

## **STELLUNGNAHME**

der

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

**vom 10. Mai 2016**

zum

**Entwurf einer Analgetika-Warnhinweis-Verordnung (Analgetika-WarnhV)  
vom 11. April 2016**

abgegeben gegenüber dem

**Bundesministerium für Gesundheit**

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) begrüßt die Absicht des Ordnungsgebers, die Arzneimitteltherapiesicherheit im Bereich der Selbstmedikation mit Analgetika/Antipyretika zu verbessern. Die AMK teilt die Auffassung des BMG, wonach (auch) verschreibungsfreie Analgetika nur zeitlich begrenzt eingenommen werden sollen, weil eine länger dauernde Einnahme nicht verschreibungspflichtiger (Acetylsalicylsäure (ASS), Phenazon, Propyphenazon) bzw. nicht opioider Analgetika/NSAR in nicht verschreibungspflichtigen Dosierungen (Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen) Patienten schaden kann. Dies beruht aber primär nicht auf einem nach (genau) 4 Tagen klinisch relevant erhöhten, vor allem gastrointestinalen, Risiko der Analgetika, sondern auf einer durch eine rein symptomatische Selbstbehandlung verzögerten Diagnosestellung durch einen Arzt und einer damit ggf. verzögerten kausalen Therapie. Für einen signifikanten oder gar klinisch relevanten Anstieg des kardiovaskulären Risikos nach 3-4-tägiger Einnahme von nicht opioiden Analgetika/NSAR in nicht verschreibungspflichtigen Dosierungen gibt es keine Evidenz.

Die verschreibungsfreien Analgetika sind für eine zeitlich begrenzte Anwendungsdauer zugelassen, wie aus den Gebrauchs- und Fachinformationen der betreffenden Arzneimittel hervorgeht. Die zeitliche Begrenzung der Anwendung ist zudem schon jetzt vielfach auf äußeren Umhüllungen von Analgetika-Packungen angegeben.

Als Ziel des Ordnungsvorhabens wird angeführt, teils schwere Risiken, die besonders bei längerfristiger Anwendung oder Überdosierung von OTC-Analgetika auftreten wie Blutungen, Perforationen oder Ulcera im Gastro-Intestinal-Trakt, das Herz-Kreislauf-System betreffende Wirkungen wie Schlaganfälle sowie Leber- und Nierenschäden begrenzen zu wollen. Aus verschiedenen Studien sei bekannt, dass Verbraucher nicht immer ausreichend die in den Produktinformationen aufgeführten Warnhinweise und Kontraindikationen lesen und beachten. Ein Fünftel der Frauen und fast ein Drittel der Männer sollen die Anwendungsempfehlungen nicht kennen. Die bibliographischen Daten dieser Publikationen werden leider nicht angegeben, so dass sie nicht nachvollziehbar sind. Hinweise auf häufige Gesundheitsschäden durch die Nichteinhaltung der begrenzten Anwendungsdauer werden in der Begründung nicht angegeben.

Die genannten unerwünschten Wirkungen treten allerdings auch in der Regel nicht bei Anwendung über (wenig) mehr als 3-4 Tage sondern zumeist erst bei langdauernder Behandlung über Wochen und Monate bzw. bei akuter Überdosierung (Paracetamol-Intoxikation bzw. NSAR, v. a. Diclofenac, bei akuter Nieren- bzw. dekompensierter Herzinsuffizienz) auf.

Die Differenzierung der vorgesehenen Warnhinweise zwischen Fieber und Schmerzen weist – im Unterschied zur Begründung – darauf hin, dass die Intention des Ordnungsvorhabens eher darauf abzielt, verzögerte Diagnosestellungen zu verhindern.

Nach Auffassung der AMK sind die vorgesehenen Formulierungen der Warnhinweise für den „Verbraucher“ zudem nicht eindeutig und somit nicht zielführend: So bleibt beispielsweise unklar, wie viel Zeit vergehen muss, bis eine erneute Anwendung über 3-4 Tage möglich ist. Sinnvoll und angemessen im

Hinblick auf die Risiken sowohl der verzögerten Diagnosestellung als auch der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Langzeitanwendung wäre die Empfehlung, dann einen Arzt aufzusuchen, wenn die Erkrankung, die Schmerzen bzw. Fieber verursacht, die Anwendung der Analgetika/Antipyretika über 3-4 Tage hinaus erfordert. Dies würde auch die riskante Anwendung über Wochen und Monate, aber z. B. nur jeden 2. Tag, einschließen.

Unstrittig ist, dass sowohl die gastrointestinalen als auch die kardiovaskulären Risiken aller NSAR mit der Dauer der Einnahme und der Tagesdosis zunehmen.

Wissenschaftlich fundierte Belege dafür, dass ein Warnhinweis auf der äußeren Umhüllung eines Arzneimittels von Patienten mehr beachtet wird als ein Warnhinweis in der Gebrauchsinformation, werden in der Begründung zum Verordnungsvorhaben nicht angeführt und sind auch unsererseits nicht bekannt. Bekannt ist aus den Warnungen zu Gesundheitsschäden von Tabakprodukten, dass Bild-basierte im Vergleich zu rein Text-basierten einen größeren Effekt haben (vgl. z. B. Cantrell J et al. PLoS One. 2013;8(1):e52206).

Würde man der vorgelegten Begründung folgen, gebe es zudem für viele weitere OTC-Arzneimittel in anderen Indikationen eine Grundlage, vergleichbare Warnhinweise anzuordnen.

Weiterhin ist zu kritisieren, dass für die unterschiedlichen Produkte in Abhängigkeit des Zulassungsstatus ein unterschiedlicher Wortlaut vorgesehen ist (§ 1 Absatz 1 Buchstabe a vs. § 1 Absatz 1 Buchstabe b). Für Fertigarzneimittel nach § 1 Absatz 1 Buchstabe b soll der Wortlaut vom BfArM, individuell, festgelegt werden. Dies kann dazu führen, dass dem Patienten („Verbraucher“) suggeriert wird, dass zwischen den einzelnen OTC-Produkten relevante Risikounterschiede bestehen – dazu liegt aber im Bereich der kurzfristigen Anwendung von OTC-Analgetika keine Evidenz vor.

Mit dieser Verordnung wird auch nicht das über viele Jahre im Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht diskutierte Problem der unterschiedlichen im Verkehr befindlichen Packungsgrößen der OTC-Analgetika gelöst. Auch hier wird dem Patienten („Verbraucher“), weiterhin, suggeriert, dass die Risiken einerseits unterschiedlich bzw. von z. B. ASS (100 Tbl. à 500 mg) oder Ibuprofen (50 Filmtbl. à 200 mg) niedriger als von Diclofenac (25 mg) oder Naproxen (500 mg) wären. Hierzu gibt es aber keine überzeugende Evidenz. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Substanzen Phenazon und Propyphenazon bezüglich ihrer Risiken weit weniger gut untersucht sind als z. B. die NSAR Ibuprofen, Diclofenac oder Naproxen. Gleiches gilt im Übrigen für einen robusten Beleg der Wirksamkeit, der z. B. nur für Phenazon bei Migräne (und nicht bei Spannungskopfschmerzen) angenommen wird (siehe u.a. Haag G et al. J Headache Pain. 2011;12:201-17).

Die Perzeption des „Verbrauchers“ eines Warnhinweises „Ohne ärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage (Fieber) oder 4 Tage (Schmerzen) anwenden!“ auf Packungen mit 50 bzw. 100 Einzeldosen (ASS bzw. Ibuprofen) ist zudem weder untersucht, noch ist ein Effekt im Sinne der Intention des Verordnungsgebers anzunehmen.

Da diese Regelungen nur für nicht verschreibungspflichtige Analgetika gelten sollen, wird das vielfach größere Problem der gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken, deutlich höher dosierter und längerfristig bzw. chronisch eingenommener, verschreibungspflichtiger NSAR mit dieser Verordnung ausgeklammert. So kamen sowohl die EMA (European Medicines Agency. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 2006.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf) [09.05.2016] und European Medicines Agency. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. 2012.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf) [09.05.2016]) bzw. die Europäische Kommission (European Commission. The final report summary – SOS (Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs). [http://cordis.europa.eu/result/rcn/54210\\_en.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/54210_en.html)) [09.05.2016]) als auch kürzlich die Arbeitsgruppe Cardiovascular

Pharmacotherapy der European Society of Cardiology (ESC; Schmidt M et al. Eur Heart J. 2016;37:1015-23) zu dem Schluss, dass der kurzfristige Gebrauch von zum Beispiel  $\leq 500$  mg Naproxen oder  $\leq 1.200$  mg Ibuprofen pro Tag (McGettigan P, Henry D. PLoS Med. 2011;8:e1001098) bzgl. der kardiovaskulären Risikobeurteilung günstiger bewertet wird.

Aus den genannten Gründen stimmen wir dem Entwurf der Analgetika-Warnhinweis-Verordnung nicht zu.

Die AMK begründet ihre Ablehnung des vorliegenden Entwurfs einer Analgetika-WarnhV auch mit dem Votum des Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht auf seiner 69. Sitzung vom 26.06.2012 ([http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/69Sitzung/protokoll\\_69.html](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/69Sitzung/protokoll_69.html) [09.05.2016]), dass - nach ausführlicher Diskussion - den Antrag des BfArM auf „Begrenzung der Packungsgröße für die OTC-Anwendung von Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen zur Behandlung von Schmerzen bzw. Fieber unter Berücksichtigung der maximalen Therapiedauer von vier Tagen mehrheitlich angenommen hatte. Von dieser Regelung soll die Anwendung von Acetylsalicylsäure als Thrombozytenaggregationshemmer ausgenommen werden“. In diese befürwortete Regelung zur Vereinheitlichung der Packungsgrößen sollten aber auch die Substanzen Phenazon und Propyphenazon und die entsprechenden Kombinationsprodukte, z. B. mit ASS oder Ibuprofen, einbezogen werden.

In diesem Zusammenhang weisen wir auch auf die bereits 2010 veröffentlichte gemeinsame Stellungnahme der AMK und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) zur „Risikominimierung durch rationalen Einsatz nicht-opioider Analgetika in der Selbstmedikation“ hin: „Die AMK und DPhG unterstützen eine Regelung zur Harmonisierung der rezeptfreien Packungsgrößen nicht-opioider Analgetika und die Verschreibungspflicht für größere Packungen. Die Festlegung maximaler Packungsgrößen kann einen unkritischen Einsatz dieser Arzneistoffe und den damit verbundenen Gefahren vorbeugen“ (Hinz B et al. Pharm Ztg. 2010;155(47):4448-50).