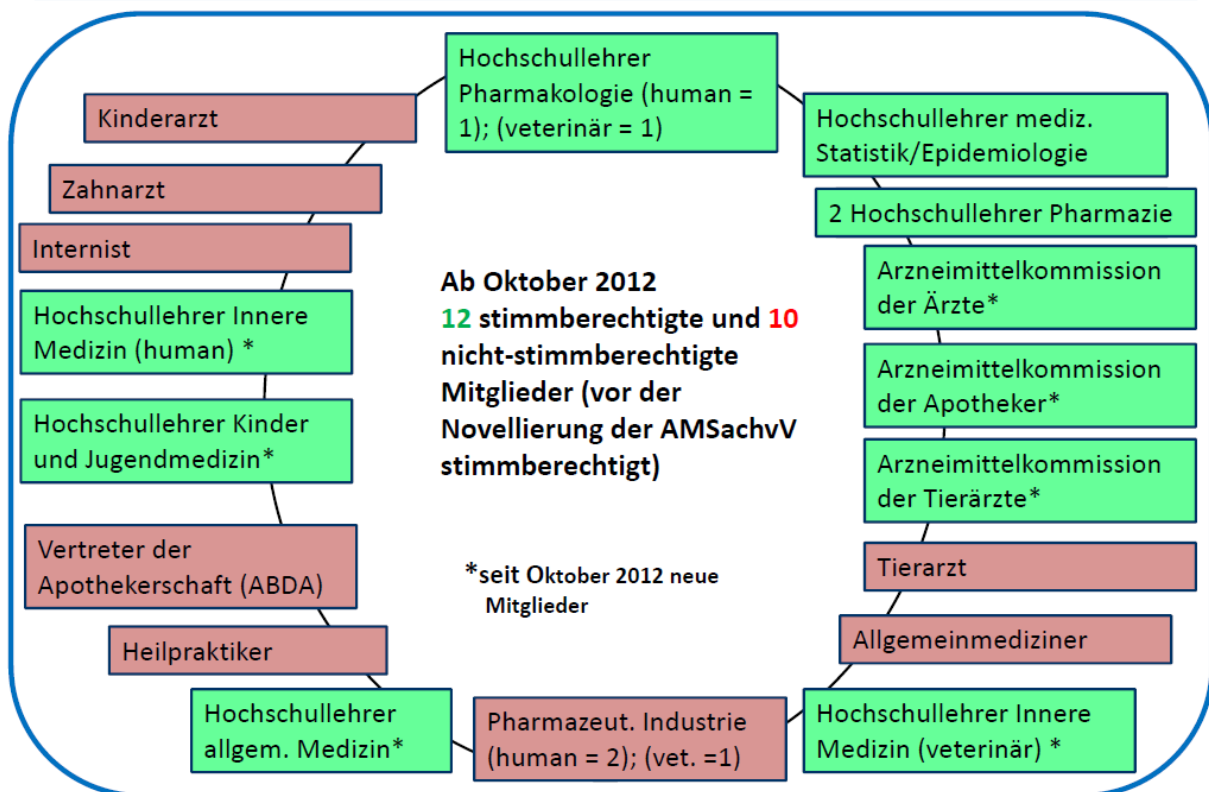


Abbildung Nr. 3: Verteilung der Stimmen im Sachverständigenausschuss (vor und nach 2012)

3.1.7.1.2 Aufgaben des Sachverständigenausschusses

Die Ausschussarbeit ist in einer Geschäftsordnung geregelt, die von den Ausschussmitgliedern mit einer zwei Drittel Mehrheit der stimmberechtigten Mitglieder erstellt und vom BMG und BMEL genehmigt wird [AMSachvV, 2017]. Die Geschäftsordnung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (Geschäftsordnung SAV, 2016) ist auf der BfArM Internetseite in der Geschäftsstelle der Sachverständigen-Ausschüsse für Verschreibungs- und Apothekenpflicht hinterlegt.

Der Ausschuss für Verschreibungspflicht tagt in der Regel zweimal jährlich im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und berät über die dort eingereichten Anträge. Das BfArM prüft zuerst den Antrag auf Vollständigkeit und Plausibilität und setzt ihn dann im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) in der Regel auf die Tagesordnung der nächsten Sitzung des Sachverständigenausschusses (siehe Kap. 4). Die jeweils verantwortliche Bundesoberbehörde erstellt zu jedem Antrag eine gutachterliche Stellungnahme, in dem sie die Antragsunterlagen evaluiert und eine erste Empfehlung abgibt.

Das BfArM ist für chemische und pflanzliche Arzneistoffe, das PEI für biologische Arzneistoffe und das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) für Arzneistoffe in Tierarzneimitteln zuständig [Geschäftsordnung des Sachverständigen-Ausschusses, 2016].

Diese Stellungnahme ist den Ausschussmitgliedern spätestens vier Wochen vor der Ausschusssitzung vorzulegen. Zur Sitzung können auch externe Sachverständige Personen zugelassen werden, um bestimmte Fragestellungen des Antrages zu erörtern. In der Regel wird der externe Sachverständige von der antragstellenden Arzneimittelfirma gestellt, um den Antrag vor dem Sachverständigenausschuss in einer Präsentation vorzustellen. Die Sitzungen sind nicht öffentlich und die Sachverständigen sowie alle weiteren teilnehmenden Personen (z.B. Sachverständige aus der Pharmakovigilanz-Abteilung der Bundesbehörden) sind zur Vertraulichkeit verpflichtet. Somit sind alle Unterlagen und Diskussionen während der Sitzung der Vertraulichkeit unterstellt. Eine Verletzung der Vertraulichkeit ist strafbewährt [§§ 3- 6, Geschäftsordnung des Sachverständigen-Ausschusses, 2016].

Der Ausschuss für Verschreibungspflicht beschließt Empfehlungen zu Anträgen auf Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel. Anträge auf Einführung oder Aufhebung der Verschreibungspflicht können von unterschiedlichen Interessenten gestellt werden. In der Regel werden die Anträge zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht von pharmazeutischen Firmen gestellt, während die Anträge zur Rückführung eines Wirkstoffes in die Verschreibungspflicht von den Behörden gestellt werden. Generell kann jede Person einen solchen Antrag zur Entlassung aus oder Wiedereinführung der Verschreibungspflicht stellen. Die Anträge müssen mit Blick auf die im Arzneimittelgesetz dargelegten Bestimmungen zur Verschreibungspflicht begründet werden.

Der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht gibt zu den Anträgen Empfehlungen ab, denen der Gesetzgeber in der Regel folgt. Er kann aber auch von den Empfehlungen des Sachverständigenausschusses abweichen, zum Beispiel, wenn eine Empfehlung an eine Änderung der Zulassung der betroffenen Arzneimittel geknüpft wird. Kann diese nicht vorgenommen werden, steht das einer Umsetzung der Empfehlung im Weg [Interne Unterlagen zu Vapriano, 2012, Kroth, 2014].

Um eine Empfehlung umzusetzen, muss der Gesetzgeber die Arzneimittelverschreibungsverordnung ändern. Dazu ist eine entsprechende Rechtsverordnung des Bundesgesundheitsministeriums in Abstimmung mit dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft notwendig. Dieser Verordnung muss der Gesundheitsausschuss des Bundesrats zustimmen. Anschließend wird die Änderungsverordnung im Bundesgesetzblatt Teil I publiziert und ab diesem Zeitpunkt ist ein Wirkstoff als nicht-verschreibungspflichtig eingestuft. Für das entsprechende Arzneimittel kann man nun per Typ Ib-Variation den Vertriebsstatus von verschreibungspflichtig auf apothekenpflichtig ummelden [Variation Guideline, 2013].

Fazit

Für den Switch-Prozess in Deutschland ist das Votum einer Expertenkommission einzuholen und wird durch ein gesetzgebendes Verfahren in einer Verordnung (Arzneimittelverschreibungsverordnung) umgesetzt. Das gesetzgebende Bundesministerium für Gesundheit ist nicht an das Votum des Sachverständigenausschusses gebunden, sondern kann nach eigenem Ermessen die Arzneimittelverschreibungsverordnung anpassen. Der Prozess ist nicht an Fristen oder formelle Vorgaben gebunden. Der Ablauf ist nicht bis zur finalen Umsetzung geregelt, da z.B. Eskalationsstufen fehlen, die bei einer unvorhergesehenen Abweichung im Prozess durchlaufen werden können. Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen komplexen Prozess, der für den Antragsteller nicht transparent ist. Zusätzlich ist der Switch-Prozess für den Antragsteller schwer planbar, da aufgrund des Fehlens eines geregelten Ablaufplanes mit festen Fristen eine verlässliche interne Projektplanung zur Einführung des Medikaments in der Selbstmedikation diffizil ist.

3.2 Untersuchte Fallbeispiele

In diesem Kapitel werden vier Fallbeispiele von Anträgen und Verfahren zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht hinsichtlich der zu untersuchenden Fragen analysiert und bewertet.

Bei dem ersten Fallbeispiel wird ein Switch-Verfahren untersucht, das in Großbritannien durchgeführt wurde. Hierbei handelt es sich um das Arzneimittel Flomax® Relief (in Deutschland: Alna® 0,4 mg Retardkapseln) mit dem Wirkstoff Tamsulosinhydrochlorid. Bei den weiteren drei Fallbeispielen werden Anträge untersucht und bewertet, die in Deutschland gestellt wurden und zum Großteil bereits abgeschlossen sind. Hierbei wurden zwei Switch-Verfahren für den Wirkstoff Racecadotril bewertet. Das vierte Fallbeispiel bewertet den Switch-Antrag für die Kombination Ibuprofen plus Coffein, einer neuartigen Kombination, die in Europa erstmalig in Deutschland, Österreich und Frankreich im Jahr 2016 über ein dezentrales Verfahren zur kurzzeitigen Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen wurde. In Österreich und Frankreich ist diese Wirkstoffkombination als nicht-verschreibungspflichtig, in Deutschland dagegen als verschreibungspflichtig eingestuft. Die aktuelle Arzneimittelverschreibungsverordnung klassifiziert jede neue Kombination mit dem Wirkstoff Ibuprofen generell als verschreibungspflichtiges Medikament [AMVV, 2017]. Somit ist eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht für diese Kombination aus zwei gut bekannten und untersuchten Wirkstoffen erforderlich, wenn man das Arzneimittel in der Selbstmedikation vermarkten möchte. Die Indikation „kurzzeitige Behandlung akuter mäßig starker Schmerzen“ mit einer Anwendungsdauer von 3 Tagen ist jedoch in der klassischen Selbstmedikation einzuordnen. Diese Indikation gehört gemäß der deutschen Arzneimittelrichtlinie zu den nicht schwerwiegenden Erkrankungen (Bagatellerkrankungen) [GBA - Arzneimittelrichtlinie, 2017]

und verordnete Arzneimittel mit dieser Indikation werden somit nicht erstattet [Anlage III der Arzneimittelrichtlinie, 2014].

Der Wirkstoff Ibuprofen ist bereits seit 1989 in Einzeldosen bis 200 mg, bzw. 1998 in Einzeldosen bis 400 mg in Deutschland von der Verschreibungspflicht befreit (BgbI-Ibuprofen_1988, BgbI-Ibuprofen_1998). Die analgetische Wirksamkeit ist gut belegt [Rainsford, 2009], und die Sicherheit und Verträglichkeit ist – insbesondere bei kurzzeitiger Anwendung - hoch.

Coffein ist als Einzelsubstanz nicht verschreibungspflichtig. Die Kombination mit den analgetischen Wirkstoffen Paracetamol, Pyrazolonderivaten und Salicylsäurederivaten ist seit 1989 von der Verschreibungspflicht ausgenommen, und zwar in Einzeldosen bis zu 0,5 g und einer Gesamtmenge bis zu 10 g je Packung für die analgetischen Wirkstoffe (BgbI-Coffein_1989). Auch die Wirksamkeit von Coffein als Co-Analgetikum ist in Einzelstudien gut belegt und durch eine Meta-Analyse der Cochrane-Gesellschaft abgesichert (Derry et al., 2014). Coffein (100-130 mg) erhöht den Anteil der Patienten, die im Vergleich zum Analgetikum ohne Coffeinzusatz eine relevante Schmerzlinderung erfahren. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Coffein-haltigen rezeptfreien Analgetika ist durch klinische Studien und die z. T. jahrzehntelange Erfahrung in Deutschland und anderen Ländern belegt.

Die Switch-Anträge wurden von der Firma Boehringer Ingelheim gestellt und die betroffenen Unterlagen hierzu sind am 01.01.2017 als geistiges Eigentum an die Firma Sanofi-Aventis übergegangen, da das Selbstmedikationsgeschäft und damit die zugehörigen Dokumente der betroffenen Arzneimittel an Sanofi übertragen wurde. Diese Unterlagen sind vertraulich und stehen daher nicht zur Veröffentlichung zur Verfügung. Die aus Sicht des Sachverständigenausschusses relevanten Informationen sind in den veröffentlichten Protokollen der Sachverständigenausschusssitzung (SAV-Ergebnisprotokolle) auf der BfArM Homepage enthalten und wurden für die Beurteilung mit herangezogen [BfArM Homepage, aufgerufen am 26.02.2018]. Die Informationen zum Fallbeispiel Flomax[®] Relief, das in Großbritannien aus der Verschreibungspflicht entlassen wurde, sind im finalen publizierten Beurteilungsbericht der britischen Behörde veröffentlicht [MHRA 2009].

3.2.1 Fallbeispiel Flomax Relief (UK)

Bei dem ersten Fallbeispiel wurde ein Switch-Verfahren untersucht, das in Großbritannien durchgeführt wurde. Hierbei handelt es sich um das Arzneimittel Flomax[®] Relief (in Deutschland: Alna[®] 0,4 mg Retardkapseln) mit dem Wirkstoff Tamsulosinhydrochlorid, der zur Therapie von funktionellen Symptomen der benignen Prostatahyperplasie (BPH) zugelassen ist. Die Behandlung ist für männliche Patienten ab dem vierzigsten Lebensjahr vorgesehen, die unter den Symptomen der BPH leiden. Hierzu zählen Symptome wie Beschwerden beim Wasserlassen und starker Harndrang mit häufigem Wasserlassen am Tag sowie in der Nacht. Der selektive Alpha_{1A/1D} Adrenozeptor –Antagonist bindet selektiv und

kompetitiv an die postsynaptischen α_1 - Rezeptoren der Subtypen α_{1A} und α_{1D} . Diese sind an der glatten Muskulatur der Prostata und Urethra vorhanden, so dass eine Blockade dieser Rezeptoren eine Relaxation der Muskulatur bewirkt. Durch diesen Effekt werden die obstruktiven Beschwerden gelindert und der vermehrte Harndrang sowie die Nykturie behandelt [Fachinformation Alna® 0,4 mg Retardkapseln, 2014].

Falls innerhalb von vierzehn Tagen keine Besserung oder gar eine Verschlimmerung der Symptome auftritt, ist der Arzt zu konsultieren. Des Weiteren ist eine Abklärung des Prostataleidens durch einen Urologen innerhalb von zehn Wochen erforderlich ebenso wie eine zwölfmonatige fachärztliche Routine-Untersuchung [SmPC Flomax® Relief, 2014]. Die Behandlung dieser Indikation wird klassisch in der Medikation durch eine ärztliche Verschreibung gesehen. In allen europäischen Ländern sowie in den USA, Neuseeland und Australien ist der Wirkstoff in der zugelassenen Indikation als verschreibungspflichtig eingestuft [AESGP Homepage, OTC Ingredients Datenbank, 2017]. Somit fand das Switch-Verfahren in Großbritannien in der europäischen Selbstmedikationsbranche große Beachtung und wurde auf der AESGP-Konferenz im Juni 2013 in Lissabon vorgestellt [AESGP Konferenz Report, 2013].

Die Zulassung für Flomax® Relief, Retardkapseln, wurde am 27.10.2005 im Vereinigten Königreich (UK) mittels informed consent Procedure [Flomax® MR; MAH: Astellas Pharma Ltd] mit dem ATC Code G04C A02 „Präparate zur ausschließlichen Behandlung von Prostataerkrankungen“ als apothekenpflichtiges Arzneimittel („not subject to medical prescription / pharmacy only – apothekenpflichtig“) bei der englischen Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) beantragt. Parallel zum Zulassungsantrag wurde ein Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht (*reclassification from Prescription-Only-Medicine/POM to Pharmacy-Only*) gestellt. Zusätzlich wurde ein Jahr Unterlagenschutz bzw. Datenexklusivität (Request of „one year data exclusivity“) aufgrund signifikanter klinischer Versuche („results of significant tests“), die vom Antragssteller Boehringer Ingelheim durchgeführt wurden, beantragt [MHRA, 2009]. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (aus klinischen Studien) wurden nochmals umfassend überprüft, da die angestrebte OTC-Anwendung in folgenden Punkten der Rx-Anwendung entsprechen sollte:

- Indikation (Linderung der Symptome bei BPH),
- Dosierung,
- Alter (min. 40 Jahre) und
- Darreichungsform.

Jedoch war für die OTC-Version eine zweiwöchige Behandlungszeit vorgesehen, in der im ersten Schritt eine akute Symptomlinderung erfolgen sollte, bevor eine Dauerbehandlung weitergeführt werden kann [SmpC Flomax® Relief, 2014]. Gemäß Antrag sollte die Diagnose durch einen Arzt bestätigt werden (mind. 10 Wochen vor erstmaliger Einnahme von Flomax®

Relief) und die Patienten sollten sich alle 12 Monate einer ärztlichen Untersuchung unterziehen, um die Diagnose zu bestätigen. Eine Dauermedikation war in der apothekenpflichtigen Version vorgesehen [SmPC Flomax® Relief, 2014].

Der Switch-Antrag wurde wie folgt begründet:

- ärztliche Diagnose ist erforderlich, bevor der Patient auf Flomax® Relief eingestellt werden soll
- der Apotheker wird hinsichtlich der speziellen Therapieabfolge sowie über Alarmsignale für ein Abbrechen der Therapie („red flag conditions“) geschult
- es wurde ein spezieller Patientenfragebogen (Questionnaire) entwickelt, der in der Apotheke ausgefüllt werden soll
- der Patient erhält eine spezifisches Medikationstagebuch („medication card“) mit dem Datum der ersten Behandlung mit Flomax® für die kommenden Check-ups durch das Apothekenfachpersonal und die ärztlichen Kontrolluntersuchungen [MHRA, 2009].

Männer sind gemäß einer Studie in Deutschland [Berges, 2001] und den USA [Bruskewitz, 1999] zurückhaltend, einen Arzt aufzusuchen, wenn bei ihnen Beschwerden urologischer Art auftreten. Es wird geschätzt, dass in Großbritannien höchstens 5,6% der betroffenen Männer einen Arzt konsultieren und nach erfolgter Differentialdiagnose behandelt werden [Simpson, 1994]. Die betroffenen Männer schieben entsprechende Symptome dem normalen Alterungsprozess zu und wissen nicht, dass die Symptome erfolgreich behandelt werden können [Bellingham, 2004]. Neben der Zurückhaltung, einen Arzt aufzusuchen, wird dieses Krankheitsbild beim Arzt auch sehr selten angesprochen. Aufgrund der hohen Inzidenz und der zurückhaltenden Behandlungsbereitschaft bei Männern ist der Switch auf ein apothekenpflichtiges Medikament als Verbesserung der medizinischen Versorgung bei Männern mit BPH anzusehen. Die Scheu, einen Arzt aufzusuchen und mit diesem über sein BPH-Problem zu sprechen, soll durch Verlagerung der Arzneimitteltherapie auf den Apotheker kompensiert werden, um somit einer therapeutischen Unterversorgung von Männern mit BPH entgegenzuwirken [MHRA, 2009; Interne Unterlagen Switch Antrag Flomax® Relief, 2005].

Es wurde eine Risikobewertung durchgeführt, bei der die mögliche Maskierung schwerwiegender Erkrankungen (z.B. Prostata-Krebs, Blasen-Krebs, Harnwegsinfekte etc.) berücksichtigt wurde, wenn das Arzneimittel zukünftig nicht mehr als Rx- sondern OTC-Medikament angewendet würde. Hierzu wurden folgende Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit vorgestellt [MHRA, 2009; interne Unterlagen, Switch Antrag Flomax® Relief, 2005]:

- Es wird ein Screening durch den Apotheker anhand eines Patientenfragebogens durchgeführt-
- Eine initiale Behandlungszeit von 2 – 10 Wochen wird empfohlen mit einer klinischen Untersuchung im Anschluss. Falls die Diagnose einer Krebserkrankung nach 10 Wochen

erfolgt, liegt dies immer noch im zeitlichen Rahmen, um eine erfolgreiche Therapie zu beginnen-.

- Die Einführung eines Patiententagebuch (medication card) inklusive ausführlichem Schulungsmaterial für das Apothekenfachpersonal und den Patienten-.
- Ein früheres Screening und der Beginn einer Therapie zur Behandlung der BPH, die andernfalls durch einen erforderlichen Arztbesuch erst Jahre später erkannt werden könnte. Der Verlauf einer BPH ist schleichend und das Krankheitsbild verschlechtert sich nur langsam über die Jahre.
- Die Apotheker erhalten eine Richtlinie und einen Behandlungsplan, der ausgefüllt werden muss-.
- Der Wirkstoff Tamsulosin weist mehr als 19 Millionen Behandlungsjahre über einen Zeitraum von 1995-2003 auf. Der Wirkmechanismus und die Nebenwirkungen sind bekannt-.
- Es wurden 2 Beobachtungsstudien in Deutschland an insgesamt 20.000 Patienten durchgeführt, um „real life“ Daten zu erheben (unkontrolliert, nicht Placebo-kontrolliert und somit nicht unter strengen Bedingungen einer klinischen Studie). Hierbei fand eine erste Kontrolle nach 10 Tagen statt (Studie I) und nach 2-14 Tagen (Studie II). In beiden Studien konnte ein Rückgang der Symptome über den International Prostate Symptom Score (IPSS) um 6 Punkte gemessen werden. Somit konnte 2 Wochen nach Behandlungsbeginn eine messbare Verbesserung der Symptome gezeigt werden [MHRA 2009; interne Unterlagen Switch Antrag Flomax® Relief, 2005].

Im ersten Mängelschreiben (29.03.2006) der MHRA wurde der Antragsteller aufgefordert, aktuelle Sicherheitsdaten zu einzelnen Nebenwirkungen bereitzustellen, die u.a. im Periodic Safety Update Report (PSUR) berichtet wurden, und hierzu kumulative Zahlen vorzulegen, da der PSUR Sicherheitsdaten aus dem Zeitraum 11/99 bis 10/04 lieferte, der Antragssteller jedoch keine aktuelleren Daten bis zum Jahr 2006 bereitgestellt hatte [MHRA 2009]. Hierzu wurde eine Aktualisierung der Arzneimittelsicherheitsdaten zu den Nebenwirkungen kardiovaskuläres Risiko, Depression und Leberschäden sowie dem intraoperativen Floppy Iris Syndrom, das durch die Anwendung von Tamsulosin vermehrt auftritt, erstellt [MHRA 2009; Interne Unterlagen Switch Antrag Flomax® Relief, 2005]. Dies wurde auch im Arzneitelegramm 7/09 aufgegriffen:

„Erstmals 2005 beschrieben US-amerikanische Augenärzte eine neuartige Komplikation während einer Kataraktoperation, die sie als intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (IFIS) bezeichneten und die sich mit intraoperativ fortschreitender Miosis, schlaffer undulierender Iris und ausgeprägter Tendenz zum Irisprolaps äußert. Die unzureichende Pupillenerweiterung kann die Sicht des Operateurs behindern und dadurch weitere intraoperative Komplikationen wie Verletzung der Iris oder Ruptur der hinteren Linsenkapsel nach sich ziehen.“ [Arzneitelegramm 40: 66-7, 2009].

Das Mängelschreiben wurde am 06.04.2006 beantwortet, indem ein aktueller PSUR, der eine 5-Jahresperiode abdeckte (10/2000 – 09/2005), bereitgestellt wurde und kein erhöhtes

Risiko zu den Nebenwirkungen kardiovaskuläres Risiko, Depression und Leberschäden beobachtet werden konnten, jedoch das Risiko eines intraoperativen Floppy Iris Syndrom bestätigt wurde. Hierfür hat der Antragsteller einen entsprechenden Warnhinweis im Kapitel 4.4 der Fachinformation sowie unter 4.8 aufgenommen, um sicherzustellen, dass vor einer Kataraktoperation die Anwendung von Tamsulosin berücksichtigt und entsprechend abgesetzt wird [SmpC Flomax® Relief, 2014].

In einem zweiten Mängelschreiben wurde der Antragsteller aufgefordert, den eingereichten Patientenfragebogen zu validieren. Hierfür wurde eine Studie aufgesetzt, um in der ersten Stufe den Patientenfragebogen hinsichtlich Patientenverständlichkeit zur Identifizierung der Kontraindikationen zu verbessern und in einer zweiten Stufe diesen Patientenfragebogen zu validieren, d.h. zu bestätigen, dass bei jeder Abfrage das gleiche Verständnis bei der Beantwortung der Fragen vorlag, um angemessene Behandlungsempfehlungen aussprechen zu können. Hierzu wurden 58 Männer über 40 Jahre mit Harndrangsymptomen als Probanden und als Repräsentanten der Fachkreise 6 Apotheker und 3 Allgemeinmediziner zur Auswertung der Fragebögen rekrutiert. Die Probanden besprachen den Fragebogen mit dem Apotheker und füllten den Fragebogen anschließend aus. Danach wurde ein Allgemeinmediziner zur abschließenden Behandlungsempfehlung konsultiert. Der Patientenfragebogen wurde abschließend wie folgt beurteilt [MHRA 2009; interne Unterlagen, Switch Antrag Flomax®, 2005]:

- schnelles und einfaches Ausfüllen durch Patienten
- einfacher Gebrauch und Interpretation des ausgefüllten Fragebogens durch den Apotheker
- durchschnittliche Zeit zum Ausfüllen des Fragebogens durch die Patienten betrug 3,67 Minuten und die Auswertung der Daten durch den Apotheker 1,93 Minuten, um anschließend Empfehlungen für die Behandlung zu geben.

Die Antwort zum zweiten Mängelschreiben wurde Ende April 2007 eingereicht. Daraufhin erfolgte ein wissenschaftliches Beratungsgespräch (Scientific Advice meeting) bei der Commission on Human Medicine (CHM) im Juli 2007. Das CHM lehnte den Switch aufgrund von fehlenden Daten zur Arzneimittelsicherheit ab. Die Antworten zum wissenschaftlichen Beratungsgespräch wurden am 14.03.2008 eingereicht, u.a. mit dem Vorschlag, eine Überwachungs- sowie Compliance-Studie mit dem im Markt eingeführten Arzneimittel durchzuführen, um die geforderten Sicherheitsdaten zu generieren. Hierzu wurde ein umfangreiches Trainingsprogramm für die Apotheker zur Beratung und Abgabe des Arzneimittels Flomax® aufgelegt [MHRA, 2009]. Es wurden die Ausschlusskriterien mittels der sogenannten „red flag“-Fragen klar definiert und diese sollten mit dem beratenden Apotheker vor Abgabe geklärt und entsprechend dokumentiert werden:

- *Männer unter 40 Jahren*

- *Männer unabhängig ihres Alters, wenn folgende Symptome auftreten:*

- *Schmerzen beim Wasserlassen*
 - *Blut im Urin*
 - *Trüber Urin*
 - *Fieber*
- *Männer, die Arzneimittel gegen BPH verschrieben bekommen haben*
- *Männer, die aktuelle Alpha1-Blocker zur Behandlung ihres Bluthochdruckes erhalten*
- *Männer mit orthostatischer Hypotension, Leber- oder Niereninsuffizienz*
- *Männer, bei denen eine Augenoperation geplant ist*
- *Männer, die allergisch gegen Tamsolusin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.*

Mittels dieser Fragen und einer Patienteninformationsbroschüre (s.o.) sollte der Patient umfassend über die Behandlung informiert sein.

Im laufenden Verfahren wurden das Trainingsprogramm für das Fachpersonal, die Patientenbroschüre und die Compliance Studie zum Patientenfragebogen („MHRA Post - marketing Compliance Study“) in Abstimmung mit der MHRA angepasst und schließlich genehmigt [MHRA , 2009].

Am 03.12.2009 wurde die Zulassung als apothekenpflichtiges Arzneimittel erteilt und aufgrund der Einreichung einer von der MHRA als wissenschaftlich valide bewerteten Studie zum Patientenfragebogen (Questionnaire) eine einjährige Datenexklusivität gewährt. Die Kriterien der englischen Leitlinie (UK Guidance *“to contain data worth considering and which makes an unequivocal contribution to the recommendation to reclassify the products, without which, the application would have been rejected”*), wurden nach Ansicht der MHRA erfüllt [MHRA 2009; interne Unterlagen, Switch Antrag Flomax®, 2005].

Am 16.09.2011 wurde eine Variation eingereicht, um den Patientenfragebogen zur symptombezogenen Überprüfung sowie die Trainingsunterlagen für das Fachpersonal zu ändern. Die MHRA war mit den vorgeschlagenen Änderungen nicht einverstanden. Somit wurde nach einem mehrjährigen Frage-Antwort-Prozess aufgrund der Ablehnung durch die MHRA am 30.03.2015 die Variation zurückgezogen. Der komplizierte Patientenfragebogen sowie die umfangreichen Schulungsunterlagen zum apothekenpflichtigen Arzneimittel Flomax® Relief MR wurde im Markt nicht angenommen und die erwarteten Umsätze als OTC-Arzneimittel blieben aus [AESGP Konferenz Report, Juni 2013, Kroth, 2017]. Die Patienten konnten sich weiterhin vom Arzt das Arzneimittel verschreiben und durch die Krankenkassen erstatten lassen, so dass die betroffenen Patienten für einen Kauf des apothekenpflichtigen Arzneimittels nicht zu motivieren waren [AESGP Konferenz Report, Juni 2013]. Der umfangreiche Patientenfragebogen war aus Sicht der Arzneimittelsicherheit

als notwendiges und sehr wirksames Instrument etabliert worden, jedoch aus Patientensicht als kompliziertes und nicht für den Apothekenbetrieb praktikables Dokument abgelehnt worden. Der Patientenfragebogen enthielt 28 Fragen, um das Krankheitsbild zu eruieren und damit die korrekte Medikation zu sichern. Die Beantwortung der Fragen nahm etwa 15 bis 25 Minuten ein und eine Weiterempfehlung an einen Urologen war zu diesem Zeitpunkt sehr wahrscheinlich [AESGP Konferenz Report, Juni 2013].

Die mögliche Anwendung von Flomax® Relief ist in der Abbildung Nr. 4 zusammengefasst. Hier sind die vielen Ausstiegsmöglichkeiten dargestellt, wann ein Patient mit potentiellen BPH-Symptomen das Medikament in der Selbstmedikation erwirbt bzw. zum erstattungsfähigen verschreibungspflichtigen Medikament wechselt [AESGP Konferenz Report, Juni 2013].

Diese vielen Hürden führten letztendlich dazu, dass Flomax® Relief nicht den erwarteten Erfolg eines aus der Verschreibungspflicht in der Selbstmedikation entlassenen Arzneimittels beschert hat [Kroth E., 2017]. Das verschreibungspflichtige und auch erstattungsfähige Tamsulosin-haltige Arzneimittel wurde daher weiterhin von den Patienten angewendet, da ein Arztbesuch früher oder später auch in der Selbstmedikation erforderlich war. Nach dem Switch konnte man sogar einen Anstieg der pflanzlichen Arzneimittel gegen BPH sowie der verschreibungspflichtigen Produkte vermerken [AESGP Konferenz Report, Juni 2013].

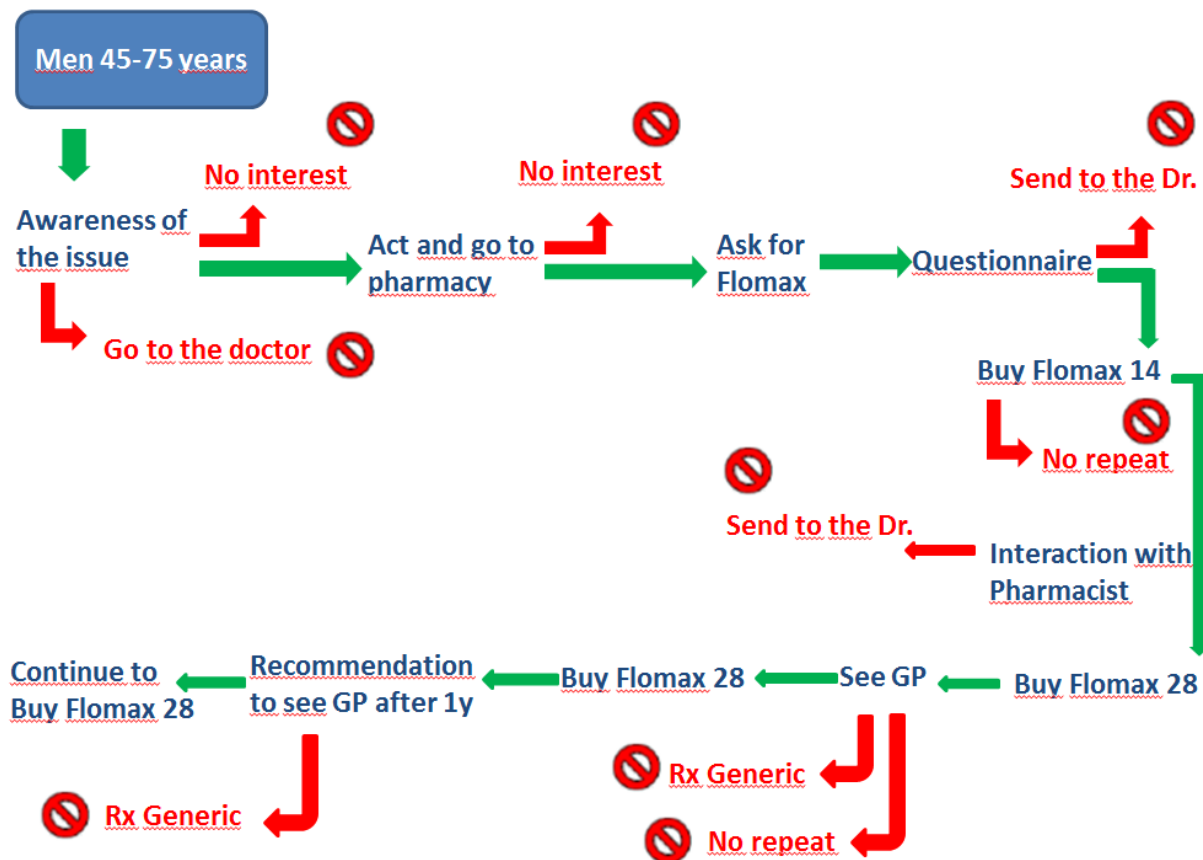


Abbildung Nr.4: Fließschema zur Flomax-Selbstmedikationsanwendung in Großbritannien, 49th AESGP Annual meeting | Lisbon, 5-7 June 2013

Es ist daher anzunehmen, dass die Erkrankung durch die Entlassung des Medikamentes aus der Verschreibungspflicht und der Einführung in die Selbstmedikation einer breiteren Öffentlichkeit bekannter gemacht und damit die Patienten auf mögliche Behandlung der auftretenden Symptome aufmerksam gemacht worden waren. Es wurde eine Studie zur Beratung der Apotheker beim Krankheitsbild BPH vor und nach der Einführung von Flomax® Relief als apothekenpflichtes Arzneimittel durchgeführt, um die Qualität der Beratung durch die Apothekerschaft festzustellen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass für 83% der betroffenen Männer die Apotheker und Apothekerinnen eine umfassende und kompetente Beratung durchführten und das Krankheitsbild der BPH für die Patienten verständlich und umfassend darstellen konnten [Kirby et al., 2011]. Dass diese Behandlung nicht zwangsläufig mit dem verschreibungsfreien Arzneimittel erfolgte, liegt sicherlich daran, dass das erstattungsfähige Medikament weiterhin verfügbar war und Patienten in der Regel die Bezahlung ihrer Behandlung in Anspruch nahmen, sofern dies möglich war [May U., 2016].

3.2.2 Fallbeispiel VapriNo 100 mg Hartkapseln (DE)

Für den Wirkstoff Racecadotril wurde die Entlassung aus der Verschreibungspflicht im ersten Schritt für die Anwendung der akuten Diarrhoe bei Erwachsenen und im zweiten Schritt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren beantragt. Beide Switch-Anträge werden in diesem Kapitel unter den im Kapitel 1.2 angegebenen Fragestellungen bewertet. Racecadotril ist ein „Pro-drug“, das zu Thiorphan hydrolysiert wird, einem Enkephalinase-Hemmer, der zur symptomatischen Behandlung akuter Diarrhoe zugelassen ist, sofern eine kausale Therapie nicht möglich ist. Bei einer kausalen Therapie kann Racecadotril als ergänzende Therapie gegeben werden [Fachinformation VapriNo® Gegen akuten Durchfall, 2017].

Das Prodrug besteht aus einem Racemat (R,S) aus den zwei Enantiomeren R (Dexecadotril) und S (Ecadotril). Beide Isomere inhibieren in gleich starker Aktivität das Enzym Enkephalinase, die für die Deaktivierung der endogenen Opioidpeptide (Enkephaline) verantwortlich ist. Es handelt sich um kurzlebige Peptide, die schnell von zwei Membranpeptidasen gespalten werden (Enkephalinase {Nepriylsin, EC 3.4.24.11} und Carboxypeptidase). Die Enkephalinase kommt im Gastrointestinaltrakt in hohen Konzentrationen vor und bewirkt die Hydrolyse von über 85% der Methionin- und Leucin-Enkephaline. Somit wird durch eine wirksame Blockade des Enzyms Enkephalinase die Deaktivierung der endogenen Opioidpeptide (Enkephaline) verhindert [Farthing, 2002] [Bioprojet Europe Ltd., 2009]. Die Enkephalinase ist eine Zellmembran-Peptidase, die u.a. für den enzymatischen Abbau der endogenen Enkephaline (Peptide) zuständig ist. Diese Enkephaline agieren im gesamten Verdauungssystem als Neurotransmitter und hemmen die Aktivität der Adenylyl-Cyclase durch die Stimulation der δ -Opioidrezeptoren und bewirken somit die intestinale Absorption ohne Auswirkung auf die intestinale Transitzeit oder die Motilität [Farthing, 2004; Fachinformation VapriNo®, 2017].

Die bei Durchfall erhöhte Sekretion von Wasser und Elektrolyten ins Darmlumen wird somit durch die Enkephaline gestoppt. Enkephaline sind jedoch sehr kurzlebig und werden schnell durch die Enkephalinase hydrolysiert. Der Wirkstoff Racecadotril bzw. sein Metabolit Thiorphan bewirkt durch die Hemmung der Enkephalinase eine Erhöhung der Enkephalinkonzentration und somit eine vermehrte Absorption aus dem Darmlumen und kann damit als exklusiver antisekretorisch wirksamer Arzneistoff klassifiziert werden [Farthing, 2004]. Aufgrund der antisekretorischen Wirkweise werden Blähungen oder sekundäre Obstipation verhindert, ohne dass die basale Sekretion beeinflusst wird [Fachinformation Vaprino®, 2017]. Die Behandlung der akuten Diarrhoe gehört zur klassischen Selbstmedikation, da die Symptome leicht selbst zu erkennen sind und in der Regel ein schnelles und nur kurz andauerndes Eingreifen erfordern. In einigen europäischen Ländern ist Racecadotril bereits als nicht-verschreibungspflichtiger Wirkstoff eingestuft, wie z.B. in Belgien, Bulgarien, Frankreich, Lettland, Litauen, Österreich (seit 2016) und Polen [interne Unterlagen, Switch Antrag Racecadotril, Ingelheim, 2011 und 2014; AESGP OTC Ingredients Datenbank, 2017].

Dieser relativ neue Wirkstoff ist in Deutschland erst seit Juni 2004 für die Anwendung der akuten Diarrhoe für Kinder ab 3 Monaten als 10 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension und für Erwachsene als 100 mg Hartkapsel zugelassen [Fachinformationen, Tiorfan® 100 mg Hartkapseln und 10 mg Granulat, April 2017].

Gemäß der WHO und Unicef werden jährlich 2 Milliarden Durchfallerkrankungen weltweit gezählt, wovon 1,9 Millionen Kinder unter 5 Jahren meistens in Entwicklungsländern daran sterben. Kinder unter 5 Jahren leiden im Durchschnitt dreimal im Jahr an einer akuten Durchfall-Episode [Farthing et al., 2013]. Die Therapie mit oraler Rehydrationslösung (ORS) verhindert oder reduziert die durchfallbedingte Dehydratation. Die WHO und Unicef empfehlen eine standardisierte Salz- und Glucose Lösung, die aufgrund ihrer Osmolalität die Salze dem Körper zurückführt, die durch den Durchfall vermehrt ausgeschieden wurden [Farthing et al., 2013]. Die orale Rehydratationstherapie wird vornehmlich für Kinder empfohlen, da Kinder schneller dehydratisieren und folglich auch eine Acidose entwickeln [Kelly P., 2015]. Für Erwachsene wird jedoch eher die Therapie mit dem Motilitäshemmer Loperamid und/oder *Saccharomyces boulardii* empfohlen, sowie mit dem Enkephalinase Hemmer Racecadotril, der aufgrund seines Wirkmechanismus die Motilität des Darmes nicht beeinträchtigt, sondern eine antisekretorische Wirkung entfaltet und somit für Kinder und Erwachsene gleichermaßen als wirksam und sicher eingestuft wird [Kelly P., 2015; McFarland et al., 2010]. Es konnten in einer Metaanalyse die signifikante Wirksamkeit und Sicherheit für *Saccharomyces boulardii* in 84% der untersuchten randomisierten, placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden. Gemäß der Autoren kann *S. boulardii* in der Prävention von Antibiotika-assoziiertes Diarrhoe (AAD) und der Reisediarrhoe bei Erwachsenen empfohlen werden (RR = 0,47, 95% CI: 0,35-0,63; P <0,001) [McFarland et al., 2010].

Der aktuelle deutsche Markt für Arzneimittel gegen Durchfall in der Selbstmedikation beläuft sich auf etwa 135 Mio € Umsatz in der Selbstmedikation im Jahr 2017 für den Zeitraum August 2016 bis August 2017 [IMS Health Offtake, 2017], wovon die Loperamid-haltigen Arzneimittel den größten Anteil mit etwa 49,24 Mio € und damit 36,8% des Umsatzes in diesem Segment einnehmen [IMS Health Offtake, 2017].

Die Arzneimittel mit den Wirkstoffen *Saccharomyces (cerevisiae) boulardii* (z.B. in Perenterol®, Perocur® Yomogi®, Eubiol®) sind mit 44,1 Mio € (32,8%), Tannalbuminat (z.B. in Tannacomp®) mit 8,2 Mio € (6,1%) und mit oraler Rehydratationslösung (z.B. in Elotrans®, Oralpädon®) mit 8,5 Mio € (6,3%) dabei am Durchfallmarkt beteiligt. Medizinische Kohle (z.B. in Kohle Merck, Kohle Hevert) spielt ebenfalls noch eine Rolle mit ca. 7 Mio € Umsatz und somit 5,2% Marktanteilen.

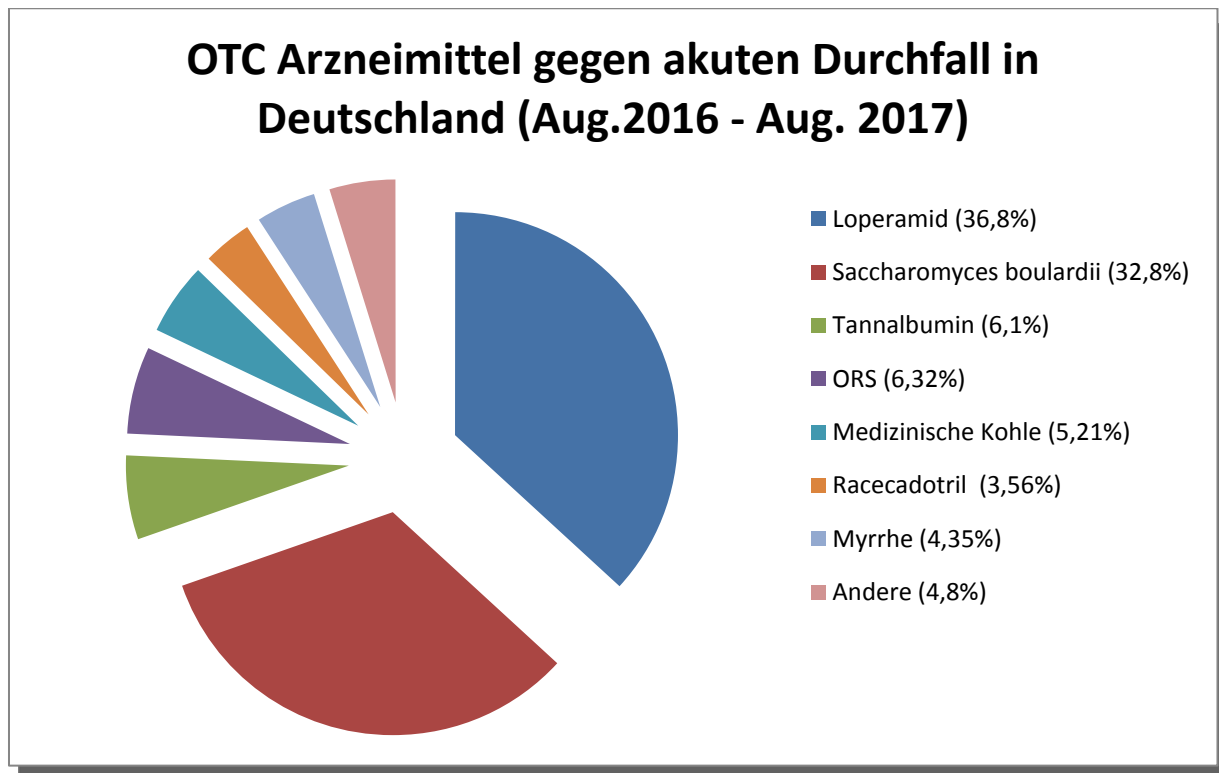


Abbildung Nr. 5: Arzneimittel gegen Durchfall in der Selbstmedikation in Deutschland, IMS OTC Report /GMS, 2017

Der in Abbildung Nr. 5 dargestellte Markt für OTC-Arzneimittel gegen Durchfall in Deutschland weist eindeutig auf die Anwendung von Loperamid- sowie *Saccharomyces boulardii*-haltigen Arzneimittel als Mittel der Wahl in der Selbstmedikation hin. Die Anwendung von Loperamid ist für Erwachsene und Kinder ab dem vollendeten 12.

Lebensjahr zur oralen Anwendung bei akuter Diarrhoe in Deutschland seit dem 01.01.1993 aus der Verschreibungspflicht entlassen. Die Anwendung in der Selbstmedikation ist für 2 Tage beschränkt [BgbL Loperamid, 1992]. Der Wirkstoff Loperamid und die Hefe aus *Saccharomyces cerevisiae* (boulardii) sind wirksame und sichere Antidiarrhoika und damit – wie oben dargestellt- wichtige OTC-Arzneimittel. Jedoch ist die Anwendung von Loperamid bei Kindern unter 12 Jahren strengstens kontraindiziert [Kelly P., 2015]. Gemäß der Ansicht des Autors ist der fortschrittlichere Wirkstoff Racecadotril als Enkephalinase Hemmer mit antisekretorischer Wirkweise zu empfehlen [Kelly P., 2015]. Die in den Fallbeispielen untersuchten Studien zur Entlassung der Substanz Racecadotril aus der Verschreibungspflicht wird auf diese Überlegenheit der bis dato verfügbaren Arzneimittel für den Selbstmedikationsmarkt bewertet.

Die Firma Boehringer Ingelheim hat einen bezugnehmenden Zulassungsantrag („Informed Consent Application“ gemäß Art. 10c der Direktive 2001/83/EC) am 31.05.2011 beim BfArM eingereicht. Mit diesem Antrag wurde auf die Originalzulassung „Tiorfan 100 mg Hartkapseln“ der Firma Bioprojet Europe Ltd. referenziert, da es sich um ein identisches Arzneimittel handelt. Bei diesem Zulassungsverfahren erlaubt der Lizenzgeber Bioprojet dem Lizenznehmer Boehringer Ingelheim, komplett auf eine bestehende Zulassung zu referenzieren. Somit kann der Lizenznehmer ein reduziertes Zulassungsdossier (Module 1) einreichen und sich auf die wesentlichen Bestandteile des bereits vorliegenden Dossiers wie klinische und präklinische Daten, die Dokumente zur pharmazeutischen Qualität und die dazugehörenden Gutachten beziehen.

Die „informed consent“-Zulassung ist somit identisch mit der Originalzulassung - mit dem Unterschied, dass ein anderer Antragssteller und nach erteilter Zulassung ein anderer Zulassungsinhaber für das gleiche Produkt existiert. Ein weiterer Unterschied kann selbstverständlich die Arzneimittelbezeichnung sein, da der Antragsteller sein Arzneimittel in der Regel unter einem anderen Markennamen vermarkten möchte. In diesem Fall lautet die Arzneimittelbezeichnung der Originalzulassung „Tiorfan® 100 mg Hartkapseln“ und der bezugnehmenden Zulassung „Vaprino® 100mg Kapseln“. Die übrigen informativen Texte wie Fach- und Gebrauchsinformation, Faltschachtel und Etiketten müssen in den Inhalten wie Indikation, Anwendung und Dosierung, Nebenwirkungen und pharmakologische Eigenschaften übereinstimmen. Ein abweichender Text ist gemäß Art. 10c der Direktive 2001/83/EC nicht möglich, da es sich, wie oben bereits dargelegt, um eine identische Kopie der Originalzulassung handelt.

Aus diesem Grund wurde eine Zulassung mit informativen Texten gemäß der verschreibungspflichtigen Zulassung beantragt und am 20.07.2012 genehmigt.

Parallel zum laufenden Zulassungsverfahren wurde am 13.09.2011 beim BfArM ein Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Racecadotril in der Indikation „Symptomatische Behandlung von akuter Diarrhoe bei Erwachsenen (+ 18 Jahre)“ für eine Therapiedauer von 3 Tagen eingereicht.

Gemäß der Switch-Guideline “GUIDELINE ON CHANGING THE CLASSIFICATION FOR THE SUPPLY OF A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE (EC, revision January 2006)” wird in einem klinischen und präklinischen Gutachten die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes Racecadotril hinsichtlich

- Pharmakodynamik
- Pharmakokinetik
- Toxizität von Einzeldosen
- Toxizität bei wiederholter Verabreichung
- Genotoxizität
- Kanzerogenität
- Reproduktive Toxizität

beschrieben und für die Anwendung als nicht-verschreibungspflichtiges Medikament bewertet [Boehringer Ingelheim, Racecadotril 100mg Hartkapseln, Gutachten zur Aufhebung der Verschreibungspflicht, 2011].

Gemäß der Switch-Guideline liegt der Fokus des Gutachtens auf dem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das mit insgesamt 23 Patientenstudien belegt wurde, davon 15 Studien in der Indikation akute Diarrhoe, 3 in der Indikation Reizdarmsyndrom, 1 jeweils in den Indikationen chronischer respektive Chemotherapie-bedingter Diarrhoe und 3 in AIDS-Patienten.

Hiervon wurden im klinischen Gutachten jedoch nur die Studien vorgestellt, die für die Selbstmedikation relevant waren. Mittels Chalmer Score konnte eine maximale Punktzahl von 100 erreicht werden (siehe Kapitel 2). Die Detailbewertung erfolgte gemäß den Anforderungen des Chalmer Score [Chalmers, 1981] und ist in der Anlage 2 aufgeführt [Anlage 2]. Folgende Studien wurden in die Bewertung der o.a. Fragestellung (siehe Kapitel 1.2) einbezogen:

1. Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Crossover-Studie an 6 Probanden (3 weiblichen und 3 männlichen) wurde mit einer Studienmedikation von 5 x 200 mg Hartkapseln bzw. 2 x 200 mg Hartkapseln bei den weiblichen Probanden durchgeführt, was einer Dosierung von etwa 15 mg/kg bzw. 7 mg/kg Körpergewicht entspricht. Die Placebo Sequenz wurde ebenfalls mit 5 bzw. 2 Placebokapseln (200 mg Lactose) durchgeführt. Als Auslöser für den „künstlich“ herbeigeführten Durchfall wurden 30 g Rizinusöl verabreicht. Als primärer Endpunkt der Studie wurde das Stuhlgewicht innerhalb von 24 h genommen, d.h. die Summe aller Stuhlgewichte nach Einnahme von Rizinusöl und der Studienmedikation. Als weitere Endpunkte wurden die Zeit bis zum ersten Stuhl sowie die Anzahl der Stühle aufgezeichnet. Das Stuhlgewicht zwischen Placebo und Verumgruppe konnte eine Reduktion von 37% (Verum vs. Placebo) zeigen, zusätzlich war die Anzahl der Stühle in der

Placebogruppe doppelt so hoch und die Zeit bis zum ersten Stuhlgang war unter Verum um 2,2 h verzögert [Bertrand, 1989].

Bewertung nach Chalmers Score: 69,5

2. Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover-Studie wurde an 12 gesunden Freiwilligen (6 Männer und 6 Frauen zwischen 18 und 45 Jahren) mit einer Dosis von 300 mg/Tag über 3 Tage durchgeführt, wobei am letzten Tag lediglich 200 mg verabreicht wurde. Das Studienziel war die Wachsamkeit nach Mehrfachgabe von Racecadotril zu testen. Hierzu wurden psychometrische Tests sowie Selbstbeurteilungsskalen zu den Zeitpunkten an Tag 1 bis 3 bei T_0 , T_{30} , T_{60} , T_{90} , T_{120} , T_{180} , T_{210} , T_{240} , T_{300} , T_{360} an den Probanden durchgeführt. Die Probanden erhielten beide Medikationen nach einer Wasch-out Phase von 7 bis 14 Tagen. Zusätzlich wurden Nebenwirkungen dokumentiert. Die Ergebnisse der Tests sowie die berichteten Nebenwirkungen bei der Placebogruppe waren vergleichbar mit denen aus der Verumgruppe [Girre, 1994].

Bewertung nach Chalmers Score: 64

3. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie wurde an 16 gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 90 mg/Tag, 300 mg/Tag und 900 mg/Tag über 7 Tage zur Beurteilung der klinischen und biologischen Verträglichkeit durchgeführt. Jeweils 4 Probanden erhielten entweder Placebo oder die 90 mg, die 300 mg oder 900 mg Tagesdosis verabreicht. Es wurden die Plasmakonzentrationen des Enzyms Enkephalinase und des Metaboliten M von Racecadotril (benzylthiorphan methylthioether) sowie die Urinkonzentration der Metabolite gemessen. Zusätzlich wurde die klinische (Herz-Kreislaufbeschwerden) und biologische (Blut- und Leberwerte) Verträglichkeit untersucht. Es wurde keine Akkumulation nach wiederholter Anwendung und kein Dosis-abhängiger Anstieg der Anzahl oder Stärke der Nebenwirkungen beobachtet [Duchier, 1989].

Bewertung nach Chalmers Score: 72

4. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie wurde an 16 gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 90 mg/Tag, 300 mg/Tag und 900 mg/Tag über 7 Tage zur Evaluierung der Plasma-Enkephalinase-Hemmung durchgeführt. Die Dosis wurde

gleichmäßig auf 3 Zeitpunkte verteilt: $t=0$ h, $t=6$ h und $t=12$ h (jeweils 30 mg/100 mg bzw. 300 mg). Die Messung der Plasma-Enkephalinase wurde am Tag D1 und D7 an folgenden Zeitpunkten durchgeführt: T_0 , $T_{0,5h}$, T_{1h} , T_{2h} , T_{4h} , T_{6h} , $T_{6,5h}$, T_{7h} , T_{8h} , T_{10h} , T_{12h} , $T_{12,5h}$, T_{13h} , T_{14h} , T_{16h} und T_{24h} nach Einnahme. Am siebten Tag wurde eine zusätzliche Probe nach 30 Stunden genommen. Die stärkste Enkephalinase-Hemmung erfolgt nach ein bis zwei Stunden und die Halbwertszeit ist nach zwei bis drei Stunden erreicht. Dies geschieht unabhängig von der verabreichten Dosis und vom Tag [Duchier & Brazier, 1989].

Bewertung nach Chalmers Score: 69

5. Eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie wurde mit 193 Patienten, die in 2 Gruppen eingeteilt wurden, ambulant durchgeführt: 95 wurden mit Racecadotril und 98 mit Placebo behandelt. Als Einschlusskriterium wurde der akute Durchfall für weniger als 5 Tage – egal welcher Ursache gewählt. Folgende Dosierung wurde angewendet: 2x 100mg Kapsel zu Beginn und anschließend eine Kapsel bei jedem ungeformten Stuhl bis die akute Diarrhoe beendet war oder für maximal 10 Tage. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zur Ausheilung der akuten Diarrhoe genommen (= Tag, an dem der erste geformte Stuhl aufgetreten ist). Als weitere Endpunkte wurde die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit durch den Arzt und Patienten genommen. Unter Racecadotril Therapie wurden 75% ($\pm 5\%$) und 37% ($\pm 5\%$) der Patienten innerhalb von 5 Tage von der akuten Diarrhoe geheilt ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Therapiedauer betrug unter Racecadotril-Behandlung 3,4 ($\pm 1,4$) Tage und unter Placebo 4,4 ($\pm 2,3$) Tage ($P < 0,001$). Die Ärzte und Patienten gaben eine Wirksamkeit von 83% ($\pm 23,7$) bei Racecadotril und 61,3% (± 35) bei Placebo an. Die Verträglichkeit wurde mit fast 90% (89,3% $\pm 14,8$ vs 89,9% $\pm 13,2$) unter Racecadotril und Placebo bei den Ärzte und Patienten angegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen, die aufgetreten sind waren Übelkeit, Durst, Kopfschmerzen, Schwindel und Verstopfung. Diese traten bei 16 Patienten in der Racecadotril und 18 Patienten in der Placebogruppe auf [Vetel, 1989].

Bewertung nach Chalmers Score: 75

6. Eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie mit 3 Dosen (90 mg/Tag, 300 mg/Tag und 900 mg/Tag) versus Placebo wurde zur Dosisfindung über maximal 10 Tage ambulant durchgeführt. Davon nahmen 55 Patienten 3x 30 mg / Tag, 54 Patienten 3x 100 mg/Tag, 55 Patienten 3x 300 mg/Tag und 49 Patienten Placebo Kapseln ein ($n = 213$). Als Einschlusskriterium wurde der akute Durchfall für weniger als 5 Tage – egal

welcher Ursache gewählt. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zur Ausheilung der akuten Diarrhoe genommen (= Tag, an dem der erste geformte Stuhl aufgetreten ist oder 12h ohne Stuhl) oder maximal 10 Tage. Es wurden 90% der Patienten mit Placebo und 92,7% der Patienten mit 90 mg/Tag, 90,9% der Patienten mit 300 mg/Tag und mit 900 mg/Tag innerhalb von durchschnittlich 72,0h (Placebo) und 65,0h (900 mg/Tag) geheilt. Als weitere Endpunkte wurden die Anzahl ungeformter Stühle sowie die Verbesserung der klinischen Symptome gemessen an der Notwendigkeit einer 3. Untersuchung durch den Arzt. Die Anzahl der ungeformten Stühle war in der Placebogruppe mit $2,8 \pm 0,2$ nach 10 h am höchsten, während in den 3 Verumgruppen die Stuhlanzahl mit $1,8 - 2,2 \pm 0,2$ geringer war. Die klinische Verträglichkeit wurde durch den Arzt bewertet und bei allen 4 Gruppen mit 90,0 – 92,3% bewertet [Vetel, 1991].

Bewertung nach Chalmers Score: 83

7. Eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie mit einer Dosis von 300 mg Racecadotril täglich (3x 100 mg/Tag) an 70 Patienten, wobei 32 Patienten mit Racecadotril und 38 Patienten mit Placebo behandelt wurden. Als Einschlusskriterium wurde der akute Durchfall (mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h) für weniger als 5 Tage – egal welche Ursache gewählt. Die Studie wurde an ambulanten und stationär aufgenommenen Patienten durchgeführt und für 6 Tage angesetzt. Als Messkriterien wurde einmal das Stuhlgewicht nach dem ersten Behandlungstag festgelegt und zum anderen die Anzahl und das Erscheinen des Stuhls während der Behandlung der Diarrhoe im Zusammenhang mit den Begleitsymptomen. Zusätzlich mussten die Patienten einen Bewertungsbogen ausfüllen, um ihr persönliches Befinden nach der Behandlung zu dokumentieren. Die Therapie wurde beendet entweder 12h nachdem kein flüssiger/breiiger Stuhl produziert wurde oder nach 6 Behandlungstagen. Das Hauptkriterium „Stuhlgewicht an Tag 1“ war in der Racecadotril Gruppe ($362,9 \pm 41,6$ g) signifikant leichter als in der Placebogruppe ($505,5 \pm 54,4$ g, $P=0,02$) ebenso die durchschnittliche Anzahl an Stühlen in der Racecadotril Gruppe ($3,2 \pm 0,4$ g) gegenüber in der Placebo Gruppe ($4,2 \pm 9,4$ g; $P=0,047$). An den übrigen Tagen konnte man keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit und Konsistenz des Stuhles feststellen. Die Dauer der Diarrhoe betrug unter Racecadotril Behandlung $66,9 \pm 9,6$ h und unter Placebo Gabe $72,6 \pm 8,6$ h [Hamza & Khelifa 1991].

Bewertung nach Chalmers Score: 79

8. Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und doppelt-placebokontrollierte, Parallelgruppenstudie wurde an 157 Erwachsenen (82 Racecadotril und 75 Loperamid-Gruppe) mit akuter Diarrhoe an 7 Behandlungstagen ambulant durchgeführt. Als Einschlusskriterium wurde der akute Durchfall (mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h) für max. 5 Tage – mit den Ausschlusskriterien: blutiger, schleimiger Stuhl, chronische Diarrhoe, Antibiotikabehandlung innerhalb der letzten 15 Tage, Nieren oder Leberinsuffizienz, HIV Infektion, Diabetes oder begleitende Infektionen angegeben. Die Patienten wurden am ersten sowie am letzten Behandlungstag (Day 7) untersucht, sowie nach 72h telefonisch befragt. Als Studienmedikation wurde Racecadotril oder Loperamid mittels unterschiedlicher Dosierungsschemata gegeben: 3 Kapseln zu Beginn (entweder 2 Kapseln Loperamid à 2 mg plus 1 Placebokapsel oder 1 Kapsel Racecadotril à 100 mg plus 2 Placebokapseln) und anschließend 1 Loperamid bzw. Placebo Kapsel nach jedem ungeformten Stuhl in der Loperamid Gruppe und 1 Racecadotril bzw. Placebo Kapseln vor jeder Mahlzeit. Die Patienten wurden solange behandelt, bis sie geheilt waren (Definition: 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12h) oder maximal 7 Tage lang. Als primärer Endpunkt wurde die Anzahl der Diarrhoe Stühle pro Patient bis zur Heilung gewählt. Zusätzlich wurden die Dauer und die Begleitsymptome mit beurteilt. Die durchschnittliche Anzahl an Diarrhoe Stühlen betrug in der Racecadotril Gruppe $3,5 \pm 0,5$ und $2,9 \pm 0,4$ in der Loperamid Gruppe. Die durchschnittliche Dauer der Behandlung betrug in der Racecadotril Gruppe $14,9 \text{ h} \pm 2\text{h}$ und $13,7\text{h} \pm 2,2\text{h}$ in der Loperamid Gruppe. [Vetel et al. 1999].

Bewertung nach Chalmers Score: 84

9. Eine bizenrische, randomisierte, einfach verblindete Parallelgruppenstudie wurde an 62 erwachsenen Patienten (31 mit Racecadotril {3x 100 mg/d} und 31 mit Loperamid {2x 2 mg/d}) mit akuter Diarrhoe ambulant durchgeführt. Als Einschlusskriterium wurde der akute Durchfall (mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h) für weniger als 5 Tage– mit den Ausschlusskriterien: blutiger, schleimiger Stuhl, chronische Diarrhoe, Antibiotikabehandlung, Nieren oder Leberinsuffizienz oder begleitende Infektionen. Die Patienten wurden solange behandelt, bis sie geheilt waren (Definition: 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12h) oder maximal 7 Tage lang. Die Patienten wurden am ersten sowie 10 bis 14 Tage nach der Therapie untersucht bzw. befragt. Die Patienten mussten ein Patiententagebuch ausfüllen, in dem Zeit, Anzahl und Aussehen der Stühle dokumentiert wurden. Als primärer Endpunkt wurde die Dauer der Diarrhoe in Stunden und als sekundärer Endpunkt die Dauer der abdominalen Beschwerden und Schmerzen genommen. Die durchschnittliche Dauer der Diarrhoe wurde in der Racecadotril Gruppe mit 19,5h und in der Loperamid Gruppe mit 13h, während die durchschnittliche Dauer der abdominalen Schmerzen bei 16 h in der Racecadotril Gruppe

und 13h in der Loperamid Gruppe lag. Die sekundäre Obstipation lag bei Racecadotril bei 12,9% versus Loperamid mit 29,0% [Wang, 2005].

Bewertung nach Chalmers Score: 67

10. Eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie wurde an 60 geriatrischen Patienten mit akuter Diarrhoe (mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h) in einem Seniorenheim ambulant durchgeführt, wobei 30 Patienten mit Racecadotril und 31 mit Loperamid behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren chronischer Durchfall, Antibiotikabehandlung, Nieren- oder Leberinsuffizienz, Temperatur > 38,6° C, orthostatische Hypotension. Die Behandlung wurde mit entweder 100 mg Racecadotril alle 8h täglich oder 2x 2 mg Loperamid gefolgt von 1x 2 mg nach jedem ungeformten Stuhl (max. 4x 2 mg / 24h) durchgeführt. Zusätzlich zur Studienmedikation erhielten die Patienten 750 mg orale Rehydrationslösung (ORS). Die Patienten wurden solange behandelt, bis 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12 h aufgetreten war; jedoch maximal 4 Tage. Als primärer Endpunkt wurde die Dauer der Diarrhoe in h und als sekundärer Endpunkt die Dauer der abdominalen Beschwerden und Schmerzen genommen. Die durchschnittliche Dauer der Diarrhoe lag in der Racecadotril Gruppe bei 36± 4 h und in der Loperamid Gruppe mit 63± 6 h, während die durchschnittliche Dauer der abdominalen Schmerzen bei 14h in der Racecadotril Gruppe und 32h in der Loperamid Gruppe lag [Gallelli, 2010].

Bewertung nach Chalmers Score: 72

11. Eine multinationale, multizentrische, randomisierte, einfach blinde Parallelgruppenstudie wurde ambulant mit 945 Patienten, die an akuter Diarrhoe (mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h – maximal für 5 Tage) litten, durchgeführt. Die Patienten aus 21 Zentren und 14 Ländern wurden mit entweder 3x 100 mg Racecadotril täglich oder 3x 2 mg Loperamid behandelt, bis 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12h aufgetreten war; jedoch für maximal 7 Tage. Ausschlusskriterien waren Antibiotikabehandlung, Temperatur > 38° C oder eine begleitende Infektion. Die Patienten wurden am ersten Tag sowie 10 bis 14 Tage nach der Therapie untersucht bzw. befragt. Die Patienten mussten ein Patiententagebuch ausfüllen, in dem Zeit, Anzahl und Aussehen der Stühle sowie das Auftreten von Symptomen wie abdominelle Distension, abdominelle Schmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und anale Schmerzen dokumentiert wurden. Als primärer Endpunkt wurde die Dauer der Diarrhoe in Stunden und als sekundärer Endpunkt die Dauer der abdominalen Beschwerden und Schmerzen genommen. Die durchschnittliche Dauer der Diarrhoe (Median) wurde in beiden Gruppen

mit 55 (Racecadotril: 95%, CI: 50,0 – 65,0; Loperamid: 95% CI: 48,0 -66,0)h gemessen, wobei die durchschnittliche Dauer der abdominellen Schmerzen bei 11,0h in der Racecadotril Gruppe und 10,0h in der Loperamid Gruppe lag. 74,2% der Patienten berichteten über eine Verbesserung der abdominalen Schmerzen, wobei eine signifikant größere Anzahl an Patienten unter Loperamid Gabe angaben, dass die Schmerzen bei Studienende weiterhin präsent war (7% versus 3%; P = 0,02). Insgesamt litten 180 Patienten (19%) an einer oder mehreren Nebenwirkungen, wovon 67 (14,2%) in der Racecadotril Gruppe und 113 (23,9%) in der Loperamid-Gruppe betroffen waren [Prado, 2002].

Bewertung nach Chalmers Score: 71

12. Eine doppelblinde, randomisierte, Parallelgruppenstudie wurde an 69 Patienten mit akuter Diarrhoe (mind. 2 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24 h – maximal für 5 Tage) ambulant durchgeführt, von denen 37 mit Racecadotril und 32 mit Loperamid behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren chronischer Durchfall, Antibiotikabehandlung, Medikamentenumstellung. Die Patienten wurden mit entweder 2x 100 mg Racecadotril am ersten Tag gefolgt von 2x 100 mg nach 12h oder 2x 1,33 mg Loperamid gefolgt von 2x 1,33 mg nach 12h behandelt, im Anschluss 3x 100 mg Racecadotril respektive 3x 1,33 mg Loperamid täglich bis 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12h aufgetreten war; für maximal 7 Tage. Die Patienten wurden am ersten sowie am 7. bis 10. Tag nach der Therapie untersucht bzw. befragt. Die Patienten mussten ein Patiententagebuch ausfüllen, in dem Zeit, Anzahl und Aussehen der Stühle sowie das Auftreten von Symptomen wie abdominelle Beschwerden und Schmerzen, Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation aufgeführt wurden. Abschließend musste der Studienarzt eine Bewertung der Behandlung abgeben. Hierbei schnitt die Behandlung der Racecadotril-Gruppe mit 92% mit gut oder exzellent ab; die Loperamid-Gruppe lag mit 87,5% dicht dahinter. Die durchschnittliche Genesungszeit betrug in beiden Gruppen ca. 2 Tage, wobei das Auftreten von Nebenwirkungen und Obstipation in der Loperamid Gruppe mit 59,4% und 31,3% respektive in der Racecadotril Gruppe mit 40,5% und 8,1% gemessen wurde [Roge 1993].

Bewertung nach Chalmers Score: 71,5

Eine Übersicht der Studieninhalte ist in Anlage 3 enthalten. Die Studien können als valide sowie qualitativ hochwertige Studien eingestuft werden, da der Chalmers Score zwischen 64 und 84 liegt (Detail-Bewertung: siehe Anlage 2) und die klinischen Studien nach den zum

jeweiligen Zeitpunkt gültigen GCP-Kriterien durchgeführt wurden. Die Studiendauer wurde für 5 bis 7 Tage angesetzt und im Durchschnitt waren die Patienten nach etwa 3 Tagen durch die Behandlung mit Racecadotril 100 mg Kapseln geheilt. In den Vergleichsstudien mit Loperamid zeigte Racecadotril eine bessere Verträglichkeit aufgrund des geringeren Auftretens von Nebenwirkungen. Die Studien wurden unter Bedingungen eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels durchgeführt und dennoch belegen die Ergebnisse die Anwendung in der Selbstmedikation hinsichtlich Dosierung, Indikation und Therapiedauer (Akute Diarrhoe, initial 100 mg, dann 3x 100 mg, Anwendungsdauer 3 Tage).

Der Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Racecadotril zur *„akuten Behandlung von Durchfall bei Erwachsenen (>18 Jahren), in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung als Hartkapsel, in Konzentrationen von 100 mg je abgeteilter Form mit einer Anwendungsdauer von bis zu 3 Tagen und in Packungsgrößen bis zu 10 Hartkapseln“* wurde am 27. Februar 2012 im Sachverständigenausschuss diskutiert. Der Antrag wurde aufgrund der unzureichenden Datenlage durch den Ausschuss abgelehnt und eine Nachreichung, speziell von Daten aus dem OTC-Bereich, gefordert. Laut Ergebnisprotokoll hat der Sachverständigenausschuss hinterfragt, ob der Wirkstoff in Deutschland überhaupt gebraucht wird, da die Hoffnungen, die seinerzeit in Racecadotril gesetzt wurden, weder für Erwachsene noch für Kinder erfüllt worden waren [Ergebnisprotokoll der 69. Sitzung des Sachverständigen-Ausschusses, 27.02.2012]. Jedoch beruht der geringe Bekanntheitsgrad von Racecadotril in Deutschland höchstwahrscheinlich darauf, dass der Wirkstoff im April 2009 von der Erstattungsfähigkeit durch die gesetzlichen Krankenkassen ausgenommen wurde [Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III Nr. 12, 2009]; anhand der Absatzzahlen der Originalzulassung Tiorfan® 100 mg Kapseln kann ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Entfall der Erstattungsfähigkeit und der Abnahme der Verschreibungen und damit des Absatzes des Arzneimittels verzeichnet werden [interne Unterlagen zum Switch Antrag Racecadotril 100mg Kapseln, Ingelheim, Apr. 2012]. Gemäß Arzneimittelrichtlinie kann das verschreibungspflichtige Arzneimittel lediglich auf einem Privatrezept verschrieben und muss vom Patient selbst bezahlt werden. Das Arzneimittel Tiorfan® 100 mg Kapseln wurde jedoch erst im Mai 2008 in Deutschland eingeführt, nachdem es im Mai 2006 zugelassen wurde, so dass innerhalb dieser sehr kurzen Zeit zwischen Mai 2008 und April 2009 das Arzneimittel und damit auch der Wirkstoff Racecadotril in den Gesundheitsfachkreisen nicht ausreichend bekannt wurde. Die Verschreibung von Tiorfan® 100 mg Kapseln für Erwachsene erfolgte fortan lediglich an Privatpatienten bzw. an Patienten, die das Durchfallmedikament selbst bezahlten. Da Tiorfan® 100 mg Kapseln in einer typischen OTC-Indikation zugelassen sind, der Preis allerdings durch den Verschreibungspflicht-bedingten fixen Aufschlag auf den Apothekeneinkaufspreis außerhalb der üblichen Preise in dieser Indikation liegt, sanken die Verschreibungen und damit auch die Absatzzahlen von Tiorfan® 100 mg Kapseln rapide ab [interne Unterlagen zum Switch Antrag Racecadotril 100 mg Kapseln, Ingelheim, Apr. 2012].

Zusätzlich wurde die Aussagekraft der Zulassungsstudien durch den Sachverständigenausschuss in Frage gestellt und damit konsequenterweise die Zulassung des Arzneimittels Tiorfan® 100 mg Kapseln [Ergebnisprotokoll der 69. Sitzung des Sachverständigenausschusses, 27.02.2012]. Die eingereichten klinischen Studien belegten jedoch eindeutig die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in der Behandlung der akuten Diarrhoe. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug in den untersuchten Studien zwischen 14,9 und maximal 79,2h [Vetel 1999, Roge 1993]. Dies entspricht einer Behandlungsdauer von max. 3,3 Tagen, so dass die im Switch-Verfahren beantragte Anwendungsdauer von bis zu 3 Tagen in der angestrebten Indikation entsprach [Tagesordnung zur 68. Sitzung des Verschreibungsausschuss, Dez. 2011]. Der Switch-Antrag wurde in der 69. Sitzung des Verschreibungsausschusses am 26. Juni 2012 erneut behandelt [Tagesordnung zur 69. Sitzung des Verschreibungsausschuss, Mai 2012] und der Antrag „unter der Voraussetzung, dass bestimmte Änderungen der Produktinformationen vorgenommen werden, mehrheitlich angenommen“ positiv beschieden. Diese Änderungen betrafen die Kapitel Gegenanzeigen (Kapitel 4.3 Fachinformation) und Warnhinweise (Kapitel 4.4 Fachinformation). Die exakten Anforderungen an diese beiden Kapitel sind in der Arzneimittelverschreibungsverordnung mit Dreizehnten Änderungsverordnung vom 01.02.2013 wie folgt aufgenommen worden:

„Racecadotril

– *ausgenommen in festen Zubereitungen zur symptomatischen Behandlung von akutem Durchfall für eine maximale Anwendungsdauer von drei Tagen bei Erwachsenen über 18 Jahren in Konzentrationen von 100 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von bis zu 1 000 mg je Packung, sofern in der Fachinformation und Packungsbeilage a) unter den Kontraindikationen angegeben wird, dass Racecadotril nicht angewendet werden darf bei Durchfällen, die mit Fieber, blutigem oder schleimigem Stuhl einhergehen, da diese auf das Vorliegen invasiver Bakterien oder anderer schwerer Erkrankungen hinweisen, oder die während oder nach der Einnahme von Antibiotika auftreten (pseudomembranöse Colitis), und*

b) unter den Warnhinweisen angegeben wird, dass Racecadotril nur nach ärztlicher Verordnung angewendet werden sollte, wenn es sich bei dem Durchfall um einen akuten Schub einer Colitis ulcerosa handelt oder die Patienten unter einer Nieren- oder Leberinsuffizienz leiden“ – [AMVV, 2016].

Der eingereichte Antrag konnte erst durch die Beantwortung der Fragenliste aus der ersten Sachverständigensitzung und der erneuten Diskussion im Sachverständigenausschuss positiv beschieden werden und eine Empfehlung zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht gegeben werden.

3.2.3 Fallbeispiel Vaprino 30 mg Granulat (DE)

Der Antrag zur Aufhebung der Verschreibungspflicht für Racecadotril in der pädiatrischen Anwendung wurde für Kinder ab dem vollendeten 5. Lebensjahr am 28.02.2014 parallel zum Zulassungsantrag für das Arzneimittel Vaprino Junior 30 mg Granulat eingereicht. Analog zum Zulassungsverfahren von Vaprino 100 mg Kapseln wurde ein „Informed Consent“-Zulassungsantrag gestellt, bei dem sich der Antragsteller auf die komplette Zulassungsdokumentation des Originators (im Fall von Racecadotril, die Firma Bioprojet) bezog. Der Antrag zur Aufhebung der Verschreibungspflicht für Racecadotril 30 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen gemäß § 48 und § 53 AMG in der Indikation „Symptomatische Behandlung von akuter Diarrhoe bei Kindern ab 5 Jahren und Jugendlichen“ wurde anhand folgender Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit begründet:

Menschen aller Altersgruppen können an Diarrhoe erkranken. In Europa wird bei Kindern bis zu drei Jahren die Inzidenz auf 0,5 bis 1,9 Episoden pro Jahr geschätzt [NICE, 2009]. Es handelt sich in den meisten Fällen um eine selbstlimitierende Erkrankung von üblicherweise kurzer Dauer, bei der jedoch gerade bei Säuglingen und Kleinkindern Komplikationen einer Dehydratation und einer Störung des Elektrolythaushaltes auftreten können. Gemäß einer Publikation von Frau Prof. Koletzko [Koletzko et al., 2008] werden ein Fünftel der Kinder unter 5 Jahren mindestens einmal pro Jahr beim Arzt behandelt, wobei 75% der erkrankten Kinder zwischen 6 und 24 Monaten alt sind. Das Risiko einer Dehydratation ist in diesem Alter besonders hoch, da das Verhältnis der Körperflüssigkeit zur Gesamtmasse mit geringerem Alter kleiner ist, so dass der Verlust an Körperflüssigkeit durch Diarrhoe das Dehydratationsrisiko erhöht [Switch Antrag Vaprino Junior, Ingelheim, 2014].

Die Entlassung aus der Verschreibungspflicht wurde daher für Kinder ab 5 Jahren beantragt, da die schwerwiegenden und teilweise lebensbedrohlichen Durchfallerkrankungen hauptsächlich bei Kleinkindern zwischen 6 Monaten und 2 Jahren vorkommt. Hier wurde ein „Sicherheitszuschlag“ von 3 Jahren hinzugerechnet.

Da der überwiegende Anteil der Episoden von akuter Diarrhoe durch wässrige Stühle (sekretorische Diarrhoe) gekennzeichnet ist, die auf eine Störung der Reabsorption von Wasser aufgrund eines Ungleichgewichts zwischen Sekretion und Absorption von Elektrolyten hinweisen (und nicht auf eine verkürzte Transitzeit im Darm) [Baldi et al., 2009], sollte das pharmakologische Eingreifen auf diese pathologische Störung ausgerichtet sein. Eine solche alternative Therapieoption gegen Diarrhoe sollte daher folgende Eigenschaften aufweisen [Lecomte, 2000]:

- Das Arzneimittel sollte über die Hemmung der intestinalen Hypersekretion wirken, ohne Auswirkungen auf die basale Sekretion zu haben, um eine Dehydratation zu vermeiden

- Es sollte keine potenziellen Risiken (z.B. Retention von Bakterien und Enterotoxinen im Darm) in Verbindung mit einer motilitätshemmenden Wirkung aufweisen
- Es muss auch ansonsten über ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil verfügen

Hier bietet der Wirkstoff Racecadotril als Enkephalinashemmer gleich 2 Wirkungsansätze und damit auch zwei Therapievorteile: die intestinale Hypersekretion wird gehemmt, so dass der Durchfall reduziert wird, und die Durchfall-auslösenden Erreger werden aber gleichzeitig ausgeschieden.

Humanpharmakologische Studien wurden ausschließlich an Erwachsenen durchgeführt. Hierzu bezog man sich auf Studien, die bereits für den Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht von Racecadotril für Erwachsene eingereicht worden waren (siehe auch Kapitel 3.2.2).

Die Studien, die an Kindern durchgeführt wurden, sind im Folgenden zusammengefasst:

1. In einer offenen Studie an 16 Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 6 Jahren, die aufgrund einer akuten wässrigen Diarrhoe jeglichen Ursprungs hospitalisiert wurden, wurden zu fünf Zeitpunkten Blut entnommen: T_0 , 1h, 2h, 4h und 8h nach einer Einmaldosis des 1 %igen Racecadotril-Granulates von 1,5 mg/kg Körpergewicht zur Messung der pharmako-kinetischen Parameter des aktiven Metaboliten Thiorphan: es wurden AUC, C_{max} und t_{max} sowie die klinische Wirksamkeit und Sicherheit bewertet. Es wurden nur Kinder eingeschlossen, die bereits mit oraler Rehydratationslösung behandelt worden waren. Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt: blutiger, eitriger Stuhlgang; Symptome, die eine abdominale Operation indizieren; diagnostizierte Anämie; Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen; Kinder, die Enzyminhibitoren (wie Valproinsäure, H_2 Blocker, Allopurinol oder Erythromycin) sowie Enzyminduktoren (wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin oder Rifampicin) erhielten. Falls erforderlich wurde nach der Einmalgabe die Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht nach 12h und anschließend alle 8h wiederholt. Die Anwendungsdauer betrug maximal 3 Tage.

An 6 Kindern im Alter zwischen 1,5 und 11 Monaten wurden die o.a. pharmakokinetischen Daten erhoben (Durchschnitt 6,8 Monate \pm 1,8 mit einem Gewicht von durchschnittlich 6,5 kg \pm 0,7: Das Arzneimittel wurde schnell und komplett resorbiert (T_{max} nach 2,5h). Die übrigen 10 Kinder waren zwischen 1,5 bis 26 Monate alt mit einem Durchschnittsgewicht von ca. 8 kg. Die Wirksamkeit wurde anhand der Anzahl der Stühle nach Einmalgabe gemessen. Demnach konnte die Stuhlanzahl von im Durchschnitt 7,5 wässrigen Stühlen auf 1,5 wässrige Stühle und 3,1 Stühle insgesamt reduziert werden. Nach 2 Tagen trat kein wässriger Stuhl mehr auf; es wurden im Schnitt 1,6 Stuhlgänge verzeichnet. Es wurden keine Nebenwirkungen gemeldet. [Debbabi et al., 1995].

Bewertung nach Chalmers Score: 44

2. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden an 135 Jungen im Alter von 3 bis 60 Monaten die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Racecadotril-Granulat zusätzlich zur oralen Rehydratation gemessen im Vergleich zu Placebo (68 Racecadotril/67 Placebo). Es wurden ausschließlich Jungen (zur Minimierung des eingeschlossenen Urins im Stuhl) eingeschlossen, die seit max. 5 Tagen an wässriger Diarrhoe litten und hospitalisiert wurden. Der Rotavirus-Status der Kinder wurde ebenfalls erhoben und mit in die Studie einbezogen. Es waren lediglich 8 Kinder (jeweils 4 in jeder Gruppe) über 24 Monate alt. Ausgeschlossen wurden Kinder mit eitrigem und blutigen Stühlen, mit schwerer Dehydratation oder einer anderen schwerwiegenden Begleiterkrankung. Die Dosierung betrug 1,5mg/kg Körpergewicht Racecadotril als Granulat 3x (alle 8 Stunden) täglich. Die Therapiedauer lag zwischen 1 und 5 Tagen. Die Behandlung wurde gemäß folgenden Kriterien beendet:

- Auftreten von 2 aufeinanderfolgenden geformten Stühlen
- 1 geformter Stuhl gefolgt von 12 Stunden ohne Stuhlgang
- 12 Stunden ohne Stuhlgang
- 5 Tage Therapiedauer

Als primärer Endpunkt wurde die ausgeschiedene Stuhlmenge innerhalb 48h festgelegt (Stuhlgewicht/kg KG der Patienten bei Studienbeginn); als sekundäre Endpunkte wurden die Gesamtmenge an ausgeschiedenem Stuhl während der Diarrhoe bzw. über die 5 Tage, die Dauer der Diarrhoe, die Anzahl der geheilten Patienten sowie die komplette Menge an eingenommener oraler Rehydratationslösung festgelegt. Die durchschnittliche Reduktion der Stuhlmenge nach 48 Stunden Therapiedauer betrug bei mit Racecadotril behandelten Kindern 45,6 % (92,2 g/kg KG mit Racecadotril gegenüber 169,6 g/kg KG mit Placebo behandelte Kinder). Die komplette Stuhlmenge während der Studie wurde bei Racecadotril mit 156,5 g/kg KG im Durchschnitt gegenüber 331,0 g/kg KG bei Placebo gemessen, was eine Reduktion der Menge von 53% unter Racecadotril Therapie ergab. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 28 Stunden in der Racecadotril-Gruppe und 72 Stunden (bei Rotavirus-positiven Kindern) sowie 52 Stunden (bei Rotavirus-negativen Kindern) unter Placebobehandlung. Die Nebenwirkungsmeldungen aus beiden Gruppen waren vergleichbar (z.B. Erbrechen wurde genauso oft unter Placebo oder Verum-Therapie verzeichnet) [Salazar-Lindo et al., 2000].

Bewertung nach Chalmers Score: 73

3. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebokontrollierten Studie wurde an 172 Patienten (89 Racecadotril und 83 Placebo) im Alter von 3 Monaten und 4 Jahren (Mittel:

12,8 Monate, 71 Mädchen, 101 Jungen) mit wässriger Diarrhoe (3 oder mehr wässrige Stühle) Racecadotril in einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich bis zur Heilung oder maximal über 5 Tage angewendet. Zusätzlich wurde der Rotaviren-Status bestimmt. Es waren 67 Patienten positiv getestet, wovon 32 Infizierte mit Racecadotril und 35 mit Placebo behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren chronische Diarrhoe, altersentsprechendes Untergewicht von $\geq 20\%$, systemische Erkrankungen, Therapien mit Antibiotika, Antidiarrhoika oder ASS innerhalb der letzten 48 Stunden. Als Heilung wurden 2 aufeinander folgende nicht wässrige Stühle oder kein Stuhl innerhalb von 12 Stunden definiert. Als primäres Ziel war die Stuhlmenge innerhalb der ersten 48h angesetzt; als sekundäres Ziel die Stuhlmenge der ersten 24 Stunden sowie das Na⁺/K⁺ Verhältnis im Urin, die Dauer der Diarrhoe und die Anzahl und das Aussehen der Stühle. Aufgrund fehlender Daten der Stuhlgewichtsmessung an insgesamt 6 Patienten konnten die Daten von 84 mit Racecadotril behandelten Kinder und 82 mit Placebo behandelten Kinder untersucht werden. Die Stuhlmenge in der Racecadotril Gruppe betrug im Durchschnitt $26,3 \pm 3,8$ g/kg KG gegenüber $72,4 \pm 10,7$ g/kg KG und entspricht somit einer Reduktion um 64%. Das Verhältnis Na⁺/K⁺ < 1 im Urin betrug unter der Racecadotril Gruppe 24,1% gegenüber 53,3% unter Placebo-Behandlung. Somit sind die klinischen Anzeichen für eine Dehydratation unter der Placebo-Behandlung doppelt so hoch wie unter der Racecadotril Therapie. Die mit Rotaviren infizierten Patienten konnten in der Verumgruppe im Median innerhalb von 6,9 Stunden als geheilt bezeichnet werden (2 aufeinander folgende nicht wässrige Stühle s.o.) während in der Placebo Gruppe dies erst nach 36 Stunden verzeichnet wurde. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug $40 \pm 3,6$ h in der Racecadotril Gruppe und $49,0 \pm 3,1$ h in der Placebo Gruppe. Für Patienten, die mit Rotavirus infiziert waren, betrug die durchschnittliche Behandlung $35,0 \pm 4,3$ h unter Racecadotril Behandlung und $49 \pm 4,6$ h unter Placebo [Cézard et al. (2001, 2005)].

Bewertung nach Chalmers Score: 73

4. In einer doppelblinden, randomisierten Placebokontrollierten Studie wurden 60 Kinder unter 5 Jahren (≤ 5 Jahre) mit Racecadotril oder Placebo behandelt. Es wurden Kinder in die Studie eingeschlossen, die an akuter Diarrhoe seit maximal 5 Tage litten. Als Medikation neben Racecadotril oder Placebo wurde eine orale Rehydratationslösung angewandt. In der Racecadotril Gruppe war die Diarrhoe nach 40h gegenüber 61h in der Placebo Gruppe beendet. Zusätzlich wurde die Menge an oraler Rehydratationslösung mit 841,67 ml unter Racecadotril Einnahme versus 1385 mg in der Placebo Gruppe gemessen. Es wurden keine Nebenwirkungen in der Racecadotril Gruppe berichtet [Savita, 2006].

Bewertung nach Chalmers Score: 71

5. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden 184 Kinder im Alter von 1 – 60 Monaten (Median= 18 Monate) im ambulanten Bereich mit Racecadotril Granulat (N=92) in der Dosierung 1,5 mg/kg KG plus orale Rehydratationslösung (ORS) und N=92 mit Placebo plus ORS für maximal 5d behandelt wurden, wobei 49% weibliche und 51% männliche Kinder eingeschlossen wurden, die folgendes Krankheitsbild aufzeigten: wässriger Stuhl für mindestens 3 Tage oder durchfallartiger Stuhl innerhalb der letzten 24h vor Studieneinschluss. Zusätzlich wurde die Infektion mit Rotavirus und der Status der Dehydratation berücksichtigt. 49% der Kinder litten an einer Rotavirus Infektion und 86% an Dehydratation gemäß der WHO Einteilung im Stadium 1 bis 3 [WHO, IMCI, Module 4, Diarrhoe 2014]. Als Zielkriterium wurde die Anzahl der wässrigen Stühle nach 48h sowie die Dauer der Diarrhoe definiert. Als weiterer Endpunkt wurde die Anzahl der Nebenwirkungen festgelegt. Die Anzahl der wässrigen Stühle lag bei 5.6 ± 1.7 in der Racecadotril Gruppe gegenüber 11.3 ± 2.7 ($p < 0.001$) in der Placebogruppe. Die Dauer der Diarrhoe betrug in der Racecadotril Gruppe 75.5 ± 11.6 h und 142.5 ± 15.4 h ($p < 0.001$) in der Placebogruppe. Kein Patient aus der Racecadotril Gruppe erlitt eine Dehydratation während 20 Kinder aus der Placebogruppe an einer Dehydratation litten (22%, $p = 0.02$) [Gutiérrez-Castrellón et al.; nicht publiziert; Daten aus der Metaanalyse von Lehert et al., 2011].

Bewertung nach Chalmers Score: 72

6. Im zweiten Teil der randomisierten, doppelblinden, Placebokontrollierten Studie von Gutiérrez-Castrellón et al. (siehe Nr. 5) wurden 270 Kinder im Alter von 1 – 24 Monaten (Median= 12 Monate) stationär mit Racecadotril Granulat plus ORS (N=135) versus Placebo plus ORS (N=135) behandelt. In dieser Studie wurden nur Jungen eingeschlossen. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien waren identisch zur Studie mit ambulanten Patienten. Die Zielkriterien waren ähnlich mit der Messung der Stuhlmenge nach 48h, der Dauer der Diarrhoe, der Notwendigkeit einer intravenösen Rehydratation und dem Vorkommen sowie der Anzahl der Nebenwirkungen. Die Stuhlmenge nach 48h in der Racecadotril Gruppe betrug 102 ± 18 g / kg gegenüber 189 ± 34 g / kg ($p < 0.01$) in der Placebo Gruppe. Die Diarrhoe konnte bei Kindern, die mit Racecadotril behandelt wurden, nach 33 ± 8 h beendet werden während in der Placebo-Gruppe nach 97 ± 11 h ($p < 0.02$) der akute Durchfall geheilt war. Die intravenöse Rehydratation war bei 6% in der Racecadotril Gruppe gegenüber 7% aus der Placebogruppe erforderlich [Gutiérrez-Castrellón et al.; nicht publiziert; Daten aus der Metaanalyse von Lehert et al., 2011].

Bewertung nach Chalmers Score: 72

7. In einer randomisierten, offenen Studie an 166 aufgenommenen und 164 randomisierten Kindern im Alter von 3 Monaten bis 3 Jahren mit akuter Diarrhoe (Definition: mind. 3 wässrige Stühle innerhalb der letzten 12h) wurde Racecadotril in Kombination mit oraler Rehydrierung (81 Kinder) gegenüber einer alleinigen Rehydrierung (83 Kinder) untersucht. Das Alter der Kinder in der Racecadotril Gruppe betrug im Median 11 (3-30) Monate und in der alleinigen Rehydrierungsgruppe 10 (3-34) Monate. Ausschlusskriterien waren akute Diarrhoeen nosokomialer Herkunft, chronische Diarrhoe, Therapien mit Antibiotika während der letzten 8 Tage, Antidiarrhoika oder gleichzeitige Bronchiolitis. Als Dosierung wurden 10mg (Körpergewicht < 9kg) oder 20mg (Körpergewicht > 9kg) Racecadotril Granulat dreimal täglich gegeben. Als Heilung wurden 2 aufeinander folgende nicht wässrige Stühle oder kein Stuhl innerhalb von 12h definiert. Die Studiendauer wurde auf maximal 7d festgelegt. Als primärer Endpunkt wurde die zusätzliche medizinische Untersuchung nach dem Ersttermin als Notfall festgelegt. Als sekundäre Endpunkte wurde die Dauer der Diarrhoe, die Anzahl wässriger Stühle innerhalb der ersten 48h und das Körpergewicht an Tag 7 festgelegt. Der primäre Endpunkt wurde an 154 Kindern gemessen, wobei 76 Kinder mit und 78 Kinder ohne Racecadotril untersucht wurden. Zusätzliche Besuche beim Arzt oder im Krankenhaus wurden für 14 von 76 Kindern, die mit Racecadotril behandelt wurden, erforderlich, während in der Rehydrierungsgruppe dies für 27 von 78 Kindern notwendig war ($p < 0,05$). Die Dauer der Diarrhoe betrug bei Racecadotril Gabe mit Rehydrierung $97,2\text{h} \pm 35,6\text{h}$ gegenüber der alleinigen Rehydrierungsgruppe $137,7\text{h} \pm 42,4\text{h}$; $P < 10^{-9}$. Die Anzahl der wässrigen Stühle innerhalb der ersten 48 Stunden betrug bei Racecadotril $6,8 \pm 3,8$ gegenüber der alleinigen Rehydrierung $9,5 \pm 4,5$ ($P < 0,001$) [Cojocaru et al. 2002].

Bewertung nach Chalmers Score: 75

8. Eine randomisierte offene Parallelstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Racecadotril in Kombination mit oraler Rehydrierung gegenüber alleiniger Rehydrierung wurde an 188 Kindern (94 Kinder pro Gruppe) durchgeführt. Die Studie fand ambulant statt. Es wurden Kinder im Alter zwischen 3 und 36 Monaten (Median = 12 Monate) mit akuter Gastroenteritis (= 3 wässrige Stühle in den vergangenen 24 h) eingeschlossen, während hospitalisierungsbedürftige Kinder und mit Antibiotika, Salicylate oder anderen Antidiarrhoika behandelte Patienten ausgeschlossen wurden. Die Dosierung betrug 10 mg (< 9 kg KG), 20 mg (9-13 kg KG) und 30 mg (>13 kg KG) 3-mal täglich. Es wurde solange behandelt bis 2 normale Stühle auftraten oder 12 h kein Stuhlgang erfolgte, längstens 7 d. Als primärer Endpunkt wurde die Anzahl der Stühle innerhalb der ersten 48 h nach Therapiebeginn definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der Diarrhoe, die Anzahl zusätzlicher Arztbesuche und Verträglichkeit der Medikation. Von den 188 Kindern konnten 179 Patienten in die Auswertung zur Wirksamkeit eingeschlossen werden, wovon 88 Patienten mit Racecadotril plus ORS und 91 Patienten

ausschließlich mit ORS behandelt wurden. Von diesen 179 Patienten erschienen lediglich 137 Patienten zur Visite nach 48h (71 aus der Racecadotril plus ORS und 66 aus der ORS Gruppe). Nach 48h waren 6 von 71 (8.5%) mit Racecadotril behandelten Patienten und 2 von 66 (3%) mit oraler Rehydratationslösung behandelten Kinder geheilt ($P=0,27$).

Weitere 30 Patienten beendeten die Studie vorzeitig, so dass am Ende der Studie die Daten von 103 Patienten (50 der Racecadotril plus ORS und 53 in der ORS Gruppe), die für die Visite am Tag 7 wiederkamen, komplett ausgewertet wurden.

Die durchschnittliche Dauer der Diarrhoe betrug 4.0d (± 2.1 SD) bei den mit Racecadotril und ORS behandelten Patienten gegenüber 4.7d (± 2.2 SD) in der ORS Gruppe ($P=0,15$). Die durchschnittliche Anzahl an Stühlen betrug 4.6 (± 2.7 SD in the Racecadotril Gruppe; ± 2.5 SD in der ORS Gruppe) nach 24h und 4.1 (± 2.7 SD) in the Racecadotril Gruppe sowie 3,8 (± 2.5 SD) in der ORS Gruppe nach 48h. Somit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieschemata festgestellt werden [Santos et al. 2009].

Bewertung nach Chalmers Score: 54

9. In einer Kohortenstudie wurde die Kombination aus Racecadotril und oraler Rehydratationslösung gegenüber der Monotherapie mit oraler Rehydratationslösung an 148 Patienten im Alter von 3 - 36 Monaten, die an akuter Diarrhoe litten, untersucht. Es wurden 70 Kinder mit Racecadotril und 78 Kinder mit ORS behandelt. Als Einschlusskriterien wurden die Symptome einer Gastroenteritis folgendermaßen definiert: ≥ 3 wässrige Stühle innerhalb der letzten 12h. Kinder, die länger als 7d an einer Diarrhoe litten oder mit Antibiotika oder Antidiarrhoika bereits behandelt wurden, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Racecadotril wurde dreimal täglich in einer Dosis vom 10mg Granulat (bei Kindern < 9 kg KG) oder 30 mg Granulat (bei Kindern ≥ 9 kg KG) gegeben, so dass dies einer Dosierung von 1,5 mg / kg KG entsprach. Die Patienten wurden längstens 7 Tage oder solange behandelt, bis kein wässriger Stuhl innerhalb von 12h mehr auftrat. Die Anzahl an Stühlen innerhalb der ersten 48 h nach Behandlungsbeginn wurde als primärer Endpunkt definiert. Die Bewertung der Stühle zu Beginn, nach 24 h, 48 h und 7 bis 10 Tagen nach Therapiebeginn wurde neben der Dauer der Diarrhoe ebenfalls als Zielkriterium gemessen. Verschiedene Variablen wie Stuhlkonsistenz, Anzahl der Episoden (Erbrechen), Gewicht, Anzahl der Besuche während der Behandlung sowie, Patientencompliance mit dem Behandlungsschema wurden ebenfalls untersucht. Der primäre Endpunkt wurde in der Racecadotril Gruppe mit 3,3 Stühlen und in der ORS Gruppe mit 5,0 Stühlen nach 48h verzeichnet ($P<0,05$). Nach 48h hatten 40.7% der Racecadotril Gruppe noch wässrige Stühle während 77.9% der Patienten, die ausschließlich mit ORS behandelt wurden, weiterhin an Durchfall litten. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug in der Racecadotril Gruppe ($n=65$) 3.5d ($SD=1.9$) und in der ORS Gruppe ($n=78$) 5,6d ($SD=2.8$) ($P<0,001$) [Alvarez Catalayud et al., 2009].

Bewertung nach Chalmers Score: 52

10. In einer kontrollierten, offenen Kohortenstudie wurde an 50 Kindern im Alter von 3 bis 71 Monaten, die mindestens 24 Stunden an einer Diarrhoe litten, die Kombination aus oraler ORS und Racecadotril oder Pektin/Kaolin untersucht. Die Kinder in der Racecadotril Gruppe waren im Durchschnitt 29,6 Monate alt, während das Durchschnittsalter in der Kaolin/Pektin Gruppe 31,4 Monate betrug. 25 Kinder wurden entweder mit ORS plus 1,5 mg/kg KG Racecadotril (alle 8 Stunden) oder mit ORS plus 100 mg/kg KG Pektin/Kaolin (alle 4 Stunden) behandelt. Unterernährte Patienten, Kinder mit blutigem Stuhl oder Durchfall, der durch Parasiten verursacht wurde, sowie stark dehydrierte Kinder wurden ebenso von der Studie ausgeschlossen wie mit Antibiotika oder Antidiarrhoika behandelte Patienten. Als Zielkriterien wurde die Anzahl der diarrhoischen Stühle nach 24 und 48 Stunden festgelegt. Zusätzlich wurde die Menge an eingenommener ORS Lösung und die Gesamtanzahl an diarrhöischen Stühlen bis zur Genesung. Nach 24 Stunden wurden in der Racecadotril Gruppe noch $5,48 \pm 1,39$ gegenüber in der Kaolin Gruppe noch $8,88 \pm 1,38$ wässrige Stühle gemessen ($P < 0,0001$). Nach 48 Stunden wurden in der Racecadotril Gruppe $3,04 \pm 0,89$ gegenüber $6,32 \pm 0,85$ wässrige Stühle in der Kaolin/Pektin Gruppe gezählt ($p < 0,0001$). Die mittlere Dauer der Diarrhoe betrug bei den Patienten, die mit Racecadotril behandelt wurden, 30 Stunden gegenüber 42 Stunden in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Der Gesamtverbrauch an oraler Rehydratation war gegenüber der Kontrolle vermindert ($1140 \pm 162,7$ ml vs. $1870 \pm 240,7$ ml; $p < 0,0001$) [Melendez Garcia und Rodriguez, 2007].

Bewertung nach Chalmers Score: 71

Eine Übersicht der Studieninhalte ist in Anlage 4 enthalten. Die Studien können als valide sowie qualitativ hochwertige Studien eingestuft werden, da der Chalmers-Score zwischen 52 und 75 liegt (Detail-Bewertung: siehe Anlage 2), wobei eine klinische Studie mit 44 Punkten unterhalb der festgelegten Grenze von 50 Punkten liegt. Die klinischen Studien wurden nach den gültigen GCP-Anforderungen durchgeführt.

Die Studien wurden unter Bedingungen des verschreibungspflichtigen Arzneimittels durchgeführt und dennoch belegen die Ergebnisse die Anwendung in der Selbstmedikation hinsichtlich Dosierung und Anwendungsdauer. Jedoch wurde das Arzneimittel in den klinischen Prüfungen hauptsächlich an kleinen Kindern und Säuglingen unter 5 Jahren angewendet, so dass keine Daten für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 10 oder 12 Jahren vorliegen. Die Dauer der Diarrhoe betrug zwischen 2 und 4 Tagen, so dass eine

Therapiedauer von 3 Tagen belegt werden kann. Klinische Daten und damit ein Nachweis zur Therapie von älteren Kindern liegt nicht vor.

Der Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Racecadotril zur akuten Behandlung von Durchfall bei Kindern ab 5 Jahren und Jugendlichen gemeinsam mit oraler Rehydratation in Konzentrationen von 30 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von bis zu 540 mg je Packung wurde am 01. Juli 2014 im Sachverständigenausschuss diskutiert. Das BfArM empfahl in seiner Präsentation, die während der Sitzung erläutert wird, die Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Kinder ab dem 12. Lebensjahr. Diese entspricht der Altersbegrenzung von Loperamid-haltigen Arzneimitteln. Der Antrag wurde jedoch für beide Altersgrenzen einstimmig abgelehnt, da gemäß Sachverständigenausschuss die Dosierungsangaben in der Packungsbeilage und die Gewichtsverteilung der Kinder in den zur Freistellung beantragten Altersgruppen nicht aufeinander abgestimmt waren. Zusätzlich waren die vorgelegten Daten aus Großbritannien, wo Kinder ab 5 Jahren nur noch in Ausnahmefällen überhaupt dem Arzt vorgestellt würden, nicht auf Deutschland übertragbar [SAV-Ergebnisprotokoll, Jul. 2014]. Es wurde ein erneuter Antrag mit einer angepassten Altersgrenze von mindestens 12 Jahren gestellt, über den am 13.01.2015 positiv abgestimmt wurde. Zusätzlich zur Anpassung der Kapitel Warnhinweise und Gegenanzeigen war ein Hinweis zur Einschränkung der Behandlung für Kinder ab dem vollendeten 12. Lebensjahr auf der Faltschachtel und der Gebrauchs- und Fachinformation aufzunehmen [SAV-Ergebnisprotokoll, Jan. 2015]. Diese Anpassung wurde mit der vierzehnten Änderungsverordnung der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 16.02.2016 vom Bundesrat genehmigt und umgesetzt [BgbI-Racecadotril, 2016].

3.2.4 Fallbeispiel Thomapyrin® TENSION DUO

Das Arzneimittel Thomapyrin® TENSION DUO enthält die fixe Wirkstoffkombination aus Ibuprofen 400 mg und Coffein 100 mg als Filmtabletten. Der Antrag zur Aufhebung der Verschreibungspflicht für die fixe Kombination zur oralen Anwendung aus Ibuprofen/Coffein in der maximalen Tagesdosierung 1200 mg Ibuprofen und 300 mg Coffein gemäß § 48 und § 53 AMG wurde von der Firma Boehringer Ingelheim parallel zum laufenden Zulassungsverfahren der betroffenen Arzneimittelkombination gestellt [Tagesordnung SAV-Sitzung, Jan 2017].

Es wurde folgender Wortlaut unter der Position Ibuprofen in der Anlage der Arzneimittelverschreibungsverordnung – AMVV vorgeschlagen [Tagesordnung SAV-Sitzung, Jan. 2017]:

„Ibuprofen

ausgenommen zur oralen Anwendung (in maximaler Einzeldosis von 400 mg und in einer maximalen Tagesdosis von 1.200 mg) in Zubereitungen, denen als wirksamer Bestandteil dieser Stoff zusammen mit Coffein (in maximaler Einzeldosis von 100 mg und einer

maximalen Tagesdosis von 300 mg) zugesetzt ist, zur Behandlung von akuten mäßig starken Schmerzen bei Erwachsenen.“

Die Kombination Ibuprofen/Coffein ist indiziert in der symptomatischen Behandlung akuter mäßig starker Schmerzen und stellt somit eine klassische Indikation für die Selbstmedikation dar [Fachinformation Thomapyrin® TENSION DUO, Juni 2017].

Für den Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht wurden Daten aus einer klinischen Prüfung an 562 Patienten ausgewertet [Fachinformation Thomapyrin® Tension Duo, Juni 2017, interne Unterlagen zum Switch Antrag, Ibuprofen plus Coffein, 2016]. Es handelte sich hierbei um eine doppelblinde, Placebokontrollierte sechsarmige Parallelgruppenstudie, bei der die fixe Kombination gegen die beiden Monosubstanzen und Placebo getestet wurde.

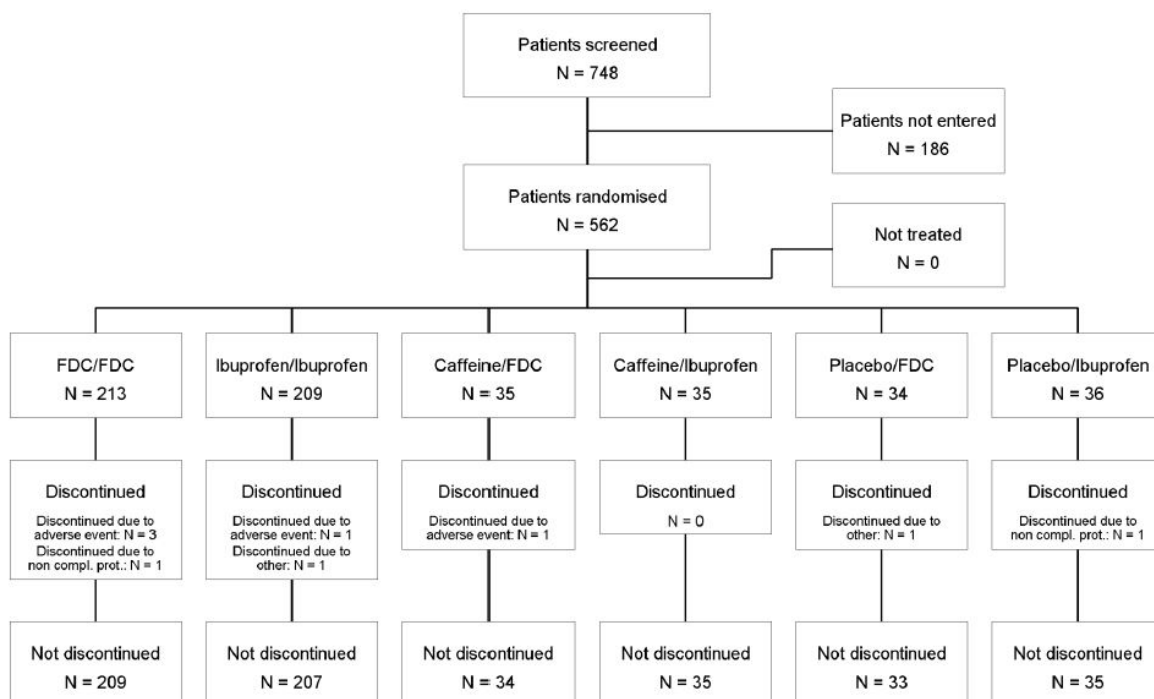


Abbildung Nr. 6: Behandlungsschema der klinischen Prüfung (Weiser et al., 2018)

Es wurden Patienten (m/w) im Alter von 18 bis 55 Jahren eingeschlossen, die einer chirurgischen Zahnextraktion der Weisheitszähne unterzogen wurden. Als Einschlusskriterium wurde eine Schmerzintensität von mindestens 5 auf einer numerischen Rating-Skala von 0-10 definiert, was einem mäßig starken Schmerz entspricht. Zusätzlich waren Patienten mit Leberfunktionsstörungen, auffälligem EKG oder Schmerzmittelabhängigkeit ausgeschlossen. Die Patienten durften 6 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff keinen Alkohol, keine Coffein-haltigen Getränke oder Schokolade verzehren. Die Patienten erhielten entweder Placebo, 400 mg Ibuprofen, 100 mg Coffein oder die fixe Kombination aus Ibuprofen/Coffein (400 mg/100 mg) alle 6 – 8 Stunden über 5 Tage.

Als primärer Endpunkt wurde die bereinigte, mittlere, zeitlich gewichtete Summe aus Schmerzlinderung und Schmerzintensitätsdifferenz 0 bis 8 Stunden nach Verabreichung (SPRID_{0-8h}, „sum of pain relief and pain intensity difference“) festgelegt. Sekundärer Endpunkt war SPRID_{0-2h}. Hierzu wurde die Schmerzlinderung in Bezug auf die Intensität des Ausgangsschmerzes mithilfe einer 5-Punkte-Skala bewertet, in der 0 = keine Schmerzlinderung bis 4 = vollständige Schmerzlinderung entsprach. Die Bewertung wurde in einem Zeitraum von 15 Minuten bis zu 8 Stunden nach der ersten Dosis der Studienmedikation von den Patienten in ein Patiententagebuch eingetragen. Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zur ersten wahrnehmbaren Schmerzlinderung, die Schmerzintensitätsdifferenz sowie die Schmerzlinderung nach individuellen Zeitpunkten innerhalb der ersten Stufe, d.h. innerhalb 8 Stunden nach der ersten Dosisgabe.

Der SPRID_{0-8h}-Wert lag bei der Kombination Ibuprofen/Coffein bei 52,29 (SE 2,02; CI: 48,31; 56,27), bei Ibuprofen Monotherapie bei 40,16 (SE 2,05; CI: 36,14; 44,18), bei Coffein Monotherapie bei 15,82 (SE 3,52; CI 8,9; 22,75) und unter Placebo 10,55 (SE 3,53; CI 3,63; 17,48).

Demnach hatten 50% der Patienten in der Kombinationsgruppe nach 1,13h (CI 0,93h; 1,35h) und in der Ibuprofen-Monogruppe nach 1,78h (CI 1,48; 2,02h) eine relevante Schmerzlinderung verzeichnet. In der Placebo- und Coffeingruppe trat die Schmerzlinderung bei 24,5% bzw. 38,6% erst nach 8 Stunden auf, im Vergleich zur Kombination mit 81,3% und der Ibuprofen-Monobehandlung mit 69,4%. Damit konnte eine klare Überlegenheit der Kombination gegenüber den beiden Monopräparaten sowie Placebo gezeigt werden (Tabelle 6, Weiser et. al, 2018).

	Placebo	Caffeine	Ibuprofen	Ibuprofen/ caffeine
Number of patients, N	70	70	209	213
ANCOVA for SPRID _{0-8h}				
Adjusted mean (SE)	10.6 (3.5)	15.8 (3.5)	40.2 (2.0)	52.3 (2.0)
95% CI	(3.6, 17.5)	(8.9, 22.7)	(36.1, 44.2)	(48.3, 56.3)
Adjusted mean difference vs. ibuprofen/caffeine (SE)	41.7 (4.1)	36.5 (4.1)	12.1 (2.9)	
95% CI	(33.8, 49.7)	(28.5, 44.4)	(6.5, 17.8)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
ANCOVA for SPRID _{0-2h}				
Adjusted mean (SE)	2.1 (0.7)	2.6 (0.7)	7.0 (0.4)	10.6 (0.4)
95% CI	(0.7, 3.4)	(1.2, 4.0)	(6.2, 7.8)	(9.8, 11.4)
Adjusted mean difference vs. ibuprofen/caffeine (SE)	8.5 (0.8)	8.0 (0.8)	3.6 (0.6)	
95% CI	(6.9, 10.1)	(6.4, 9.6)	(2.5, 4.7)	
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

Tabelle 6 aus Weiser et al, 2018

In der zweiten Stufe (nach 8 Stunden) wurden die Patienten, die vorher Coffein oder Placebo erhielten, mit Ibuprofen oder der Kombination Ibuprofen/Coffein weiterbehandelt und nahmen maximal 3 Tabletten pro Tag für insgesamt 5 Tage ein (siehe Abb. 6). Die Sicherheitsdaten wurden über 5 Tage aufgenommen und hierbei wurden bei 6,1% der Patienten in der Kombination aus Ibuprofen und Coffein unerwünschte Wirkungen beobachtet, während 2,4% der Patienten aus der Ibuprofen-Gruppe, 2,9% aus der Coffeingruppe und 4,3% aus der Placebogruppe über Nebenwirkungen berichteten. Am Ende der Studienstufe 2 (nach 5 Tagen) wurde die Verträglichkeit der Studienmedikation durch die Patienten bewertet und demnach schnitt die Kombination aus Ibuprofen und Coffein bei 38,7% der Patienten und die Monosubstanz Ibuprofen bei 36,9% der Patienten mit „sehr gut“ ab, während 30,9% der Patienten der Kombinationsgruppe und 33,3% der Patienten der Ibuprofengruppe die Verträglichkeit mit „gut“ einschätzte. Dies ergab eine Odds Ratio von 1.2 (Ibuprofen/Ibuprofen+Coffein) und somit eine minimal bessere Verträglichkeit der Kombinationstherapie [Weiser et al., 2018]. Die Ermittlung der Qualität der Studie gemäß Chalmer Score-Punktesystem ergab 89,5 Punkte und weist somit eine extrem gute Qualität auf (siehe Anlage 2).

Bewertung nach Chalmers Score: 89,5

Der Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht der neuen fixen Kombination aus Ibuprofen und Coffein wurde in der ersten Beratung durch den Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht abgelehnt [SAV-Ergebnisprotokoll, Jan. 2017]. Der Ausschuss hat die Entlassung aus der Verschreibungspflicht hauptsächlich aufgrund fehlender Sicherheitsdaten der neuen Kombination zweier bekannter Wirkstoffe abgelehnt. Das BfArM hat in seiner Stellungnahme eindeutig den Switch empfohlen und die vorhandenen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Monosubstanzen sowie die klinischen Studiendaten aus den Zulassungsunterlagen als ausreichende Begründung für eine Anwendung in der Selbstmedikation angeführt [SAV-Ergebnisprotokoll, Januar 2017, BfArM Stellungnahme, SAV, Jan. 2017]. Der Sachverständigenausschuss bemängelte jedoch die fehlenden Sicherheitsdaten aus der Anwendung des erst kürzlich zugelassenen Arzneimittels im Markt. Die klinischen Studien, die mit dem Zulassungsantrag eingereicht wurden, belegten jedoch die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in einer typischen Indikation zur Selbstmedikation. Die klinische Zahnextraktionsstudie wurde für die Anwendung als OTC-Arzneimittel etabliert und lieferte valide Daten zur effektiven Schmerzlinderung nach einer Zahnoperation [Weiser et al., 2018]. Diese Anwendung erfolgte weder durch einen Arzt in ambulanter noch in stationärer Behandlung.

In der 78. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht wurde der Antrag mehrheitlich angenommen [SAV-Ergebnisprotokoll, Jun. 2017]. Die Diskussionen zwischen den Ausschussmitgliedern verliefen kontrovers. Das BfArM fasste in seiner Stellungnahme die Vorlage von Daten zur Sicherheit aus anderen Ländern zusammen, da

entsprechende Daten aus Deutschland oder Europa nicht vorgelegt werden konnten, da diese Arzneistoffkombination in Europa und Deutschland bisher nicht zugelassen ist und somit nicht vermarktet wird. Die Fragen bzw. Bedenken aus der 77. Sitzung des Arzneimittelverschreibungsausschusses wurden aus Sicht des BfArMs zufriedenstellend beantwortet bzw. ausgeräumt, so dass das BfArM wiederum die Entlassung aus der Verschreibungspflicht empfohlen hat, da die Wirkung der Kombination aus den zwei gut untersuchten Monosubstanzen vorhersehbar sei und damit den Voraussetzungen zur Anwendung des § 48 Nr. 3 AMG entsprechen. Ein Arzneistoff kann demnach aus der Verschreibungspflicht entlassen werden, wenn die Wirkung des betroffenen Stoffes oder der Stoffkombination vorhersehbar ist und die Anwendung bei bestimmungsgemäßen Gebrauch nicht die Gesundheit der Menschen gefährdet [AMG, § 48 Nr. 2 und 3, Juli 2017]. Die Sachverständigen sahen hauptsächlich Sicherheitsbedenken durch eine erhöhte Dosierung oder langfristigen Anwendung der Kombination [SAV-Ergebnisprotokoll, Jun. 2017]. Die Wirkstoffkombination soll jedoch lediglich für die Kurzzeitbehandlung (max. 3 Tage) in der in klinischen Studien untersuchten Dosis von 400 mg Ibuprofen / 100 mg Coffein aus der Verschreibungspflicht entlassen werden.

3.3 Erfüllungsgrad der Anforderungen der Switch Guideline

Die Fallbeispiele wurden nun anhand der in der EU Switch Guideline aufgestellten Kriterien bewertet (siehe Kapitel 2.1.3): Hierbei wird eine Skala von 1 bis 4 verwendet, wobei die folgende Skalierung verwendet wird:

1 = Trifft nicht zu	=> ✓
2 = Trifft zum Teil zu	=> ✓✓
3 = Trifft zum größten Teil zu	=> ✓✓✓
4 = Trifft zu 100% zu	=> ✓✓✓✓

Nr.	Kriterien nach Switch Guideline	Flomax® Relief	Vapriano® 100 mg Kapseln	Vapriano® Junior	Ibu + Coffein (400mg /100mg)
1	Die zu behandelnden Symptome der Krankheit muss der durchschnittlich gebildete Patient schnell und einfach selbst diagnostizieren können.	✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓
2	Das Arzneimittel darf bei bestimmungsgemäßen Gebrauch nicht gesundheitsgefährdend sein und damit indirekt den Patienten gefährden (z.B. das Maskieren von schwerwiegenderen Krankheiten).	✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓
3	Das Arzneimittel muss einen hohen Grad	✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓

	an Arzneimittelsicherheit aufweisen, d.h. eine geringe generelle Toxizität haben, nicht teratogen, karzinogen oder genotoxisch sein.				
4	Das Arzneimittel darf nicht abhängig machen oder schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, die u.U. auch durch Wechselwirkungen mit häufig verwendeten Arzneimitteln auftreten können.	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓
5	Die Sicherheit eines Arzneimittels steht in Relation zur Verfügbarkeit von alternativen Therapien	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓
6	Mögliche Risiken sind in der Information für den Patienten (Gebrauchsinformation und Faltschachtel) ausführlich in den entsprechenden Kapiteln zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen darzustellen.	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓
7	Die korrekte Anwendung des Arzneimittels hinsichtlich Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer ist ebenfalls in den informativen Texten für den Patienten eindeutig zu beschreiben.	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓
8	Das Arzneimittel darf nicht absichtlich missbraucht werden können, um z.B. die Effekte anderer Suchtmittel zu erhöhen.	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓
9	Das Arzneimittel darf nicht parenteral angewendet werden	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓

Tabelle Nr. 7: Erfüllungsgrad der Kriterien der Switch-Guideline

Die Bewertung wurde anhand der eingereichten Unterlagen und der verwendeten Studiendaten für den jeweiligen Switch-Antrag durchgeführt. Die entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen zum Zeitpunkt der Switch-Anträge wurden als Grundlage für die verfügbare Information für Patienten und Fachkreise verwendet, um zu bewerten, ob die Anforderungen der Switch Guideline erfüllt wurden.

Für den Wirkstoff Tamsulosin konnten die Kriterien Risikoaufklärung der Patienten sowie korrekte Anwendung in der Gebrauchsinformation, die Relation zu anderen Therapien, Missbrauch und nicht-parenterale Anwendung volle Punktzahl erreichen. Die Aufklärung des Patienten ist aufgrund der Gebrauchsinformation sowie der erforderlichen Patientenkarte (medication card) [Interne Unterlagen zum Rx/OTC-Switch Flomax® Relief, 2006] sehr ausführlich und stellt alle möglichen Risiken dar [SmPC Flomax® Relief, April 2014]. Ein Missbrauch ist aufgrund der Wirkstoffklasse nicht zu erwarten. Eine parenterale Anwendung

kann aufgrund der Darreichungsform ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Sicherheit des Arzneimittels in Relation zur Verfügbarkeit von alternativen Therapien ist gegeben.

Die Kriterien Arzneimittelsicherheit und schwerwiegende Nebenwirkungen erhielten 75% der maximalen Punktzahl, da der Wirkstoff laut Fach- und Gebrauchsinformation relativ schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen kann und somit in Punkto Arzneimittelsicherheit hinsichtlich der Anwendung in der Selbstmedikation einige Risiken birgt.

Für die Kriterien Diagnose durch den Patienten und Gesundheitsgefährdung bei bestimmungsgemäßen Gebrauch wurden jedoch nur 50% der maximal möglichen Punktzahl gegeben, da die Diagnose nicht eindeutig und leicht durch den Patienten selbst gestellt werden kann und eine Konsultation beim Arzt oder Apotheker erforderlich ist. Hier spielt die Patientenkarte auch eine sehr wichtige Rolle, um die Diagnose eindeutig sicherzustellen. Das Risiko eines intraoperativen Floppy Iris Syndrom bei einer Kataraktoperation besteht ebenso wie ein kardiovaskuläres Risiko, Risiko für Depression und Leberschäden. Diese Risiken stellen somit eine mögliche Gesundheitsgefährdung dar [SmPC Flomax® Relief, April 2014].

Für Racecadotril bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren konnten die Kriterien Diagnose durch den Patienten, Risikoaufklärung der Patienten sowie korrekte Anwendung in der Gebrauchsinformation, Arzneimittelsicherheit, die Relation zu anderen Therapien, Missbrauch und parenterale Anwendung volle Punktzahl erreichen. Die Diagnose akuter Durchfall ist sehr leicht durch den Patienten selbst zu diagnostizieren, ohne einen Arzt zu konsultieren. Die Gebrauchsinformation klärt über alle möglichen Risiken wie z.B. die Gegenanzeige blutige/eitriges Durchfälle, die mit Fieber einhergehen, auf. Die korrekte Anwendung ist ebenfalls anschaulich aufgeführt und eine Abgrenzung zur oralen Rehydratation klar dargestellt. Ein Missbrauch sowie eine parenterale Anwendung kann aufgrund der Wirkstoffeigenschaften sowie der pharmazeutischen Darreichungsform ausgeschlossen werden. Zusätzlich liegt eine extrem niedrige Toxizität vor, da bei chronischen Toxizitätsstudien an Affen und Hunden die 625 bzw. 62fache menschliche Dosierung ohne negative Auswirkungen getestet wurde [Fachinformation Vaprino® Gegen akuten Durchfall, 100mg Kapseln und Fachinformation Vaprino® Gegen akuten Durchfall Junior, Juni 2017]. Dies entspricht der hohen Arzneimittelsicherheit und begründet eine Anwendung als verschreibungspflichtiges Medikament bereits an 3 Monate alten Säuglingen [Fachinformation Tiorfan 100mg Kapseln, April 2017]. Für die Kriterien schwerwiegende Nebenwirkungen und Gesundheitsgefährdung bei bestimmungsgemäßen Gebrauch wurden lediglich 75% als zutreffend bewertet, da relativ schwerwiegende Hautreaktionen bei bestimmungsgemäßen Gebrauch auftreten können und eine Gesundheitsgefährdung bei der gleichzeitigen Anwendung von ACE Hemmern auftreten können [Fachinformation Vaprino®, 2017].

Für die Kombination Ibuprofen und Coffein wurden bei den Kriterien Diagnose durch den Patienten, Risikoaufklärung der Patienten sowie korrekte Anwendung in der Gebrauchsinformation, Missbrauch und parenterale Anwendung die volle Punktzahl

vergeben. Die Schmerzen sind durch den Patienten leicht selbst zu diagnostizieren, die Risiken wie Erkrankungen im Magen-Darm-Trakt und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen etc. sind ausführlich in der Gebrauchsinformation dargestellt. Das Gleiche gilt für die korrekte Anwendung, da Dosierung, Dauer und Anwendungsbereich exakt beschrieben sind. Ein Missbrauch ist nicht zu erwarten und eine parenterale Anwendung ist ebenfalls aufgrund der Tablettenform auszuschließen. Für die Kriterien Arzneimittelsicherheit, schwerwiegende Nebenwirkungen und die Relation zu anderen Therapien wurden nur 75 % als zutreffend bewertet, da die Kombination relativ schwerwiegende Nebenwirkungen aufweisen kann, wie z.B. gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang. Für das Kriterium Gesundheitsgefährdung bei bestimmungsmäßigen Gebrauch wurden lediglich 50% der Punktzahl vergeben, da die Wirkstoffkombination viele und teilweise sehr schwerwiegende Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßen Gebrauch verursachen kann (z.B. schwerwiegende Hautreaktionen (auch tödlich verlaufende) wie exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) [Fachinformation Thomapyrin® Tension Duo, Juni 2017].

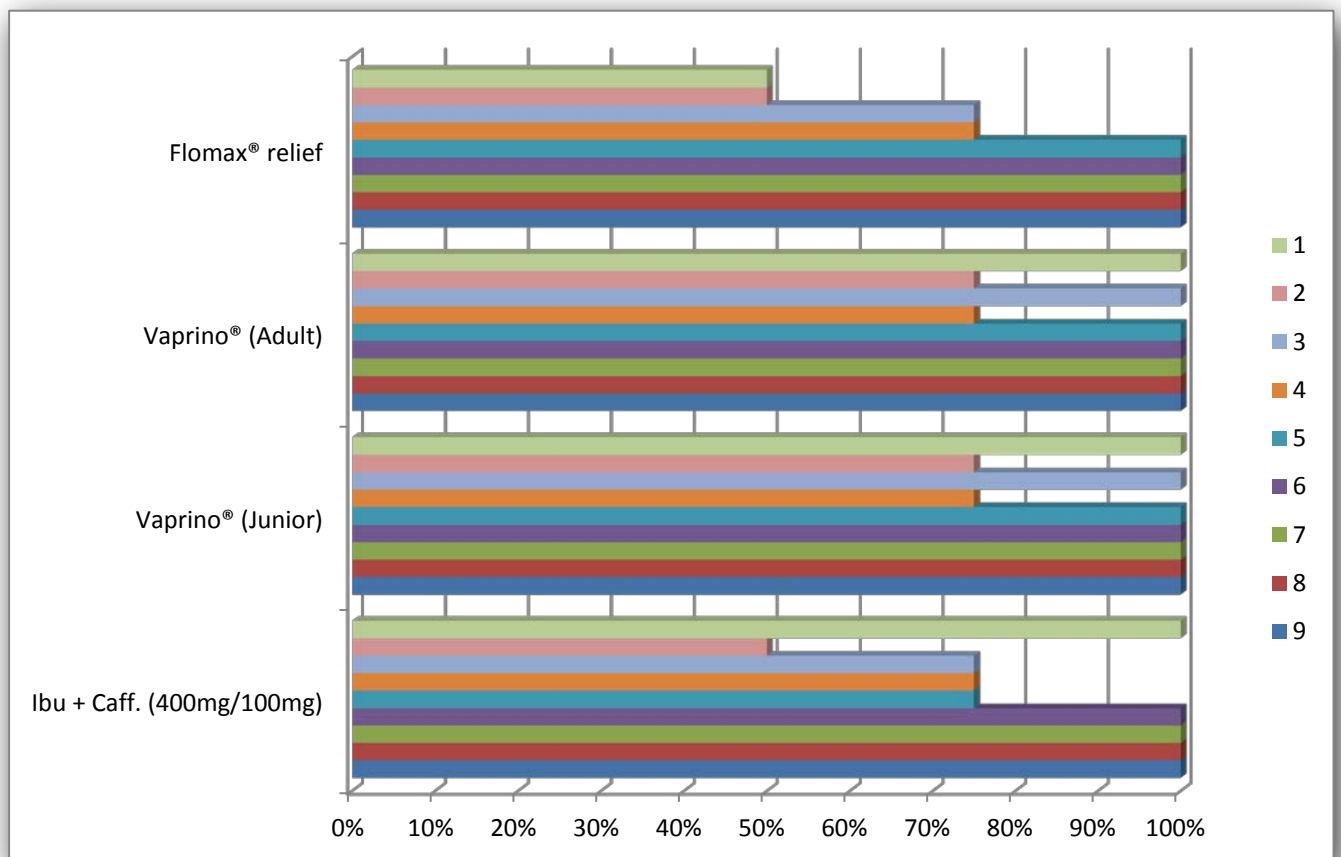


Abbildung Nr. 7: Erfüllungsgrad der einzelnen Kriterien laut Switch Guideline für die einzelnen Fallbeispiele

Die Erfüllung der Kriterien der Switch-Guideline wird anhand folgender Formel berechnet und damit der relative Erfüllungsgrad für die einzelnen Fallbeispiele angegeben.

$$\frac{P \cdot n}{P_{\max} \cdot n} * 100\% = x\%$$

P = erreichte Punktzahl pro Kriterium

P_{max} = maximal mögliche Punktzahl pro Kriterium

n = Anzahl der Kriterien

x = Prozentuale Übereinstimmung mit den Anforderungen der Kriterien gemäß Switch Guideline (Erfüllung der Switch Guideline)

Arzneimittelswitch	Erfüllung der Anforderungen der Switch Guideline	Bewertung als "Schulnote"
Flomax® Relief:	30 / 36 = 0,8333 => 83,3%	Gut
Vaprino® Adult (100mg Kaps.):	34 / 36 = 0,9444 => 94,4%	Sehr Gut
Vaprino® Junior (30mg Gran.):	34 / 36 = 0,9444 => 94,4%	Sehr Gut
Thomapyrin® Tension Duo:	31 / 36 = 0,8611 => 86,1%	Gut

Tabelle Nr.8: Erfüllungsgrad der Switchguideline

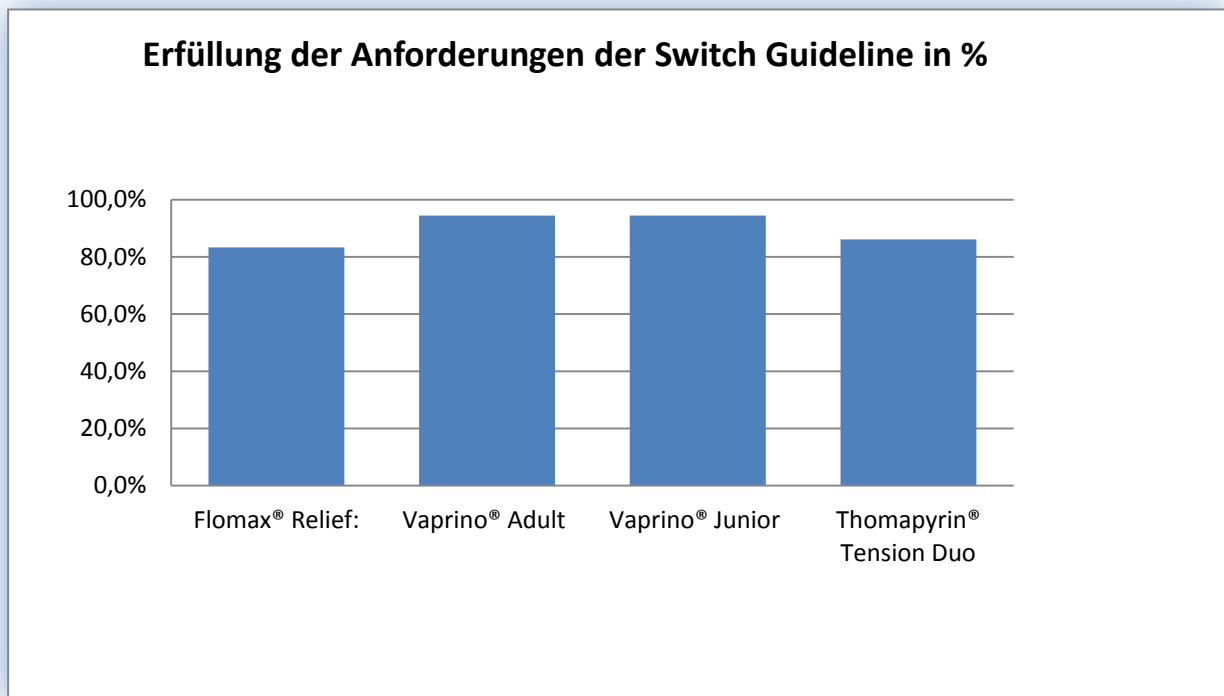


Abbildung Nr.8: Erfüllungsgrad der Switchguideline

In den Fallbeispielen wurden die Anforderungen der Switch Guideline zwischen 83 und 95% erfüllt. Somit wurden die Switch-Anträge hinsichtlich ihrer Datenlage vollständig und umfassend bei der Behörde eingereicht.

4. Diskussion

4.1 Gesetzliche Anforderungen

4.1.1 Umklassifizierung von Arzneimitteln in der EU

Eine Arzneimittelzulassung wird anhand der eingereichten Daten erteilt. Die zuständige Behörde entscheidet, ob diese die regulatorischen Anforderungen erfüllen [2001/83/EG, Art. 8]. Für die Entlassung aus der Verschreibungspflicht sind klinische Studien vorzulegen, die eine Anwendung in der Selbstmedikation zeigen. Dies ist jedoch gemäß der GCP-Verordnung im Regelfall nicht möglich, da entweder

- a. eine klinische Studie eines nichtzugelassenen Arzneimittels, die gemäß GCP-Verordnung mittels einer ärztlichen Überwachung durchgeführt wird, oder
- b. eine minimalinterventionelle Studie, die mit einem zugelassenen Arzneimittel gemäß der zugelassenen Indikation, Anwendungsdauer und Dosierung durchzuführen ist,

initiiert werden muss.

Beide Bedingungen entsprechen jedoch nicht einer Anwendung in der Selbstmedikation, da in diesem Fall das Arzneimittel nicht durch Ärzte verschrieben und angewendet wird, sondern durch pharmazeutisches Fachpersonal empfohlen und abgegeben wird. Zusätzlich weichen Medikamente für die Selbstmedikation teilweise in Indikationen, Anwendungsdauer und Dosierung von der ursprünglich verschreibungspflichtigen Arzneimittelzulassung ab.

Dies kann am Beispiel des Wirkstoffs Omeprazol dargestellt werden [Fachinformation Omeprazol 20mg Heumann magensaftresistente Hartkapseln, 2017 und Omeprazol Heumann 20 mg bei Sodbrennen magensaftresistente Hartkapseln, 2017]:

Rx-Variante	OTC-Variante
<i>Omeprazol 20mg magensaftresistente Hartkapseln</i>	<i>Omeprazol 20 mg magensaftresistente Hartkapseln</i>

Indikation bei Erwachsenen

- Behandlung von *Ulcera duodeni*
- Rezidivprophylaxe bei *Ulcera duodeni*
- Behandlung von *Ulcera ventriculi*
- Rezidivprophylaxe bei *Ulcera ventriculi*
- Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bei peptischer Ulkuserkrankung in Kombination mit geeigneten Antibiotika
- Behandlung von gastroduodenalen *Ulcera*,

Indikation bei Erwachsenen

Zur Behandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen, Säurerückfluss) bei Erwachsenen.

die durch die Anwendung von NSAR bedingt sind

- Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die NSAR-bedingt sind, bei Patienten, für die ein Risiko besteht
- Behandlung der Refluxösophagitis
- Langzeitbehandlung von Patienten mit ausgeheilter Refluxösophagitis
- symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit
- Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Indikation bei Kindern

- Kinder älter als 1 Jahr und ≥ 10 kg
 - Behandlung der Refluxösophagitis
 - symptomatische Behandlung von Sodbrennen und Rückfluss von Magensaft in die Speiseröhre
- Kinder und Jugendliche älter als 4 Jahre
 - In Kombination mit einer Antibiotika-Behandlung bei *Ulcus duodeni*, das durch *H. pylori* Kinder und Jugendliche älter als 4 Jahre
 - In Kombination mit einer Antibiotika-Behandlung bei *Ulcus duodeni*, das durch *H. pylori* hervorgerufen wird.

Anwendungsdauer:

Abhängig von der o.a. Indikation zwischen 2 und 8 Wochen, somit ist eine Packungsgröße mit bis zu 100 Kapseln und als Klinikpackung bis zu 500 Kapseln erhältlich.

Anwendungsdauer:

14 Tage, somit ist eine Packungsgröße von 14 Kapseln erhältlich.

Dosierung:

Abhängig von der o.a. Indikation zwischen 20 und 40 mg pro Tag.

Dosierung:

20mg pro Tag für maximal 14 Tage.“

Tabelle Nr.9: Vergleich Omeprazol 20 mg als Rx und OTC-Arzneimittel hinsichtlich Indikation, Anwendungsdauer und Dosierung

Die Entlassung von Omeprazol aus der Verschreibungspflicht wurde mit der Empfehlung des Sachverständigenausschusses in seiner Sitzung am 13. Januar 2009 empfohlen [SAV-Ergebnisprotokoll, Jan. 2009]. Hierbei wurden ausschließlich die vorhandenen klinischen Studien, die für die Erteilung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Indikation,

Anwendungsdauer und Dosierung für Omeprazol durchgeführt wurden, herangezogen [SAV-Ergebnisprotokoll, Präsentation der externen Sachverständigen zu TOP 6 Omeprazol, Januar 2009]. Die Freistellung aus der Verschreibungspflicht erfolgte unter der Bedingung der Einschränkung in der Indikation auf Sodbrennen und saures Aufstoßen, in der niedrigeren Dosierung von 20 mg und der Anwendungsdauer auf maximal 14 Tage [AMVV, 2009].

Da für die Indikation und Anwendungsdauer in der Selbstmedikation keine klinischen Daten vorlagen, sind die konkreten Anforderungen für die Überführung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in die Selbstmedikation gemäß den aktuell gültigen Regularien in der europäischen Gemeinschaft in diesem Fall genaugenommen nicht erfüllt worden.

4.1.2 Bedingungen für einen Switch und die damit verbundenen Schwierigkeiten in Deutschland

Die folgende Abbildung Nr. 9 zeigt schematisch den Switch-Prozess in Deutschland.

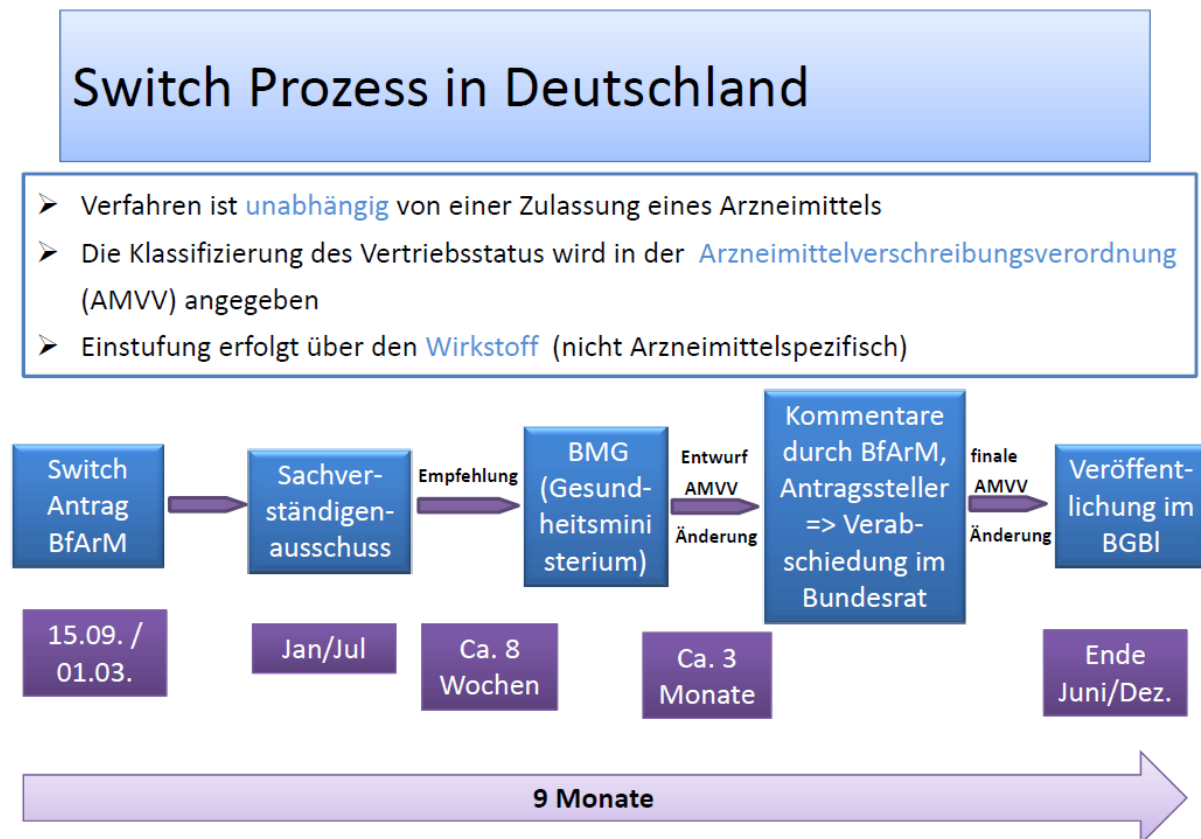


Abbildung Nr. 9: Switch Prozess in Deutschland mit Angabe zu den zeitlichen Abläufen.

Wie in Abbildung Nr. 9 dargestellt, kann von der Antragstellung bis zur gesetzgebenden Umsetzung als Änderungsverordnung der Arzneimittelverschreibungsverordnung mit einer Verfahrensdauer von ca. neun Monaten gerechnet werden. Jedoch ist diese Zeitangabe rein theoretisch, da das Verfahren an keinerlei gesetzliche Fristen gebunden ist und somit kürzer oder länger dauern kann. Erfahrungswerte zeigen jedoch, dass aufgrund regulatorischer Probleme oftmals eine Verzögerung bei der Umsetzung von Empfehlungen des Sachverständigenausschusses erfolgt [Kroth, DAZ 2014]. Teilweise ist eine Umsetzung der Empfehlung des Ausschusses überhaupt nicht erfolgt (z.B. im Fall von Sumatriptan und Zolmitriptan, 2013): das BfArM hatte in der 69. Sitzung des Verschreibungsausschusses allen Triptanen eine gleichermaßen gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit bescheinigt und somit die Entlassung von Sumatriptan intranasal empfohlen [SAV-Ergebnisprotokoll, Anlage 15, Jun. 2013].

Das BMG hatte demzufolge eine Änderungsverordnung der AMVV vorgelegt, in dem die Ausnahmen für die beiden Triptane unter bestimmten Bedingungen ohne Verschreibung erhältlich wären. Als Voraussetzung für die Verwendung der beiden Wirkstoffe als rezeptfreie Arzneimittel waren umfangreiche Änderungen zu Warnhinweisen und Gegenanzeigen in der Fach- und Gebrauchsinformation vorgesehen. Dies wurde jedoch vom Gesundheitsausschuss des Bundesrates mit der Begründung abgelehnt, dass die Regelungen in der AMVV nicht mehr übersichtlich sind. Demnach wären von sieben Triptanen drei Triptane ohne Ausnahme verschreibungspflichtig (Rizatriptan, Frovatriptan und Eletriptan), zwei Triptane (Naratriptan und Almotriptan) mit Teilausnahme, jedoch ohne Änderung der Fach- und Gebrauchsinformation nicht-verschreibungspflichtig. Die beiden Triptane Sumatriptan und Zolmitriptan waren mit Teilausnahme und umfangreicher Anpassung der Fach- und Gebrauchsinformation als nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel vorgesehen [DAZ, 2013]. In den informativen Texten sollten in den Abschnitten zu Gegenanzeigen und Warnhinweisen folgende Anpassungen im Detail als Voraussetzung für einen OTC-Einsatz umgesetzt werden [Bundesrat, 2013]:

„Kontraindikationen:

aa) Migräneanfallprophylaxe

bb) Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder Risikofaktoren, die die Krampfschwelle absenken,

cc) Leber- oder Nierenfunktionsstörungen,

dd) Bluthochdruck,

ee) hemiplegischer, Basilar- oder ophthalmoplegischer Migräne,

Warnhinweise:

aa) Diagnose „Migräne“ muss ärztlich gestellt sein,

bb) ein Arzt muss konsultiert werden, wenn die typischen Kopfschmerzen mehr als 24 Stunden andauern, sich die Ausprägung der Symptome verändert hat oder die Attacken häufiger auftreten, länger andauern oder schwerer verlaufen, sowie in den Fällen, in denen die Symptome zwischen den Attacken nicht vollständig verschwinden,

cc) dass Patienten mit vier oder mehr Attacken pro Monat ärztlich untersucht und behandelt werden sollten,

dd) eine Beschreibung von Symptomen, die eine ärztliche Konsultation erfordern, wie folgt: „Doppeltsehen, unbeholfene und unkoordinierte Bewegungen, Tinnitus,

Bewusstseinsstörungen, anfallsartige Bewegungen oder plötzliches Auftreten von Hautausschlägen zusammen mit den Kopfschmerzen“,

ee) dass Erwachsene, bei denen Migränesymptome zum ersten Mal nach dem 50. Lebensjahr auftreten, einen Arzt zu konsultieren haben, um gravierende Ursachen der Beschwerden auszuschließen,

ff) dass ein erhöhter Cholesterinspiegel, regelmäßiges Rauchen oder eine Nikotinersatztherapie, deutliches Übergewicht und Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) Risikofaktoren für Herzkrankheiten sind, die vor der Therapie mit Sumatriptan eine ärztliche Beurteilung erfordern, und dass auch Personen mit einem oder einer Verwandten ersten Grades, bei dem oder der vor dem 60. Lebensjahr eine Herzkrankheit aufgetreten ist, ein erhöhtes Anwendungsrisiko aufweisen,

gg) dass sich bei Frauen, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnehmen, das Risiko eines Schlaganfalls erhöht,

hh) dass bei Migräne mit Aura oder dann, wenn die Migräneanfälle erst seit den letzten 3 Monaten auftreten oder sich die Symptome verschlechtern, ärztlicher Rat eingeholt werden sollte,

Kapitel Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:

Das Arzneimittel darf während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur auf ausdrückliche ärztliche Anweisung eingenommen werden darf

Kapitel Überdosierung:

im Falle einer Überdosierung muss sofort ein Arzt konsultiert werden –“.

Die Ablehnung durch den Gesundheitsausschuss des Bundesrates erfolgte demnach nicht aufgrund einer wissenschaftlichen Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Wirkstoffe bei einer Anwendung in der Selbstmedikation, sondern lediglich aufgrund der - nach Ansicht des Gesundheitsausschusses - Unübersichtlichkeit im Wortlaut der Arzneimittelverschreibungsverordnung. Dieser Schritt ist im Prozessablauf nicht vorgesehen. Hier hat ein vorher nicht definiertes Kriterium dazu geführt, dass der Switch-Prozess gescheitert ist [Switch Guideline, 2006]. Da in diesem Prozess keine Eskalationsstufen etabliert sind, durch die man mit diesen unvorhersehbaren Ereignissen umgehen kann, können Rx/OTC-Switches, die aus ethischen und wirtschaftlichen Gründen sinnvoll sind, durch diesen nicht strukturierten Prozess nicht erreicht werden.

Arzneimittel in der Selbstmedikation ermöglichen eigenverantwortliche Therapiemaßnahmen und entlasten die Gesundheitssysteme [May et al, 2016]. Die beiden Triptan-Wirkstoffe konnten jedoch trotz positiver Empfehlung zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht durch den Sachverständigenausschuss und der Umsetzung durch das

BMG in eine Änderungsverordnung der AMVV nicht in die Selbstmedikation überführt werden. Das gesetzgebende Verfahren scheiterte im Gesundheitsausschuss letztendlich aufgrund von rein administrativen und nicht sachlich begründeten Bedenken.

Der BAH ist seit 2013 kontinuierlich mit dem BfArM und dem BMG in Kontakt, um das Switch-Verfahren für den Antragssteller transparenter und damit auch effizienter zu gestalten.

Ein wichtiger Austausch zu diesem Thema fand zwischen Antragstellern, BAH, BfArM und BMG auf der ersten BAH Switch-Konferenz im Juni 2017 statt. Hier wurde aus den verschiedenen Blickwinkeln von Apothekern, Behörden und Pharmazeutischer Industrie die Switch-Thematik beleuchtet und diskutiert. Alle am Switch-Prozess beteiligten Interessengruppen waren einstimmig für eine Verbesserung des Prozesses hinsichtlich Transparenz und prozeduralen Abläufen, um wichtige Arzneimitteltherapien sinnvoll in die Selbstmedikation zu überführen [BAH e.V., erste Switch-Konferenz, 06.06.2017].

4.2. Bewertung der Fallbeispiele

4.2.1 Analyse des Flomax Fallbeispiels

Für den Switch-Antrag des Arzneimittels Flomax® Relief wurde neben den Studien, die im Rahmen des Zulassungsantrages für das Originalpräparat eingereicht wurden, ein eigens entwickelter Patientenfragebogen und -tagebuch sowie eine Beratungsanleitung für das pharmazeutische Fachpersonal eingereicht [MHRA, 2009]. Der Fragebogen erhob Informationen zum Gesundheitszustand des Patienten, die bei vollständiger Beantwortung das Krankheitsbild der benignen Prostatahyperplasie diagnostizieren konnten. Bei einem positiven Befund konnte der Apotheker eine entsprechende Risikobewertung anhand der für das Fachpersonal entwickelten Beratungsanleitung (Checkliste) vornehmen. Eine initiale Behandlungszeit von 2-10 Wochen konnte somit anhand des ausgefüllten Patientenfragebogens und der Checkliste für das Apothekenfachpersonal für den Patienten beginnen [MHRA, 2009]. Nach 10 Wochen Behandlungszeit sollte der Patient einen Arzt aufsuchen, der ihm die zuvor getroffene Diagnose bestätigen sollte. Bei Bestätigung der Diagnose konnte die Behandlung in der Selbstmedikation weitergeführt werden [SmpC Flomax® Relief, 2014]. Diese Vorsichtsmaßnahmen zur korrekten Diagnose und Behandlung der Benignen Prostatahyperplasie in der Selbstmedikation führten zur Genehmigung des Rx/OTC-Switches durch die englische Behörde. Das Verfahren zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht zog sich durch mehrere Fragerunden der Behörde über mehr als 4 Jahre und konnte letztendlich positiv abgeschlossen werden. Die für den Switch erforderlichen Maßnahmen zur Sicherstellung der Arzneimittelsicherheit entsprachen allesamt den Anforderungen der Switch Guideline und führten daher zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht. Jedoch wurde das Medikament in der OTC-Anwendung von den Patienten nicht angenommen. Das Arzneimittel wurde weiterhin als

verschreibungspflichtiges Medikament durch die Krankenkassen erstattet, so dass die Patienten eine bezahlte Therapie einer Selbstbehandlung vorgezogen haben.

4.2.2 Analyse der Vaprino Fallbeispiele

Die klinischen Studien, die für die Switch-Anträge von Racecadotril für Erwachsene und Kinder ausgewertet wurden, entsprechen den gültigen GCP-Anforderungen, die zum Zeitpunkt der jeweiligen klinischen Studiendurchführung gültig waren. Die klinischen Studien für die Anwendung von Racecadotril bei Erwachsenen wurden in der Dosierung dreimal täglich 100 mg auf eine Therapiedauer von 7 bis maximal 10 Tage ausgerichtet. Dies wurde auch in der ursprünglichen Zulassung für Tiorfan® 100 mg Kapseln berücksichtigt, die eine Behandlung von akuter Diarrhoe bei Erwachsenen mit dreimal täglich 100 mg Racecadotril bis zu einer Dauer von 7 Tagen vorsieht [Fachinformation Tiorfan®, 2017]. Die für den Switch-Antrag begutachteten Studien zeigen jedoch, dass eine Behandlung von maximal 3,4 Tagen ausreicht, um die Diarrhoe zu stoppen [Vetel, 1989, 1991]. Diese Therapiedauer fällt somit in den Bereich der beantragten Behandlungsdauer von maximal 3 Tagen für die Selbstmedikation. Es wurden keine separaten klinischen Studien für die Anwendung als nicht-verschreibungspflichtiges Arzneimittel durchgeführt, sondern lediglich die Daten der bereits verfügbaren Studien verwertet. Die Anwendungsdauer in den klinischen Studien entsprach daher der beantragten maximalen Therapiedauer, jedoch wurden die Studien nicht unter Bedingungen der Selbstmedikation durchgeführt (siehe auch Kapitel 3.1 und 3.2), sondern unter ärztlicher Visite entweder ambulant oder stationär [Vetel 1989, 1991, 1998; Hamza & Khelifa, Roge 1993, Prado, 2002, Galleli 2010, Wang 2005].

Insgesamt wurden Daten aus klinischen Studien mit 3.213 erwachsenen Patienten, die mit Racecadotril behandelt wurden, eingereicht. Der Prozentanteil der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auftrat, betrug unter Placebo 19,4% (89/458), bei Racecadotril 12,5% (368/2.954) und unter Loperamid 22,6% (163/721) [interne Unterlagen, Switch Antrag Racecadotril 100 mg, Ingelheim 2012].

Die Studien für die Entlassung aus der Verschreibungspflicht für die pädiatrische Formulierung wurden ebenfalls unter den Bedingungen der verschreibungspflichtigen Anwendung durchgeführt, da die pädiatrischen Studien entweder ambulant oder stationär unter ärztlicher Kontrolle stattfanden [Debbabi et al., 1995, Salazar-Lindo et al., 2000, Cézard et al. (2001, 2005), Gutiérrez-Castrellón et al. 2011, Cojocarú et al. 2002]. Die beiden unverblindeten Kohortenstudien, können als Selbstmedikations-Studien interpretiert werden, da die Autoren über Schwierigkeiten mit der Kontrolle der korrekten Verabreichung der Medikation und Studiendurchführung und somit der Patienten-Compliance berichteten. Viele Patienten brachen die Studie ab oder hielten sich nicht an den Medikationsplan und daher kann man die Studienbedingungen unter als „real world conditions“ durchgeführt einordnen, da die strikte Durchführung gemäß Studienprotokoll nicht eingehalten wurde [Alvarez Catalayud et al., 2009, Melendez Garcia und Rodriguez, 2007].

Darüber hinaus stehen Wirksamkeitsdaten aus klinischen Studien zu akutem Durchfall von 860 pädiatrischen mit Racecadotril behandelten Patienten und 441 mit einem Placebo behandelten Patienten zur Verfügung [Fachinformation Vaprino Junior, 2017]. Die im Kapitel 3.2.3 untersuchten Studien, die im Rahmen des Switch-Antrages für Racecadotril 30 mg Granulat für Kinder bewertet wurden, stimmen hinsichtlich der Indikation mit der verschreibungspflichtigen Zulassung überein. Der Anwenderkreis ist jedoch in der nicht-verschreibungspflichtigen Medikation für Kinder ab dem vollendeten 12 Lebensjahr eingeschränkt, während die verschreibungspflichtige Version eine Behandlung bereits für Säuglinge ab dem 3. Lebensmonat vorsieht. Die Entlassung aus der Verschreibungspflicht wurde für Kinder über 12 Jahre festgelegt, ohne dass klinische Studiendaten zur Wirksamkeit und Sicherheit in diesem Anwenderkreis vorlagen. Die bewerteten Studien wurden an Kindern durchgeführt, die maximal 6 Jahre alt waren [Debbabi et al., 1995]. Im Median waren die Kinder zwischen 10 und 12 Monate alt [Gutiérrez-Castrellón et al. Cojocarú et al. 2002, Santos et al. 2009] und entsprachen somit nicht dem Patientenkollektiv, für das die Entlassung aus der Verschreibungspflicht umgesetzt wurde. Die eingereichten Daten unterstützten die Behandlung der akuten Diarrhoe bei Kindern ab 5 Jahren. Der Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Kinder ab 5 Jahren wurde jedoch abgelehnt [SAV-Ergebnisprotokoll, Jul. 2014] und der erneute Antrag für Kinder ab dem 12 Lebensjahr angenommen [SAV-Ergebnisprotokoll, Jan. 2015]. Nachfolgend wird aus dem Protokoll der 73. Sachverständigenitzung zitiert:

„Ein anderer Sachverständiger merkt an, dass basierend auf den vorliegenden Daten die Angabe der Altersbegrenzung „ab dem vollendeten 12. Lebensjahr“ ausreichend sei und die zusätzliche Einschränkung „und mindestens 27 kg Körpergewicht“ damit entbehrlich sei.“

Aufgrund der erteilten Empfehlungen durch den Sachverständigenausschuss für Racecadotril 100 mg für Erwachsene und 30 mg für Kinder und Jugendliche über 12 Jahren kann eine Beantwortung auf die o.a. Frage nicht erfolgen. Die Ausnahmen von der Verschreibungspflicht können auf bestimmte Dosierungen, Darreichungsformen, Fertigarzneimittel oder Anwendungsbereiche beschränkt werden [AMG, § 48 (3), 2017].

Die für den Switch-Antrag eingereichten klinischen Studien konnten die beantragte Anwendung als nicht-verschreibungspflichtiges Arzneimittel hinsichtlich Dosierung, Darreichungsform, Indikation und Anwendungsdauer belegen, hinsichtlich des Anwendungsbereichs jedoch nur teilweise, da die beantragte Altersgruppe für die Darreichungsform für Kinder und Jugendliche nicht untersucht wurde [SAV-Ergebnisprotokoll, BfArM Präsentation zu Racecadotril, 2014].

Die beiden Anträge für Racecadotril wurden anhand der eingereichten Daten im Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht positiv bewertet und für die Entlassung aus der Verschreibungspflicht empfohlen. Die Anwendung von Racecadotril für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren wurden in der beantragten Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer in der Arzneimittelverschreibungsverordnung berücksichtigt und sind

somit erfolgreich „geswitcht“ worden [BgbI Racecadotril 2013, 2016]. Beide Anträge zeigten durch klinische Studiendaten die sichere und wirksame Anwendung des Wirkstoffes für die Selbstmedikation, obwohl die Daten nicht durch Studien in der Selbstmedikation erhoben wurden (vergleiche Kapitel 3.2.2 und 3.2.3). Beide Anträge wurden nicht beim ersten Mal für die Entlassung aus der Verschreibungspflicht empfohlen, sondern erst durch eine zweite Beratung im Sachverständigenausschuss. Die eingereichten Daten entsprachen den Anforderungen der entsprechenden BfArM-Leitlinie [„Antrag auf Änderung der Verkaufsabgrenzung, BfArM, (BfArM Switchguide, Zugriff 30.10.2017)“; Switch Guideline, 2006] und somit wurden alle gemäß der anerkannten Richtlinien der aktuellen Wissenschaft geforderten Information für die Bewertung zur Entlassung des Wirkstoffes in den beiden Anwendungsgebieten (Akute Diarrhoe bei Erwachsenen und Kindern) vorgelegt.

Anhand dieser beiden Fallbeispiele ist es nicht möglich, festzulegen, welche Formalkriterien und wissenschaftlichen Daten für einen erfolgreichen Rx/OTC-Switch in Deutschland eingehalten bzw. vorgelegt werden müssen. Es ist jedoch festzuhalten, dass eine Ablehnung eines Antrages zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht für einen Wirkstoff nicht generell den Weg in die Selbstmedikation versperrt. Beide Fallbeispiele haben eindeutig gezeigt, dass sich ein zweiter Versuch und die damit verbundene Beharrlichkeit für einen Rx/OTC-Switch auszahlen und die ursprünglich ablehnende Haltung des Sachverständigenausschusses in eine positive Empfehlung zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht führen kann.

4.2.3 Analyse des Thomapyrin TENSION DUO Fallbeispielen

Im Fallbeispiel Thomapyrin® Tension Duo wurde die Wirkstoffkombination im Rahmen einer klinischen Studie hinsichtlich der beantragten Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer untersucht [Weiser et al., 2018]. Die Studiendurchführung wurde auch zum größten Teil unter Bedingungen in der Selbstmedikation absolviert. Die Patienten wurden für 8h nach Einnahme der ersten Medikation am Studienzentrum beobachtet und konnten anschließend die weitere Studienmedikation (für max. 5d) zu Hause einnehmen. Unerwünschte Wirkungen waren in einem Patiententagebuch zu vermerken und am Ende der Studie vorzulegen [Weiser et al., 2018].

Somit können die klinischen Daten die angestrebte Indikation in der Selbstmedikation belegen. Die Studie wurde gemäß der vorliegenden Publikation so gestaltet, dass eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht belegt werden konnte. Dennoch wurde die Empfehlung zur Aufhebung der Verschreibungspflicht nicht in der ersten Beratung des Sachverständigenausschusses erteilt, sondern nach einer erneuten Prüfung aufgrund einer zweiten Antragsstellung [Ergebnisprotokoll zur 77./78. Sitzung des SAV, Januar/Juni 2017]. Hierfür wurden keine neuen Daten generiert, sondern die bereits vorliegenden Daten zur

Sicherheit der beiden Arzneistoffe wurden anhand von Daten aus anderen Ländern aus internen Berichten zur Unbedenklichkeit (Periodic Safety Update Reports = PSURs/ Periodic Benefit Risk Evaluation Reports = PBRERs) erneut bewertet [Ergebnisprotokoll zur 78. Sitzung des SAV, Anlage 5 und 6].

Es kann festgehalten werden, dass die klinische Studie für die neue Wirkstoffkombination aus Ibuprofen und Coffein die Anforderungen für eine Behandlung in der Selbstmedikation erfüllt und die gewünschten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels liefert [Ergebnisprotokoll zur 78. Sitzung des SAV, Anlage 5 und 6]. Das Studiendesign sollte daher so gestaltet werden, dass Indikation, Anwendungsdauer und Dosierung der OTC-Therapie entspricht. Hierzu ist ebenfalls die Studienumgebung einzubeziehen, ob die Anwendung stationär oder ambulant erfolgt, um die Bedingungen für eine Studie in der Selbstmedikation möglichst eng nachzuahmen.

Auch aus diesem Beispiel ist keine Gesetzmäßigkeit für einen erfolgreichen Switch abzuleiten, in dem man bestimmte Bedingungen hätte festlegen können, die, wenn man sie einhielte, einen erfolgreichen Switch garantierten. Die Wirkstoffkombination Ibuprofen plus Coffein ist gemäß der Indikation für die Anwendung in der Selbstmedikation vorgesehen, so dass die klinische Studie entsprechend geplant wurde, um die OTC-Anwendung nachzuweisen. Diese klinische Studie bildete ebenfalls die Grundlage für die Zulassung des Arzneimittels [SAV-Ergebnisprotokoll, Anlage 5 und 6, Jun 2017].

4.2.4 Analyse des Erfüllungsgrades der Switch-Guideline-Kriterien

Gemäß der im Kapitel 3.3. vorgestellten Auswertung erfüllen die Arzneimittel der vier untersuchten Fallbeispiele die Anforderungen der Switch-Guideline in einer Bandbreite zwischen 83% und 94% und damit mit einem guten bis sehr guten Ergebnis für eine positive Rx/OTC-Switch-Möglichkeit.

Dennoch erschwerten in den untersuchten Beispielen viele Hindernisse den Weg in die Selbstmedikation. Es ist hier zum einen der langwierige Prozess für alle vier Beispiele zu nennen. Vom Antrag bis zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Flomax®Relief dauerte das Verfahren insgesamt fast zehn Jahre, für Vaprino® 100 mg Kapseln etwas mehr als anderthalb Jahre und Vaprino® 30 mg Granulat zwei Jahre. Die Wirkstoffkombination Ibuprofen plus Coffein ist derzeit noch nicht aus der Verschreibungspflicht entlassen, da die entsprechende Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung noch nicht vorliegt (Stand November 2017). Hier läuft das Verfahren bereits seit vierzehn Monaten ohne eine exakte Aussicht auf den Abschluss und damit die Verfügbarkeit des Arzneimittels in der Selbstmedikation.

Zum anderen ist die Bewertung der Daten durch den Sachverständigenausschuss für die drei deutschen Fallbeispiele zu hinterfragen. Die Experten im Ausschuss haben für die Bewertung der Anträge nicht die exakten Kriterien der Switch-Guideline als Grundlage der Diskussion genommen, zumindest ist dies aus den Protokollen der entsprechenden Sachverständigen

Sitzungen nicht erkennbar [Ergebnisprotokolle der 68., 69., 72., 73., 77. und 78. Sitzung des SAV]. Diese Kriterien-Sammlung sollte als Maßstab für die Bewertung von Switch-Anträgen verwendet werden. Stattdessen wurden Daten aus anderen europäischen Ländern (in diesem Fall England) hinterfragt und deren Übertragbarkeit auf deutsche Gegebenheiten angezweifelt [Ergebnisprotokoll der 72. SAV-Sitzung, Jul. 2014]. Ebenso wurde die Relevanz von Studien mit einem Vergleichspräparat in Frage gestellt, obwohl mit diesen Studien die Sicherheit und Verträglichkeit des Arzneistoffs Racecadotril gezeigt wurde [Ergebnisprotokoll der 68. SAV Sitzung, Dez. 2011, Gallelli, 2010, Prado, 2002, Roge, 1993, Wang, 2005].

Darüberhinaus wurde das Argument angeführt, dass eine klinische Studie nicht publiziert sei und daher der Switch-Antrag nicht befürwortet werden kann [Ergebnisprotokoll der 77. SAV Sitzung, Jan. 2017]. Die Notwendigkeit einer Publikation ist in der Switch-Guideline nicht aufgeführt und sollte sicherlich nicht zur Bewertung eines Wirkstoffes zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht herangezogen werden [Switch Guideline, 2006].

Zusammenfassend kann aufgrund der o.a. Fallbeispiele festgestellt werden, dass eine Gewährleistung für eine erfolgreiche Entlassung aus der Verschreibungspflicht bei Einhaltung der Kriterien der Switch-Guideline nicht gegeben werden kann. Es können auch keine bestimmten Bedingungen für einen Rx/OTC-Switch festgelegt werden, da die Bewertungen der Anträge in den Sitzungen des Sachverständigenausschuss nicht anhand der Kriterien der Switch-Guideline diskutiert wurden [Ergebnisprotokolle der 68., 69., 72., 73., 77. und 78. Sitzung des SAV]. Der Sachverständigenausschuss ist aufgrund des Arzneimittelgesetzes anzuhören, um eine Empfehlung abzugeben. Dieser Empfehlung muss die entscheidende Institution, das Bundesgesundheitsministerium, nicht unbedingt folgen, so dass eine Überführung aus der Verschreibungspflicht nicht zwangsläufig aufgrund der Empfehlung des Sachverständigenausschusses erfolgt [Kroth E., 2016].

5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Bedeutung von OTC-Arzneimitteln und damit einhergehend von Rx/OTC-Switches nimmt mit dem zunehmend wachsenden Gesundheitsbewußtsein innerhalb der Gesellschaft immer mehr zu, da Therapielücken in der Selbstmedikation nach wie vor existieren und geschlossen werden sollten. Ebenso stellt dies ein wichtiger Beitrag für die Entlastung der Gesundheitssysteme und der Stärkung der Apotheker hinsichtlich der Beratungskompetenz dar.

Als eine Schlussfolgerung kann festgestellt werden, dass eine klinische Studie so gestaltet werden sollte, dass die angestrebte Indikation, Anwendungsdauer und Dosierung für die Selbstmedikation belegt werden kann. Das Studiendesign sollte demnach die Bedingungen für eine Selbstmedikation abdecken, das heißt, die Anwendung in der Studie sollte ohne ambulante oder stationäre ärztliche Behandlung erfolgen und dabei die Dosierung, die Dauer und den Anwenderkreis des Arzneimittels abdecken. Dem gegenüber steht jedoch die europäische und deutsche Gesetzgebung, dass gemäß der guten klinischen Praxis (GCP Verordnung) jedoch ein Arzt oder Zahnarzt mit einer geeigneten Qualifikation für die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer verantwortlich ist (siehe Kapitel 3.1). Grundsätzlich ist es möglich, Selbstmedikationspräparate durch den Arzt abzugeben und in klinischen Studien unter Bedingungen, die der Selbstmedikation sehr nahe kommen, zu testen [Diener et al., 2005]. Demzufolge ist eine klinische Prüfung unter den normalen Bedingungen in der Selbstmedikation nicht vollständig möglich, da diese Arzneimittel ohne ärztliche Verschreibung oder ärztliche Anwendung in der Apotheke abgegeben würden.

Die Bedingungen der Selbstmedikation werden somit im klinischen Studienprogramm nicht umfassend berücksichtigt. Zurzeit können OTC-Arzneimitteln ausschließlich in nicht-interventionellen Studien (NIS) unter OTC-ähnlichen Bedingungen geprüft werden. Der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit eines Arzneimittels ist laut regulatorischer Anforderungen durch diese Studien nicht geeignet [GCP Verordnung 536/2014/EP, 2014] (siehe Kapitel 3.1). Somit sind vor einem Antrag zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht GCP-konforme Studien durchzuführen, die im weitesten Sinne einer Anwendung unter Selbstmedikationsbedingungen entspricht, mit der Ausnahme, dass die Verabreichung der klinischen Prüfsubstanz durch den Arzt und nicht Apotheker erfolgt. Die in dieser Arbeit untersuchten Fragen werden im Folgenden zusammenfassend beantwortet und eine Empfehlung diskutiert.

5.1. Gesetzliche Voraussetzungen

Alle europäischen Mitgliedstaaten beziehen sich auf dieselbe gesetzliche Grundlage zur Einstufung des Vertriebsstatus eines Arzneimittels. Die Auslegung dieser Grundlage wird

jedoch unterschiedlich gehandhabt, da außer bei einem zentralen Zulassungsverfahren die Klassifizierung eines Arzneimittel in verschreibungspflichtig oder nicht-verschreibungspflichtig national erfolgt. Das Verfahren zur Umklassifizierung (Rx/OTC-Switch) ist ebenfalls in Europa nicht harmonisiert, wobei die Länder auf die gemeinsame Richtlinie „A Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use“ zurückgreifen und daher die formalen und inhaltlichen Anforderungen für einen Switch europaweit identisch sind. In 75% der europäischen Länder wird die Entlassung aus der Verschreibungspflicht pro Produkt umgesetzt und in 71% der Länder erfolgt der Switch über eine Typ II Variation. In den restlichen Ländern ist ein separates Verfahren zur Änderung des Verschreibungsstatus etabliert, der sich teilweise nur auf den Wirkstoff bezieht. Letzterer Fall ist für Deutschland gültig und das Verfahren für einen Switch ist sehr komplex und nicht in allen Schritten transparent. Obwohl auch in Deutschland die gleichen gesetzlichen Grundlagen wie in anderen europäischen Ländern gültig sind, beruht die Entscheidung für die Entlassung eines Arzneimittels bzw. Wirkstoffes aus der Verschreibungspflicht nicht konsequent auf den eingereichten wissenschaftlichen Daten. Eine gute Richtschnur bietet die Switch-Guideline, die aber nicht in vollem Umfang berücksichtigt wird. Dies ist an den Fallbeispielen mit hohem Erfüllungsgrad von über 80% zu sehen. Daher wäre es wünschenswert, wenn die gültigen gesetzlichen Vorgaben auch Berücksichtigung finden, damit bei Einhaltung der wissenschaftlichen und formalen Anforderungen ein Switch positiv bewertet werden kann.

Eine Möglichkeit bestünde darin, das komplexe Switch-Verfahren in einen transparenten und planbaren Prozess zu überführen, indem man in Deutschland hierfür das Variation-Verfahren anwenden könnte. Das Variation-Verfahren bietet klare Vorgaben hinsichtlich der erforderlichen Dokumentation, der prozeduralen Abläufe und Fristen.

5.2 Klinische Studien für einen Switch

Sind klinische Studien unter OTC-Bedingungen möglich? Die Durchführung der klinischen Studien unter OTC-Bedingungen laut GCP-Verordnung liegt in der Hand des Arztes. Bei einem Switch-Verfahren liegt das Arzneimittel noch nicht als OTC-Medikament vor, so dass ein klinisches Studienprogramm durch den Arzt geführt werden muss. Es wäre ethisch nicht vertretbar, das bis dato verschreibungspflichtige Arzneimittel ohne Intervention eines Arztes abzugeben.

Wie könnte so eine klinische Studie aussehen? Vorstellbar wäre, eine klinische Studie in der Apotheke durchzuführen, um damit den OTC-Bedingungen sehr nahe zu kommen. Dennoch müsste die Studie letztendlich durch den Arzt interveniert werden, falls erforderlich. Wenn hierzu weiterführende Trainings für das pharmazeutische Fachpersonal erforderlich sein sollten, sind entsprechende Unterlagen zu generieren [Interne Unterlagen Flomax® Relief, Boehringer Ingelheim 2009]. Eine vergleichende Analyse zwischen der Verfügbarkeit von

OTC-Arzneimitteln in Neuseeland und Australien konnte belegen, dass die Beratung über OTC-Präparate bei der Abgabe in Apotheken die Arzneimittelsicherheit erhöht und die Änderung von Rx-zu OTC-Arzneimitteln unterstützt [Gauld, N. et al, 2015]. Somit ist eine klinische Studie für einen Switch unter den Bedingungen der Selbstmedikation durchzuführen. Hierzu sollten folgende Ansatzpunkte berücksichtigt werden:

- Klinisches Prüfpräparat wird in Apotheken abgegeben
- Randomisierung erfolgt durch Befragung und Zuteilung in Apotheken nach einem entsprechenden Randomisierungsschlüssel (Alter, Geschlecht, Gewicht, Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten etc.)
- Prüfpräparat wird in der für die Selbstmedikation vorgesehenen Indikation, Anwendergruppe (Erwachsene, Kinder) und Therapiedauer getestet

Diese Anforderungsliste kann sicherlich um weitere wichtige Aspekte für die OTC-Behandlung ergänzt werden. Die Umsetzung dieser Bedingungen ist eng im Zusammenhang mit der Schlussfolgerung im nächsten Kapitel zu betrachten.

5.3 Bedingungen für einen erfolgreichen Switch

Der Prozess zur Entlassung von Arzneimitteln aus der Verschreibungspflicht ist in Europa und Deutschland definiert. Die Einhaltung der regulatorischen Anforderungen bedingt jedoch aufgrund von nicht vorgesehenen administrativen Hindernissen keine Garantie für einen erfolgreichen Switch.

Die in den Fallbeispielen untersuchten Switch-Anträge wurden anhand der Switch-Guideline geforderten wissenschaftlichen Daten generiert und die Argumente für eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht anhand der im Kapitel 3.1.1.3 aufgeführten Kriterien ausgearbeitet. Diese Vorgehensweise wird auch auf der BfArM-Homepage in den allgemeinen Hinweisen zur Änderung der Verschreibungspflicht empfohlen [BfArM-Homepage, aufgerufen am 26.02.2018]. Obwohl alle vier Fallbeispiele zu 80 – 95% die Voraussetzungen für eine positive Empfehlung für den Switch erfüllten, konnte ein erfolgreicher Switch erst mit dem zweiten oder dritten Versuch etabliert werden.

Da das Verfahren zur Entlassung eines Wirkstoffes aus der Verschreibungspflicht nicht an einen bestimmten zeitlichen Ablauf oder Prozess gebunden und damit nicht planbar oder vorhersehbar ist, wäre die Einführung eines Switch-Verfahrens analog einer Variation im Lifecycle einer Zulassung wünschenswert.

5.4 Änderungsvorschläge

Eine klinische Prüfung unter vollständigen OTC Bedingungen (siehe Frage i.) ist laut den aktuellen gesetzlichen Regularien [GCP-Verordnung] nicht möglich. Es gibt Möglichkeiten, diesen Bedingungen sehr nahe zu kommen. Wenn man eine OTC-Studie als Bedingung für

einen Switch fordert, wäre die GCP-Verordnung zu ändern. Die erfolgreichen Switches wurden jedoch mit klinischen Studiendaten aus dem verschreibungspflichtigen Bereich untermauert, so dass die Kriterien der Switch-Guideline eventuell so anzupassen sind, dass eine klinische Studie unter fast vollständigen OTC-Bedingungen gefordert würde; mit der Ausnahme, dass sie über einen Arzt gesteuert ist. Die Fragestellung zur Datenvalidität von Rx/OTC-Studiendaten zum Erhalt einer Datenexklusivität für maximal ein Jahr [Richtlinie 2001/83/EG, Artikel 74a] wurde in einer Arbeit von Stähler untersucht. Hierbei wurden Sachverständige aus dem Fachbereich Rx/OTC-Switch in einem qualitativen Fragebogen interviewt und die Bedeutung von klinischen Studien für die OTC-Anwendung eines Arzneimittels befragt. Demnach befanden die Experten die Verfügbarkeit bzw. Generierung von klinischen Daten in einer Selbstmedikations-Umgebung entscheidend für die Entlassung von Produkten aus der Verschreibungspflicht [Stähler, 2013]. Hierfür ist jedoch, wie oben bereits dargelegt, die Möglichkeit, kontrollierte, klinische Studien unter OTC-Bedingungen durchzuführen, derzeit nicht gegeben [Verordnung (EU) Nr. 536/2014].

Zusätzlich wäre es wünschenswert, das Rx/OTC-Switch-Verfahren generell in Deutschland zu überarbeiten. Die Überführung eines Arzneimittels in die Selbstmedikation ist in Deutschland an den Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht gebunden. Wie in den Fallbeispielen dargestellt, evaluiert dieser die Sachlage zu einem Rx/OTC-Switch jedoch nicht anhand der vorgelegten Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels, sondern aufgrund bestimmter individueller Vorstellungen, welche Informationen für eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht vorliegen sollten. Die Bewertung durch die Experten im BfArM gibt zwar eine erste Empfehlung für oder gegen eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht, der jedoch nicht immer gefolgt wird. Daher sollten die Kompetenzen beim BfArM entsprechend genutzt werden, indem das Switch-Verfahren wie in anderen europäischen Ländern auch über eine sogenannte Type II-Variation erfolgen sollte. In diesem Fall wäre das Switch-Verfahren in Deutschland planbar und für alle im Prozess Beteiligten transparent und zufriedenstellend. Hier sind zum einen die pharmazeutischen Hersteller zu nennen, die in der Regel die Switch-Anträge stellen und eine exaktere Planung für die Markteinführung von OTC-Arzneimitteln durchführen kann, zum anderen die Patienten, die von der Entlassung von Arzneimitteln in die Selbstmedikation profitieren, da für sie weitere Arzneimittel für selbstbehandelbare Krankheiten verfügbar werden. Letztendlich würde die Umstellung auf ein „normales“ Variation Verfahren auch die gesetzgebenden Stellen wie das Bundesministerium für Gesundheit und das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft entlasten, die im Einvernehmen die Änderungsverordnungen der Arzneimittelverschreibungsverordnungen vorbereiten und durch den Bundesrat genehmigen lassen müssen. Somit könnten alle beteiligten Institutionen von einer Umstellung auf ein Variation Verfahren, das für einzelne Arzneimittel anwendbar ist, profitieren. Hier könnte das englische System eine gute Vorlage bilden. In England werden einzelne Arzneimittel auf Antrag aus der Verschreibungspflicht entlassen und alle weiteren Arzneimittel, die den gleichen oder ähnlichen Wirkstoff (me-too Präparate) enthalten, können über ein

vereinfachtes Verfahren (Type IB- Variation) ebenfalls in die Selbstmedikation überführt werden. Somit könnten das aufwendige Verfahren und die Pflege der gesetzlichen Verordnungen wegfallen und durch ein festgelegtes Variation-Verfahren ersetzt werden.

Literaturverzeichnis

Literatur

AESGP, OTC Ingredients Datenbank, 2018, aufgerufen am 25.02.2018:

- <http://www.aesgp.eu/facts-figures/otc-ingredients/>
- Homepage, Status and Reclassification, aufgerufen am 26.02.2018
<http://www.aesgp.eu/self-care/policy-principles/status-switches/>
- Conference Report, 49th AESGP Annual, Releasing Self-Care Potential, Lisbon, 5-7 June 2013
- Conference Report, 51st AESGP Annual Meeting, Barcelona Spain, 26.- 28. May 2015
- Conference program, 54th AESGP Annual Meeting, Amsterdam, 5.-7. June 2018
- Self-Care Agenda 2020,
http://www.aesgp.eu/media/cms_page_media/68/AESGP%20Self-Care%20Agenda%202020.pdf

Alvarez Calatayud G, Pinel Simon G, Taboada Castro L, Santos Sebastian M, Rivas Castillo A, Abunaji Y, Leralta Fernandes M. Efectividad de racecadotril en el tratamiento de la gastroenteritis aguda. Acta Pediatr Esp 2009;67(3):117-122

Anquez-Traxler C., Kroth E. A comparison of national switch processes in Europe, Regulatory Rapporteur – Vol 15, No 1, January 2018

Arzneimittelrichtlinie, Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und – ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), 2014

Arzneimittel-Sachverständigenverordnung - AMSachvV, zuletzt geändert durch Art. 46 G v. 29.3.2017 I 626

Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 27. September 2016 (BGBl. I S. 2178) geändert worden ist" (AMVV)

Arzneitelegramm 40: 66-7, 2009

http://www.arznei-telegramm.de/html/2009_07/0907066_03.html

BAH e.V., 1. BAH Switch Konferenz - Präsentationen, Bonn, Juni 2016:

Broich K., Selbstmedikation in Deutschland – Sicht des BfArMs

May U., Wichtige Erkenntnisse aus dem Gutachten Selbstbehandlung und Apotheke zur Bedeutung von Switches

Mück T., Switches aus Sicht der Industrie

- Barrenberg, E. & Garbe, E., From prescription-only (Rx) to over-the-counter (OTC) status in Germany 2006–2015: pharmacological perspectives on regulatory decisions, *Eur J Clin Pharmacol* (2017) 73: 901. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2240-4>
- Barth Reno, Intelligente Diagnostik und Therapie auch bei Obstipation gefragt, *Gastroenterologie*, Januar 2015
- Bellingham C. Campaigning to improve men's health. *Pharmaceutical Journal* 2004; 272:502,512-513.
- Berges RR, Pientka L, Höfern K, Senge T, Jonas U. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol* 2001;39: 682-687.
- Bgbl-Ibuprofen_1988 (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (1988) Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel. Vom 30. November 1988. BGBl 08.12.1988; 55: 2165)
- Bgbl-Coffein_1989 (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (1989) Einundzwanzigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel. Vom 9. Juni 1989. BGBl 1989 Teil I: 1078)
- Bgbl-Loperamid 1993 (Bundesministerium für Gesundheit (1992) Neunundzwanzigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel. Vom 02. Dezember 1992. BGBl 55, 11.12.1992; 55: 1981)
- Bgbl-Ibuprofen_1998 (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (1998) Vierzigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel. Vom 17. Juni 1998. BGBl 26.06.1998; 38: 1504)
- Bgbl-Racecadotril_2013 (Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (2013), Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung, vom 19 Februar 2013. BGBl 25.02.2013; Teil I Nr.9, 312 - 314)
- Bgbl-Racecadotril_2016 (Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (2016), Vierzehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung, vom 26 Februar 2016. BGBl 23.02.2016; Teil I Nr.8, 237 – 239)
- Bgbl – Ibuprofen Pflaster_2017 (Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (2017), Sechzehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung, vom 20 November 2017. BGBl 24.11.2017; Teil I Nr.74, 3780 – 3782)
- Baldi F, Bianco MA, Nardone G, Pilotto A, Zamparo E. Focus on acute diarrheal disease. *World J Gastroenterol* 2009 Jul 21;15(27):3341-8.
- BfArM Homepage, Arzneimittel, Arzneimittelzulassung, Zulassungsverfahren: Zentralisiertes Verfahren, aufgerufen am 08.08.2017, http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/zulassungsverfahren/zVerf/_node.html

- BfArM Homepage, Pharmakovigilanz, Verschreibungspflicht: Allgemeine Hinweise, aufgerufen am 14.11.2017
<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/node.html>
- BfArM, Ergebnisprotokoll Runder Tisch – „Validierung von Variations“, Gespräch mit den Verbänden am 03. Mai 2016 im Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn
- Brass E.P., Changing the status of drugs from prescription to over-the-counter availability. *N Engl J Med.* 2001; 345 (11):810 – 816
- (2011) Improving the Decision-Making Process for Nonprescription Drugs: A Framework for Benefit-Risk Assessment, *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(6): 791 - 803.
- Bruskewitz R Management of symptomatic BPH in the US: Who is treated and how? *Eur Urol* 1999;36 (suppl 3) :7-13.
- Bundesrat, Drucksache 705/13, Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung und der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel vom 20.09.2013
- Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller (BAH) e.V., erste Switch-Konferenz, Informationsveranstaltung, 06.06.2017
- Cézard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, Ginies JL, Vaillant JM, Girardet JP, Lamireau T, Poujol A, Morali A, Sarles J, Olives JP, Whately-Smith C, Audrain S, Lecomte JM. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology.* 2001 Mar;120(4):799-805
- Cezard JP, Salazar-Lindo E. Racecadotril in acute diarrhea. *Indian Pediatr.* 2005
- Chalmers TC, Smith Jr H, Blackburn B. A method for assessing the quality of a randomized control trial, *Control Clin Trials* 1981; 2:31 – 49
- CMDh Best Practice Guide for Authorisation of Non-Prescription Medicines in the Decentralised and Mutual Recognition Procedures, Doc. Ref.: CMDh/250/2012/Rev0, February 2012
- CMDh Best practice guide for decentralized and mutual recognition procedures, Doc.Ref.: CMDh/068/1996/Rev.10, April 2013
- Cojocar B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, Garel D, Sannier N, Chéron G. Effet du racécadotril sur le recours aux soins dans le traitement des diarrhéas aiguës du nourrisson et de l'enfant [Effect of racecadotril in the management of acute diarrhea in infants and children]. *Arch Pediatr.* 2002 Aug;9(8):774-779
- COMMISSION REGULATION (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products

Co-ordination Group for Mutual Recognition and decentralized procedures – Human (CMDh)
– Rules of Procedure, Doc. Ref.: CMDh/044/2006/Rev2 November 2012

CONSORT Statement, Checkliste 2010, aufgerufen am 13.10.2017
<http://www.consort-statement.org/>

Derry CJ, Derry S, Moore RA (2014) Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults
(review). Cochrane Database Syst Rev (12), CD009281

Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) 2013, Nr. 44, S. 28, 31.10.2013
<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-44-2013/keine-weiteren-otc-triptane>

Deutsches Cochrane Center, aufgerufen am 13.10.2017:
<http://www.cochrane.de/de/literaturbewertung#val>

Deutsches Arzneimittelgesetz (AMG) vom 24.08.1976, zuletzt geändert durch Art. 2 G v.
17.7.2017 I 2421

Diener H.C., Pfaffenrath V., Pageler L., Peil H., Aicher B., Dreierkombination (Thomapyrin®)
ist wirksamer bei Kopfschmerzen als Monosubstanzen und Zweierkombination,
Nervenheilkunde 2005; 24: 626-39

DIRECTIVE 2004/27/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March
2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal
products for human use

EMA , Scientific guidelines, aufgerufen am 31.10.2017

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb

EMA/186279/2006, CHMP, Guideline on legal status for the supply to the patient of
Centrally Approved medicinal products

EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants (NTA) and
regulatory guidelines for medicinal products for human use, abgerufen am 11.11.2017:
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2_en#

Fachinformation Alna® 0,4 mg Retardkapseln, Stand Dezember 2013

Fachinformation Tiorfan® 100 mg Hartkapseln, Stand April 2017

Fachinformation Tiorfan® 10 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension, Stand April 2017

Fachinformation Vapрино® Gegen akuten Durchfall 100 mg Kapseln, Stand Juni 2017

Fachinformation Vapрино® Gegen akuten Durchfall Junior 30 mg Granulat, Stand Juni 2017

Farthing, MJG, Novel agents for the control of secretory diarrhoea, Expert Opinion on
Investigational Drugs, 13:7, 777-785, DOI: 10.1517/13543784.13.7.777, 2004
<http://dx.doi.org/10.1517/13543784.13.7.777>

- Farthing, M. et al, acute Diarrhea in Adults and Children – a global perspective, *Journal of Clinical Gastroenterology* 2013 47:1 (12-20)
- Farthing MJG, Novel targets for the control of secretory diarrhoea. *Gut.* 2002;50 Suppl.3:III15-8
- Gauld NJ, Kelly FS, Emmerton LM, Buetow SA (2015) Widening Consumer Access to Medicines: A Comparison of Prescription to Non-Prescription Medicine Switch in Australia and New Zealand. *PLoS ONE*10(3): e0119011.
- Gallelli L, Colosimo M, Tolotta GA, Falcone D, Luberto L, Curto LS, et al. Prospective randomized double-blind trial of racecadotril compared with loperamide in elderly people with gastroenteritis living in nursing homes. *Eur J Clin Pharmacol* 2010 Feb;66(2):137-44.
- Gutierrez-Castrellon, P., Llamosas-Gallardo, B, Ortiz-Hernandez, A., Acosta-Bastidas M., Lopez-Velazquez G., RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED, CLINICAL TRIAL ON THE SAFETY, EFFICACY AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF RACECADOTRIL IN CHILDREN WITH ACUTE DIARRHEA, *JPGN- Volume 63, Supplement 2, October 2016*
- Geschäftsordnung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 19.01.2016
- GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, aufgerufen am 11.10.2017
<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>
- [Hollstein P., Der mündige Patient zahlt selbst, Apotheke adhoc, 01.06.2015 9:13 Uhr](#)
- Jadad, A.R., Haynes, R.B., Hunt, D., & Browman, G.P.(2000). The internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 162(3), 362-365. (In: Behrens J., Langer G. (2004) „Evidence-based Nursing“ S. 197-198; Verlag Hans Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle ISBN 3-456-83623-6)
- Julia Borsch (jb), Apothekerin , Wie funktioniert ein OTC-Switch, *DAZ – Online*, 19.09.2017 (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/09/19/wie-funktioniert-ein-otc-switch/chapter:2>)
- Kartha SS, Kulyadi GP, Bhat K, Sathyanarayana MB. Switching Drugs from Rx to OTC status- A Regulatory Perspective.*J Young Pharm* 2017; 9(1)3-7
- Kirby M., Phillips G., Carr A., Professional competence of pharmacists in recommending Flomax relief MR (tamsulosin) to men with lower urinary tract symptoms, *Pharmaceutical Journal* 2011 286:7648 (440)
- Kelly, P. Infectious diarrhoea, *Medicine (United Kingdom)* 43:5 (253-258), 2015

- Koletzko S, Lentze J. Akute infektiöse Gastroenteritis. Leitlinien Pädiatrische Gastroenterologie 2008; <http://www.gpge.de/frameset.htm?/leitlinien.htm>
- Kroth, E., Chance OTC-Switch, DAZ 2014, Nr. 48. S. 62, 27.11.2014 (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-48-2014/chance-otc-switch>)
- (2016) internes Dokument: Chancen eines Switch, Analyse und internationaler Vergleich zwischen den wichtigsten Switch Ländern
 - (2014) Ein Blick in die Zukunft, Gesellschaftspolitische Kommentare Nr. 4-5/14 – April- Mai 2014, S. 1- 3
 - (2017) Switch – wie steht Deutschland im internationalen Vergleich da?, Gesundheitsökonom. Qual. Manag. 2017; 22(S 01): S3-S11 (<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0042-120484>)
- Lecomte JM. An overview of clinical studies with racecadotril in adults. Int J Antimicrob Agents 2000 Feb;14(1):81-7
- Lehert P. et al., Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. Dig Liver Dis (2011), doi: 10.1016 / j.dld.2011.03.001
- Makady A., de Boer A., Hillege H., Klungel O., Goetsch W., What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews, Value in Health 20 (2017) 858 – 865
- May U., Bauer C. (2016): Selbstbehandlung und Apotheke. Ein sozio- und gesundheitsökonomisches Gutachten. Gutachten im Auftrag des Bundesverbandes der Arzneimittelhersteller. Bonn, 2016
- (2013): Der gesundheitsökonomische Stellenwert von OTC-Präparate in Österreich. Wien, 2013
- MHRA (2009). Flomax Relief MR (PL 00015/0280) UK PAR. Public assessment report PL 00015/0280. Medicines and Healthcare products Regulatory Authority, pp. 1-47, <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con068200.pdf>
- McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World J Gastroenterol 2010; 16(18): 2202-2222 Available from: URL: <http://www.wjnet.com/1007-9327/full/v16/i18/2202.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i18.2202>
- Melendez Garcia JM, Rodriguez JT. Racecadotril en al tratamiento de la diarrea aguda en niños. Rev Facultad Med (Guatemala) 2007; 4:25-28
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. ESNM12: Acute diarrhea in children: racecadotril as an adjunct to oral rehydration. NICE 2013
- Notice to Applicants (NTA), VOLUME 2A: Procedures for marketing authorization, CHAPTER 2 Mutual Recognition, February 2007

Prado D; for the Global Adult Racecadotril Study Group. A multinational comparison of racecadotril and loperamide in the treatment of acute watery diarrhoea in adults. *Scand J Gastroenterol* 2002 Jun;37(6):656-61

Präsentation der externen Sachverständigen zum Antrag auf Freistellung aus der Verschreibungspflicht für Omeprazol 20 mg, Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht am 13. Januar 2009

Pre-authorisation guidance: questions and answers (Q&As) provide an overview of the European Medicines Agency's (EMA) advice on issues that are typically addressed in discussions or meetings with marketing authorisation holders in the application phase, aufgerufen am 11.10.2017
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196

Racecadotril: An antidiarrhoeal suitable for use in infants and young children, *Drugs and Therapy Perspectives*, 2001, 17:8 (1-5)

Rainsford KD (2009) Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 17 (6): 275-342.

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009 Nr. 49a, zuletzt geändert am 22. August 2017

RICHTLINIE 2001/83/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel, OJ L 311, 28.11.2001, S. 67-128 (aktuelle Fassung vom 25. Oktober 2012)

Roge J, Baumer P, Berard H, Schwartz JC, Lecomte JM. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea. A double-blind, controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol* 1993 Apr;28(4):352-4

Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 AMG, –

- Ergebnisprotokoll der 62. Sitzung, 13. Januar 2009
- Ergebnisprotokoll der 68. Sitzung, Februar 2012,
- Ergebnisprotokoll der 69. Sitzung, Juni 2012
- Ergebnisprotokoll der 72. Sitzung, Juli 2014,
- Ergebnisprotokoll der 73. Sitzung, Januar 2015,
- Ergebnisprotokoll der 77. Sitzung, Januar 2017
- Ergebnisprotokoll der 78. Sitzung, Juni 2017
- Kurzprotokoll der 78. Sitzung, 27. Juni 2017,
- Tagesordnung der 68. Sitzung, 29. Dezember 2011
- Tagesordnung der 77. Sitzung, 17. Januar 2017,

Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutierrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med*. 2000 Aug. 17;343(7):463-7

- Santos M, Maranon R, Miguez C, Vazquez P, Sanchez C. Use of RACECADOTRIL as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Pediatr* 2009 Jul;155(1):62-7.
- Savita, G.M.C., Mysore, Racecadotril – a novel drug for treatment of acute watery diarrhea in indian children, *Karnaka Pedicaon 2005 – Conference Abstracts .Perdiatric Oncall [serial online]* 2006
- Siebte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Juli 2009, *BgBl, Jhrg. 2009, Teil I, Nr.44, 24. Juli 2009, S. 2114*
- Simpson RJ, Lee RJ, Garraway WM, King D, McIntosh I. Consultation patterns in a community survey of men with benign prostatic hyperplasia. *Br J Gen Pract.* 1994;44:499-502.
- Stäbler, C. Rx-to-OTC switch and the provision of data exclusivity in Europe- specification and elaboration of eligibility criteria based on a status quo analysis, *Marburg 2013*
- Summary of Products Characteristics (SmPC), *Flomax Relief, Stand April 2014*
- Switch Guideline: The Rules governing Medicinal Products in the European Community
Volume 2C: Guidelines, A Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use, EC, Revision January 2006
- Tagesordnung Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht nach § 53 Absatz 2 AMG, 68. Sitzung (27. Februar 2012) –BfArM, Bonn 29.12.2011
- The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 3 - Scientific guidelines for medicinal products for human use, aufgerufen am 24.07.2017:
https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en
- Variation Guideline: Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (2013/C 223/01)
- Verordnung des Bundesministers für Gesundheit und Umweltschutz vom 30. August 1973 über rezeptpflichtige Arzneimittel (Rezeptpflichtverordnung), Österreich, StF: BGBl. Nr. 475/1973
- 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
- VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG – GCP Verordnung

- Vetel JM, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in adults with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Dec;13 Suppl 6:21-6.
- Vierte Verordnung zur Änderung der Verordnung zur Errichtung von Sachverständigen-Ausschüssen für Standardzulassungen, Apothekenpflicht und Verschreibungspflicht von Arzneimitteln vom 10. April 2013, *BgBl, Jhrg. 2013, Teil I, Nr. 18. S. 811 -812*
- Weiser T., Richter E., Hegewisch A., Muse D.D., Lange R., Efficacy and safety of a fixed-dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction, *European Journal of Pain*, May 2017, 1-11

Interne Berichte

- Antrag zur Aufhebung der Verschreibungspflicht für Racecadotril 100 mg Kapseln gem. § 48 Abs. 1 Nr. 3 und § 53 AMG Abs. 2 AMG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, 2011
- Antrag zur Aufhebung der Verschreibungspflicht für Racecadotril 30 mg Granulat für Kinder ab 6 Jahren gem. § 48 Abs. 1 Nr. 3 und § 53 AMG Abs. 2 AMG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, 2014
- Antrag zur Aufhebung der Verschreibungspflicht für Ibuprofen/Coffein 400mg/100 mg Filmtabletten gem. § 48 Abs. 1 Nr. 3 und § 53 AMG Abs. 2 AMG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim, 2016
- Bertrand J. Study of the Preventive Action of Acetorphan on Diarrhoea Induced by Castor Oil in Healthy Subjects. Acetorphan Capsules 200 mg Protocol No. 85/01. Study report dated June 10th, 1989. Centre Hospitalier Régional de Tours. 37044 - Tours - France.
- Bioprojet Europe Ltd. Tiorfan Module 2.4. Non Clinical Overview, Revision 2, September 2009
- Bioprojet Europe Ltd. Tiorfan Module 2.4 Non Clinical Overview – Addendum, response document to commitment during RUP, March 2012
- Debbabi A. Pharmacokinetic study of acetorphan in children between the ages of 1 month and six years using enzyme immunoassay. Study No. 27 Bioprojet Europe Ltd; 1995 Dec, 22 Report No. 90-05 A/BP 0.52
- Duchier J. Clinical Report on the Study of the Effect of Acetorphan on Plasma Enkephalinase in Healthy Volunteer Subjects. Effects of a Single Dose. Acetorphan Capsules, 30 mg and 100 mg. Ref No. 88469. Single dose administration. Study report dated March 31st, 1989a. Thérapharm Recherches - Boulogne-Billancourt - France.
- Duchier J, Brazier, JL. Study of the Inhibition of Enkephalinase Activity Reaction in Human Plasma after Oral Administration of 30 mg, 100 mg, and 300 mg acetorphan. Study

- P011/89 report dated April 1989. Thérapharm Recherches - Boulogne-Billancourt, Université Claude Bernard - Faculté de Pharmacie. 69008 - Lyon - France.
- Girre C. Study of Vigilance Following the Administration of Acetorphan in Healthy Volunteer Subjects. Protocol P-92-16/BP 0.52. Study report BP 3.52-C.0.35.1, dated January 27th, 1994. Hôpital F. Widal - 75010 Paris - France.
- Hamza H, Khelifa HB. A Comparative Double Blind Study of Acetorphan versus Placebo (daily dosage of 300 mg), in Ambulatory and Hospitalised Patients with Acute Diarrhoea. Protocol 90/15. Study report dated January 7th, 1991. Taoufik Clinic, Habib Thameur Hospital -Tunis - Tunisia.
- Interne Berichte,e-mails und Präsentationen zu Switch Anforderungen der einzelnen EU Länder, Sanofi, Mai 2017
- Jian R,* Dr. F. Ducrot F**. Study of the Effects of Acetorphan on Gastro Oesophageal Reflux in Patients with Oesophagitis. Comparison with Placebo. Acetorphan 200 mg Capsules. Protocol 87/05. Study report dated June 26th, 1989. * Hôpital Saint-Lazare - 75010 - Paris - France. ** Clinique des Ormeaux - 76600 - Le Havre - France.
- Marketing Authorisation Application (reclassification POM to P) for Flomax® Relief (Switch Antrag), Boehringer Ingelheim Ltd, UK, October 2005
- Flomax® Relief, Type II variation application, Boehringer Ingelheim Ltd, September 2011
- Vetel JM. Comparative Placebo Study of the Clinical Efficacy and Tolerance of Acetorphan in the Treatment of Acute Diarrhoea Protocol 87/04. Study report dated May 26th, 1989. Centre Hospitalier du Mans - 72000 - Le Mans - France.
- Vetel JM. Double-Blind Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Tolerance of Three Doses of Acetorphan versus Placebo in the Treatment of Acute Diarrhoea. Acetorphan 30 mg, 100 mg, and 300 mg Capsules. Protocol 90/08. Study report dated February 2nd, 1991. Centre Hospitalier du Mans - 72000 - Le Mans - France.

Appendix

Anlage 1: Classification of medicines

Detaillierte Übersicht der Einstufung der Arzneimittel in Europa (Classification of Medicines, P. Bettendorf, Stand 20. August 2017)

Vorwort

In diesem Anhang ist die detaillierte Recherche zur Einstufung der einzelnen europäischen Länder in verschreibungspflichtige und nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel enthalten. Die Recherche wurde basierend auf den Informationen der internen Datenbank (Med Data Bank) der „Association Européenne des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public“, abgekürzt AESGP, durchgeführt, in der die regulatorischen Anforderungen zur Verschreibungspflicht in den einzelnen EU Mitgliedsländern zusammengefasst sind. Die Med Data Bank enthält eine Übersicht der regulatorischen Anforderungen aller EU Mitgliedsstaaten und bietet somit einen guten Überblick der unterschiedlichen Sichtweisen zum nationalen Vertriebsstatus. Die AESGP ist der Dachverband der europäischen Hersteller von Arzneimitteln für die Selbstmedikation. Zusätzlich wurde auf den Internetseiten der nationalen Behörden nach den regulatorischen Gesetzestexten und Informationen über die Festlegung des Vertriebsstatus recherchiert und diese in der u.a. Übersicht zusammengefasst. Die Gesetzestexte konnten lediglich in den Fällen evaluiert werden, wenn sie in englischer oder französischer Sprache vorlagen. Zusätzlich wurden Informationen der regulatorischen Kolleginnen und Kollegen der Firma Sanofi aus den jeweiligen EU Mitgliedsstaaten gesammelt und in dieser Zusammenfassung mit berücksichtigt.

Die Gesetzestexte der EU und der einzelnen EU Mitgliedstaaten sind in *kursiver* Schrift und die von mir durchgeführte Interpretation der Gesetzestexte sind jeweils in **fett** in verkürzter Form wiedergegeben. Einleitende Worte hierzu sind von der AESGP Homepage eingefügt:

AESGP Homepage:

A clear distinction between prescription and non-prescription medicines promotes self-care.

The approach used in the European Union is that all medicinal products are available without a prescription from a medical doctor unless they meet certain criteria laid down by law (Title VI of Directive 2001/83/EC as amended). The decision on whether a product is classified as a prescription-only or

a non-prescription medicine is part of the marketing authorisation process for medicinal products in the European Union. However, there are significant differences in the switch authorisation process among the member states, even for products with well-established ingredients.

With a clear understanding of the differences between prescription and non-prescription medicines and as experience with new medicines is constantly evolving, the reclassification potential of different ingredients needs to be reviewed. A regular review and update of the classification status of medicines and indications in the light of new information supports and leads new innovative methods in the delivery of care.

Within the EU, the reclassification policy in some countries remains more advanced compared to others. This results in disparities among EU citizens concerning access to a wide diversity of pharmaceutical products with non-prescription status. Countries with more restricted systems in effect limit their citizens' right to self-care. Positive reclassification experiences from countries implementing an advanced reclassification policy should alleviate any concerns and inform policy decision making in other countries [<http://www.aesgp.eu/self-care/policy-principles/status-switches/>, abgerufen am 20.08.2017].

Abkürzungen:

AMG	Arzneimittelgesetz
AMVV	Arzneimittelverschreibungsverordnung
CAP	Centrally authorised products (zentral zugelassene Arzneimittel)
MA:	Marketing Authorisation (Zulassung)
MAA:	Marketing Authorisation Application (Zulassungsantrag) oder auch Marketing Authorisation Applicant (Antragsteller der Zulassung)
MAH:	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Zulassung)
NTA	Notice to applicants (Richtlinien für den Antragsteller, die in Europa sowohl für die europäischen Verfahren als auch für die nationalen Verfahren zu berücksichtigen sind.)
OTC:	Over-the-counter (nicht verschreibungspflichtig)
Rx	Prescription-only (verschreibungspflichtig)

European Union (Centralized Procedure):

The legal status of a medicinal product as a prescription or non-prescription product is determined during the assessment of a marketing authorisation application.

For centrally authorised products (CAP) the legal status is determined centrally while for products authorized through the mutual recognition or decentralised procedures, Member States, while working within the framework of the European legislation are able to apply national requirements. The legal basis for the classification of medicinal products is provided in Title VI (Articles 70 to 75) of Directive 2001/83/EC (IDRAC 37421). This is the legal basis for all products authorised for marketing nationally, under the mutual recognition procedure or decentralised procedure and for products authorised under the centralised procedure (Article 9 of Regulation 726/2004 (IDRAC 44203)) links to Directive 2001/83/EC (IDRAC 37421)).

Classification and criteria are defined in Art 70 and 71 of Dir. 2001/83/EC.

- a) Classification. Main category of POM/OTC is obligatory (Art. 70(1)). POM: subject to medical prescription as defined in Art. 71. OTC: those not meeting criteria of Art. 71 (Art. 72). Sub-categories of POM (Art. 70(2)): MS may choose to fix sub-categories; if they do, they *must* use the three sub-categories foreseen in Art. 70(2): renewable medical prescription, special medical prescription, and restricted medical prescription.
- b) Criteria. Criteria are in principle obligatory (Art. 71(1), (2), (3) and (5)). Certain criteria are product related while others relate to the substance. Product class classification” terminology should not be used because these are not legal terms. Certain exceptions to waive the application of these obligatory criteria are allowed (Art. 71(4)). The competent authority may classify a medicinal product, which meets one or more of the criteria of Art. 71(1) to (3), as OTC if certain aspects can make self-medication appropriate:
 - Point a): According to Art. 71(4)(a), such aspects can be maximum single dose, maximum daily dose, strength, pharmaceutical form, certain types of packaging. A restricted maximum dose could e.g. minimise the potential danger that the product is used incorrectly. Similarly, a small pack size may contribute to prevention of misuse.

In the case of a centrally authorised medicinal product, the Commission decision includes a clear indication of the classification of the product, including, where appropriate, the POM subcategory. In this case, the MS is obliged to apply the subcategory, if it exists in the national legislation; otherwise the MS has to be sure that the necessary precautions are ensured in a different way.

A marketing authorisation holder may apply to a competent authority to “switch” one legal category to another e.g., from prescription to non-prescription status (Article 74 of Directive 2001/83/EC (IDRAC 37421)). The application procedure is described in the guidelines listed below and may be a variation or extension application to an existing marketing authorisation or a separate standalone application.

The Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use" (NTA, Colume 2C) applies. A type II variation has to be submitted.

- ⇒ **Kriterien für eine Einstufung von Rx zu OTC sind in der EU Regulation 2001/83/EC hinterlegt und werden in der CHMP „Guideline on legal status für the supply to the patient of CAP“ genauer spezifiziert. Ein Rx/OTC switch für zentral zugelassene Arzneimittel ist über eine Type II Variation einzureichen.**

EU Countries (national procedures)

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
Austria	RP: Rezeptpflichtig NR: Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten (d.h. es kann nur einmalig die vom Arzt im Rezept verschriebene Menge des Arzneimittels	RPF: Rezeptfrei	Arzneimittelgesetz Rezeptpflichtgesetz Rezeptpflichtverordnung (Verordnung des Bundesministers für Gesundheit und Umweltschutz vom 30. August 1973 über rezeptpflichtige Arzneimittel (Rezeptpflichtverordnung)) StF: BGBl. Nr. 475/1973 Determined at time of authorisation	<i>Rezeptpflichtgesetz (Art. 1) Der Bundesminister für Gesundheit und Frauen hat unter Bedachtnahme auf den jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft durch Verordnung zu bestimmen, welche Arzneimittel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Leben oder die Gesundheit von Menschen oder Tieren gefährden können, wenn sie ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung angewendet werden und welche <u>deshalb nur auf Grund einer Verschreibung (Rezept) eines Arztes, Zahnarztes, Tierarztes, Dentisten oder persönlich an eine Hebamme oder einen Viehschneider abgegeben werden dürfen.</u> => Gesundheitsminister erlässt Verordnung Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen hat ferner bei der <u>Zulassung einer Arzneyspezialität eine Abgabebeschränkung im Sinne einer Verschreibungspflicht</u> festzusetzen, wenn dies nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft auf Grund der besonderen Zusammensetzung</i>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
	abgegeben werden)			<p>oder einer bestimmten Indikation der Arzneyspezialität notwendig ist. Eine <u>solche Festsetzung tritt sechs Monate</u>, nachdem in der Verordnung gemäß § 1 Abs. 1 eine Einstufung getroffen worden ist, aus der sich die Rezeptfreiheit dieser Arzneyspezialität ergibt, außer Kraft, es sei denn, das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen setzt wegen des besonderen Gefährdungspotentials einer Anwendung ohne ärztliche, zahnärztliche oder tierärztliche Überwachung mit Bescheid neuerlich eine Abgabebeschränkung fest. => Zulassungsbehörde legt bei einer Neuzulassung Rx/OTC Status anhand des Standes der medizinischen Wissenschaft fest.</p> <p>Gemäß Rezeptpflichtgesetz (Art.5) ist eine Rezeptpflichtkommission zur Beratung des Ministeriums vorgesehen mit folgenden Mitgliedern:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der Vorstand eines österreichischen Universitätsinstitutes für Pharmakologie; 2. ein Vertreter der Österreichischen Apothekerkammer; 3. ein Vertreter der Österreichischen Ärztekammer; 4. ein Vertreter der Österreichischen Tierärztekammer; 5. ein Vertreter des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger; 6. ein Vertreter des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen; 7. ein Experte der Hersteller pharmazeutischer Produkte. <p>§ 24 AMG regelt Änderung des Rezeptpflichtstatus: Rezeptfreistellung auf Grund von <u>signifikanten nichtklinischen oder klinischen Versuchen</u> von der AGES genehmigt, so kann innerhalb eines Jahres nach Rechtskraft dieses Bescheides auf Basis dieser Daten eine Rezeptfreistellung von</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>Arzneispezialitäten anderer Zulassungsinhaber mit demselben Wirkstoff nicht erfolgen. => 1 Jahr Markt Exklusivität für den Antragsteller</p>
Belgium	Prescription	Non-prescription "on written demand by patient"	<p>Title VI of Directive 2001/83/EC included in Belgium law https://www.famhp.be/en/</p>	<p>The strategy of the Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) on the delivery status has been published in a strategy paper on, 29/10/2009: The delivery status is defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the submission or not of a prescription (Art 6 §1bis of the Law of 25/03/1964 & Art. 61 or Art 65 §3 of the RD of 14/12/2006) as well as • particular mentions for narcotics and medicinal products that present the risk of abuse or addiction (Art. 62 of the RD of 14/12/2006) and • restricted prescriptions (Art. 63 of the RD of 14/12/2006). <p>=> Zulassungsbehörde bestimmt den Abgabestatus: Rx/OTC im Rahmen der Arzneimittelzulassung</p> <p>As a general rule, for medicinal products with the same active ingredient, the same strength and the same pharmaceutical form no distinction is made between the delivery status of different pack sizes or different packaging forms. If two medicinal products have the same composition but different indications, it is in principle also possible to have a different delivery status. =>Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff, aber unterschiedlichen Indikationen können einen unterschiedlichen Vertriebsstatus erhalten; bei allen anderen Fällen gibt es keinen Unterschied nach Packungsgrößen - abgesehen von Ausnahmefällen For medicinal products that already have a Marketing Authorisation, the delivery status will be adapted during the procedure <u>for renewal</u> or during <u>variation procedures</u> as for the reference to the actual legislation, without imposing additional restrictions with regard to the delivery status, compared to what has been approved in the past.</p> <p>⇒ Rx/OTC Status wird im Rahmen der Zulassungsverlängerung (Renewal) oder per Variation angepasst.</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
Bulgaria	Prescription (3 subcategories)	Non-prescription	<p>LAW ON THE MEDICINAL PRODUCTS IN HUMAN MEDICINE</p> <p>In force from 13.04.2007, last amendment 22.12.2009</p> <p>Chapter 7 Classification of medicine:</p> <p>http://www.bda.bg/images/stories/documents/regulations/zakoni/ZLPHM_en.pdf</p>	<p><i>A medicine is granted its classification status at the time of marketing authorisation. The general requirements to the prescription status are described in Chapter 7 of the Drug Act and the specific classification criteria are laid down in Ordinance:</i></p> <p>für Rx sind 3 Unterkategorien vorgesehen:</p> <p>=> beschränkte Verschreibung für spezifische Indikation</p> <p>=> spezielle Verschreibung (Narkotika, Arzneimittel für möglichen Missbrauch oder Abhängigkeit)</p> <p>=> einfach oder mehrfach Dispensierung aufgrund einer Verschreibung</p> <p><i>No. 3/2008 on the criteria for classification of medicinal products and the requirements for the documentation for amendment in the classification. Art 171 (3) The person according to Art. 26, para 1, shall indicate the dispensing regime of a medicinal product in the application for marketing authorisation/registration certificate, variation of the marketing authorisation or its renewal.</i></p> <p>Die Einstufung als Rx – Arzneimittel (mit den o.a. 3 Unterstufen) wird durch den Zulassungsantrag, durch eine Variation oder Zulassungsverlängerung beantragt.</p> <p><i>Art. 176. (1) The Bulgarian Drug Agency (BDA) can refuse to approve the dispensing regime of a medicinal product requested by the applicant according to Art. 26, para 1, on the grounds of assessment of: 1. the maximum single dose, maximum daily dose, quantity of the active substance in one dose unit, pharmaceutical form, specific appearance of the primary product packaging, and/or</i></p> <p><i>2. other specific conditions of use.</i></p> <p>Kriterien für die Einstufung als Rx oder OTC können neben der Dosierung und der Wirkstoffmenge auch die pharm. Darreichungsform sowie die Primärverpackung sein sowie alle möglichen Bedingungen des</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				Arzneimittelgebrauchs
Croatia	prescription-only medicines	non-prescription medicines		<p><i>The classification and the criteria to be considered for classification are defined by the Medicines Act adopted in July 2007 and published in Official Gazette 71/2007. The legislation also defines subcategories for prescription only medicines: medicinal products subject to special medical prescription and restricted prescription. The Medicines Act in line with Title VI of Directive 2001/83/EC as amended.</i></p> <p><i>In the procedure of granting the marketing authorisation, the Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) classifies the prescription status of the medicine, which means that the product is either a prescription only medicine or not.</i></p> <p><i>The decision on the prescription status is based on international guidelines and recommendations as well as provisions set out in the Medicinal Products Act related to adverse reactions, indications, needs for doctor's surveillance and the safety profile of the medicine. In other words, the decision on prescription status is made based on the assessment of the entire medicine's profile. => Zulassungsbehörde legt bei einer</i></p> <p>Neuzulassung Rx/OTC Status anhand des Standes der medizinischen Wissenschaft fest.</p> <p><i>The status of an OTC medicine may be granted only to those medicines for which no previous doctor's recommendation is needed, hence they are intended to treat symptoms/conditions easily recognised by patients and are used for diseases and conditions that do not necessarily require medical supervision and that do have a positive safety profile, in other words their safety is approved for self-medication.</i></p>
Cyprus	Prescription (3 subcategories)	non-prescription medicines	Medicinal Products for Human Use (Control of Quality, Supply and Pricing) Laws of 2001 to	<p><i>A medicine is classified by the Drugs Council at the time the market authorisation is granted (Article 78(1) of N.70(I)/2001).</i></p> <p><i>According to Article 79(1) of N.70(I)/2001, the criteria for the classification of medicinal products as prescription-only medicines are entirely in line</i></p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
			<p>(No. 2) 2013, which consist of Law 70(I) of 2001 and 19 amending legislative acts (http://www.moh.gov.cy/MOH/phs/phs.nsf/All/AA5D76B31D3AE9B2C22572FA0026B9B0?OpenDocument) .</p>	<p><i>with the criteria laid down in Article 71(1) of Directive 2001/83/EC as amended.</i></p> <p>für Rx sind 3 Unterkategorien vorgesehen:</p> <p>=> beschränkte Verschreibung für spezifische Indikation</p> <p>=> spezielle Verschreibung (Narkotika, Arzneimittel für möglichen Missbrauch oder Abhängigkeit)</p> <p>=> einfach oder mehrfach Dispensierung aufgrund einer Verschreibung (siehe Bulgarien)</p> <p><i>Medicinal products not requiring a prescription are those not fulfilling the above criteria (Art. 79(6) of N.70(I)(2001).</i></p> <p><i>Drug council reviews the classification of medicinal product when faced with new information (Art. 80(1), N.70/2001). Reclassification can be initiated by MAH or Drug council.</i></p>
Czech Republic	Prescription (2 subcategories)	Non-prescription (3 subcat.)	<p>Medicines Act 378/2007 Coll. on 31.12.2007, amended as of 2 April 2013:</p> <p>http://www.sukl.eu/modules/marwel/index.php?rewrite=sukl/act-on-pharmaceuticals&lang=2</p> <p>http://www.sukl.eu/uploads/Legislativa/Zakon_o_licivech_EN_corr_clean2.pdf</p>	<p><i>There are five categories of medicines in the Czech Republic, which were established with the coming into force of the Medicines Act 378/2007 Coll. on 31.12.2007, amended as of 2 April 2013:</i></p> <p>für Rx sind 2 Unterkategorien vorgesehen:</p> <p>=> Verschreibungspflichtige Arzneimittel</p> <p>=> Verschreibungspflichtige Arzneimittel mit Einschränkungen (Arzneimittel mit sehr schwerwiegenden NW bzw. Gefahr des Missbrauchs) die verschreibenden Ärzte benötigen eine spezielle Qualifizierung für die Verschreibung dieser Arzneimittel</p> <p>für OTC sind 3 Unterkategorien vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OTC (Arzneimittel sind mit und ohne Verschreibung erhältlich und werden auch erstattet) - OTC mit Einschränkungen: Arzneimittel, die bei vermehrten Gebrauch Gesundheitsrisiken aufweisen und daher unter spezieller Beobachtung stehen. Arzneimittel darf nur an die Person abgegeben werden, die das Arzneimittel auch einnimmt=> Apotheker muss Nachweis führen

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>- Nicht apothekenpflichtige OTC Arzneimittel, die auch außerhalb der Apotheke verkauft werden können.</p> <p><u>Medicines Act: Section 39</u></p> <p><i>Classification of human medicinal products for the purposes of dispensing and sale of selected pharmaceuticals: The criteria for the classification of medicinal products as prescription-only medicines are entirely in line with the criteria laid down in Article 71(1) of Directive 2001/83/EC as amended.</i></p> <p><i>Within the scope of the marketing authorisation renewal procedure, or when new facts are brought to the attention of the Institute, the Institute shall examine the classification of the medicinal product for the purposes of dispensing applying the decision criteria established by paragraphs 2 and 5. Where it concludes that it is necessary to amend the method of dispensing, it shall amend the method of dispensing by means of its decision about the renewal of the marketing authorisation; where new facts arise it shall initiate a procedure for variation to the marketing authorisation.</i></p> <p>=> Bei der Zulassungsverlängerung nach 5 Jahren wird der Rx Status nochmals überprüft und ggf. in den OTC Status geändert. Dies kann ebenfalls über eine Variation erfolgen!</p>
Denmark	Prescription-only	Non-prescription	The classification based on prescription status follows the EU classification provisions. These were originally implemented in Denmark by the Medicines Act in 1997. This was updated by Act no. 1180 of 12 December 2005 as	<p><i>Art. 61.-(1) In connection with the granting of the marketing authorisation, the renewal of the marketing authorisation and where otherwise required, the Danish Medicines Agency shall decide whether a medicinal product shall be subject to a prescription.</i></p> <p><u>Non-prescription medicines</u></p> <p><i>Depending on the possibility to use without a pharmacist's advice and the risk of abuse or incorrect use (as determined by the Danish Health and Medicines Authority), non-prescription medicines are further divided into pharmacy-only medicines and medicines that can be sold outside</i></p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
			<p>amended by Act no. 538 of 8 June 2006 and Act no. 1557 of 20 December 2006 (http://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/OC65F89DCCB74F9AAA0C24D28BED3B59.ashx).</p> <p>Homepage der DHMA zu OTC Arzneimitteln: http://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/regulation/licensing-of-medicines/medicinal-products-committee/otc-medicines-for-sale-outside-pharmacies</p>	<p><i>pharmacies to individuals over the age of 15. The following subdivision into dispensing groups applies for the non-prescription medicines sold outside pharmacies to individuals over the age of 15:</i></p> <p><i>HF: No limit to the number of packages sold.</i></p> <p><i>HX: Only one package of each product listed as HX can be purchased outside pharmacies. For products with the same active ingredient(s) included in the HX list, a further restriction of one package of a product including the active ingredient(s) applies. Additional pack size restrictions apply for these products when sold outside pharmacies.</i></p> <p><i>HX18: The same restrictions apply as for HX, but the age limit is 18 (compared to 15 for HX) to buy painkillers outside pharmacies. This category was introduced in March 2011.</i></p> <p>=> mit der Zulassung und/oder Verlängerung wird über den Vertriebsstatus des Arzneimittels durch die Behörde entschieden: Apothekenpflichtig oder freiverkäuflich (außerhalb von Apotheken): hierbei ist der OTC Status in verschiedene Kategorien eingeteilt: HF (unbegrenzte Abgabe), HX: 1 Packung pro Produkt ab 15a, HX: 1 Packung pro Produkt ab 18a</p> <p><i>The Danish Health and Medicines Authority (DHMA) follows the Directive 2001/83/EC, as amended, for the switch from prescription to non-prescription for a medicinal product. The DHMA considers the change in prescription status as a Type II variation and appropriate documentation supporting the safety of the product, as an over-the-counter (OTC) should be included considering the use of the product. The Medicinal Products Committee meets 4x per year and is responsible for giving advice to the Danish Health and Medicines Authority on:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Granting, variation, suspension or revocation of marketing authorisations for medicinal products <p>=> Rx/OTC Switch ist per Type II Variation einzureichen</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>=> Committee gibt Empfehlung über Rx/OTC Switch Variation und DHMA genehmigt den Switch</p> <p><i>All new OTC medicines and medicines which change classification from prescription-only to OTC are by definition restricted to pharmacy sale and fall under dispensing group HA for a period limited to 2 years.</i></p> <p><i>In practice, the Medicinal Products Committee will conduct two annual reviews to assess if some of the OTC medicines that have been pharmacy-only for two years, and thus ready to be released for sale outside pharmacies, ought to remain pharmacy-only products.</i></p> <p><i>On the basis of the Medicinal Products Committee's recommendation, the Danish Health and Medicines Authority then decides which OTC medicines should be released for sale outside pharmacies.</i></p> <p>=> zweijähriger Review des OTC Status durch das Medicinal Product Committee</p>
Estonia	Prescription only Prescription only (restricted use)	Non-prescription (OTC)	<p>Gemäß §15 Medicinal Products Act muss das Ministry of social affairs "the conditions and procedure for classification of proprietary medicinal products" etablieren.</p> <p>https://www.riigiteataja.ee/en/eli/ee/525112013005/consolide/current</p>	<p><i>Conditions and procedure for classification of proprietary medicinal products:</i></p> <p><i>Passed 17.02.2005 Annex 22,RTL 2005, 22, 303, Entry into force 01.03.2005</i></p> <p>§1 Proprietary medicinal products shall be classified as follows:</p> <p><i>1) medicinal products subject to medical prescription – medicinal products dispensed by pharmacies to consumers in the meaning of the Consumer Protection Act (hereinafter consumer) on the basis of a medical prescription (labelled with the letter «R»);</i></p> <p><i>2) medicinal products not subject to medical prescription – medicinal products which do not require a medical prescription when dispensed by pharmacies to consumers (hereinafter medicinal products not subject to medical prescription) (labelled with the letter «K»);</i></p> <p><i>3) medicinal products subject to restricted use.</i></p> <p>§2 A proprietary medicinal product shall be classified as a medicinal</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>product subject to medical prescription in the following cases:</p> <p>1) the use of the proprietary medicinal product (including appropriate use in accordance with the requirements) without medical supervision may pose a direct or indirect threat to the health of the user, or in case of a veterinary medicinal product, the health of the animal, the person administering the veterinary medicinal product and the consumer of the animal product, as well as the environment;</p> <p>2) the proprietary medicinal product is often and widely used unreasonably, or unreasonable use thereof is likely, thus potentially posing a direct or indirect threat to the health of humans or animals;</p> <p>3) the proprietary medicinal product contains a substance or substances, the effect(s) of or adverse reaction(s) to which require further investigation (a new medicinal product, little user experience, new strength, new dosage, new method of administration, new therapeutic indication, new combination of the proprietary medicinal product, insufficient user experience in some patient groups);</p> <p>[RT I, 10.05.2013, 1 - entry into force 13.05.2013]</p> <p>4) the proprietary medicinal product is intended for parenteral administration or prepared by a pharmacy</p> <p>§ 3. Change of classification of proprietary medicinal products</p> <p>(1) Upon renewal of marketing authorisation for a proprietary medicinal product or occurrence of new circumstances, the State Agency of Medicines may, based on the marketing authorisation holder's application or on its own initiative, change the classification of the proprietary medicinal product on the basis of classification provided in section 2.</p> <p>=> Die Einstufung des Arzneimittels in verschreibungspflichtige (mit Einschränkungen) und nicht-verschreibungspflichtige Medikamente erfolgt mit der Zulassung, bei der Zulassungsverlängerung oder per Variation durch die Zulassungsbehörde in Estland.</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
Finland	Prescription only	Pharmacy only (OTC)	<p>Medicines in Finland are regulated by the Medicines Act (395/1987) and the Medicines Decree (693/1987) as amended:</p> <p>Section 9 §1 the classification of medicines is regulated In addition to these, the Finnish Medicines Agency (Fimea) has issued several administrative regulations outlining the rules regarding medicinal products in Finland, most importantly the Administrative Regulation 2/2013 Applying for and maintaining marketing authorisation and registration for a medicinal product.</p>	<p><i>Finish Medicines Agency (Fimea) makes the classification decision when granting a marketing authorisation. The decision may be changed if new information is presented.</i></p> <p><i>For every medicinal product a prescription status is defined indicating whether the medicine in question may be supplied without a prescription and the maximum package size in which the medication can be purchased without a prescription. Medicines sold without a prescription are known as self-medication or over-the-counter products (OTCs). The Finnish Medicines Agency Fimea publishes a list of the authorised self-medication packages of the medicinal products with a valid marketing authorisation in Finland. The list is updated, as necessary, and it is published in Finnish and Swedish.</i></p> <p><i>- See more at: http://www.fimea.fi/medicines/self-medication_products#sthash.cvWYibUn.dpuf</i></p> <p><i>assessing medicinal products, the same requirements for demonstrating efficacy and safety apply as for prescription products. Because both groups of medicinal products require a marketing authorisation, the same legal instruments and resolutions pertain to them. When a medicinal product is granted marketing authorisation, the national competent authority must determine whether the product a) requires a prescription or b) is a medicinal product that does not require a prescription prior to its release for consumption.</i></p> <p><i>Under Finnish national legislation, the classification of medicines for supply is prescribed in</i></p> <p><i>Section 9, paragraph 1 of the Medicines Decree (693/1987), according to which, when granting a marketing authorisation, the Finnish Medicines Agency Fimea must decide whether the product can be sold or otherwise released for consumption on the basis of a prescription only. Pursuant to Section 9, paragraph 2 of the Medicines Decree (693/1987), Fimea may change the decision referred to in paragraph 1 on the basis of new</i></p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>information obtained on the medicinal product which has a bearing on the classification for supply.</p> <p>If the marketing authorisation holder wishes to change the classification of the medicinal product from a prescription product to an OTC product, the holder must present Fimea with the medical grounds for such a change, by application. The burden of proof for approval of a change in classification lies with the marketing authorisation holder. On a national basis, Fimea makes OTC decisions on marketing authorisations, based on the national, decentralised and mutual recognition procedure.</p> <p>=> finnische Behörde legt Rx oder OTC Status mit der Zulassung eines Arzneimittels fest und kann diesen auf Antrag des Zulassungsinhabers (per Variation) oder auf eigene Initiative ändern.</p> <p>Grundlage: NTA: guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human.</p>
France	Prescription medicines (3 subcategories)	Non-prescription medicines (2 subc.)	<p>The EU's classification provisions (laid down in Title VI of Directive 2001/83/EC as amended) were implemented in France by Decree n° 2004-802 of 29 July 2004, published in the French Official Journal (JO) of 8.08.2004 and are incorporated into Article R.5121-36 of the Public Health Code (Code de la Santé Publique - CSP).</p>	<p><u>Non-prescription medicines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Medicines that have the right to advertise to the general public From 1 July 2008 (Décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie; http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019103892&dateTexte=&categorieLien=id) , some of these medicines can be supplied on self-selection provided they meet the criteria established by the competent authority - at the time, the Agence nationale de Sécurité du médicaments et des Produits de Santé (ANSM): indication, posology and duration of treatment adapted to self-medication, pack size adapted to the posology and duration of treatment. - Medicines that do not have the right to advertise to the general public for <u>reasons of public health</u> or because the <u>product is reimbursable</u>. <p>Public health reasons are determined by the French Health Authorities (and concerns, for example, products containing codeine, nifuroxazide,</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>etc.). The French system for granting marketing authorisation to non-prescription medicines follows the European rules (proof of quality, safety and efficacy). The changes to the marketing authorisation procedures mandated by Directives 2004/27/EC and 2004/24/EC were transposed into French law by Law 2007-248 of 26 February 2007 and Ordinance 2007-613 of 26 April 2007.</p> <p>A Notice to Applicants concerning applications for marketing authorisation of 'medicines of optional medical prescription' (médicaments de prescription médicale facultative' - PMFs) was published in the French Official Bulletin n° 2005-08 of 15 September 2005 (page 114). It covers all PMFs except medicines used in homeopathy and phytotherapy (there are specific recommendations for the last two groups). At the same time, the application field for autonomous treatment by patients was enlarged: Annexe I includes a non-exhaustive list of indications recognised as suitable for self medication use (updated in July 2008, in the context of the implementation of self-selection of non-prescription medicines in the pharmacy) (http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/(offset)/0#paragraph_17203). http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Informations-pour-les-industriels/(offset)/3</p> <p>=> im Juli 2014 hat die ANSM eine Richtlinie veröffentlicht, in der die Anforderungen für einen Rx/OTC Switch für die verschiedenen Möglichkeiten dargelegt sind. Der Switch wird mittels Type II Variation eingereicht. Die ANSM entscheidet über eine Rx/OTC Switch und es werden nur Wirkstoffe in bestimmten Indikationen, Stärken und Packungsgrößen aus der Verschreibungspflicht entlassen und in einer Liste aufgeführt („liste Médicament de medication official“) => wird ein Wirkstoff geswitcht gilt dieser Switch für alle Medikamente (analog in</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage DE)
Germany	Prescription – only	Non-prescription	Arzneimittelgesetz § 48 AMG	<p><i>Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht (§ 53 AMG) tagt 2mal jährlich und gibt eine Empfehlung für die Entlassung aus der Verschreibungspflicht.</i></p> <p><i>Anträge auf Einführung oder Aufhebung der Verschreibungspflicht von Arzneimitteln können von unterschiedlichen Interessenten gestellt werden. In der Regel sind dies pharmazeutische Firmen oder Behörden (Anleitung zur Erstellung eines Antrags).</i></p> <p><i>Das Verfahren zur Änderung der Arzneimittel-Verschreibungsverordnung (AMVV) wird zweimal jährlich durchgeführt, nachdem der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht seine Empfehlungen abgegeben hat. Es handelt sich um Empfehlungen, denen der Gesetzgeber in der Regel folgt. Er kann aber auch von den Empfehlungen des Sachverständigen-Ausschusses abweichen. Dies kann zum Beispiel dann der Fall sein, wenn eine Empfehlung des Ausschusses an eine Änderung der Zulassung der betroffenen Arzneimittel geknüpft wird, die nicht vorgenommen werden kann und damit der Umsetzung der Empfehlung im Weg steht.</i></p> <p><i>Das Verordnungsgebungsverfahren endet mit der Publikation der Änderungsverordnung, die jeweils Ende Juni und Ende Dezember eines Jahres im Bundesgesetzblatt Teil I erfolgt.</i></p> <p><i>Erst dann steht fest, ob den Empfehlungen des Ausschusses vom Gesetzgeber gefolgt wurde. Um den pharmazeutischen Firmen ausreichend Zeit für die Änderung der Verpackungen und Produktinformationen zu geben, wird ihnen in der Änderungsverordnung meist eine Übergangsfrist von in der Regel 3 Monaten eingeräumt.</i></p> <p><i>(http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/ node.html)</i></p> <p>=> Wirkstoffe in einzelnen Indikationen, Stärken, Darreichungsformen</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>und Packungsgrößen können geswitcht werden; Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht ist beim BfArM einzureichen, der diesen bewertet und an den Verschreibungsausschuss weiterleitet, der wiederum eine Empfehlung abgibt. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) entscheidet anhand dieser Empfehlung über Rx/OTC Switch und erlässt eine Änderungsverordnung der AMVV. Der Rx/OTC Switch erfolgt nicht über ein Variation Verfahren.</p>
Greece	Prescription only (3 subcategories)	Non-prescription	<p>The EU's classification provisions (laid down in Title VI of Directive 2001/83/EC as amended) have been implemented in Greece by the <i>Common Ministerial Decision ΔΥΓ3(α)/83657</i> of 30.12.2005, published in the Government's Gazette on 24 January 2006.</p>	<p><i>Switching from prescription-only to non-prescription status takes place in accordance with European legislation, and the rules follow the Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use (revision Jan 2006). National Organisation of Medicines (EOF) requirements for switching include:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>confirmation from other EU Member States that the medicinal product under consideration for switching is available without a prescription, at least 3 EU countries should have OTC status</i> ▪ <i>Data and conditions supporting the safety, see for details above guideline</i> <p><i>Each manufacturer has to apply separately for non-prescription status. A list of non-reimbursable prescription-only medicines issued by EOF in early 2011 can be regarded as a potential source of future switch candidates.</i></p> <p>=> Behörde genehmigt Rx/OTC Switch für den Wirkstoff. Als Voraussetzung ist der OTC Status für diesen Wirkstoff in mindestens 3 EU Ländern erforderlich. Für Jedes betroffene</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				Arzneimittel muss ein separater Antrag für den OTC Status beantragt werden.
Hungary	Prescription (3 subcategories)	Non-prescription	The Decree 52/2005 (XI. 18.) (IDRAC 85350) of the Minister of Health on the Registration of Medicinal Products for Human Use ("Registration Decree") contains rules on the classification of medicinal products (Annex IV: OTC products).	<p>All products, including non-prescription medicines, herbal medicines, homeopathic medicines and vitamins and minerals, have to be registered with the National Institute of Pharmacy, the Hungarian abbreviation of which is National Institute for Quality- and Organisational Development in Healthcare and Medicines- Directorate General of the National Institute of Pharmacy (GYEMSZI-OGYI).</p> <p>The GYEMSZI-OGYI yearly examines the classification of the medicinal products and modifies it if necessary ex officio. Besides, the GYEMSZI-OGYI can also modify the classification of a medicinal product upon the request of the marketing authorization holder ("MAH"). Thus, if a MAH wishes to switch the classification of its medicinal product from prescription-only to OTC, it shall submit an application to the GYEMSZI-OGYI.</p> <p>=> Rx/OTC Switches sind vom MAH per Variation zu beantragen. Die Zulassungsbehörde genehmigt den Switch pro Produkt</p>
Ireland	Prescription only (3 subcategories)	Non-prescription (2 sub-categories)	The classification of medicinal products is covered in Regulation 12 of the Medicinal Products (Control of Placing on the Market) Regulations 2007.	<i>The Irish Medicine Board (IMB) issues a MA for prescription and non-prescription medicines. The marketing authorisation holder may apply at the IMB to "switch" one legal category to another e.g., from prescription to non-prescription status. Switch applications for nationally authorised products can be submitted as a Variation or New Application. Change from prescription only status to non-prescription</i>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p><i>status (pharmacy only or general sales) for any given nationally (DCP/RMP included) authorised product should generally be submitted as a Type II switch variation. If the applicant wishes to maintain a prescription-only version along with an OTC version of a given product then a new application may be submitted for the non-prescription presentation. An "Article 10c informed consent" application may be submitted and the subsequent product authorisation may be varied to change the legal classification.</i></p> <p>=> Rx/OTC switches sind pro Produkt einzureichen und werden vom IMB genehmigt. Falls ein Arzneimittel unter einer bestimmten Indikation, max. Dosis oder Packungsgröße als OTC Arzneimittel und unter einer anderen Indikation, max. Dosis oder Packungsgröße vermarktet werden soll, ist eine Dublette bzw. Informed Consent Antrag einzureichen, um 2 separate Zulassungen mit entsprechend unterschiedlichen informativen Texten zu erhalten: Rx und OTC - Zulassung</p>
Italy	Prescription	Non-prescription	<p>Non-prescription medicines are authorised in Italy according to EU law (proof of quality, safety and efficacy). When deciding on the classification of a medicine as 'non-prescription' the Italian Medicines Agency applies the general criteria listed in the Ministry of Health's Circular letter of 16 October 1997 (Official Gazette of</p>	<p><i>AIFA (the Italian Medicines Agency) is the Authority responsible for all authorisations regarding medicines (with the exception of the authorisation for advertising to the general public). AIFA officially started its operations in mid-2004. OTC medicinal products must report a special picture on the outer packaging for the patients to recognize the medicine as OTC product. according to the Ministerial Decree of 01-Feb-2002.</i></p> <p><i>The application for the classification will be examined by the Technical Scientific Committee of the Italian Medicines Agency - if an equivalent product has not yet been approved as OTC - or directly by the Italian</i></p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
			18.11.1997).	<p><i>Medicines Agency officials - if an equivalent product already exists. Labelling, package leaflet, therapeutic indication, dosage and contraindications / precautions of use must meet the requirements of the Legislative Decree 219 of 24-Apr-2006 implementing the Directive 2001/83/EC as amended in Italy. Each manufacturer needs to apply separately for non-prescription status.</i></p> <p>=> Rx/OTC Switch ist möglich und muss die EU Kriterien (s.o.) erfüllen (+ weitere Ausnahme: Injektabilia): falls ein equivalentes Produkt in Italien vermarktet wird => AIFA entscheidet,; falls noch kein ähnliches Produkt in Italien vermarktet wird=> Commissione Tecnico Scientifica (CTS) begutachtet Switch Antrag bzw. Zulassungsantrag</p>
Latvia			<p>The Legal framework is:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmacy Law No 103 of 24-Apr-1997 - Regulation No 376 of 09-May-2006: Procedure for Marketing Authorization of Medicinal Products - Regulation No 885 of 22-Nov-2005: Classification of Medicines <p>http://www.siffa.lv/section/how/102</p>	<p><i>The State Agency of Medicines (SAM) issue Marketing authorizations. The legal status of a medicinal product as a prescription or non-prescription product is determined during the assessment of a marketing authorisation application.</i></p> <p><i>State Agency of Medicines meet and regularly (at least once in a year) verify the list of medicinal products registered in Latvia or medicinal products registered in the centralized procedure of European Medicines Agency distributed in the territory of Latvia (hereafter – the list). Medicinal products that belong to the groups mentioned in sub clauses 2.1.1 and 2.1.2 are designated „Pr”. Non-prescription medicinal products are not labeled. Also the code of the anatomical therapeutic chemical classification must be added.</i></p> <p><i>A marketing authorisation holder (MAH) or his attorney may apply to “switch” one legal category to another e.g., from prescription to non-prescription status. OTC switch is regarded to as major type II variation according to NTA Volume 2C: changing the classification for the supply of a</i></p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>medicinal product.</p> <p>=> Rx/OTC Switches können per Type II Variation mit definierter Zeitlinie beantragt werden. Die hierfür erforderlichen Voraussetzungen und Unterlagen entsprechen der NTA Volume 2 C Guidance.</p>
Lithuania	Prescription	Non-prescription	<p>The Law on Medicines and the Law on Pharmaceutical Activities were harmonised with EU requirements through the <i>Law on Pharmacy of the Republic of Lithuania</i> (Official Gazette, 2006, No. 78-3056), which provided complete coordination between EU and national requirements as well as a clear classification framework for medicinal products.</p>	<p><i>The evaluation of medicinal products and post-registration control are carried out by the State Medicines Control Agency (VVKT). The legal status of a medicinal product as a prescription or non-prescription product is determined during the assessment of a marketing authorization application. There are special guidelines for the switching of medicines to non-prescription status in the Law on Pharmacy Chapter 10. Each manufacturer has to apply separately for non-prescription status. There is also a special list of prescription medicines.</i></p> <p><i>A switch can be initiated by the manufacturer or by the national competent authority.</i></p> <p>=> Rx/OTC Switches können per Type II Variation mit definierter Zeitlinie beantragt werden. Die hierfür erforderlichen Voraussetzungen und Unterlagen entsprechen der NTA Volume 2 C Guidance.</p>
The Netherlands	Prescription	Non-Prescription (3 subcat.)	<p>The EU's classification provisions (laid down in Title VI of Directive 2001/83/EC as amended) were implemented in the Netherlands by an amendment of the <i>Prescription-Only Decree</i> (UR Besluit) of 24.5.1994. Following the revision of the <i>Medicines Law</i></p>	<p><i>The legal status of medicinal products is part of the marketing authorisation. Products come under four categories: prescription-only-products (Uitsluitend Recept, U.R.), and 3 types of over-the-counter (OTC)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pharmacy only (PH; Uitsluitend Apotheek, U.A.): medicinal product available without prescription but only available in a pharmacy</i> • <i>Pharmacy or Drugstore only (PDO; Uitsluitend Apotheek of Drogist, U.A.D.): medicinal product available without prescription but only available in a pharmacy or a selling point under supervision of a chemist and not being an U.A. medicinal product</i> • <i>General Sale (GS; Algemene Verkoop, A.V.): medicinal product available without prescription and available outside the pharmacy or selling point</i>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
			<p>(Geneesmiddelenwet) that came into force on 1 July 2007.</p>	<p><i>under supervision of a chemist, so without restriction.</i></p> <p><i>The legal classification of products is decided at national level, therefore the Medicines Evaluation Board (MEB) makes decisions on legal classification for applications granted through national, mutual recognition (MR) and decentralised (DC) procedures.</i></p> <p><i>The MEB has since January 1999 followed the EU Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use. As legal status is part of the marketing authorisation, it can only be changed upon the initiative of the marketing authorisation holder. Article 59 point 1 of the Medicines Law nevertheless gives the MEB the possibility of reconsidering a product's legal status in case there are new data relevant to its classification. Point 2 of Article 59 also gives the Minister of Health the possibility of asking the MEB for a change in legal status of a medicine (according to the Explanatory Memorandum primarily for reimbursement reasons). This has not yet been observed in practice. There are two types of reclassification procedures which reflect the regulatory process used for assessment:</i></p> <p><i>1. Expedited Administrative Procedure:</i></p> <p><i>This procedure can be used for medicinal products which active ingredient figures on the A.V. list published by the MEB, provided any restrictions or conditions applicable to this active ingredient are met (for example route of administration, pack size, strength).</i></p> <p><i>2. Type II variation:</i></p> <p><i>All other legal status changes.</i></p> <p>=> in den Niederlanden ist eine Änderung von Rx/OTC beim MEB zu beantragen, falls die EU Kriterien für einen Switch vorliegen. Arzneimittel, die mit einem sehr niedrigen Risiko (A.V.) eingestuft werden, können mittels „expedited administrative</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				Procedure“ umklassifiziert werden. Alle anderen Arzneimittel sind per Type II Variation von Rx auf OTC umzumelden.
Norway	Prescription	Non-prescription(4 subcat.)	Norway has harmonised an important part of its pharmaceutical legislation with that of the European Union. The EU's classification provisions (now laid down in Title VI of Directive 2001/83/EC as amended) were implemented through the Regulation of medicinal products of 22.12.1999 last updated in December 2010.	<i>Norwegian Medicines Agency (NoMA) determines legal status. There are no rules regulating the switch process in Norway, but there is a well-developed and well-communicated practice. Once an active substance is switched to non-prescription status, all products containing this active substance can be sold without a prescription. Both the holder of the marketing authorisation and the government can apply for non-prescription status of a certain active substance or class of active substances. The marketing authorisation holder may nevertheless withdraw a product if he disagrees with a government-initiated switch. According to the Information Note (IDRAC 209547), a type II variation application has to be submitted to apply for a change in the classification of prescription status. This application should be in accordance with the relevant legislation and the European guideline (IDRAC 17303) on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use. An application for OTC legal status should always be justified. Points to remember in an application for OTC legal status: Clinical review, Product information, readability test</i> => Rx/OTC Switch wird durch MAA/MAH oder NoMa beantragt. Der MAH hat hierfür eine Type II Variation mit einem entsprechendem klinischen Gutachten, SmPC + Lesbarkeitstest einzureichen.
Poland	Prescription (3 subcat.)	Non-prescription	The Pharmaceutical Law was last updated with the Act of 27 September 2013 , which came into force on 24 November 2013, and transposed Directive 2011/62/EU into Polish	<i>The marketing authorization holder is entitled to request the change of classification of a medicinal product at any time. The MAH should submit an application (IDRAC 172379) for amendment of the marketing authorization, in accordance with art 13b or art. 13c of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 (IDRAC 148180) as amended by Regulation (EU) No 712/2012 (IDRAC 148167).</i> <i>Variation of medicinal product classification (prescription to OTC) is</i>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
			legislation.	<p><i>treated as variation type IB or II.</i></p> <p><i>For generic, hybrid or biosimilar medical products when the originator has already switched from Rx to OTC, this is a type IB variation (C.I.z), in other case type II variations applies (C.I.z). Please see also Communication of the President of the Office (IDRAC 173809) of 11-Dec-2013.</i></p> <p><i>If MAH in his application for change of classification of a medicinal product refers to essential clinical or non-clinical trials for the same medicinal product conducted by another MAH upon which the decision of change the classification has been issued, the President of the Office shall not take it into consideration within a year from the day of issuance of the decision changing the classification (one year of market exclusivity for reclassified product).</i></p> <p>=> Rx/OTC Switch ist abhängig von der Zulassungsart (generisch, hybrid oder biosimilar) und ist pro Produkt vom MAA/MAH einzureichen</p>
Portugal	Prescription (3 Subcat.)	Non-prescription	<p>The procedure for switching is regulated by Decree-Law no. 238/2007 of 19 June. INFARMED has also published the basic rules that the interested parties should take into account – Informative Circular no. 103/CD of the 27th of May 2005.</p>	<p><i>The classification of a medicinal product is evaluated during its Marketing Authorization Procedure, during the renewal procedure and also when new facts are brought to the attention of the authority: INFARMED.</i></p> <p><i>The MA holder can proactively request the change of status in terms of supply to “not subject to medical prescription”.</i></p> <p><i>According to INFARMED Instructions (IDRAC 167368), Submission of Variation Applications to the Terms of Marketing Authorisations, dated Jul-2013, the usual procedure to request this change from “subject to medical prescription” to “not subject to medical prescription” is by means of a Type II variation, under category C.I.z – Safety, efficacy, pharmacovigilance changes, other changes. This also applies to the change from “subject to medical prescription” to “not subject to medical prescription with exclusive supply in pharmacies”.</i></p> <p><i>An updated List of Situations for Self-Medication (IDRAC 113663) is available at INFARMED’s website. This list can be updated at any time, as</i></p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p><i>per INFARMED's Information Circular n° 103/CD (IDRAC 94059) dated 27-May-2009 which included two new therapeutic indications in this list, namely, chronic urticaria and weight loss in adults with excessive weight.</i></p> <p>=> Rx/OTC switch kann per Type II Variation gemäß Anforderungen der NTA bei der Behörde eingereicht werden; INFARMED führt eine Liste der OTC Arzneimittel, die kontinuierlich aktualisiert wird.</p>
Romania	Prescription	Non-prescription		<p><i>The decision to classify a medicinal product as prescription-only or non-prescription is taken by the National Medicines Agency when the marketing authorisation is issued and depends on active ingredients, strength, pharmaceutical form and indications.</i></p> <p><i>OTC products are listed in the 'Official List of medicinal products' elaborated annually by the National Medicines Agency. The yearly modification of this category of products, i.e. its enlargement with new pharmaceutical forms or active substances, is based upon both the marketing authorisation of new products in this category and improved knowledge of certain products already registered.</i></p> <p><i>For the switching of a medicinal product from prescription to non-prescription status, the National Medicines Agency uses the EU Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use. All switch applications are analysed in the light of the active substance and the criteria mentioned in the guideline (safety, efficacy and drug information). The National Medicines Agency takes its decision most frequently on the basis of the pharmaceutical form, strength and pack size. Switches in Romania are related to the ingredient and the size of the package, meaning that once a product with a certain ingredient is switched to non-prescription status, all products containing this ingredient</i></p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p><i>can be sold without a prescription. => Rx/OTC switches werden per Type II Variation bei der rumänischen Arzneimittelbehörde (National Medicines Agency) eingereicht. Die OTC Arzneimittel werden in einer Offiziellen Liste geführt, die jährlich von der Behörde überprüft wird.</i></p>
Slovakia	Prescription Limited prescription	Non- prescription	<p>When the Slovak Republic became a full member of the European Union on 1 May 2004, its pharmaceutical legislation was fully compliant with the EU's pharmaceutical directives. The update of the law with the 2004 changes of the EU's pharmaceutical legislation was published in a consolidated form by Act No. 545/2006 Coll., followed by two minor amendments in 2007 and 2008 (general website on legislation). The latter introduced EU legislation related to advanced therapy medicinal products and medical devices.</p>	<p><i>Classification is decided upon registration and is indicated in the marketing authorisation decision. Classification criteria in accordance with EU regulations are included in the Act on medicinal products and medical devices No. 140/1998 Coll. as amended (§38a). Questions related to the classification of medicinal products by supply are also discussed in the Committee for safety of drugs.</i></p> <p><i>The EU Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use is being applied in the Slovak Republic. This guideline established the requirements for switch applications and clarified the conditions manufacturers have to fulfil in order to obtain non-prescription status for their products. The number of registered OTC products is approximately 2 130, including several forms of the same active ingredient. A marketing authorisation holder has the possibility to submit a variation application to the State Institute for Drug Control asking to re-evaluate the classification status of his product. Opinions on switch applications are provided by the Committee for Drugs. General lines on OTC policy are discussed in the Committee on Safety of Medicines, which can also be asked for a switch opinion on a case-by-case basis.</i></p> <p>=> Der Vertriebsstatus wird mit Erteilung der Zulassung durch die Arzneimittelbehörde festgelegt. Ein Rx/OTC Switch kann per Variation</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				durch den MAH eingereicht werden. Hierzu wird ein Committee einberufen, das über den Switch berät.
Slovenia	Prescription	Non-prescription (2 subcat.)	<p>The provisions of the Drug Law (IDRAC 176835) concerning the Prescription-only to Over The Counter (OTC) switch and the requirements for OTC drugs defined in the Rules on classification, prescription and supply of medicinal products for human use, comply with the Directive 2001/83/EC (IDRAC 37421). Medicinal products act of Slovenia:</p> <p>http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/seznami/en/ZZdr-2_ANG.pdf</p>	<p><i>The legal status of a medicinal product as a prescription or non prescription product is determined during the assessment of a marketing authorisation application.</i></p> <p><i>The MAH may apply to the Slovenian Agency for Medicinal products and Medical Devices (JAZMP) for a Prescription-only to OTC switch.</i></p> <p><u>Art 15 of Medicinal products act:</u> <i>Change in a medicinal product classification according to its prescription and dispensing, and data protection)</i></p> <p><i>(1) A marketing authorisation holder may submit to JAZMP an application to change the classification of a medicinal product whose dispensing requires a medical or veterinary prescription by classifying it among the medicinal products for which a medical or veterinary prescription is no longer needed. The application shall be accompanied by the results of non-clinical pharmaco-toxicological testing or clinical trials of the medicinal product, thereby justifying the change in the medicinal product classification.</i></p> <p><i>(2) When JAZMP issues a marketing authorisation with the changed classification referred to in the preceding paragraph on the basis of the results of the relevant non-clinical pharmaco-toxicological testing or clinical trials, in its decision on the change in the classification of a medicinal product of another marketing authorisation holder for a medicinal product with the same active ingredient, within one year of the issuance of the marketing authorisation for the medicinal product with changed classification, JAZMP shall not take into account the results of tests or trials submitted by the marketing authorisation holder referred to in the preceding paragraph.</i></p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p><i>(3) A change in the classification of medicinal products referred to in this Article shall be treated as a variation to the marketing authorisation in accordance with Article 62 of this Act.</i></p> <p><i>The application for the OTC switch should contain the results of non-clinical pharmacological and toxicological or clinical trials to justify the switch of classification of the medicinal product.</i></p> <p>=> Klassifizierung eines AM ist im slovenischen Arzneimittelgesetz wiedergegeben (Art. 15); Rx Switch wird per Variation pro Arzneimittel vom MAH eingereicht. Zusätzlich wird 1 Jahr Marktexklusivität erteilt!</p>
Spain	Prescription	Non-prescription	<p>The Spanish Medicines Agency(Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), set up in 1998, is the national authority responsible for granting marketing authorisations.</p> <p>-The Medicines Law implementing the provisions of the EU's 2004 pharmaceutical revision was adopted as the Law 29/2006 (IDRAC 80945): on the Guarantees and Rational Use of Medicines came into force the next day.</p> <p>-Royal Decree 1345/2007 (IDRAC 103688): Authoris. Proc., Registr. and Conditions</p>	<p><i>According to the 2006 Medicines Law (Article 19.4), to qualify as a non-prescription medicine, the product should meet the requirement of 'not needing a precise medical diagnosis'.</i></p> <p><i>Switches can take place by product, using the criteria laid down in the EU's switch guideline. A previously applicable positive list of active ingredients to be included in advertisable non-prescription medicines (EFP) was abolished by Royal Decree 1345/2007. Ever since, it is no longer required for an active ingredient to be included in a list for a switch to take place.</i></p> <p><i>Taking into consideration: NTA Volume 2C (IDRAC 17303): Guideline on Changing the Classification for the Supply of a Medicinal Product for Human Use (Rev January 2006)</i></p> <p><i>In order to switch medicinal products from prescription only to OTC it has to be ensured that they meet the requirements stated in the mentioned legislation for OTC products. Switches are submitted as Type II variations.</i></p> <p>=> AEMPS (span. Zulassungsbehörde) legt Vertriebsstatus mit der</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
			for Dispensing Industrially Manuf. Medicinal Products for Human Use, 11-Oct-2007, as amended by Royal Decree 686/2013 (IDRAC 170077)	Zulassung fest; Switches können per Type II Variation für ein Rx Arzneimittel eingereicht werden; Dokumentation für das Switch Dossier entspricht den Anforderungen der CHMP Switch guideline.
Sweden	Prescription	Non-prescription: - pharmacy only - general sale		<ul style="list-style-type: none"> •A clear rationale for the OTC application is needed for all medicinal products. •A clinical overview, including a critical analysis of the suitability and safety for self medication of the medicinal product, should be submitted by the applicant. The proposed OTC indication, dosage and pack-size, should reflect the target population and must be in line with other similar products available as OTC, or otherwise justified. •The proposed SmPC, PL and labelling, and the proposed mock up, should be included in the application. •It is recommended that the supporting documents are submitted also in an electronic format to allow an expedite process. <p>An OTC substance report is the result of an overview of a substance, concerning all over the counter (OTC) products approved in Sweden, regarding strength, pharmaceutical form, pack size, sales outside pharmacies, indication and dosage.</p> <p>The information in an OTC substance report has been standardized and harmonized for substances in the same therapeutic group. The OTC substance report gives an overview over the wording in product information (package leaflet and labelling) of approved OTC products in</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>Sweden.</p> <p>When submitting an application for OTC status, the OTC substance report, should be followed.</p> <p>Even if the application is within the range with already approved OTC product or not, the application has to be in line with current regulations and "A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use".</p> <p>The OTC substance reports will be continuously updated if/when new information is available.</p> <p>https://lakemedelsverket.se/english/product/Medicinal-products/OTC/</p> <p>⇒ Rx/OTC Einstufung erfolgt mit der Zulassung eines Arzneimittels durch die Behörde. Ein Switch kann per Type II Variation für das Arzneimittel eingereicht werden. Hierfür gelten die Anforderungen der Switch Guideline.</p>
United Kingdom	Prescription (POM)	Non-prescription (2 subcat.): P: Pharmacy supervision GSL. :General sales list	The legal basis is The Human Medicines Regulations SI 2012 No 1916 (IDRAC 147310) e.g., Regulations 5 and 62 cover the classification of a medicinal product. The Regulations enact	<p>The legal classification of products is decided at national level, therefore the MHRA makes decisions on legal classification for applications granted through national, mutual recognition (MR) and decentralized (DC) procedures.</p> <p>New medicines are usually authorised for use as prescription only medicines (POM). If used safely for several years a medicine may be reclassified for sale or supply under the supervision of a pharmacist (P). Likewise, Pharmacy medicines which have been safely used for several</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
			<p data-bbox="730 244 1111 678">Directive 2001/83/EC (IDRAC 37421) which provides a provision whereby one year's data exclusivity may be achieved if significant pre-clinical or clinical trial data is used to support a change of classification from POM to P or P to GSL. This has applied since 1-Jan-2005.</p> <p data-bbox="730 694 864 722">Guideline:</p> <p data-bbox="730 786 1075 895">How to change the legal classification of a medicine in the UK</p>	<p data-bbox="1142 244 2112 1086"><i>years may be suitable for general sale and may be reclassified as GSL if they “can, with reasonable safety, be sold or supplied otherwise than by or under the supervision of a pharmacist” (Regulation 62 of SI 2012 No 1916 (IDRAC 147310)). 'Reasonable safety' may be defined as “where the hazard to health and the risk of misuse and the need for special precautions in handling are small, and where wider sale would be a convenience to the purchaser”. Sufficient evidence of safety is required to support reclassification applications. Major (new in class) and Minor (me-too) applications for reclassification to be submitted at MHRA. For major applications a scientific advice is recommended and an on-going dialogue between applicant and authority. Some products may be limited to specific indications with appropriate restrictions on strength, dose and pack size. Additional restrictions to the product may be required (e.g. revisions to labelling) following the outcome of the RMP, such as the results of further studies conducted by the applicant and/or additional experience of the product in use. On the other hand generation of new data may allow for extensions of indications, target population or removal of the requirement for a sales protocol.</i></p> <p data-bbox="1193 1102 2096 1361">⇒ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens werden neue Arzneimittel als Rx eingestuft und diese können erst wenn ausreichend Daten zur Sicherheit vorliegen von Rx/OTC geswitcht werden. Hierzu gibt es eine detaillierte Guideline der MHRA, die den Antragssteller genaue Anweisungen gibt. Empfohlen wird ein Beratungsgespräch bevor der Switch Antrag gestellt wird.</p>

Country	Rx	OTC	Legislation	Procedure for Switch / OTC classification -Info from Authority Homepage
				<p>Anschließend wird im offenen Dialog mit der Behörde die erforderlichen Daten für einen Switch zusammengestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ MHRA entscheidet unter Konsultation der „Commission on Human Medicines (CHM) ⇒ „Major“ reclassification: das erste Produkt in einer neuen Indikation oder Zielpopulation; „Standard“ ist z.B. das zweite Medikament einer Major reclassification mit identischem Risikoprofil; „Simple“ ist ein „me-too“ Antrag eines Analogproduktes => Type IB oder Type II variation abhängig von der erforderlichen Änderungen in den informativen Texten ⇒ MHRA kann weitere Studien bzw. Erfahrungsberichte mit dem OTC Präparat fordern, die die Verwendung des Arzneimittels als P oder GSL Status bestätigt.

Analyse der Switch „Bedingungen“ der EU sowie der EU Mitgliedsstaaten:

RX/OTC Switch pro Wirkstoff (beides Wirkstoff und Produkt Switch möglich):

Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Kroatien, Lettland, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien,

RX/OTX Switch pro Produkt:

Belgien, Bulgarien, Dänemark, Finnland, Griechenland, Irland, Italien, Kroatien, Litauen, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Slowakei, Slowenien, Spanien, Schweden, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich und Zypern

Regulatorische Voraussetzungen: Die Grundlage für Rx Arzneimittel ist im Artikel 71(1) der EU Direktive 2001/83/EC für alle EU Länder festgelegt:

(1) Arzneimittel dürfen nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden, wenn sie

— selbst bei normalem Gebrauch ohne ärztliche Überwachung direkt oder indirekt eine Gefahr darstellen können, oder

— häufig und in sehr starkem Maße unter anormalen Bedingungen verwendet werden und dies die Gesundheit direkt oder indirekt gefährden kann, oder

— Stoffe oder Zubereitungen aus diesen Stoffen enthalten, deren Wirkung und/oder Nebenwirkungen unbedingt noch genauer erforscht werden müssen, oder

— von Ausnahmen abgesehen zur parenteralen Anwendung von einem Arzt verschrieben werden sollten.

=> alle anderen Arzneimittel sind folglich OTC (Art. 72)

Grundlage für einen Switch von Rx zu OTC ist in Art. 71 (4) festgelegt:

(4) Eine zuständige Behörde kann mit Rücksicht auf

a) die Einzel- bzw. die Tageshöchstdosis, die Wirkungsstärke, die pharmazeutische Darreichungsform, bestimmte Aufmachungen und/oder

b) andere von ihr angegebene Verwendungsbedingungen

Ausnahmen von der Anwendung der Absätze 1, 2 und 3 zulassen.

Regulatorische Umsetzung der Switches /Switch Prozess:

Type II Variation: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Irland, Kroatien, Lettland, Litauen, Niederlande (abhängig vom Produkt/Wirkstoff), Norwegen, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowenien, Slowakei, Spanien, Tschechien, UK (je nach Textänderung), Ungarn, Zypern

Type IB Variation: UK für me-too Präparate (je nach Textänderung)

Antrag bei Behörden außerhalb des Variation Verfahrens: Deutschland, Österreich, Italien, Tschechien: Überprüfung beim Renewal nach 5 Jahren

Einsatz eines separaten, unabhängigen Komitees:

Dänemark, Deutschland, Griechenland, Italien, Slowakei, Vereinigtes Königreich

Liste der Arzneimittelbehörden im europäischen Wirtschaftsraum

Land	Arzneimittelbehörde	Englischer Name der Behörde
Belgien	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) www.fagg-afmps.be/en/	Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP)
Bulgarien	Изпълнителна агенция по лекарствата Българска Агенция по Безопасност на Храните, Ветеринарномедицински продукти www.bda.bg	Bulgarian Drug Agency (BDA) National Veterinary Service
Dänemark	LÆGEMIDDELSTYRELSEN www.lmst.dk	Danish Medicines Agency
Deutschland	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) www.bfarm.de Paul-Ehrlich Institut (PEI) www.pei.de	Federal Institute for Drugs and Medical Devices Paul-Ehrlich Institut - Federal Institute for Vaccines and Biomedicines
Estland	Raviamet ravimiregister.raviamet.ee/en/default.aspx	State Agency of Medicines
Finnland	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus www.fimea.fi	Finnish Medicines Agency (fimea)
Frankreich	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (ANMV)	The French National Agency for Medicines and Health Products Safety
Griechenland	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) www.eof.gr	National Organization for Medicines

Land	Arzneimittelbehörde	Englischer Name der Behörde
Irland	Health Products Regulatory Authority (HPRA) An tÚdarás Rialála Tàirgí Slàinte www.hpra.ie	
Island	Lyfjastofnun www.ima.is	Icelandic Medicines Agency (IMA)
Italien	Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) www.agenziafarmaco.it	Italien Medicines Agency
Kroatien	Agencija za lijekove i medicinske proizvode www.halmed.hr	Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices
Lettland	Zāļu valsts aģentūra www.zva.gov.lv	State Agency of Medicines of Latvia
Liechtenstein	Amt für Gesundheit/Abteilung Heilmittel http://www.llv.li/#/181/heilmittel	Office of Health / Medicinal Products Control Agency
Litauen	Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba Valstybinė maisto ir veterinarijos tarnyba www.vvkt.lt	State Medicines Control Agency
Luxemburg	Ministère de la Santé - Direction de la Santé Villa Louvigny Division de la Pharmacie et des Médicaments www.ms.etat.lu	Ministry of Health
Malta	Malta Medicines Authority www.medicinesauthority.gov.mt	
Niederlande	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) www.cbg-meb.nl	Medicines Evaluation Board (MEB)

Land	Arzneimittelbehörde	Englischer Name der Behörde
Norwegen	Statens legemiddelverk www.legemiddelverket.no	The Norwegian Medicines Agency (NOMA)
Österreich	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährung und Ernährungssicherheit (AGES) www.basg.gv.at	Austrian Medicines and Medical Devices Agency - Austrian Federal Office for Safety in Health Care
Polen	Główny Inspektorat Farmaceutyczny www.gif.gov.pl	Chief Pharmaceutical Inspectorate
Portugal	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento Parque da (INFARMED) (Humanarzneimittel)	INFARMED – National Authority of Medicines and Health Products, IP
Rumänien	Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) www.anm.ro/anmdm/en/index.html	National Agency for Medicines and Medical Devices
Schweden	LÄKEMEDELSVERKET www.lakemedelsverket.se	Medical Products Agency
Slowakei	Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) www.sukl.sk	State Institute for Drug Control
Slowenien	Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) www.jazmp.si	Public Agency for Medicinal Products and Medical Devices
Spanien	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios www.aemps.gob.es	Spanish Agency of Medicines and Medical Devices
Tschechische Republik	Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)	State Institute for Drug Control

Land	Arzneimittelbehörde	Englischer Name der Behörde
	www.sukl.eu	
Ungarn	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet www.ogyei.gov.hu	National Institute of Pharmacy and Nutrition
Vereinigtes Königreich	Medicines and Healthcare Product Regulatory Agency www.mhra.gov.uk	
Zypern	Υπουργείο Υγείας, Φαρμακευτικές Υπηρεσίες www.moh.gov.cy	Ministry of Health – Pharmaceutical Services

Die Homepages der einzelnen Behörden wurden im Zeitraum vom 14. – 20. 08.2017 aufgerufen.

Referenzen:

- 1.) AESGP Datenbank Recherche vom 22.03.2015
- 2.) Belgien_mode-déliverance-strategie.-EN-2009-10.29_tcm282-79250.pdf, FAMHP Strategy on the delivery status, 29.10.2009
- 3.) The Danish Health and Medicines Authority; OTC medicines and release for sale outside pharmacies, 20 February 2014, Updated 25 February 2014
- 4.) MHRA, How to change the legal classification of a medicine in the UK,
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/277307/Legal_classification_changes.pdf, aufgerufen am 03.12.2017
- 5.) European Commission, A guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use, Rev. January 2006 [Switch Guideline]

Anlage 2: Punktezah Chalmers Score für Racecadotril- Studien sowie für die Studie Ibuprofen mit Coffein

a.) Ermittlung der Punktezah für den Chalmers Score für die klinischen Studien, die mit Racecadotril durchgeführt wurden:

	Bertrand 1989	Girre 1994	Duchier 1989	Duchier & Brazier 1989	Vetel, 1989	Vetel, 1991	Hamza & Khelifa 1991	Vetel 1999	Wang 2005	Gallelli 2010	Prado 2002	Roge 1993	Debbabi et al. 1995	Weiser et al. 2018	Maximal mögliche Punkte
(Form 2) Studiendesign /- protokoll (0,600)															
Beschreibung der Auswahl	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Anzahl der Patienten (inklusive Drop-outs)	3	3	3	3	0	3	3	3	0	3	3	0	3	3	3
Drop-outs	0	0	3	0	0	3	3	3	0	0	3	0	3	3	3
Definition Therapiegebiet	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Kontrolle Aussehen von Placebo	1,5	0	1,5	1,5	1,5	1,5	0	0	1,5	0	0	1,5	0	1,5	1,5
Kontrolle Geschmack von Placebo	0	0	1,5	1,5	1,5	1,5	0	0	1,5	0	0	0	0	0	1,5
Randomisierung	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10	10
Verblindung der Patienten	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	0	8	8
Verblindung der Ärzte (während der Studie)	8	8	8	8	8	8	8	8	0	8	0	8	0	8	8
Verblindung der Ärzte (Ergebnisse)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
Fallzahlplanung	0	0	0	0	3	3	3	3	0	0	3	3	0	3	3
Prüfungs- Randomisierung	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	3	3
Prüfungs- Verblindung	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	3	3
Prüfungs- Compliance	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

	Bertrand 1989	Girre 1994	Duchier 1989	Duchier & Brazier 1989	Vetel, 1989	Vetel, 1991	Hamza & Khelifa 1991	Vetel 1999	Wang 2005	Gallelli 2010	Prado 2002	Roge 1993	Debbabi et al. 1995	Weiser et al. 2018	Maximal mögliche Punkte
Biologisch equivalent	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Σ	45,5	44	50	47	50	56	53	53	39	47	45	48,5	18	58,5	Σ 60
(Form 3) Statistische Analysendaten (0,300)															
Primärer Endpunkt	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	3	3
Nachträgliche Abschätzung von beobachteten Differenzen für negative Studien	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3
Statistischer Rückschluss: Konfidenzintervalle	2	0	0	0	0	0	2	2	2	0	3	0	0	2	2
Statistischer Rückschluss: Lebenstabelle oder Zeitreihen Analyse	0	0	0	2	2	2	0	2	2	0	0	2	2	0	2
Statistischer Rückschluss: Korrelation Regressionsanalyse	2	2	2	2	2	2	0	2	2	0	0	2	2	2	2
Geeignete statistische Analyse	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Umgang mit Drop- outs	0	0	2	0	0	0	4	4	0	4	0	0	2	4	4
Nebenwirkungen, statistische Diskussion	0	0	0	0	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3
Retrospektive Analyse	2	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Verblindung des Statistikers oder Analysten	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2

	Bertrand 1989	Girre 1994	Duchier 1989	Duchier & Brazier 1989	Vetel, 1989	Vetel, 1991	Hamza & Khelifa 1991	Vetel 1999	Wang 2005	Gallelli 2010	Prado 2002	Roge 1993	Debbabi et al. 1995	Weiser et al. 2018	Maximal mögliche Punkte
Verschiedene Blickwinkel berücksichtigt	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Σ Form 3	16	12	14	14	19	19	20	25	24	19	18	19	18	23	Σ 30
(Form 4) Präsentation der Daten (0,100)															
Start und Endzeitpunkte angegeben	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ergebnisse der Prärandomisierung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Tabellarische Darstellung der Ereignisse	2	2	2	2	0	2	0	2	2	0	2	2	2	2	2
Zeitaufnahme der Ereignisse	4	4	4	4	4	4	4	2	0	4	4	0	4	4	4
Σ Form 4	8	8	8	8	6	8	6	6	4	6	8	4	8	8	Σ 10
Σ Gesamt	69,5	64	72	69	75	83	79	84	67	72	71	71,5	44	89,5	100

b.) Bereits ermittelter Chalmers Score für klinische Studien, die mit Racecadotril durchgeführt wurden

	Salazar-Lindo et al. (2000)	Cézard et al.(2001, 2005)]	Savita 2006	Gutiérrez-Castrellón, 2011	Cojocarú et al. 2002	Santos et al.,2009	Alvarez-Catalayud	Mendelez Garcia	Maximal mögliche Punkte
(Form 2) Studiendesign /-protokoll (0,600)									
∑									∑ 60
(Form 3) Statistische Analysendaten (0,300)									
∑ Form 3									∑ 30
(Form 4) Präsentation der Daten (0,100)									
∑ Form 4									∑ 10
∑ Gesamt	75*	73*	71*	72*	75*	54*	52*	71*	100

*übernommen aus Lehert et. al, 2011

Anlage 3: Übersicht klinische Studien – Switch Antrag Racecadotril 100 mg Kapseln

Übersicht der klinischen Studien für den Switch Antrag Racecadotril 100 mg Kapseln

Nr.	Autor/Studiendesign / Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschlusskriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/ weitere Endpunkte	Ergebnis	Chal. Score
1	Bertrand, 1989: randomisiert, placebo-kontrollierte, doppelblinde Cross Over / 24h	6 Probanden (3 W/3 M)	Gesunde Probanden (3 M/3W) Rizinusöl induzierte Diarrhoe	5 x 200mg (M) 2 x 200mg (W) => 15mg/kg K.G.	Gesamtes Stuhlgewicht innerhalb von 24h	Anzahl der Stühle und Zeit bis zum ersten Stuhl	37% weniger Stuhlgewicht 50% Reduktion Anzahl 2,2h Verzögerung zu Placebo	69,5
2	Girre, 1994: randomisiert, placebo-kontrollierte, doppelblinde Cross Over / 3d	12 Probanden (6W/6M)	Gesunde Probanden (zwischen 18 und 45 Jahren)	D1: 300 mg D2: 300mg D3: 200 mg	Psychometrische Tests und Selbstbeurteilung nach T ₀ , T ₃₀ , T ₆₀ , T ₉₀ , T ₁₂₀ , T ₁₈₀ , T ₂₁₀ , T ₂₄₀ , T ₃₀₀ , T ₃₆₀	Spontanberichte über Nebenwirkungen	Tests und Selbstbeurteilung unter Placebo und Verum vergleichbar	64
3	Duchier, 1989: doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie / 7d	16 Probanden	Gesunde Probanden	N=4: 90 mg/d N=4: 300 mg/d N=4: 900 mg/d N=4: Placebo	Klinische und biologische Verträglichkeit (Blut- und Leberwerte)	Plasmakonzentrationen Enkephalinase; Metabolite im Urin	keine Akkumulation keine Dosis-abhängige Nebenwirkungen	72
4	Duchier & Brazier, 1989: doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie / 7d	16 Probanden	Gesunde Probanden (21-27 Jahre)	N=4: 90 mg/d N=4: 300 mg/d N=4: 900 mg/d N=4: Placebo	Pharmakokinetische Eigenschaften: Plasma-Enkephalinase Messung: T ₀ , T _{0.5h} , T _{1h} , T _{2h} , T _{4h} , T _{6h} , T _{6.5h} , T _{7h} , T _{8h} , T _{10h} , T _{12h} , T _{12.5h} , T _{13h} , T _{14h} , T _{16h} und	Spontanberichte über Nebenwirkungen	T _{max} : 1-2h T _{1/2} : 2-3h (unabhängig vom Tag)	69

Nr.	Autor/Studiendesign / Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschlusskriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/ weitere Endpunkte	Ergebnis	Chal. Score
					T _{24h}			
5	Vetel, 1989: Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie / max. 10d	193 Patienten	95P : Verum 98P : Placebo Patienten mit akuten Durchfall für weniger als 5 Tage – unabhängig von der Ursache	N= 95: 2x 100mg Kapsel zu Beginn und anschließend eine Kapsel bei jedem ungeformten Stuhl	Zeit bis zur Ausheilung der akuten Diarrhoe genommen (= Tag, an dem der erste geformte Stuhl aufgetreten ist).	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit durch den Arzt und Patienten.	<u>Dauer der Diarrhoe:</u> Racecadotril: 3,4 d (±1,4) Placebo 4,4d (±2,3)	75
6	Vetel, 1991: Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppen Studie / max. 10d	213 Patienten	Patienten mit akuten Durchfall für weniger als 5 Tage – unabhängig von der Ursache	N=55: 3x30mg/d N=54: 3x100mg/d N=55: 3x300mg/d N=49: Placebo	Zeit bis zur Ausheilung der akuten Diarrhoe genommen (= Tag, an dem der erste geformte Stuhl aufgetreten ist).	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit durch den Arzt. Anzahl der Stühle und Stuhlmengen (Selbstbeurteilung durch Patienten)	<u>Heilung:</u> 90mg: 92,7% (68,4h) 300 + 900 mg: 90,9% (69,6h/65h) Placebo: 90% (72h) <u>ungeformter Stuhl nach 10h:</u> Placebo: 2.8 ± 0,2 Verum: 1,8 – 2,2 ± 0,2 <u>Klinische Verträglichkeit:</u> 90,0 – 92,3%	83
7	Hamza & Khelifa 1991: Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Parallelgruppen Studie / 6d	70 Patienten	akuter Durchfall (mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h) für weniger als 5 Tage - unabhängig von der	N=32: 3x 100mg/Tag N=38: Placebo	Stuhlgewicht nach dem ersten Behandlungstag; 12h nachdem kein flüssiger/breiiger Stuhl produziert	Patientenbogen	<u>Stuhlgewicht in g/D1:</u> Verum: 355 ± 37 Placebo: 499 ± 46 <u>Anzahl ungeformte Stühle:</u> Verum: 4.31 ± 0,38	79

Nr.	Autor/Studiendesign / Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschlusskriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/ weitere Endpunkte	Ergebnis	Chal. Score
			Ursache		wurde oder nach 6 Behandlungstagen		Placebo: $5,39 \pm 0,41$ Dauer der Diarrhoe: Raceca.: $66,9 \pm 9,6h$ Placebo: $72,6 \pm 8,6h$	
8	Vetel 1999: multizentrische, randomisierte, doppelblinde und doppel-placebokontrollierte, Parallelgruppen Studie / 7d	157 Patienten	akuter Durchfall (mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h) für max. 5 Tage – mit den Ausschlusskriterien: blutiger, schleimiger Stuhl, chronische Diarrhoe, Antibiotikabehandlung innerhalb der letzten 15 Tage, Nieren oder Leberinsuffizienz, HIV Infektion, Diabetes oder begleitende Infektionen.	N=82: 100mg/d Racecadotril N=75: 4mg/d Loperamid	7d oder bis die Patienten geheilt waren (Definition: 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12h); Anzahl der Diarrhoe Stühle pro Patient bis zur Heilung	Beurteilung der Dauer und der Begleitsymptome	<u>Diarrhoe Stühle:</u> Racecadotril $3,5 \pm 0,5$ Loperamid: $2,9 \pm 0,4$ <u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> Racecadotril: $14,9h \pm 2h$ Loperamid: $13,7h \pm 2,2h$	84
9	Wang, 2005: bizenrische, randomisierte, einfach verblindete Parallelgruppenstudie /	62 Patienten	akute Durchfall (mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h) für weniger als 5 Tage– mit den	N=31: Racecadotril (300mg/d) N=31: Loperamid	7d oder Patient geheilt (Definition: 2 aufeinanderfolgende normale Stühle	Dauer der abdominalen Beschwerden und Schmerzen	<u>Dauer Diarrhoe:</u> Racecadotril: 19,5h Loperamid: 13h <u>Abdominale Schmerzen:</u>	67

Nr.	Autor/Studiendesign / Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschlusskriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/weitere Endpunkte	Ergebnis	Chal. Score
	7d		Ausschlusskriterien: blutiger, schleimiger Stuhl, chronische Diarrhoe, Antibiotikabehandlung, Nieren oder Leberinsuffizienz oder begleitende Infektionen.	(4mg/d)	oder kein Stuhlgang für 12h)		Racecadotril: 16h Loperamid: 13h <u>sekundäre Obstipation:</u> Racecadotril: 12,9 % Loperamid: 29,0%	
10	Gallelli, 2010: randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie / 4d	60 geriatrische Patienten	mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h), Ausschlusskriterien: chronischer Durchfall, Antibiotikabehandlung, Nieren oder Leberinsuffizienz, Temperatur > 38,6°C, orthostatische Hypotension.	N= 30: Racecadotril (300mg/d) N=30: Loperamid (4mg/d) Plus 750 mg orale Rehydrationslösung (ORS).	bis 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12h aufgetreten war; jedoch maximal 4 Tage. => Dauer der Diarrhoe in h	Dauer der abdominalen Beschwerden und Schmerzen (Patiententagebuch)	<u>Dauer Diarrhoe:</u> Racecadotril: 36±4 h Loperamid: 63±6 h <u>Abdominale Schmerzen:</u> Racecadotril: 14h Loperamid: 32h	72
11	Prado, 2002: multinationale, multizentrische, randomisierte, einfachblinde Parallelgruppenstudie /	945 Patienten	mind. 3 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h, Ausschlusskriterien: chronischer Durchfall, Antibio-	N=473: Racecadotril (3x100mg/d) N=472: Loperamid (3x2mg/d)	bis 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12h aufgetreten war; jedoch maximal 7	Dauer der abdominalen Beschwerden und Schmerzen (Patiententagebuch)	<u>Dauer Diarrhoe:</u> Racecadotril: 55 h (95% CI 50,0 – 65,0) Loperamid: 55 h (95% CI 48,0 – 66,0) <u>Abdominale</u>	71

Nr.	Autor/Studiendesign / Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschlusskriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/weitere Endpunkte	Ergebnis	Chal. Score
	7d		tikabehandlung, Nieren oder Leberinsuffizienz, Temp. > 38,6°C, orthostatische Hypotension.		Tage. => Dauer der Diarrhoe in h		<u>Schmerzen:</u> Racecadotril: 11h Loperamid: 10h <u>Nebenwirkungen (≥ 1):</u> Racecadotril: 14,2% Loperamid: 23,9 %	
12	Roge 1993: doppelblinde, randomisierte, Parallelgruppenstudie / 7d	69	mind. 2 ungeformte Stühle innerhalb der letzten 24h – maximal für 5 Tage <u>Ausschlusskriterien:</u> chronischer Durchfall, Antibiotikabehandlung, Medikamentenumstellung	N=37: Racecadotril: 2x 100mg (Start) 2x100mg (innerhalb der nächsten 12h) 3x100 mg N=32: Loperamid 2x 1,33mg(Start) 2x1,33mg (innerhalb der nächsten 12h) 3x 1,33 mg	7d oder Patient geheilt (Definition: 2 aufeinanderfolgende normale Stühle oder kein Stuhlgang für 12h)	Auftreten von Symptomen wie abdominelle Beschwerden und Schmerzen, Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation (Patiententagebuch)Abschließende Bewertung durch Arzt	<u>Dauer Diarrhoe:</u> Racecadotril: 2,2d (±0,2) Loperamid: 2,3d (±0,3) / p =0,77 <u>Nebenwirkungen (≥ 1):</u> Racecadotril: 14,2% Loperamid: 23,9 %	71,5

Anlage 4 Übersicht klinische Studien –Switch Antrag Racecadotril 30 mg

Übersicht der klinischen Studien für den Switch Antrag Racecadotril 30 mg Granulat

Nr.	Autor/Studien-design/ Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschluss-kriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/ weitere Endpunkte	Ergebnis	Chalm Score
1	Debbabi et al., 1995: offenen Studie / ≤ 3d	N=16 Kindern im Alter zwischen 1 Monat und 6 Jahren)	akute Diarrhoe jeglichen Ursprungs mit wässrigem Durchfall hospitalisiert und mit oraler Rehydrationslösung behandelt. Ausschlusskriterien blutiger, eitriger Stuhl, Symptome, die eine abdominale Operation indizieren, diagnostizierte Anämie, Nieren- und/der Leberfunktionsstörungen, erfolgte Behandlung mit Enzyminhibitoren (z.B. Valproinsäure, H ₂ Blocker, Allopurinol oder Erythromycin) sowie Enzyminduktoren (wie Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin oder Rifampicin)	1,5mg /kg KG nach 12h => 1,5 mg/kg KG Alle 8h => 1,5 mg/kg KG (3x tägl. 1,5mg kg KG)	Pharmakokinetische Bewertung (N=6): AUC, C _{max} , T _{max} Anzahl und Aussehen der Stühle (N=10)	Anzahl der Stühle und Zeit bis zum ersten Stuhl Bewertung von aufgetretenen Nebenwirkungen	<u>Anzahl Stühle:</u> von 7,5 (±0,6) wäßr. auf 1,5 (±0,5) nach 1d und auf 0 nach 2d reduziert T _{max} : 2,5h (±0,5)	44
2	Salazar-Lindo et al. , 2000: randomisiert,	N= 135 Jungen im Alter von 3 bis	max. 5 Tage wässrige Diarrhoe und hospitalisiert	N=68: Racecadotril: 3x tägl. 1,5mg	ausgeschiedene Stuhlmenge innerhalb 48h	Gesamtmenge an ausgeschiedenem Stuhl während	<u>Stuhlmenge in 48:</u> Race: 92,2 g/kg KG Placebo: 169,6 g/kg	73

Nr.	Autor/Studien-design/ Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschluss-kriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/weitere Endpunkte	Ergebnis	Chalm Score
	doppelblind, placebo-kontrolliert / 5d	60 Monaten		kg KG N=67: Placebo		der Diarrhoe bzw. über 5 Tage, Dauer der Diarrhoe, Anzahl der geheilten Patienten + Gesamtmenge an eingenommener oraler Rehydrationslösung	<u>Therapiedauer</u> Race: 28h/72h bei Rotavirus Placebo: 52h (ohne Rotavirus)	
3	Cézar et al.(2001, 2005): randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert / 5d	172 Patienten im Alter von 3 Monaten und 4 Jahren (Mittel: 12,8m, 71 Mädchen, 101 Jungen)	wäßrige Diarrhoe (3 oder mehr wäßrige Stühle) <u>Ausschlusskriterien:</u> chronische Diarrhoe, altersgemäßes Untergewicht von $\geq 20\%$, systemische Erkrankungen, Therapien mit Antibiotika, Antidiarrhoika oder ASS innerhalb der letzten 48h	N= 89 Racecadotril 3x tägl. 1,5mg kg KG N=83 Placebo	Stuhlmenge innerhalb der ersten 48h Heilung (definiert als 2 aufeinander folgende nicht wäßrige Stühle oder kein Stuhl innerhalb von 12h)	Stuhlmenge der ersten 24h sowie das Na+/K+ Verhältnis im Urin, die Dauer der Diarrhoe und die Anzahl und das Aussehen der Stühle.	<u>Stuhlmenge nach 48h:</u> Race: 26,3 \pm 3,8 g/kg Placebo: 72,4 \pm 10,7 g/kg <u>Therapiedauer:</u> Race: 40 \pm 3,6 h in der Placebo: 49,0 \pm 3,1 h	73
4	Savita, 2006: doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrollierten	60 Kinder unter 5 Jahren (≤ 5 Jahre)	akute Diarrhoe seit maximal 5 Tagen	N=30 Racecadotril N=30 Placebo + ORS (ohne Angabe der Dosierung;	Mittlere Dauer der Diarrhoe und Erbrechen nach Randomisierung	Gesamtmenge an ORS (Orale Rehydrationslösung)	<u>Dauer der Diarrhoe:</u> Racecadotril: 40h Placebo; 61,6h (p<0,001) <u>Gesamt ORS Menge:</u> Racecadotril: 841.67	71

Nr.	Autor/Studien-design/ Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschluss-kriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/weitere Endpunkte	Ergebnis	Chalm Score
				Annahme: SmPC 3 x tägl. 1,5mg/kg KG			ml Placeno: 1385 ml (p < 0.001)	
5	Gutiérrez-Castrellón et al: randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrollierte Studie / ≤ 5d	184 (1 – 60 m, Median= 18m,w=49%, m=51%)	Ambulant. Wässriger Stuhl für mindestens 3 Tage oder durchfallartiger Stuhl innerhalb der letzten 24h vor Studieneinschluss. Zusätzliche Berücksichtigung einer Infektion mit Rotavirus und Status der Dehydration	N=92 Racecadotril: 1,5 mg/kg KG + ORS N=92 Placebo + ORS	Anzahl der wässrigen Stühle nach 48h und Dauer der Diarrhoe	Anzahl der Nebenwirkungen	<u>Anzahl wässr. Stühle:</u> Racecadotril: 5.6 ± 1.7 Placebo: 11.3 ± 2.7 (p<0.001) <u>Dauer der Diarrhoe</u> Racecadotril: 75.5 ± 11.6 h Placebo: 142.5 ± 15.4 h (p<0.001)	72
6	Gutiérrez-Castrellón et al.: randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrollierte Studie / ≤ 5d	270 (1 – 24m Median= 12m)	Stationäre Aufnahme; Wässriger Stuhl für mindestens 3 Tage oder durchfallartiger Stuhl innerhalb der letzten 24h vor Studieneinschluss. Zusätzliche Berücksichtigung einer Infektion mit Rotavirus und Status der Dehydration	N=135 Racecadotril: 1,5 mg/kg KG + ORS N=135 Placebo +ORS	Stuhlmenge nach 48 und Dauer der Diarrhoe	intravenöse Rehydratation (IVNs) und Anzahl der Nebenwirkungen	<u>Stuhlmenge nach 48h</u> Racecadotril + ORS: 102 ± 18 g / kg Placebo+ ORS: 89 ± 34 g / kg (p<0.01)	72
7	Cojocarú et al. 2002: Randomisiert, offen / 7d	164 Kinder (3 - 36m; Median 10)	akuter Diarrhoe (Definition: mind. 3 wässrige Stühle innerhalb der letzten 12h	N=81 Racecadotril: 10 mg/9kg KG; 20mg/>9kg KG 3x tägl. + ORS	zusätzliche medizinische Untersuchung nach dem Ersttermin, der	Dauer der Diarrhoe (2 aufeinander folgende nicht wässrige Stühle	<u>Zusätzliche Untersuchung:</u> Racecadotril: 14/76 ORS: 27/83 (p < 0,05) <u>Dauer der Diarrhoe:</u>	75

Nr.	Autor/Studien-design/ Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschluss-kriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/weitere Endpunkte	Ergebnis	Chalm Score
				N= 83 ORS	als Notfall festgelegt wurde.	oder kein Stuhl innerhalb von 12h), Anzahl wässriger Stühle innerhalb der ersten 48h und das Körpergewicht an Tag 7 festgelegt	Racecadotril +ORS: 97,2h ± 35,6h ORS: 137,7h ± 42,4h; P < 10 ⁻⁹ . <u>Anzahl wässr. Stühle:</u> Racecadotril: 6,8 ± 3,8 ORS: 9,5 ± 4,5 (P<0,001).	
8	Santos et al. 2009: randomisierte offene Parallelstudie / 7d	188 (Alter: 3-36M, Median 12M)	Gastroenteritis(=3 wässrige Stühle in den vergangenen 24h) Ausschluss: hospitalisierungsbedürftige Kinder und mit Antibiotika, Salicylate oder anderen Antidiarrhoika vorbehandelte Kinder	N= 94 <u>Racecadotril + ORS:</u> 10mg (< 9kg KG), 20mg (9-13kg KG) und 30 mg (>13 kg KG) N= 94: <u>ORS</u>	Anzahl der Stühle innerhalb der ersten 48h nach Therapiebeginn	Dauer der Diarrhoe (Anzahl der Stühle innerhalb der ersten 48h nach Therapiebeginn), die Anzahl zusätzlicher Arztbesuche und Verträglichkeit der Medikation	<u>Anzahl wässr. Stühle:</u> Racecadotril +ORS: 4.1 (±2.7 SD) ORS: 3,8 (±2.5 SD) <u>Dauer der Diarrhoe:</u> Racecadotril + ORS: 4.0d (±2.1 SD) ORS: 4.7d (±2.2 SD) / (P=0,15).	54
9	Alvarez Catalayud et al., 2009: Kohortenstudie / 7d	148 (Alter: 3-36 M; Durchschnitt 14.4 ± 9.1 m)	Gastroenteritis(=3 wässrige Stühle in den vergangenen 12h) Ausschluss: hospitalisierungsbedürftige Kinder und mit Antibiotika, Salicylate oder anderen	N=70 <u>Racecadotril + ORS:</u> 10mg (< 9kg KG), und 30 mg (>13 kg KG) N=78: <u>ORS</u>	Anzahl der Stühle innerhalb der ersten 48h nach Therapiebeginn	Verschiedene Variablen wie Stuhl-konsistenz, Anzahl der Episoden (Erbrechen), Gewicht, Anzahl	<u>Anzahl wässr. Stühle:</u> Racecadotril +ORS: 4.5 (nach 24h) 3,3 (nach 48h) ORS: 6,4 (nach 24h) 5,0 (nach 48h)	52

Nr.	Autor/Studien-design/ Dauer	Patienten / Probanden Anzahl	Ein/Ausschluss-kriterien	Medikation	Primärer Endpunkt	Sekundärer/ weitere Endpunkte	Ergebnis	Chalm Score
			Antidiarrhoika vorbehandelte Kinder			der Besuche während follow-up, compliance mit dem Behandlungsschema Dauer der Diarrhoe	<u>Dauer der Diarrhoe:</u> Racecadotril +ORS: 3,5d (SD=1,9) ORS: 5,6d (SD=2,8)/ p<0,0001	
10	Melendez Garcia und Rodriguez, 2007: Kontrollierte Kohortenstudie / 7d	50 (Alter: 3-71 Monate)	Diarrhoe seit mind. 24 Stunden	N=25 <u>Racecadotril + ORS:</u> 1,5 mg/KG alle 8h N= 25 <u>Kaolin/Pektin + ORS:</u> 100mg/kg KG alle 4h	Anzahl der Stühle innerhalb der ersten 24 und 48h nach Therapiebeginn	Dauer der Diarrhoe, Gesamtmenge an eingenommener oraler Rehydrationslösung	<u>Anzahl wässr. Stühle:</u> Racecadotril +ORS: 5,48 ± 1,38 (nach 24h) 3,04 ± 0,88 (nach 48h) Kaolin/Pektin + ORS: 8,88 ± 1,48 (nach 24h) 6,32 ± 0,95 (nach 48h) p < 0,0001 <u>Dauer der Diarrhoe:</u> Racecadotril +ORS: 30h Kaolin/Pektin + ORS: 42 (P<0,05) <u>ORS Gesamt:</u> Race.: 1,14 ± 162.7ml Pektin:1,87 ± 240.7ml	71