

## **Referentenentwurf**

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

#### **Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung, der Apothekenbetriebsordnung und der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel**

##### **A. Problem und Ziel**

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

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

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

1. Durch Änderung der Position zum Wirkstoff Phenylephrin werden entsprechende parenteral anzuwendende Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterstellt.
2. Durch Schaffung einer neuen Position zum Wirkstoff Natriumthiosulfat werden entsprechende parenteral anzuwendende Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterstellt.
3. Durch Änderung der Position zum Wirkstoff Ibuprofen werden bestimmte Arzneimittel, die zur Behandlung von Kindern ab dem dritten Lebensmonat zugelassen sind, aus der Verschreibungspflicht entlassen.
4. Durch Änderung der Position zum Wirkstoff Sumatriptan werden bestimmte Arzneimittel mit diesem Wirkstoff aus der Verschreibungspflicht entlassen.
5. Durch Streichung der Positionen zu den Wirkstoffkombinationen aus Imidacloprid und Permethrin (zur Anwendung beim Hund) sowie aus Methopren und Fipronil (zur Anwendung bei Hunden und Katzen) werden entsprechende Tierarzneimittel aus der Verschreibungspflicht entlassen.
6. Eine Position wird redaktionell geändert.

7. Es werden fünf neue Positionen eingefügt.

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

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

Mit dieser Verordnung wird durch Ergänzung einer entsprechenden Position in der Anlage 1a der AMVerkRV die Wirkstoffkombination aus Oxalsäuredihydratlösung (in einer Konzentration von 4,4 Prozent) und Ameisensäure (in einer Konzentration von 0,5 Prozent) zur Behandlung der Varroatose der Bienen aus der Apothekenpflicht entlassen.

Des Weiteren wird ein Verweis in der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) korrigiert. Im Rahmen der Verordnung zur Änderung der Apothekenbetriebsordnung und Arzneimittelpreisverordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. S. 1450) wurde in § 17 Absatz 5 ein neuer Satz 2 aufgenommen, ohne die Anpassung eines entsprechenden Verweises in § 17 Absatz 6 Satz 3 zu berücksichtigen. Dies soll im Rahmen dieser Verordnung nachgeholt werden.

## **B. Lösung**

Erlass der Rechtsverordnung.

## **C. Alternativen**

Keine.

## **D. Haushaltsausgaben ohne Erfüllungsaufwand**

Keine.

## **E. Erfüllungsaufwand**

### **E.1 Erfüllungsaufwand für Bürgerinnen und Bürger**

Keiner.

### **E.2 Erfüllungsaufwand für die Wirtschaft**

Für pharmazeutische Unternehmer entsteht ein Erfüllungsaufwand von rund 12 300 Euro. Es handelt sich um einen einmaligen Umstellungsaufwand, gleichzeitig um Bürokratiekosten aus Informationspflichten.

Für verschreibende Personen, für Apotheken sowie für Kliniken entsteht kein Erfüllungsaufwand.

### **E.3 Erfüllungsaufwand der Verwaltung**

Für Bundesbehörden entsteht ein Erfüllungsaufwand in Höhe von 13 800 Euro. Dies ist ein einmaliger Umstellungsaufwand, der durch Gebühreneinnahmen abgedeckt wird.

### **F. Weitere Kosten**

Für pharmazeutische Unternehmer entstehen einmalige Kosten von insgesamt 13 800 Euro auf Grund von Gebühren nach der AMG-Kostenverordnung. Für Verbraucherinnen und Verbraucher, für die gesetzliche Krankenversicherung, die Kliniken, die verschreibenden Personen (Ärzeschaft, Zahnärzeschaft) und die Verwaltung entstehen durch diese Verordnung keine weiteren Kosten. Der Tierärzeschaft könnten marginale, aber nicht zu beziffernde Verdienstaufälle entstehen. Für öffentliche Apotheken könnten einerseits marginale, aber nicht zu beziffernde Verdienststeigerungen resultieren, andererseits marginale, nicht zu beziffernde Verdienstaufälle. Für die private Krankenversicherung können mangels Informationen keine Angaben zu möglicherweise entstehenden weiteren Kosten gemacht werden. Auswirkungen auf das allgemeine Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten.

## **Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft**

### **Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung, der Apothekenbetriebsordnung und der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel**

Vom ...

Es verordnen das Bundesministerium für Gesundheit auf Grund

- des § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 in Verbindung mit Absatz 3 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 zuletzt durch Artikel 1 Nummer 15 Buchstabe b Doppelbuchstabe aa des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1203) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie,
- des § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 Buchstabe a und Nummer 3 in Verbindung mit Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3 Satz 1 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 2 Satz 1 zuletzt durch Artikel 1 Nummer 15 Buchstabe b Doppelbuchstabe aa des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1203) und dessen Absatz 2 Satz 2 zuletzt durch Artikel 1 Nummer 40 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie und nach Anhörung von Sachverständigen,
- des § 21 Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit Absatz 2 Nummer 1 und 1a des Apothekengesetzes, von denen Absatz 1 Satz 1 zuletzt durch Artikel 34 der Verordnung vom 31. Oktober 2006 (BGBl. I S. 2407) geändert und Absatz 2 Nummer 1a durch Artikel 20 Nummer 12 Buchstabe b Doppelbuchstabe bb des Gesetzes vom 14. November 2003 (BGBl. I S. 2190) eingefügt worden ist,

und das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft auf Grund

- des § 48 Absatz 4 in Verbindung mit Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 und 2 Buchstabe c und Satz 2 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 zuletzt durch Artikel 1 Nummer 15 Buchstabe b Doppelbuchstabe aa des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1203), dessen Absatz 2 Satz 2 zuletzt durch Artikel 1 Nummer 40 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) und dessen Absatz 4 durch Artikel 52 Nummer 12 Buchstabe b der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie und nach Anhörung von Sachverständigen,
- des § 45 Absatz 1 Satz 2 in Verbindung mit Satz 1 und Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes, dessen Absatz 1 Satz 1 und 2 durch Artikel 52 Nummer 9 Buchstabe a der Verordnung vom 31. August 2015 (BGBl. I S. 1474) geändert worden ist, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie und nach Anhörung von Sachverständigen:

## Artikel 1

### Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung

In der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 21. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3632), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 25. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1490) geändert worden ist, wird Anlage 1 wie folgt geändert:

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

„**Carzinophilin** (Carzinophilin A)“.

2. In der Position

„**Ibuprofen**

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

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

– ausgenommen zur oralen Anwendung in flüssigen Zubereitungen ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile für Erwachsene und Kinder ab 6 Monaten in Einzeldosen bis zu 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber –  
– ausgenommen zur oralen Anwendung in Dosen bis maximal 400 mg je abgeteilter Form und in einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg, zur rektalen Anwendung in festen Zubereitungen als Monopräparate in Einzeldosen bis 10 mg/kg Körpergewicht bis zur maximalen Einzeldosis von 600 mg je abgeteilter Form und bis zur maximalen Tagesdosis von 30 mg/kg Körpergewicht bzw. 1 800 mg, zur Behandlung der akuten Kopfschmerzphase bei Migräne mit oder ohne Aura –

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

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

wird die Angabe „6 Monaten“ durch die Angabe „3 Monaten“ ersetzt.

3. Die Position

„**Phenylephrin**

- zur Anwendung am Auge, ausgenommen in flüssigen Zubereitungen bis zu 2,5% -“

wird wie folgt gefasst:

**„Phenylephrin**

- zur Anwendung am Auge, ausgenommen in flüssigen Zubereitungen bis zu 2,5% –
- zur parenteralen Anwendung –“.

4. Die Position

**„Sumatriptan“**

wird wie folgt gefasst:

**„Sumatriptan**

- ausgenommen zur akuten Behandlung der Kopfschmerzphase bei Migräneanfällen mit und ohne Aura, nach der Erstdiagnose einer Migräne durch einen Arzt, in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 50 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 100 mg je Packung –“.

5. Die Position

„Zubereitung aus

**Imidacloprid**

und

**Permethrin**

- zur Anwendung bei Hunden -“

wird gestrichen.

6. Die Position

„Zubereitung aus

**Methopren**

und

**Fipronil**

- zur Anwendung bei Hunden und Katzen -“

wird gestrichen.

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

**„Allogene mesenchymale Stammzellen**

– zur Anwendung bei Tieren –“,

**„Apalutamid“,**

**„Dacomitinib“,**

**„Lactulose**

– zur Anwendung bei Tieren –“,

**„Natriumthiosulfat**

– als Antidot –“,

**„Pegvaliase“.**

## Artikel 2

### Änderung der Apothekenbetriebsordnung

In § 17 Absatz 6 Satz 3 der Apothekenbetriebsordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 26. September 1995 (BGBl. I S. 1195), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1450) geändert worden ist, wird die Angabe „**Absatzes 5 Satz 2**“ durch die Angabe „**Absatzes 5 Satz 3**“ ersetzt.

## Artikel 3

### Änderung der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel

In Anlage 1a der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel in der Fassung der Bekanntmachung vom 24. November 1988 (BGBl. I S. 2150; 1989 I S. 254), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 26. September 2018 (BGBl. I S. 1387) geändert worden ist, wird folgende Position alphabetisch in die bestehende Reihenfolge eingefügt:

**„Oxalsäuredihydratlösung 4,4 % in Kombination mit Ameisensäure 0,5 %  
– zur Behandlung der Varroatose der Bienen –“.**

## Artikel 4

### Inkrafttreten

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

(2) Artikel 1 Nummer 5 tritt am...[einfügen: erster Tag des dreizehnten auf die Verkündung folgenden Kalendermonats].... in Kraft,

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den

Der Bundesminister für Gesundheit

Jens Spahn

Die Bundesministerin für Ernährung und Landwirtschaft

Julia Klöckner

## **Begründung**

### **A. Allgemeiner Teil**

#### **I. Zielsetzung und Notwendigkeit der Regelungen**

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

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

Insbesondere auf Grund des wissenschaftlichen Fortschritts ist Anlage 1 der AMVV regelmäßig an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Aufgrund § 45 Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit Satz 2 AMG ist das Bundesministerium für Gesundheit für den Bereich der Humanarzneimittel und das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft im Hinblick auf Tierarzneimittel ermächtigt, durch Rechtsverordnung nicht verschreibungspflichtige Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, teilweise oder ausschließlich zur Beseitigung oder Linderung von Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhaften Beschwerden zu dienen, für den Verkehr außerhalb der Apotheken freizugeben, sofern

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

Um ein einheitliches Verbraucherschutzniveau sicher zu stellen ist es nicht vertretbar, Regelungen zur Apothekenpflicht oder zur Verschreibungspflicht von Arzneimitteln den pharmazeutischen Unternehmern zu überlassen. Deshalb sind einheitliche staatliche Festlegungen erforderlich.

Des Weiteren wird ein Verweis in der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) korrigiert. Im Rahmen der Verordnung zur Änderung der Apothekenbetriebsordnung und Arzneimittelpreisverordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. S. 1450) wurde in § 17 Absatz 5 ein neuer



Satz 2 aufgenommen, ohne die Anpassung eines entsprechenden Verweises in § 17 Absatz 6 Satz 3 zu berücksichtigen. Dies soll im Rahmen dieser Verordnung nachgeholt werden.

## **II. Wesentlicher Inhalt des Entwurfs**

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

1. Durch Änderung der Position zum Wirkstoff Phenylephrin werden entsprechende parenteral anzuwendende Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterstellt.
2. Durch Schaffung einer neuen Position zum Wirkstoff Natriumthiosulfat werden entsprechende parenteral anzuwendende Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterstellt.
3. Durch Änderung der Position zum Wirkstoff Ibuprofen werden bestimmte Arzneimittel, die zur Behandlung von Kindern ab dem dritten Lebensmonat zugelassen sind, aus der Verschreibungspflicht entlassen.
4. Durch Änderung der Position zum Wirkstoff Sumatriptan werden bestimmte Arzneimittel mit diesem Wirkstoff aus der Verschreibungspflicht entlassen.
5. Durch Streichung der Positionen zu den Wirkstoffkombinationen aus Imidacloprid und Permethrin (zur Anwendung beim Hund) sowie aus Methopren und Fipronil (zur Anwendung bei Hunden und Katzen) werden entsprechende Tierarzneimittel aus der Verschreibungspflicht entlassen.
6. Eine Position wird redaktionell geändert.
7. Es werden fünf neue Positionen eingefügt.

Ferner wird mit dieser Verordnung durch Ergänzung einer entsprechenden Position in der Anlage 1a der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel (AM-VerkRV) die Wirkstoffkombination aus Oxalsäuredihydratlösung (in einer Konzentration von 4,4 Prozent) und Ameisensäure (in einer Konzentration von 0,5 Prozent) zur Behandlung der Varroatose der Bienen aus der Apothekenpflicht entlassen.

Des Weiteren wird ein Verweis in der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) korrigiert. Im Rahmen der Verordnung zur Änderung der Apothekenbetriebsordnung und der Arzneimittelpreisverordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. S. 1450) wurde in § 17 Absatz 5 ein neuer Satz 2 aufgenommen. Der Verweis in § 17 Absatz 6 Satz 3 wurde versehentlich nicht angepasst. Dies wird jetzt nachgeholt.

## **III. Alternativen**

Keine.

## **IV. Regelungskompetenz**

Diese Verordnung wird vom Bundesministerium für Gesundheit und vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft gemeinsam erlassen. Das Bundesministerium für Gesundheit erlässt die Verordnung im Hinblick auf Humanarzneimittel auf Grund von § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 1 in Verbindung mit Absatz 3 Satz 1 AMG und auf Grund von § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 Buchstabe a und Nummer 3 in Verbindung mit Absatz 2 Satz

2 und Absatz 3 Satz 1 AMG. Die Verordnung wird insofern mit Zustimmung des Bundesrates und im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Energie erlassen.

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

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

Für die Änderung der Apothekenbetriebsordnung ergibt sich die Verordnungskompetenz des Bundesministeriums für Gesundheit aus § 21 Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit Absatz 2 Nummer 1 und 1a des Apothekengesetzes.

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

Im Hinblick auf die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln sind die Regelungen dieser Verordnung mit dem Recht der Europäischen Union (EU) vereinbar. Die EU-Mitgliedstaaten sind in Umsetzung der Artikel 70 bis 75 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S.24) geändert worden ist, und Artikel 67 der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 596/2009 (ABl. L 188 vom 18.7.2009, S. 14; L 86 vom 24.3.2012, S. 25) geändert worden ist, befugt, die Verschreibungspflicht für Arzneimittel jeweils in eigener Kompetenz zu regeln. Davon ausgenommen sind nur die nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) Nr. 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, von der EU-Kommission zugelassenen Arzneimittel.

Das Recht der EU enthält keine Vorschriften zur Apothekenpflicht von Arzneimitteln. Insofern ist es den Mitgliedstaaten gestattet, eigene Regelungen zu schaffen.

Im Hinblick auf die Änderung der Apothekenbetriebsordnung ist die Verordnung ebenfalls mit dem Recht der EU vereinbar.

Die Verordnung ist ebenfalls vereinbar mit den von der Bundesrepublik Deutschland geschlossenen völkerrechtlichen Verträgen.

## **VI. Rechtsfolgen**

### **1. Rechts- und Verwaltungsvereinfachung**

Keine.

## **2. Nachhaltigkeitsaspekte**

Die Prinzipien der Deutschen Nachhaltigkeitsstrategie wurden geprüft und soweit einschlägig beachtet. Die Unterstellung von Natriumthiosulfat und Phenylephrin unter die Verschreibungspflicht (jeweils zur parenteralen Anwendung) stärkt die Arzneimittelsicherheit, unterstützt das Ziel des Gesundheitsschutzes und dient dem Zweck, Gefahren und unvermeidbare Risiken für die menschliche Gesundheit zu vermeiden.

Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff Sumatriptan sowie mit dem Wirkstoff Ibuprofen werden partiell aus der Verschreibungspflicht entlassen. Ferner werden Tierarzneimittel mit der Wirkstoffkombination aus Imidacloprid und Permethrin (zur Anwendung beim Hund) sowie mit der Wirkstoffkombination aus Methopren und Fipronil (zur Anwendung bei Hunden und Katzen) aus der Verschreibungspflicht entlassen. Darüber hinaus wird die bei Bienen zur Behandlung der Varroatose anzuwendende Wirkstoffkombination aus Oxalsäuredihydratlösung (in einer Konzentration von 4,4 Prozent) und Ameisensäure (in einer Konzentration von 0,5 Prozent) aus der Apothekenpflicht entlassen. Diese Maßnahmen bergen auch nach Auffassung der zuständigen Bundesoberbehörden nach jetzigem Kenntnisstand keine Risiken.

Die darüber hinaus gehenden Regelungen dienen entweder der Stärkung der Arzneimittelsicherheit oder sind nicht dazu geeignet, diese zu gefährden.

## **3. Haushaltsausgaben ohne Erfüllungsaufwand**

Keine.

## **4. Erfüllungsaufwand**

### Für Bürgerinnen und Bürger

Auf Grund der Entlassung der Wirkstoffkombinationen aus Fipronil und Methopren (zur Anwendung bei Hunden und Katzen) sowie aus Imidacloprid und Permethrin (zur Anwendung beim Hund) entfällt künftig die Notwendigkeit eines Besuches beim Tierarzt bzw. bei der Tierärztin. Dadurch entsteht für Bürgerinnen und Bürger (nicht gewerbliche Tierhalter) jedoch praktisch kein Vorteil, weil diese Zeitersparnis kompensiert wird durch den Zeitaufwand für den ersatzweisen Apothekenbesuch.

### Für pharmazeutische Unternehmer

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

### Unterstellungen unter die Verschreibungspflicht

Natriumthiosulfat und Phenylephrin

Für diese Wirkstoffe entsteht kein Erfüllungsaufwand, da sich im Hinblick auf die Kennzeichnung von Produktinformationen keine Änderung ergibt: alle entsprechenden Fertigarzneimittel sind in den jeweiligen Produktinformationen bereits mit dem Vermerk „Verschreibungspflichtig“ gekennzeichnet.

#### Entlassungen aus der Verschreibungspflicht

a) Ibuprofen

Es entsteht für einen pharmazeutischen Unternehmer mit zusammen drei Fertigarzneimitteln als einmaliger Umstellungsaufwand ein Erfüllungsaufwand auf Grund neuer Informationspflichten in Höhe von rund 800 Euro.

b) Sumatriptan

Es entsteht insofern kein Erfüllungsaufwand. Derzeit würde lediglich ein Arzneimittel alle im Ausnahmetatbestand für die Entlassung aus der Verschreibungspflicht aufgeführten Bedingungen erfüllen. Diese Zulassung ist aber erloschen und das Arzneimittel wird nicht in Verkehr gebracht.

Alle weiteren entsprechenden 27 Arzneimittel erfüllen derzeit nur teilweise die im Ausnahmetatbestand aufgeführten Bedingungen. Für diese Arzneimittel ist zur Entlassung aus der Verschreibungspflicht die Einreichung einer nationalen Änderungsanzeige nicht ausreichend. Vielmehr sind weitere regulatorische Schritte erforderlich wie zum Beispiel die Anmeldung einer Parallelzulassung. Somit würde sich für diese Arzneimittel die Verkaufsabgrenzung erst nach entsprechenden Maßnahmen ändern lassen.

c) Zubereitung aus Imidacloprid und Permethrin (zur Anwendung beim Hund)

Es entsteht für 3 pharmazeutische Unternehmer mit zusammen 10 Fertigarzneimitteln als einmaliger Umstellungsaufwand ein Erfüllungsaufwand auf Grund neuer Informationspflichten in Höhe von insgesamt rund 2 700 Euro.

d) Zubereitung aus Methopren und Fipronil (zur Anwendung bei Hunden und Katzen)

Es entsteht für vier pharmazeutische Unternehmer mit zusammen 32 Fertigarzneimitteln als einmaliger Umstellungsaufwand ein Erfüllungsaufwand auf Grund neuer Informationspflichten in Höhe von insgesamt rund 8 500 Euro.

#### Entlassung aus der Apothekenpflicht

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

#### Für verschreibende Personen (Ärzte und Ärztinnen, Zahnärzte und Zahnärztinnen sowie Tierärzte und Tierärztinnen)

#### Unterstellungen unter die Verschreibungspflicht

##### Natriumthiosulfat und Phenylephrin

Für diese Wirkstoffe entsteht kein Erfüllungsaufwand, da sich im Hinblick auf die Kennzeichnung von Produktinformationen keine Änderung ergibt: alle entsprechenden Arzneimittel sind in den jeweiligen Produktinformationen bereits mit dem Vermerk „Verschreibungspflichtig“ gekennzeichnet.

### Entlassungen aus der Verschreibungspflicht

#### a) Ibuprofen

Durch die zusätzliche Entlassung von Arzneimitteln zur Anwendung bei Kindern ab dem 3. Lebensmonat aus der Verschreibungspflicht könnte es sein, dass Eltern auf den Gang zum Arzt verzichten und entsprechende Arzneimittel in der Apotheke kaufen. Insofern könnte es bei den verschreibenden Personen auf Grund nicht mehr auszufüllender Rezepte grundsätzlich zu einer Entlastung kommen. Die Anzahl der Fälle, in denen Eltern von mindestens drei Monate alten Kindern nur noch in die Apotheke gehen, ist jedoch nicht absehbar. Daher ist auch der Umfang einer möglichen Entlastung nicht abschätzbar. Er dürfte auf Grund der Begrenztheit der Indikation jedoch geringfügig sein.

#### b) Sumatriptan

Im Hinblick auf diese Arzneimittel entsteht kein Erfüllungsaufwand, da derzeit in Deutschland keine Arzneimittel am Markt verfügbar sind, welche die für eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht festgelegten Kriterien erfüllen und für die insofern keine über eine Änderungsanzeige nach § 29 AMG hinausgehenden regulatorischen Schritte notwendig sind.

#### c) Zubereitungen aus Imidacloprid und Permethrin (Anwendung beim Hund) sowie aus Fipronil und Methopren (zur Anwendung bei Hunden und Katzen)

Für Tierärzte und Tierärztinnen entsteht auf Grund der Entlassung der o.g. Kombinationen aus der Verschreibungspflicht kein Erfüllungsaufwand. Die Zeitersparnis durch die Entlassung dieser Zubereitungen aus der Verschreibungspflicht kann für die Tierärzteschaft nicht beziffert werden.

### Entlassung aus der Apothekenpflicht

Die Wirkstoffkombination aus Oxalsäuredihydratlösung in einer Konzentration von 4,4 Prozent in Kombination mit Ameisensäure in einer Konzentration von 0,5 Prozent wird zur Behandlung der Varroatose der Bienen aus der Apothekenpflicht entlassen. Für Tierärzte und Tierärztinnen entsteht insofern kein Erfüllungsaufwand.

### Für öffentliche Apotheken

### Unterstellungen unter die Verschreibungspflicht

#### Natriumthiosulfat und Phenylephrin

Für diese Wirkstoffe entsteht hinsichtlich der Bearbeitung von Rezepten kein Erfüllungsaufwand, da sich im Hinblick auf die Kennzeichnung von Produktinformationen keine Änderung ergibt: alle entsprechenden Arzneimittel sind in den jeweiligen Produktinformationen bereits mit dem Vermerk „Verschreibungspflichtig“ gekennzeichnet.

### Entlassungen aus der Verschreibungspflicht

#### a) Ibuprofen

Durch die zusätzliche Entlassung von Arzneimitteln zur Anwendung bei Kindern ab dem 3. Lebensmonat aus der Verschreibungspflicht könnte es sein, dass Eltern auf den Gang zum Arzt verzichten und das Arzneimittel in der Apotheke kaufen. Insofern könnte es bei den Apotheken auf Grund nicht mehr zu bearbeitender Rezepte grundsätzlich zu einer Entlastung kommen. Die Anzahl der Fälle, in denen Eltern von mindestens drei Monate alten Kindern nur noch in die Apotheke gehen, ist jedoch nicht absehbar. Daher ist auch der Umfang

einer möglichen Entlastung nicht absehbar. Er dürfte auf Grund der Begrenztheit der Indikation jedoch geringfügig sein.

b) Sumatriptan

Im Hinblick auf diese Arzneimittel entsteht kein Erfüllungsaufwand, da derzeit in Deutschland keine Arzneimittel am Markt verfügbar sind, welche die für eine Entlassung aus der Verschreibungspflicht festgelegten Kriterien erfüllen und für die insofern keine über eine Änderungsanzeige nach § 29 AMG hinausgehenden regulatorischen Schritte notwendig sind.

Entlassung aus der Apothekenpflicht

Die Wirkstoffkombination aus Oxalsäuredihydratlösung in einer Konzentration von 4,4 Prozent in Kombination mit Ameisensäure in einer Konzentration von 0,5 Prozent wird zur Behandlung der Varroatose der Bienen aus der Apothekenpflicht entlassen. Für öffentliche Apotheken entsteht kein Erfüllungsaufwand.

Für die Verwaltung

Für Bundesbehörden entsteht hinsichtlich der unterschiedlichen Änderungen der Verkaufsabgrenzung von Arzneimitteln ein Erfüllungsaufwand in Höhe von insgesamt rund 13 800 Euro. Davon entfallen auf das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 900 Euro und auf das BVL 12 900 Euro. Dies ist ein einmaliger Umstellungsaufwand, der durch Gebühreneinnahmen vollständig abgedeckt wird.

**5. Weitere Kosten**

Pharmazeutische Unternehmer

Auf Grund dieser Rechtsverordnung haben pharmazeutische Unternehmer für betroffene Arzneimittel Änderungsanzeigen nach § 29 AMG einzureichen. Dies betrifft zunächst Ibuprofen-haltige Arzneimittel (3), die aus der Verschreibungspflicht entlassen werden. Ferner betrifft dies die ebenfalls aus der Verschreibungspflicht zu entlassenden Arzneimittel mit der Wirkstoffkombination aus Imidacloprid und Permethrin (zur Anwendung beim Hund) mit 10 Fertigarzneimitteln sowie mit der Wirkstoffkombination aus Fipronil und Methopren (zur Anwendung bei Hunden und Katzen) mit 32 Fertigarzneimitteln. Darüber hinaus wird die Wirkstoffkombination aus Oxalsäuredihydratlösung in einer Konzentration von 4,4 Prozent in Kombination mit Ameisensäure in einer Konzentration von 0,5 Prozent (zur Anwendung bei Varroatose der Bienen) aus der Apothekenpflicht entlassen (1 Fertigarzneimittel). Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer haben für diese insgesamt notwendigen 46 Änderungsanzeigen auf Grund der AMG-Kostenverordnung Gebühren von 13 800 Euro zu entrichten (46 x 300 Euro).

Tierärzte und Tierärztinnen

Da die Wirkstoffkombinationen aus Imidacloprid und Permethrin (zur Anwendung beim Hund) sowie aus Fipronil und Methopren (zur Anwendung bei Hunden und Katzen) künftig nicht mehr verschreibungspflichtig sind, könnten für die Tierärzteschaft marginale, nicht zu beziffernde Verdienstauffälle entstehen.

Öffentliche Apotheken

Auf Grund der Entlassung von Tierarzneimitteln mit der Wirkstoffkombination aus Imidacloprid und Permethrin (zur Anwendung beim Hund) sowie mit der Wirkstoffkombination aus Fipronil und Methopren (zur Anwendung bei Hunden und Katzen) aus der Verschreibungspflicht könnten geringfügige, aber nicht bezifferbare Einkommenszuwächse resultieren. Andererseits könnten Apotheken wegen der Entlassung der Wirkstoffkombination

aus Oxalsäuredihydratlösung in einer Konzentration von 4,4 Prozent in Kombination mit Ameisensäure in einer Konzentration von 0,5 Prozent (zur Behandlung der Varroatose der Bienen) aus der Apothekenpflicht marginale, aber ebenfalls nicht zu beziffernde Einkommensverluste erwachsen.

Gesetzliche Krankenversicherung (GKV), Verbraucher und Verbraucherinnen sowie Ärzte und Ärztinnen, Zahnärzte und Zahnärztinnen

Für die GKV, Verbraucher und Verbraucherinnen sowie die genannten Leistungserbringer entstehen keine weiteren Kosten.

**6. Weitere Rechtsfolgen**

Gleichstellungspolitische Bedeutung: Die Verordnung hat keine Relevanz für die Gleichstellung von Frau und Mann.

**VII. Befristung; Evaluierung**

Im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit ist es nicht angezeigt, die im Rahmen dieser Verordnung ergehenden Regelungen zu befristen. Die Auswirkungen der Änderungen von Verkaufsabgrenzungen von Arzneimitteln werden, soweit möglich, vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und vom Paul-Ehrlich-Institut sowie vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) laufend evaluiert.

## B. Besonderer Teil

### Zu Artikel 1 (Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung)

#### Zu Nummer 1

Es handelt sich um eine redaktionelle Korrektur ohne Änderung des materiellen Rechts. Unter der Bezeichnung „Carzinophilin“ wird entweder ein Gemisch von Carzinophilin A und der Nebenkomponekte Carzinophilin B verstanden oder oft auch das reine Carzinophilin A. Im Anhang der Erstfassung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel (1968) wurde die Position als „Carzinophilin, Carzinophilin A“ bezeichnet. Im Anhang von dieser Verordnung aus dem Jahr 1977 wurde die erste Bezeichnung fett gesetzt, die zweite nicht: „**Carzinophilin**, Carzinophilin A“. Aus dem Kontext ist zu schließen, dass die zweite Bezeichnung jeweils als Synonym der ersten Bezeichnung zu verstehen ist.

In der Neufassung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel von 1990 wurde der Begriff „Carzinophilin“ versehentlich zu „Carzinophilin“ geändert, und die zweite, für die eindeutige Definition unerlässliche Bezeichnung „Carzinophilin A“ wurde weggelassen. Mit der vorliegenden Regelung wird die korrekte Bezeichnung der Position gemäß der Urfassung von 1968, in Analogie zu anderen Fällen in Anlage 1 der AMVV, bei denen eine in Klammern gesetzte eindeutige Erklärung zugefügt ist, wieder hergestellt.

#### Zu Nummer 2

Die Neuregelung geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2019. Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ibuprofen werden zur oralen Anwendung in flüssigen Zubereitungen ohne Zusatz weiterer arzneilich wirksamer Bestandteile zur Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber künftig auch für Kinder ab dem dritten Lebensmonat in Einzeldosen bis zu 10 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 1 200 mg) rezeptfrei erhältlich sein.

Ibuprofen in flüssiger Form ist zur Anwendung bei Kindern ab sechs Monaten bereits seit vielen Jahren von der Rezeptpflicht befreit. Hinsichtlich der geeigneten Ibuprofen-Dosierung bei Kindern ab 3 Monaten und einem Gewicht ab 5 kg gelten 5 – 10 mg/kg, 3 – 4 mal täglich gegeben, bis zu einer maximalen Tagesdosis von 30 mg<sup>1)</sup> bzw. 40 mg<sup>2)</sup> pro kg Körpergewicht in der Literatur als wirksam und sicher.

Ibuprofen ist nach Literaturangaben das einzige nicht-steroidale Antirheumatikum, das bei Kindern im Alter von drei Monaten aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils eingesetzt werden kann<sup>3)</sup>. Ibuprofen kumuliert nach Mehrfachgaben nicht, das Risiko einer tödlichen Überdosierung ist, anders als bei Acetylsalicylsäure oder Paracetamol, daher gering, weshalb es in der Pädiatrie ebenfalls eine gute Alternative zu Paracetamol darstellt<sup>4)</sup>.

Ziesenitz *et al.*<sup>5)</sup> untersuchten die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibuprofen bei Kindern im Alter zwischen 3 und 6 Monaten mittels Auswertung der verfügbaren Literatur. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass, bei Beachtung einer ausreichenden Hydratation, die kurzzeitige

---

<sup>1)</sup> De Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G und de Angelis GL, 2017: Working towards an appropriate use of ibuprofen in children: an evidence-based appraisal. *Drugs* (2017) 77:1295-1311

<sup>2)</sup> Ziesenitz VC, Zutter A, Erb TO, van der Anker JN, 2017: Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged between 3 and 6 Months. *Pediatr Drus* (2017) 19:227-290

<sup>3)</sup> De Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G und de Angelis GL, 2017: Working towards an appropriate use of ibuprofen in children: an evidence-based appraisal. *Drugs* (2017) 77:1295-1311

<sup>4)</sup> Aktories K, Förstermann U, Hofmann F und Starke, K (Hsg.), 2009: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage, Urban & Fischer, München;

<sup>5)</sup> Ziesenitz VC, Zutter A, Erb TO, van der Anker JN, 2017: Efficacy and Safety of Ibuprofen in Infants Aged between 3 and 6 Months. *Pediatr Drus* (2017) 19:227-290



Anwendung von Ibuprofen zur Behandlung von Fieber und Schmerzen bei Kindern zwischen 3 und 6 Monaten und einem Gewicht über 5 kg sicher ist. Des Weiteren sei die orale Anwendung der rektalen Administration überlegen, da gerade bei kleinen Kindern die notwendige Dosis aufgrund von ungleichmäßiger Absorption des Suppositoriums weniger zuverlässig erreicht würde.

Zusammenfassend ist aus Sicht des BfArM nicht davon auszugehen, dass Kinder im Alter zwischen 3 und 6 Monaten und einem Körpergewicht von über 5 kg einem höheren Risiko ausgesetzt sind, wenn sie Ibuprofen oral angewendet erhalten als Kinder, denen es rektal verabreicht wird, oder als Kinder, die 6 Monate alt sind. Die Produktinformationen entsprechender Arzneimittel weisen gesondert darauf hin, dass die Arzneimittel nicht bei Kindern angewendet werden sollen, die weniger als 5 kg wiegen.

### Zu Nummer 3

Mit der Neuregelung werden Arzneimittel mit dem Wirkstoff Phenylephrin zur parenteralen Anwendung der Verschreibungspflicht unterstellt. Sie geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2019.

Für die derzeit in Deutschland zugelassenen Phenylephrin-haltigen Arzneimittel zur parenteralen Anwendung ist die Verschreibungspflicht bereits in der Fachinformation ausgewiesen. Insofern wird die Arzneimittelverschreibungsverordnung den Zulassungen angepasst.

In Anlage 1 der AMVV ist Phenylephrin bisher zwar benannt, jedoch ist nur die „Anwendung am Auge - ausgenommen in flüssigen Zubereitungen bis zu 2,5 % -“ der Verschreibungspflicht unterstellt, Angaben zur parenteralen Anwendung sind dort bisher nicht enthalten.

#### Wirkstoff

Phenylephrin ist ein in erster Linie selektiver  $\alpha$ 1-Adrenozeptor-Agonist (die Aktivierung von  $\beta$ -Rezeptoren ist an deutlich höhere Wirkstoffkonzentrationen gekoppelt) und somit ein direktes Sympathomimetikum.

Bei intravenöser Infusion bewirkt Phenylephrin eine deutliche Vasokonstriktion. In der Ophthalmologie wird seine Wirkung auf den *M. dilatator papillae* zur Mydriasis genutzt. Vorwiegend kommt die Substanz als Antikongestivum bei Reizzuständen der Bindehaut (lokale Anwendung) und bei Erkältungskrankheiten (systemische Anwendung in Kombinationsarzneimitteln) zur Anwendung.

#### Indikation, Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung in Deutschland

Derzeit sind in Deutschland acht Monoarzneimittel mit dem Wirkstoff Phenylephrin zugelassen, sechs davon sind verschreibungspflichtig. Von diesen handelt es sich bei vier um Injektionslösungen zur Behandlung von Hypotonie bei Spinal-, Epidural- oder Allgemeinanästhesie. Die Zulassung der Injektionslösungen erfolgte zwischen 2015 – 2017. Die übrigen vier Mono-Zubereitungen dienen ausschließlich ophthalmologischen Zwecken als Augentropfen.

Ebenfalls als verschreibungspflichtige Injektionslösung ist Phenylephrin in verschiedenen Kombinationsarzneimitteln zur Mydriasis-Erzielung im Rahmen ophthalmologischer Interventionen wie Kataraktoperationen zugelassen.

Zur oralen Anwendung dient Phenylephrin in Kombination mit Paracetamol, ggf. ergänzt um einen weiteren Wirkstoff (Coffein, Guaifenesin, Dextromethorphanhydrobromid), zur Behandlung/Linderung von Erkältungssymptomen. Diese Präparate sind nicht verschreibungspflichtig. Phenylephrin-Zubereitungen in Kombination mit Ibuprofen, die ebenfalls zur Therapie verschiedener Erkältungssymptome zugelassen sind, sind dagegen verschreibungspflichtig.

## Nebenwirkungen und Risiken

In der europäischen Datenbank EudraVigilance (Stand: 03.04.2019) sind 178 Nebenwirkungsverdachtsfälle assoziiert mit der intravenösen Anwendung von Phenylephrin verzeichnet, der erste gemeldete Fall stammt aus dem Jahr 1996. Innerhalb des europäischen Wirtschaftsraumes traten 73 dieser Fälle auf, 71 davon wurden als schwerwiegend eingestuft. Aus Deutschland liegen keine Fallmeldungen vor. Diese 73 Nebenwirkungsverdachtsfälle aus dem europäischen Wirtschaftsraum beinhalten 144 gemeldete Nebenwirkungen, die meisten (43,1 Prozent) sind dem Herz-/Kreislaufsystem zuzuordnen.

In der Fachinformation, exemplarisch „Phenylephrin Sintetica Injektionslösung“, wird explizit darauf hingewiesen, dass die parenterale Verabreichung der Phenylephrin-Injektionslösung nur durch medizinisches Fachpersonal mit entsprechender Schulung und einschlägiger Erfahrung verabreicht werden darf. Paravasation kann Gewebenekrosen verursachen.

Die relativen Kontraindikationen sind zahlreich. Dazu zählen unter anderem kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes mellitus und unkontrollierte Hyperthyreose. Patienten mit entsprechender Überempfindlichkeit, schwerer Hypertonie oder peripherer Gefäßerkrankung sowie Patienten mit schwerer Hyperthyreose sind von der Behandlung mit Phenylephrin auszuschließen.

## Diskussion

Bereits die Indikation der zugelassenen Phenylephrin-haltigen Arzneimittel zur intravenösen Anwendung, nämlich die Behandlung einer Hypotonie während einer Spinal-, Peridural- oder Allgemeinanästhesie, schließt die Anwendung von Phenylephrin als Injektions-/Infusionslösung außerhalb einer ärztlichen Praxis bzw. eines Krankenhauses aus.

Aus diesem Grund wie auch angesichts des allgemeinen Sicherheitsprofils wird Phenylephrin zur parenteralen Anwendung in die Anlage 1 der AMVV aufgenommen. Somit wird der Zulassungsstatus im Hinblick auf die Verschreibungspflicht korrekt in der AMVV abgebildet.

## Zu Nummer 4

Mit der Neuregelung werden Arzneimittel mit dem Wirkstoff Sumatriptan partiell aus der Verschreibungspflicht entlassen. Es handelt sich um Arzneimittel in festen Zubereitungen zur oralen Anwendung in Konzentrationen von 50 mg je abgeteilter Form und in einer Gesamtmenge von 100 mg je Packung. Die Neuregelung geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2019.

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen) sowie neuro-psychiatrische Reaktionen wie Schwindel, Müdigkeit, Somnolenz und Parästhesien. Des Weiteren tritt Schwere- und Engegefühl insbesondere im Brustbereich relativ häufig auf. Berichte liegen zudem u. a. zu (seltenen) kardiovaskulären Reaktionen (z. B. Herzklopfen, Tachykardie, Angina Pectoris) und Krampfanfällen vor.

2015 wurden auf europäischer Ebene Arzneimittelunbedenklichkeitsberichte zu Sumatriptan (alle Darreichungsformen) im Rahmen eines PSUR Single Assessment (PSUSA) bewertet (PSUSA/00002832/201409). Die Auswertung der vorhandenen Daten zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen ergab keine Hinweise auf neue oder geänderte Sicherheitsaspekte. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde weiterhin positiv bewertet.

Die für Sumatriptan beobachteten Nebenwirkungen sind ihrer Art nach mit denen anderer Triptane inklusive der bereits von der Verschreibungspflicht freigestellten Wirkstoffe Almotriptan und Naratriptan vergleichbar. Etwas häufiger als bei anderen Triptanen scheint ein Engegefühl der Brust aufzutreten, das subjektiv unangenehm sein kann aber keine weiteren Risiken birgt und keine erhebliche klinische Relevanz hat.

Sumatriptan war das erste Triptan, das in Deutschland zugelassen wurde. Der Stoff wird in großem Umfang zur Migränebehandlung eingesetzt und ist der am häufigsten verordnete Wirkstoff aus der Gruppe der Triptane in Deutschland. 2016 wurden nach Angaben des Arzneiverordnungsreport 2017 circa 17,9 Millionen definierter Tagedosen (daily defined doses – DDD) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet. Insgesamt liegen umfangreiche Erfahrungen mit der Anwendung der Substanz vor. Ebenso ist die Studienlage zu Sumatriptan umfangreich. Die Erkenntnislage zu der Substanz ist somit insgesamt umfassend.

Es liegen keine Erkenntnisse vor, die ein im Vergleich zu den bereits früher partiell aus der Verschreibungspflicht entlassenen Wirkstoffen Naratriptan und Almotriptan ungünstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis belegen würden.

#### **Zu Nummer 5**

Die Zubereitung aus Imidacloprid und Permethrin wird, zur Anwendung bei Hunden, aus der Verschreibungspflicht entlassen. Die Neuregelung geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2019. Der Einzelwirkstoff Imidacloprid wurde bereits 2003 aus der Verschreibungspflicht entlassen. Der Wirkstoff Permethrin wurde im Rahmen der 18. AMVV-Änderungsverordnung zur Anwendung bei Hunden ebenfalls aus der Verschreibungspflicht entlassen.

In Bezug auf die Entlassung der Kombination aus der Verschreibungspflicht war zu prüfen, ob für die genannten Indikationen eine vorangegangene Diagnosestellung durch einen Tierarzt erforderlich ist. Für die Behandlung von Ektoparasiten, welche i.d.R. auch für den Tierhalter leicht zu identifizieren sind, wird dies allgemein nicht angenommen. Die Prophylaxe gegen Schmetterlings- und Stechmücken sowie Stechfliegen erfordert ebenfalls keine vorangegangene tierärztliche Diagnosestellung.

Das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Anwendung der Wirkstoffkombination bei der Zieltierart wird als gering eingeschätzt und steht daher einer Entlassung aus der Verschreibungspflicht nicht entgegen. Inzwischen etablierte Warnhinweise in den Produkttexten der Tierarzneimittel reduzieren das Risiko für Fehlanwendungen bei Katzen. In Hinblick auf die bereits erfolgte Entlassung der Einzelwirkstoffe aus der Verschreibungspflicht wird kein erhöhtes Risiko für Tiere gesehen für den Fall, dass auch die Wirkstoffkombination aus der Verschreibungspflicht entlassen wird.

Für die zurzeit im Verkehr befindlichen Kombinationspräparate mit Imidacloprid und Permethrin sind folgende unerwünschte Arzneimittelreaktionen gelistet: lokale Hautreaktionen an der Applikationsstelle oder Lethargie, welche im Allgemeinen ohne Behandlung wieder abklingen. Bei Empfindlichkeit gegenüber Permethrin kann es zu Verhaltensänderungen (Erregung, Unruhe, Jaulen oder Wälzen), Magen-Darm-Symptomen (Erbrechen, Diarrhoe, Speicheln, Appetitlosigkeit) und neurologischen Symptomen, wie schwankende Bewegungen und Zucken, kommen. Diese Symptome sind als generell vorübergehend beschrieben und sollen ohne Behandlung wieder abklingen. Eine unbeabsichtigte orale Aufnahme kann zu vorübergehendem Erbrechen und neurologischen Symptomen wie Tremor und Gleichgewichtsstörungen oder Lethargie führen.

Die Hinweise der Gebrauchsanweisung werden als ausreichend erachtet, um das Risiko für den Anwender, auch ohne tierärztliche Beratung, auf ein tolerierbares Maß zu minimieren.

Imidacloprid hat eine bekannte toxische Wirkung auf Nicht-Zielorganismen wie z.B. Bienen und Hummeln. Es verteilt sich binnen zwölf Stunden über die gesamte Körperoberfläche und persistiert nach topischer Gabe sehr gut in der Haut der Hunde. Für Pyrethroide wie Permethrin ist eine toxische Wirkung auf Wasserorganismen bekannt. In der Gebrauchsinformationen der Kombinationspräparate wird darauf hingewiesen, dass behandelte Hunde für mindestens 48 Stunden von allen Arten von Gewässern ferngehalten werden sollten.

Diese Maßnahme wird als ausreichend erachtet, um das Risiko für die Umwelt auf ein tolerierbares Maß zu minimieren. Ein möglicher Anstieg der Anwendungen nach Änderung der Verkaufsabgrenzung spricht nicht gegen eine Entlassung der Wirkstoffkombination aus der Verschreibungspflicht.

Im Hinblick auf Kombinationspräparate mit Imidacloprid und Permethrin wird angenommen, dass die Entlassung aus der Verschreibungspflicht kein höheres Risiko für eine mögliche Resistenzentwicklung birgt als die bereits vorgenommene Entlassung der Einzelwirkstoffe aus der Verschreibungspflicht.

Zubereitungen aus Imidacloprid und Permethrin sind zurzeit ausschließlich als Spot-on-Formulierungen in Packungen mit bis zu 24 Einzeldosispipetten zu maximal 6 ml (600 mg Imidacloprid und 3000 mg Permethrin) im Verkehr. Nach Auffassung des BVL ist diese Arzneiform ungeeignet für den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch.

### **Zu Nummer 6**

Mit der Streichung der Position in Anlage 1 werden Tierarzneimittel, die eine Zubereitung aus Fipronil und Methopren enthalten und zur Anwendung bei Hunden und Katzen bestimmt sind, aus der Verschreibungspflicht entlassen. Die Neuregelung geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 17. Januar 2017.

Durch die kombinierte Verabreichung des Insektenwachstumshemmers Methopren mit larvizider und ovizider Wirkung werden auch die Entwicklungsstadien von Flöhen abgetötet, die von dem nur adultizid wirkenden Fipronil nicht erreicht werden und es wird die Flohentwicklung bis zu sechs Wochen gehemmt. Für die Anwendung der Präparate bei Befall mit Ektoparasiten ist keine vorherige tierärztliche Diagnose notwendig. Einen Befall mit Ektoparasiten (Floh-, Haarlings- und/oder Zeckenbefall) kann der Tierhalter ohne besonderes Fachwissen feststellen.

Die Darreichungsform für das Produkt (in allen Stärken) ist eine Einmal-Pipette mit den entsprechenden Wirkstoffmengen für die jeweilige Stärke. Der Inhalt einer Pipette ist für die einmalige Anwendung für die jeweilige Tierart und Gewichtsklasse konzipiert. Die Anwendung ist einfach und erlaubt dem Laien eine korrekte Anwendung. Das Risiko für eine inkorrekte Anwendung wie Überdosierung ist gering. Die Anwendung des Produktes erfordert keine Sachkenntnis. Es sind ausreichende Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender formuliert. Die Vorsichtsmaßnahmen entsprechen denen der Fipronil-haltigen Monopräparate.

Nebenwirkungen beim Menschen sind selten. Die beim Menschen am häufigsten auftretenden Symptome sind Augenirritationen, Geschmacksveränderungen, Parästhesie, Dermatitis und Juckreiz. Die meisten Symptome verschwinden ohne zurückbleibende Schäden. In den meisten Fällen treten die Nebenwirkungen nach akzidenteller topischer, dermalen oder okularer Exposition auf. Die aufgetretenen Symptome entsprechen denen der Kombinationspräparate. Zusammenfassend werden die genannten Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender als ausreichend und das Risiko für den Anwender als gering erachtet.

Nebenwirkungen treten bei Tieren nach Anwendung der Kombination selten auf. Die bei Hund und Katze am häufigsten zu beobachtenden Symptome sind Veränderungen an der Applikationsstelle (Haarveränderungen, Juckreiz, Läsionen, Erytheme), Reaktionen an Haut- und Gliedmaßen (meist Juckreiz), Verhaltensänderungen (meist Hyperaktivität), systemische Veränderungen (Lethargie, Anorexie), Störungen im Verdauungstrakt und Störungen des Immunsystems (Urtikaria). Selten wurden neurologische Symptome beobachtet wie Krämpfe und Ataxie.

Die beobachtete Hyperaktivität und die Verhaltensänderungen treten meist aufgrund des Juckreizes und der lokalen Hautirritationen auf. Lethargie und Anorexie sind bekannte

Symptome, die in das Profil der Wirkstoffe passen. Symptome im Bereich des Verdauungstrakts (Erbrechen, Diarrhoe, Speicheln) treten üblicherweise nach Ablecken und Abschlucken der Präparate auf.

Es besteht die Möglichkeit der Verwechslung einer häufig vorkommenden lokalen Reaktion auf Inhaltsstoffe des Tierarzneimittels mit lokalen Hautirritationen an der Applikationsstelle bis zu einer lokalen Dermatitis mit Juckreiz und einer durch Flohbisse ausgelösten Flohspeichelallergie. Die meisten Tierhalter wissen, dass ihr Tier von Flöhen befallen werden kann und werden bei sich entwickelndem Juckreiz das Tier auf Flöhe untersuchen. Die meisten Tierhalter behandeln den Flohbefall, ohne den Tierarzt aufzusuchen.

Die Kombination von Fipronil und Methopren kann während der Trächtigkeit und Laktation angewendet werden.

Es sind keine Wechselwirkungen bekannt. Es liegen derzeit auch keine Hinweise vor, dass durch die Entlassung der Wirkstoffkombination von Fipronil und Methopren aus der Verschreibungspflicht von einer beschleunigten Resistenzentwicklung auszugehen ist.

Fipronil wird in vielen Ländern als Wirkstoff in Bioziden und begrenzt in Pflanzenschutzmitteln eingesetzt. Es ist allerdings aufgrund seiner toxischen Wirkung auf Bienen umstritten. Durch die Darreichungsform und die Art der Anwendung beim Tier (Flüssigkeit zum Auftropfen auf die Haut – „Spot-on“) wird allerdings kein Risiko für Bienen gesehen.

Fipronil-haltige Spot-on-Monopräparate sind seit 2001 apothekenpflichtig. Es liegen keine Meldungen aus dem spontanen Meldesystem zu Bienen vor. Im spontanen Meldesystem sind keine Meldungen zur Ökotoxizität zu den Kombinations- oder Monopräparaten eingegangen. Das Risiko für die Umwelt aufgrund der Anwendung von Fipronil- und Methoprenhaltigen Tierarzneimitteln wird daher als gering angesehen.

Die Ursachen eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs sind in den meisten Fällen ein Nichtbeachten des vom Zulassungsinhaber empfohlenen Behandlungsschemas, Unter- und Überdosierung sowie die Verabreichung auf eine von der Fachinformation abweichende Art (ungeeignete topische Anwendung, Verabreichung oral oder ins Auge). In der Fachinformation der Kombinationspräparate sind umfangreiche Vorsichtsmaßnahmen sowie Hinweise zum Schutz der zu behandelnden Tiere formuliert. Diese entsprechen denen der Monopräparate und werden als ausreichend erachtet. In seltenen Fällen wurde die Kombination an Nicht-Zieltierarten verabreicht.

Eine Indikation für Kombinationspräparate mit Fipronil und Methopren ist die Anwendung des Tierarzneimittels als Teil einer Behandlungsstrategie zur Behandlung und Kontrolle der Flohstichallergie. In Fällen, in denen der Tierhalter die Symptome nicht in den Griff bekommt, ist davon auszugehen, dass er einen Tierarzt konsultieren wird. Die Diagnose wird durch eine Vorbehandlung nicht erschwert oder überlagert.

Fipronil hat eine geringe therapeutische Breite bei Kaninchen, Igel und Hühnervögeln und ist bei Kaninchen und Hühnervögeln kontraindiziert. Daher wird in allen Fipronil-haltigen Präparaten die folgende Gegenanzeige aufgeführt: „Nicht bei Kaninchen anwenden, da es zu Unverträglichkeiten, unter Umständen auch mit Todesfolge, kommen kann.“

Fipronil und auch Methopren ist nicht für die Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren zugelassen. Daher ist folgende Gegenanzeige aufgeführt: „Nicht bei Tieren anwenden, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen.“ Eine häufige Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren ist unwahrscheinlich (Indikationen, Körpergewicht, Kontraindikationen). Es liegen keine Daten aus dem spontanen Meldesystem oder der Literatur über eine gehäufte missbräuchliche Anwendung der Kombination vor. Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass die Gefahr durch einen häufigen, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch gering ist.

## Zu Nummer 7

Zur Position „**Allogene mesenchymale Stammzellen** – zur Anwendung bei Tieren –“

### Anwendung

Es wurden zwei Präparate mit allogenen mesenchymalen Stammzellen zur Behandlung gering- bis mittelgradiger Gelenkerkrankungen bei Pferden zugelassen. Mesenchymale Stammzellen haben immunmodulierende und antiinflammatorische Eigenschaften, welche unter anderem auf ihrer Prostaglandin-Sekretion beruhen könnten, und sollen gewebsregenerative Eigenschaften besitzen. In einem der neu zugelassenen Präparate sind die erhaltenen mesenchymalen Stammzellen chondrogen induziert und sollen chondroprotektive Mechanismen, wie die Produktion von extrazellulärer Matrix, aktivieren.

### Darreichungsform/Art der Anwendung

Injektionssuspension zur intraartikulären Anwendung

### Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt auf Grund der erstmaligen Zulassung von Arzneimitteln mit allogenen mesenchymalen Stammzellen in der EU.

Zur Position „**Apalutamid**“

### Anwendung

Apalutamid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

### Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtabletten

### Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt im Rahmen der erstmaligen Zulassung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Apalutamid in der EU.

Zur Position „**Dacomitinib**“

### Anwendung

Dacomitinib ist als Monotherapie zugelassen zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor, epidermal growth factor receptor, EGFR).

### Darreichungsform/Art der Anwendung

Filmtabletten

### Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt im Rahmen der erstmaligen Zulassung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Dacomitinib in der EU.

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

### Anwendung

Lactulose wird zur Behandlung von Obstipationen und zur symptomatischen Behandlung von Erkrankungszuständen, die eine erleichterte Defäkation erfordern, eingesetzt.

## Darreichungsform/Art der Anwendung

Sirup zum Eingeben

## Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgt im Rahmen der erstmaligen Zulassung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Lactulose zur Anwendung bei Tieren in der EU.

## Zur Position „**Natriumthiosulfat**“

Die Neuregelung geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Verschreibungspflicht vom 27. Juni 2019. Die entsprechenden verkehrsfähigen Arzneimittel sind entsprechend ihrer Produktinformationen bereits gegenwärtig verschreibungspflichtig. Dieser Status wird mit der Neuregelung entsprechend auch in der AMVV abgebildet.

## Wirkstoff, Indikation und pharmakologische Wirkung

Natriumthiosulfat findet in der Medizin als Lösung mit einer Konzentration von 10 Prozent bzw. 25 Prozent Anwendung als Antidot bei Vergiftungen mit Blausäure oder Cyanogenen, bei Überdosierungen mit Cisplatin und bei systemischen Vergiftungen mit Lost (chemische Kampfstoffe).

## Risiken und Nebenwirkungen

Die Berichte zu Nebenwirkungen, die unter der Anwendung von Natriumthiosulfat auftreten, stammen aus der wissenschaftlichen Literatur, Untersuchungen zum Nebenwirkungsprofil aus klinischen Studien liegen nicht vor. Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen kann daher nicht abgeschätzt werden. Als Komplikation einer zu schnellen Infusionsgeschwindigkeit kann es nach Angaben der Fachinformation zu Blutdruckabfällen kommen. Des Weiteren können Übelkeit und Erbrechen sowie Reaktionen an der Infusionsstelle auftreten.

Da der Vergiftungszustand, unter dem die Antidot-Anwendung erfolgt, selbst einer ärztlichen Aufsicht bedarf und der Entgiftungsprozess kontrolliert werden muss, empfiehlt sich die Unterstellung von Natriumthiosulfat in der Verwendung als Antidot unter die Verschreibungspflicht.

## Zulassungsstatus in Deutschland und weitere regulatorische Aspekte

Derzeit sind in Deutschland drei national zugelassene Arzneimittel verkehrsfähig, die Natriumthiosulfat als arzneilich wirksamen Bestandteil enthalten. Bei diesen Arzneimitteln handelt es sich um Injektions- und Infusionslösungen mit einem prozentualen Anteil von 10 bzw. 25 Prozent an Natriumthiosulfat.

Darüber hinaus enthalten 27 Arzneimittel gemäß dem Arzneimittelinformationssystem AMIS Natriumthiosulfat als wirksamen (aber nicht arzneilich wirksamen) Bestandteil und 29 Arzneimittel als Hilfsstoff, wobei die Konzentration des Stoffes in diesen Arzneimitteln deutlich geringer ist als bei den als Antidot eingesetzten Arzneimitteln.

## Zusammenfassung

Die Indikation als Antidot legt für die Arzneimittel mit Natriumthiosulfat als arzneilich wirksamen Bestandteil die Verschreibungspflicht gemäß § 48 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 Buchstabe a AMG nahe, da bei der Anwendung des Antidots eine ärztliche Aufsicht und Kontrolle des Entgiftungsprozesses unerlässlich ist. Die gewählte Positionsformulierung schließt aus, dass Natriumthiosulfat als Hilfsstoff verschreibungspflichtig wird.

## Zur Position „**Pegvaliase**“

## Anwendung

Pegvaliase ist zugelassen zur Behandlung der Phenylketonurie bei Patienten ab dem Alter von 16 Jahren, deren Phenylalanin-Werte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalanin-Werte im Blut von über 600 Mikromol/l).

## Darreichungsform/Art der Anwendung

Injektionslösung in einer Fertigspritze

## Begründung

Die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erfolgte im Rahmen der erstmaligen Zulassung von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Pegvaliase in der EU.

## **Zu Artikel 2 (Änderung der Apothekenbetriebsordnung)**

Im Rahmen der Verordnung zur Änderung der Apothekenbetriebsordnung und der Arzneimittelpreisverordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. S. 1450) wurde in § 17 Absatz 5 ein neuer Satz 2 aufgenommen. Der Verweis in Absatz 6 Satz 3 wurde versehentlich nicht angepasst. Dies wird jetzt nachgeholt.

## **Zu Artikel 3 (Änderung der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel)**

Mit der Regelung werden Tierarzneimittel, die zur Behandlung der Varroatose der Bienen vorgesehen sind und den Wirkstoff Oxalsäuredihydratlösung (in einer Konzentration von 4,4 Prozent) in Kombination mit dem Wirkstoff Ameisensäure (in einer Konzentration von 0,5 Prozent) enthalten, aus der Apothekenpflicht entlassen. Die Neuregelung geht zurück auf ein Votum des Sachverständigenausschusses für Apothekenpflicht (schriftliche Anhörung vom 2.08.2019 bis zum 4.09.2019).

Die o.g. Wirkstoffkombination wird eingesetzt zur Behandlung der Varroose, einer parasitären Erkrankung der Bienen. Die Milbe *Varroa destructor* ist weltweit verbreitet und ein Befall mit Varroamilben gilt als eine der bedeutsamsten Erkrankungen der Honigbiene. Die Milbe saugt die Hämolymphe erwachsener Bienen und ihrer Brut, was zu einer Schädigung und/oder zum Absterben der Bienen führt. Außerdem trägt die Milbe zur Verbreitung von Viren und Bakterien bei (Rosenkranz et al. 2010<sup>6</sup>). In Deutschland ist der Befall mit Varroamilben gemäß § 15 Bienenseuchen-Verordnung behandlungspflichtig.

Am 02.02.2017 wurde das Tierarzneimittel VarroMed<sup>®</sup>, welches eine Kombination der Wirkstoffe Oxalsäuredihydrat und Ameisensäure enthält, zentral mit der Verkaufsabgrenzung „not subject to prescription“ zugelassen und in Deutschland mit der Verkaufsabgrenzung „Apothekenpflichtig“ in den Verkehr gebracht. Beide Einzelwirkstoffe sind bereits in Anlage 1a der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel enthalten und unterliegen in Form der dort genannten Zubereitungen nicht der Apothekenpflicht.

## Wirkstoffe

Oxalsäure und Ameisensäure sind organische Säuren mit hydrophilen Eigenschaften.

Im Oktober 2018 wurde Oxalsäuredihydratlösung bis zu einer Konzentration von 5,7 Prozent zur Anwendung bei Bienen aus der Apothekenpflicht entlassen. In Deutschland sind

---

<sup>6</sup>) Rosenkranz, P., Aumeier, P., Ziegelmann, B. (2010) *Biology and control of Varroa destructor*. J. Invertebr. Pathol. 103, S96–S119



neben dem oben genannten Kombinationspräparat entsprechende Monopräparate erhältlich. Die Anwendung erfolgt bei diesen Präparaten entweder durch Aufträufeln auf die besetzten Wabengassen oder als Sprühbehandlung.

Tierarzneimittel mit dem Wirkstoff Ameisensäure (bis zu einer Konzentration von 65 Prozent) wurden zur Behandlung der Varroatose der Bienen im Dezember 2003 aus der Apothekenpflicht entlassen. In Deutschland sind neben dem oben genannten Kombinationspräparat zurzeit entsprechende Monopräparate verfügbar.

Ameisensäure wirkt nach Verdunsten in der Luft des Bienenstocks. Die Wirkung beruht vermutlich sowohl auf einer direkten Schädigung der Varroamilben durch die ätzenden Ameisensäuredämpfe als auch auf einer durch die Resorption der Säure verursachten Azidose und einer folgenden Hemmung der Atmungskette in den Mitochondrien und damit des Energiestoffwechsels der Milben. Liegt Ameisensäure in einer ausreichenden Konzentration in der Luft des Bienenstocks vor (mindestens 500 ppm), kann außerdem ein neuroexzitatorischer Effekt auf die Neurone von Arthropoden (Gliederfüßer) beobachtet werden.

Da Ameisensäure in der o.g. Kombination nur in einer vergleichsweise geringen Konzentration von 0,5 Prozent enthalten ist, beruht die akarizide Wirkung dieser Kombination vermutlich hauptsächlich auf der enthaltenen Oxalsäure in einer Konzentration von 4,4 Prozent. Die Ameisensäure soll die Wirkdauer der Oxalsäure verlängern und so die Verträglichkeit des Tierarzneimittels verbessern (VarroMed 2018).

#### Anwendungssicherheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch

##### Für den Anwender

Die auf dem Markt erhältliche Kombination der beiden Wirkstoffe Oxalsäure und Ameisensäure liegt als gebrauchsfertige Dispersion vor und eine Anmischung oder Verdünnung der Lösung vor dem Gebrauch ist somit nicht notwendig. Die Anwendung erfolgt durch Aufträufeln der Dispersion auf Bienen in besetzten Wabengassen der Brutkammer. Bei der Träufelanwendung handelt es sich um eine gängige Anwendungsart zur Behandlung von Bienenvölkern, welche bereits jetzt eigenverantwortlich durch den Imker durchgeführt wird. Eine Träufelbehandlung wird auch bei weiteren, bereits freiverkäuflich erhältlichen, Oxalsäure-haltigen Präparaten zur Behandlung der Varroose durchgeführt. Da die Dispersion die Haut und Augen reizende Eigenschaften besitzt, sind in der Produktinformation des zurzeit einzigen zugelassenen Präparates mit dieser Wirkstoffkombination für die Anwendung besondere Vorsichtsmaßnahmen beschrieben. Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung bestehend aus Schutzkleidung, säure-resistenten Handschuhen und einer Schutzbrille tragen. Im Falle einer unbeabsichtigten Exposition der Haut müssen die betroffenen Stellen unverzüglich unter laufendem Wasser gespült werden. Das Arzneimittel enthält keine speziellen Warnhinweise, die nicht auch von Laien beachtet werden könnten. Zudem sind Imker üblicherweise wegen ihrer Sachkenntnisse über die Bienenhaltung, welche die Anwendung von Tierarzneimitteln der Bienen einschließt, nicht als Laien einzustufen.

Im Vergleich zu den bereits freiverkäuflichen Monopräparaten ist durch die Anwendung des Kombinationspräparates nicht von einem erhöhten Risiko für den Anwender auszugehen.

##### Für die Zieltierart Biene

In klinischen und präklinischen Prüfungen wurde nach Behandlung von Bienenvölkern mit der Wirkstoffkombination sehr häufig eine erhöhte Mortalität der Arbeiterinnen beobachtet (VarroMed 2018). Da in der Kombination nur geringe Konzentrationen von Ameisensäure enthalten sind, ist davon auszugehen, dass die beobachteten unerwünschten Wirkungen vor allem auf Effekten der enthaltenen Oxalsäure beruhen. Mit dem derzeit in Deutschland verfügbaren Kombinationspräparat ist, im Gegensatz zu bereits freiverkäuflich erhältlichen Oxalsäure-haltigen Präparaten, eine wiederholte Träufelbehandlung, auch von Brut enthaltenden Bienenvölkern, möglich. Bei einer wiederholten Verabreichung von Oxalsäure ist

von zunehmenden negativen Auswirkungen auf Brut und Bienen auszugehen (Rosenkranz et al. 2010<sup>7)</sup>). Den möglichen Risiken einer Anwendung des Tierarzneimittels stehen die negativen Effekte einer zunehmenden Milbenpopulation im Bienenvolk gegenüber, welche bei nicht erfolgten Bekämpfungsmaßnahmen und signifikantem Milbenbefall schließlich zu einem Zusammenbruch der Völker führen können. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Kombinationspräparates wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens positiv bewertet.

Es ist anzunehmen, dass eine Freistellung der Wirkstoffkombination von der Apothekenpflicht das Risiko für die Zieltierart nicht signifikant erhöht.

#### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Auf Grund der Recherche zu UAW im Zusammenhang mit einer Anwendung von Oxalsäure und/oder Ameisensäure ergeben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko durch eine Entlassung der Wirkstoffkombination aus der Apothekenpflicht.

#### Gefahr durch häufigen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch

Es ist nicht zu erwarten, dass die Entlassung der Wirkstoffkombination aus der Apothekenpflicht für die Zieltierart Biene zu einem erhöhten Risiko durch nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch führt.

#### Anwendung bei Nicht-Zieltierarten

Da die Varroa-Milbe nur bei Bienen vorkommt, ist eine Anwendung des Tierarzneimittels bei Nicht-Zieltierarten unwahrscheinlich. Weitere mögliche Indikationen welche eine Anwendung der o.g. Kombination bei Nicht-Zieltierarten veranlassen könnten, sind dem BVL nicht bekannt.

#### Zu **Artikel 4 (Inkrafttreten)**

##### Zu **Absatz 1**

Die Vorschrift regelt das grundsätzliche Inkrafttreten der Verordnung.

##### Zu **Absatz 2**

Abweichend von Absatz 1 wird die Entlassung von Arzneimitteln mit der Wirkstoffkombination aus Permethrin und Imidacloprid aus der Verschreibungspflicht ein Jahr nach dem grundsätzlichen Inkrafttreten dieser Verordnung wirksam.

---

<sup>7)</sup> Rosenkranz, P., Aumeier, P., Ziegelmann, B. (2010) *Biology and control of Varroa destructor*. J. Invertebr. Pathol. 103 ,S96–S119