



## **(21148) CARIBAN, Effik SA**

### **Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2021**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

CARIBAN wurde von Swissmedic per 12. November 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Cariban wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft (nausea and vomiting of pregnancy, NVP) bei Erwachsenen, die nicht auf eine konservative Behandlung reagieren.*

*Einschränkungen der Anwendung: Die Kombination von Doxylamin/Pyridoxin wurde im Falle von Hyperemesis gravidarum nicht untersucht.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Doxylamin:** Doxylamin ist ein H1-Histaminrezeptor-Antagonist und gehört zu den Antihistaminika der 1. Generation mit antimuskarinischer und sedierender Wirkung. Es wirkt antiallergisch, beruhigend, schlaffördernd und antiemetisch.

**Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>):** Pyridoxin ist als Co-Faktor vieler Enzyme an zahlreichen enzymatischen Reaktionen beteiligt, wie zum Beispiel dem Abbau von Proteinen und Aminosäuren. Es verhindert so die Anhäufung von bestimmten stickstoffhaltigen Stoffwechsel-Zwischenprodukten, die für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen verantwortlich sind.

#### **Indikation**

CARIBAN wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft (*nausea and vomiting of pregnancy, NVP*) bei Erwachsenen, die nicht auf eine konservative Behandlung reagieren.

Einschränkungen der Anwendung: Die Kombination von Doxylamin/Pyridoxin wurde im Falle von Hyperemesis gravidarum nicht untersucht.

Bisher in der Schweiz eingesetzte Therapien bei Schwangerschaftsübelkeit und –erbrechen:

- Antihistaminika H1 wie ITINEROL B6 Kapseln und Suppositorien (nur auf ärztliche Verschreibung), nicht in der SL.
- Dopaminantagonisten wie PRIMPERAN oder PASPERTIN, nur begrenzte Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft. Anwendung in der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation.
- Serotonin-Antagonisten wie Ondansetron, hier ist die wissenschaftliche Datenlage widersprüchlich bezüglich der Anwendung während der Schwangerschaft. Ondansetron sollte nur bei ausgeprägter Symptomatik und Versagen der primär empfohlenen Antiemetika eingesetzt werden.

## Studie 1

Koren G et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:571.e1-7.

**Design:** Randomisierte, doppelblinde, multizentrische placebo-kontrollierte Studie mit schwangeren Frauen (Gestationsalter von 7-14 Wochen, PQUE-Score > 6), die an Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen (NVP= nausea and vomiting of pregnancy) litten.

**Intervention:** Studienmedikation: DICLECTIN (Doxylamin 10mg+Pyridoxin 10mg)

Während 14 Tagen erhielten 131 Frauen DICLECTIN und 125 Placebo. Die NVP-Symptome wurden täglich durch den «pregnancy unique quantification of emesis scale (PUQE-Score) beurteilt. Zusätzlich füllten die Studienteilnehmerinnen am Tag 1, 8 und 14 den «pregnancy unique quantification of well being scale» des PUQE-Fragebogens aus.

Die minimale Dosis der Studienmedikation betrug 2 Tabletten vor dem Schlafengehen, bei Bedarf Erhöhung auf maximal 4 Tabletten pro Tag.

**Primärer Endpunkt:** Veränderung der Symptome und der Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert des PUQE-Fragebogens.

**Symptombereich:** Anzahl der täglichen Erbrechen-Episoden, Anzahl der täglichen Würgereize und Dauer der täglichen Übelkeit in Stunden.

Keine Symptome: Gesamtsymptomscore von 3

Schwerste Symptome: Gesamtsymptomscore von 15

**Lebensqualitätsbereich:** Bericht der Patientinnen über ihr gegenwärtiges Wohlbefinden von 0 (am schlechtesten) bis 10 (am besten).

### Symptomveränderung

Gesamthaft zeigte DICLECTIN eine signifikant höhere Verbesserung der NVP-Symptome verglichen mit Placebo gemessen anhand des PUQE-Scores ( $-4.8 \pm 2.7$  vs  $-3.9 \pm 2.6$ ;  $p=0.006$ ).

### Lebensqualität

Die Lebensqualität verbesserte sich unter Behandlung mit DICLECTIN um  $+2.8 \pm 2.8$  versus  $+1.8 \pm 2.2$  mit Placebo ( $p=0.005$ ).

Variable	Diclectin (n = 131)	Placebo (n = 125)	P value
Mean difference in PUQE score from baseline to day 15			
Mean $\pm$ SD	$-4.8 \pm 2.7$	$-3.9 \pm 2.6$	.006
Median	-5.0	-4.0	
Mean area under the curve difference in PUQE score from baseline (day-by-day)	$61.5 \pm 36.9$	$53.5 \pm 37.5$	< .0001
Difference in global assessment of well-being from baseline to day 15			
Mean $\pm$ SD	$2.8 \pm 2.8$	$1.8 \pm 2.2$	.005
Median	2.5	2.0	
Time loss from employment, d	$0.92 \pm 3.86$	$2.37 \pm 10.23$	.06
Subjects asking compassionate use of drug after day 14, n (%)	64 (48.9)	41 (32.8)	.009

PUQE, pregnancy-unique quantification of emesis; SD, standard deviation.  
Koren. Doxylamine-pyridoxine for morning sickness. *Am J Obstet Gynecol* 2010.

### Sekundäre Endpunkte:

- Die mittlere Fläche unter der Kurve der Veränderung des PUQE-Scores gegenüber dem Ausgangswert auf Tagesbasis
- Arbeitszeitverlust
- Anzahl Frauen, die ihre Medikamente (DICLECTIN oder Placebo) nach Studienende verblinden weiterhin im «compassionate use» einnahmen
- Häufigkeit und Schweregrad der unerwünschten Wirkungen

Die mittlere Fläche unter der Kurve der Veränderung des täglich gemessenen PUQE-Scores gegenüber dem Ausgangswert war mit DICLECTIN im Vergleich zu Placebo signifikant grösser (siehe Tabelle 3 unter primäre Endpunkte).

In der Placebogruppe gab es im Vergleich zur DICLECTIN-Gruppe mehr Arbeitsverlust. Dieser Unterschied war nicht signifikant (siehe Tabelle 3 unter primäre Endpunkte).

Am Ende der zweiwöchigen Studie baten signifikant mehr Frauen der DICLECTIN-Gruppe um eine weiterführende Anwendung ihres Medikaments (siehe Tabelle 3 unter primäre Endpunkte).

### Sicherheit

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Variable, n (%)	Diclectin (n = 131)	Placebo (n = 125)	P value
Somnolence	19 (14.5)	15 (2)	.54
Dry mouth	4 (3.0)	1 (0.8)	.37
Hypersensitivity	1 (0.8)	0 (0)	> .99
Dizziness	8 (6.0)	8 (6.4)	.94
Headache	17 (13)	20 (16)	.51
Loss of consciousness	0 (0)	1 (0.8)	.49

*Koren. Doxylamine-pyridoxine for morning sickness. Am J Obstet Gynecol 2010.*

### Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit der Wirkstoffkombination Doxylamin/Pyridoxin wurde umfassend und kontinuierlich evaluiert. Unabhängig von den bei der Analyse verwendeten Methoden kommen die verschiedenen Bewertungen allesamt wiederholt zum Schluss, dass die Kombination von Doxylamin/Pyridoxin kein Teratogenitätsrisiko darstellt. CARIBAN weist ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf.

Post-Marketing Daten von CARIBAN zeigen, dass gemäss PSUR (Periodic Safety Update Report zuhanden der Zulassungsbehörden) zwischen 1. Januar 2010 und 31. Dezember 2012 ca. 2 Mio. Schwangere CARIBAN erhielten.

In der Evidence Summary von NICE zu Doxylamin/Pyridoxin steht Folgendes zur Sicherheit:

*The safety profile of doxylamine/pyridoxine is relatively well established. The most common adverse reactions (incidence at least 1 in 100) are somnolence, dizziness, dry mouth and fatigue (summary of product characteristics).*

*In the study by Koren et al. (2010), there were no statistically significant differences between doxylamine/pyridoxine and placebo in the rates of any adverse events. Adverse events also appeared to be similar between the groups in the DESI study reported by Zhang et al. (2017), although statistical analyses were not undertaken.*

*The UK public assessment report states that there are extensive post-marketing and clinical data suggesting that doxylamine/pyridoxine is safe for pregnant women to use, and that it is well tolerated. Also, doxylamine/pyridoxine has been the subject of many epidemiological studies designed to detect possible teratogenicity, and the results from these studies show no association with fetal abnormalities.*

### Medizinische Leitlinien

**Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum, green-top guideline No. 69, June 2016.**

#### **Antiemetics**

- *There are safety and efficacy data for first-line antiemetics such as **antihistamines** (H1 receptor antagonists) and **phenothiazines** and they should be prescribed when required for NVP and HG (Appendix III).*
- *Combinations of different drugs should be used in women who do not respond to a single antiemetic.*
- *For women with persistent or severe HG, the parenteral or rectal route may be necessary and more effective than an oral regimen.*

- Women should be asked about previous adverse reactions to antiemetic therapies. Drug-induced extrapyramidal symptoms and oculogyric crises can occur with the use of phenothiazines and metoclopramide. If this occurs, there should be prompt cessation of the medications.
- Clinicians should use antiemetics with which they are familiar and should use drugs from different classes if the first drug is not effective.
- Metoclopramide is safe and effective, but because of the risk of extrapyramidal effects it should be used as second-line therapy.
- There is evidence that ondansetron is safe and effective, but because data are limited it should be used as second-line therapy.

A Cochrane review 5 and other systematic reviews and meta-analyses and birth registry data have reported on the safety and efficacy of many antiemetics for use in NVP and HG, with no increased risk of teratogenesis or other adverse pregnancy outcomes. These drugs include: **antihistamines** (histamine H1 receptor antagonists) such as promethazine, cyclizine, cinnarizine, **doxylamine** and dimenhydrinate; phenothiazines including prochlorperazine, chlorpromazine and perphenazine; and dopamine antagonists including metoclopramide and domperidone.

### Uptodate, November 2020

We recommend the combination **doxylamine-pyridoxine** when pyridoxine treatment of nausea fails to improve symptoms. Formulations of doxylamine-pyridoxine are available under various names worldwide (eg, Diclectin in Canada, Diclegis and Bonjesta in the United States).

### Lowe SA et al. Guideline for the management of nausea and vomiting in pregnancy and hyperemesis gravidarum, society of obstetric medicine of Australia and New Zealand, 2019.

Mild-moderate initial treatment: Start with ginger ± B6, add oral **antihistamine** or dopamine antagonist if needed.

Table 3b HISTAMINE/DOPAMINE ANTAGONISTS	DOXYLAMINE <sup>5</sup> /DIMENHYDRINATE <sup>5</sup> DIPHENHYDRAMINE <sup>5</sup> /CYCLIZINE <sup>5</sup> / PROMETHAZINE <sup>5</sup>
Mechanism of action	Indirectly affect the vestibular system, decreasing stimulation of the vomiting centre
Evidence for efficacy	DOXYLAMINE: ↓N compared with placebo, with or without pyridoxine (LOE II) DIMENHYDRINATE/DIPHENHYDRAMINE/ CYCLIZINE: (LOE-III)
Side effects	Sedation, anticholinergic effects
Risk of teratogenesis	No increase

LOE II: Level of evidence II → es gibt randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit belegen.

**Clinical Practice Guideline, hyperemesis and nausea/vomiting in pregnancy, Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and the Clinical Strategy and Programmes Division, Health Service Executive, 2015.** → als Erstlinientherapie empfohlen

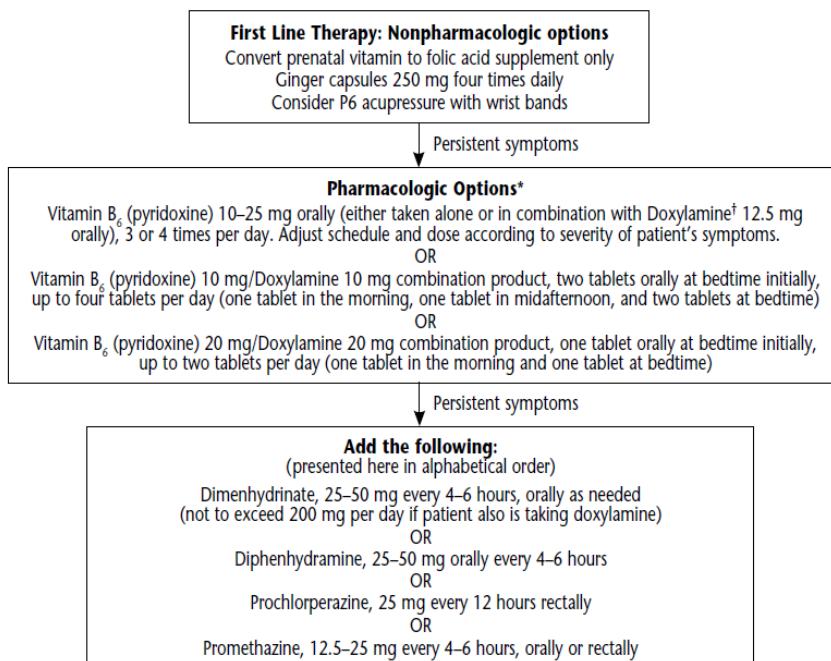
*The most extensively studied NVP medication with regard to safety in pregnancy is the antiemetic combination of vitamin B6 (pyridoxine) and the antihistamine doxylamine (ACOG 2004). US and UK formulations of the product (Bendectin® and Debendox®, respectively) were withdrawn by the manufacturer in 1983 due to excessive costs of defending non-meritorious lawsuits alleging teratogenicity. Numerous epidemiological studies, performed as a consequence of this litigation, have demonstrated that pyridoxine/doxylamine does not affect the incidence of congenital anomalies (Ebrahimi 2010, McKeigue 1994). The US Food and Drug Administration and the UK Committee on Safety of Medicines have both noted that the product was not withdrawn from sale for reasons of safety or effectiveness (Brent 2003, Patten 1983).*

*Prior to its withdrawal, 20-30% of US pregnant women used Bendectin (Brent 1995). Millions of pregnant women took Bendectin in this period. A Canadian parliamentary assessment of the safety of pyridoxine/doxylamine in the 1980s led to the Canadian product (Diclectin®) remaining on the market. A Spanish formulation (Cariban®) is also available though not yet licensed in Ireland. Women should be informed that this medicine is not licensed by the Irish regulator (the Health Products Regulatory Authority), but it is licensed by the Spanish regulator for the treatment of NVP. In 2013 the US FDA licensed a formulation of pyridoxine/doxylamine (Diclegis®) for the treatment of NVP in women who do not respond to conservative management.*

*The combination of doxylamine and pyridoxine has been demonstrated to reduce NVP in randomised, placebo-controlled trials. (Koren 2010, Koren 2011). This combination has been highlighted as a first line treatment for NVP in Canadian (Arsenault 2002) and US clinical guidelines (ACOG 2004). Agreement on the efficacy of pyridoxine/doxylamine is not universal (Persaud 2014).*

**ACOG. Practice Bulletin, number 189, Januar 2018**

*Treatment of nausea and vomiting of pregnancy with vitamin B6 (pyridoxine) alone or vitamin B6 (pyridoxine) plus doxylamine in combination is safe and effective and should be considered first-line pharmacotherapy.*



Campbell K et al., SOGC Clinical Practice guideline, **The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy**, J Obstet Gynaecol Can 2016; 38 (12): 1127-1137: Mittel der Wahl, wird als Erstlinientherapie empfohlen.

**Antihistamines Doxylamine/pyridoxine:** *Doxylamine is an H1 receptor antagonist that has been shown to be safe and effective in the treatment of NVP. Doxylamine 10 mg is fixed in combination with pyridoxine 10mg in a delayed-release formulation (Diclectin in Canada and Diclegis in the United States). The standard recommended starting dose is 4 tablets a day. However, a review of the safety of doxylamine/pyridoxine taken in doses as high as 5 to 12 tablets a day has been reported.*

*Preemptive treatment in multipara with a high risk of recurrence of severe NVP has been evaluated.*

**Doxylamine/pyridoxine** *treatment reduced the duration and severity of NVP in women at increased risk of NVP who took the medication at the onset of pregnancy. Women should be informed that the doxylamine/pyridoxine treatment is not for acute relief. It should be taken on a regular basis to prevent the occurrence or reduce the severity of nausea and vomiting. When the nausea has remitted, the doxylamine/pyridoxine treatment should be tapered rather than stopped at once.*

### Recommendation

7. Women with high risk for nausea and vomiting of pregnancy may benefit from preemptive doxylamine/pyridoxine treatment at the onset of pregnancy. (I-A)

I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial

A. There is good evidence to recommend the clinical preventive action

Kommentar zur SOGC Clinical Practice guideline: **Persaud N et al., Should Doxylamine-Pyridoxine be used for nausea and vomiting of pregnancy? JOGC, April 2014.**

- ➔ Beschränkte Evidenz für die bessere Wirksamkeit von Doxylamin/Pyridoxin gegenüber Pyridoxin alleine
- ➔ Die Evidenzlage zur Sicherheit für die Monotherapie mit Pyridoxin während der Schwangerschaft ist besser im Vergleich zur Therapie mit Doxylamin/Pyridoxin.

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Da BENDECTIN nicht mehr auf dem Markt ist, ist es nicht möglich, die Bioverfügbarkeit der verschiedenen Formulierungen (normale Freisetzung versus verzögerte Wirkstofffreisetzung) zu vergleichen. Vergleichsstudien mit anderen Emetika, die bei NVP eingesetzt werden können, wie zum Beispiel ITINEROL B6 oder Pyridoxin als Monotherapie, existieren nicht.

Es gibt eine kleine Studie (Oliveira et al. Obstetrics and Gynecology, October 2014), in der die tägliche Einnahme von 3 x 4 mg Ondansetron (n=13) gegen 3 x 25 mg Pyridoxin + 3 x 12.5 mg Doxylamin (n=17) bei schwangeren Frauen mit NVP während 5 Tagen verglichen wurde. In dieser Studie zeigten die Patientinnen unter Ondansetron weniger Erbrechen im Vergleich zur Gruppe mit 25 mg Pyridoxin + 12.5 mg Doxylamin (Unterschied nicht signifikant). Bezüglich der UAW waren die zwei Gruppen vergleichbar.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit gegen NVP von Pyridoxin/Doxylamin gegenüber Placebo konnte im Rahmen mehrerer randomisierten placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden. Die Sicherheit der Wirkstoffkombination Doxylamin/Pyridoxin wurde umfassend und kontinuierlich evaluiert. Die aktuellsten Sicherheitsbewertungen durch systemische Reviewartikel und Meta-Analysen zeigen kein erhöhtes Risiko für Teratogenität oder andere ungünstige Schwangerschaftsereignisse durch die Behandlung mit Pyridoxin/Doxylamin während der Schwangerschaft.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

CARIBAN enthält eine Formulierung von Pyridoxin/Doxylamin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Die empfohlene Anfangsdosis bei NVP beträgt zwei Kapseln abends vor dem Schlafengehen. So wird die maximale Wirksamkeit am Morgen erreicht. Wenn die Symptome weiterbestehen, kann eine zusätzliche Kapsel am Morgen und je nach Bedarf am Mittag eingenommen werden. Die maximal empfohlene Dosis beträgt 4 Kapseln täglich.

CARIBAN gibt es als Packung mit 24 Kapseln zu je 10mg Pyridoxin und Doxylamin. CARIBAN gibt es nur in oraler Form als Kapseln. Bei starker Übelkeit und Erbrechen könnte eine rektale Applikation von Vorteil sein.

#### Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

Die EMA hat Doxylamin/Pyridoxin nicht zugelassen, weshalb keine Beurteilung vorliegt.

Die Wirkstoffkombination Doxylamin/Pyridoxin ist in den USA zugelassen (DICLEGIS):

*DICLEGIS is a fixed dose combination drug product of doxylamine succinate, an antihistamine, and pyridoxine hydrochloride, a Vitamin B6 analog, indicated for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy in women who do not respond to conservative management.*

#### Beurteilung ausländischer Institute

##### NICE

*Extensive data suggest that doxylamine/pyridoxine is safe for pregnant women to use, and that it is relatively well tolerated. The results of epidemiological studies designed to detect possible teratogenicity show no association with fetal abnormalities (UK public assessment report).*

*Doxylamine/pyridoxine offers a specifically licensed, but more costly option (on a per tablet basis) for women with symptoms that have not responded to conservative management (for example, ginger, acupuncture, and dietary and lifestyle advice). However, there is no evidence to show how the safety and efficacy of doxylamine/pyridoxine compares with current first-line treatment options such as antihistamines and phenothiazines.*

##### SMC

→ **doxylamine succinate and pyridoxine hydrochloride (Xonvea®)** is not recommended for use within NHSScotland.

**Indication under review:** *the treatment of nausea and vomiting of pregnancy in women who do not respond to conservative management. **Doxylamine** in combination with **pyridoxine** significantly improved symptoms of nausea and vomiting compared with placebo in women with nausea and vomiting of pregnancy. The submitting company did not present a sufficiently robust clinical or economic analysis to gain acceptance by SMC. The license holder has indicated their intention to resubmit.*

##### NCPE

The NCPE recommends that **doxylamine/pyridoxine (Xonvea®)** not be considered for reimbursement at the submitted price.

##### www.vidal.fr

*CARIBAN est soumis à prescription médicale obligatoire. Il n'est ni remboursable, ni agréé aux collectivités. Cette spécialité n'a pas été étudiée dans le cas de l'hyperémèse gravidique.*

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: **Mihaljevic C et al., Schwangerschaftserbrechen, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 42, Heft 2, April 2015:**

*Doxylamin, ein Antihistaminikum der 1. Generation und kompetitiver H1-Rezeptorantagonist, gehört zu den Mitteln der Wahl, obwohl es in Deutschland nicht zur Behandlung des Schwangerschaftserbrechens zugelassen ist. In angelsächsischen Ländern wird es in der Regel in der Kombination mit Pyridoxin empfohlen (10).*

## Health Canada ([www.canada.ca](http://www.canada.ca))

Health Canada has found that Diclectin's benefits continue to outweigh its risks, when used as authorized. The safety information reviewed on Diclectin and birth defects (fetal adverse events) showed no change in the safety profile of Diclectin in pregnant women. The review also concluded that the evidence continues to support Diclectin's safe and effective use for the treatment of nausea and vomiting during pregnancy.

The most recent prescribing information for Diclectin (dated March 2016) continues to reflect the overall knowledge on the safe and effective use of the drug in pregnant women.

Health Canada has shared information on Diclectin externally with third parties, and will continue to make relevant information available as applicable.

Health Canada will continue to monitor the safety of Diclectin as it does for all health products on the Canadian market and will take appropriate and timely action if new health risks are identified. Health Canada will communicate emerging safety information, as necessary, resulting from its post-marketing surveillance program, to health care professionals and consumers, so they can make timely decisions on the risks and benefits.

### Medizinischer Bedarf

Zurzeit gibt es in der Schweiz kein Arzneimittel, das explizit gegen Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Schwangeren indiziert ist. Mit ITINEROL B6 steht ein Arzneimittel zur Verfügung, das durch Verschreibung des Arztes bei NVP eingesetzt werden kann. ITINEROL B6 ist nicht in der Spezialitätenliste. Weiter können die Dopaminantagonisten PRIMPERAN oder PASPERTIN gegen NVP bei schwangeren Erwachsenen gegeben werden. Die Datenlage zur Anwendung während der Schwangerschaft ist jedoch begrenzt. Anwendung in der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation. Serotonin-Antagonisten werden bei Schwangerschaft nicht empfohlen.

ZINTONA, ein Antiemetikum auf Basis von Ingwerwurzel, wird bei Schwangerschaftsübelkeit und –erbrechen in den Leitlinien als Erstlinientherapie erwähnt. Gemäss Patienteninfo soll dieses jedoch bei Schwangerschaft nicht eingesetzt werden.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung,
- ohne Auflagen:
- aufgrund des folgenden TQV für ITINEROL B6/10 Kapseln/50 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung	TTK [Fr.]
ITINEROL B6 (Meclozin + Pyridoxin)	10 Kapseln, 50mg	7.32	1-4 Kapseln/Tag	1.83
			TQV-Niveau	1.83
			TQV-Preis (FAP)	17.57

- ohne Innovationszuschlag,
- ohne Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 5. Januar 2021 mit Preisen aus D, BE und F. Für den APV wurde folgender Wechselkurs berücksichtigt: Fr. 1.07/Euro:

	APV (FAP)
24 Hartkapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung, 10mg	Fr. 17.87

Das BAG sieht keinen Grund, weshalb CARIBAN in der Schweiz teurer sein sollte, als das derzeit häufig eingesetzte ITINEROL B6 und bildet den wirtschaftlichen Preis ohne Berücksichtigung des APV.

- zu Preisen von:

	FAP	PP
24 Hartkapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung, 10mg	Fr. 17.57	Fr. 36.55