

Verordnung

des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit

Elfte Verordnung zur Änderung der Verordnung über
verschreibungspflichtige Arzneimittel

A. Zielsetzung

Der Schutz des Verbrauchers gebietet es, daß für bestimmte Arzneimittel Anwendungs- und Abgabebeschränkungen vorgeschrieben werden.

B. Lösung

Die Stoffe sollen durch Verordnung nach § 48 des Arzneimittelgesetzes der Verschreibungspflicht unterstellt werden. Ferner soll ein Wiederholungsvermerk bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln nicht mehr zulässig sein.

C. Alternativen

Keine.

D. Kosten

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung nicht mit Kosten belastet. Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau sind nicht zu erwarten.

02.05.84

G - A - Wi

Verordnung

des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit

Elfte Verordnung zur Änderung der Verordnung über
verschreibungspflichtige Arzneimittel

Der Chef
des Bundeskanzleramtes
14 (32) - 231 03 - Ar 78/84

Bonn, den 30. April 1984

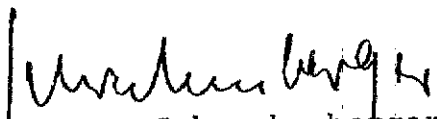
An den
Herrn Präsidenten des Bundesrates

Hiermit übersende ich die vom Bundesminister für Jugend,
Familie und Gesundheit zu erlassende

Elfte Verordnung zur Änderung der Verordnung
über verschreibungspflichtige Arzneimittel

mit Begründung und Vorblatt.

Ich bitte, die Zustimmung des Bundesrates auf Grund des
Artikels 80 Abs. 2 des Grundgesetzes herbeizuführen.


(Prof. Dr. Schreckenberger)

Elfte Verordnung
zur Änderung der Verordnung über
verschreibungspflichtige Arzneimittel

Vom

Juni 1984

Auf Grund des § 48 Abs. 2 Nr. 1 Buchstaben a und b, Nr. 3, Abs. 3 und 4 des Arzneimittelgesetzes vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448) wird im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Wirtschaft und dem Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht mit Zustimmung des Bundesrates verordnet:

Artikel 1

Die Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel vom 31. Oktober 1977 (BGBl. I S. 1933), zuletzt geändert durch Verordnung vom 16. Dezember 1983 (BGBl. I S. 1464), wird wie folgt geändert:

1. § 3 erhält folgende Fassung:

"Die wiederholte Abgabe eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels auf dieselbe Verschreibung über die verschriebene Menge hinaus ist unzulässig."

2. Die Anlage wird um folgende Positionen ergänzt:

"Cisplatin, cis-Diammindichloroplatin

Ephedrin, (1R,2S)-2-Methylamino-1-phenyl-1-propanol und seine Salze zur oralen Anwendung

- ausgenommen Zubereitungen, sofern auf Behältnissen und äußeren Umhüllungen eine Einzeldosis bis zu 10 mg oder bei Retardzubereitungen eine Tagesdosis bis zu 40 mg, berechnet als Ephedrinbase, angegeben ist und diese Zubereitungen kein Coffein enthalten -

Eprazinon, 3-[4-(8-Ethoxyphenethyl)-1-piperazinyl]-2-methylpropiophenon und seine Salze

Etomidat, (R)-Ethyl[1-(α -methylbenzyl)-5-imidazolcarboxylat] und seine Salze

Febantel, Dimethyl[2-(2-methoxyacetamido)-4-(phenylthio)phenyl]carbonimidoyl} dicarbamat

- zur Anwendung bei Tieren -

Fenbufen, γ -Oxo-4-biphenylbuttersäure und ihre Salze

Flunitrazepam, 5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on und seine Salze

Flurbiprofen, ($^+$)-2-(2-Fluor-4-biphenyl)-propionsäure und ihre Salze

Heptenophos, (7-Chlorbicyclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-yl)-dimethylphosphat

- zur Anwendung bei Tieren -

Loperamid, 4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl- α,α -diphenyl-1-piperidinbutyramid und seine Salze

Poly(styrol,divinylbenzol)sulfonsäure, Kaliumsalz

- ausgenommen zur Verwendung als Hilfsstoff für galenische Zwecke in einer Tagesdosis bis zu 300 mg -

Proquazon, 1-Isopropyl-7-methyl-4-phenyl-2(1H)-chinazolinon und seine Salze

Terizidon, 4,4'-[p-Phenylenebis(methylidinnitrilo)]bis(3-isoxazolidon)

Tetroxoprim, 2,4-Diamino-5-[3,5-dimethoxy-4-(2-methoxyethoxy)benzyl]pyrimidin und seine Salze

Tiaprost, ($^+$)-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(E)-(3RS)-3-hydroxy-4-(3-thienyloxy)-1-butenyl]-cyclopentyl]-5-heptensäure und ihre Salze

- zur Anwendung bei Tieren -

Triazolam, 8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-
4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin und
seine Salze

Artikel 2

Diese Verordnung gilt nach § 14 des Dritten Überleitungs-
gesetzes in Verbindung mit § 99 des Arzneimittelgesetzes
auch im Land Berlin.

Artikel 3

Diese Verordnung tritt am 1. Juli 1984 in Kraft.

Bonn, den

Juni 1984

Der Bundesminister für Jugend,
Familie und Gesundheit

B e g r ü n d u n g

A. Allgemeiner Teil

Am 1. Juli 1984 endet die fünfjährige automatische Verschreibungspflicht für Arzneimittel, die Stoffe der Positionen 35 bis 69 der Anlage der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht vom 26. Juni 1978 (BGBl. I S. 917) enthalten.

Die Stoffe der Positionen 37, 40, 42, 43, 44, 45, 54, 56, 58, 63 und 65 sollen mit einer nächsten Verordnung nach § 49 AMG erneut der automatischen Verschreibungspflicht unterstellt werden, weil bei ihnen die Voraussetzungen des § 49 Abs. 5 AMG vorliegen. Für den Stoff der Position 55 prüft das Bundesgesundheitsamt noch, ob dies auch für diesen Stoff gilt.

Arzneimittel mit Stoffen der Positionen 35, 41, 48 und 52 wurden nach der Zulassung nicht in den Verkehr gebracht. Eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht erübrigt sich daher.

Der Stoff der Position 61 wird nicht der Verschreibungspflicht unterstellt, weil Anhaltspunkte für eine Gefährdung der Gesundheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht bekannt sind.

Die Stoffe der Positionen 49, 64 und 66 sind bereits durch die Verordnung nach § 48 AMG erfaßt.

Die Stoffe der Positionen 36, 38, 39, 46, 47, 50, 51, 53, 57, 59, 60, 62, 67, 68 und 69 sollen mit dieser Verordnung der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG unterstellt werden. Im besonderen Teil der Begründung wird hinter der Stoffbezeichnung in Klammern die bisherige Positionsnummer in der Anlage der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht aufgeführt.

Ferner soll der Stoff Ephedrin mit seinen Salzen in Zubereitungen zur oralen Anwendung der Verschreibungspflicht unterstellt werden. Hierbei sind bestimmte Ausnahmeregelungen vorgesehen.

Der Entschließung des Bundesrates in Drucksache 472/83 (Beschluß) vom 16. Dezember 1983 soll durch die Regelung in Artikel 1 Nr. 1 Rechnung getragen werden.

Der Sachverständigen-Ausschuß nach § 53 Abs. 2 AMG wurde gehört.

Die Regelung in Artikel 1 Nr. 1 beruht auf der Ermächtigung des § 48 Abs. 2 Nr. 3 AMG, die Regelungen in Artikel 1 Nr. 2 auf der Ermächtigung des § 48 Abs. 2 Nr. 1 Buchstaben a und b und Abs. 3 AMG.

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung mit Kosten nicht belastet. Insbesondere wird nicht erwartet, daß durch Artikel 1 Nr. 1 auf Grund häufigerer Arztbesuche erhöhte Beihilfeleistungen erbracht werden müssen; der Arzt hat die Möglichkeit in den Fällen, in denen bislang eine Wiederholung verfügt wurde, eine entsprechend größere Arzneimittelmenge zu verordnen. Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau sind nicht zu erwarten.

B. Besonderer Teil

Zu Artikel 1 Nr. 1

Durch die Änderung des § 3 wird die wiederholte Abgabe eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels auf eine Verschreibung verboten. Der bislang mögliche Wiederholungsvermerk ist damit nicht mehr zulässig.

Die zuständigen Überwachungsbehörden der Länder haben beobachtet, daß ordnungsgemäß ausgestellte ärztliche Verschreibungen nachträglich verfälscht werden, indem ihnen ein Wiederholungsvermerk zugesetzt wird. Dies geschieht, um die therapeutisch begründete Menge des verschriebenen Arzneimittels zu vergrößern und damit in den Besitz von "Ersatzdrogen" zu gelangen. Teilweise werden für die Wiederholungsvermerke Stempel benutzt.

Diesen Verfälschungen kann ausreichend und auf praktikable Weise nur durch ein allgemeines Verbot des Wiederholungsvermerks begegnet werden. Sofern der Arzt im Einzelfall eine lngerzeitige Anwendung ohne zwischengeschaltete ärztliche Untersuchung für nötig befindet, ist ihm die Möglichkeit gegeben, auf der Verschreibung eine entsprechend größere Arzneimittelmenge zu verordnen.

Es ist auch geprüft worden, ob schon durch die Bestimmung, daß der Wiederholungsvermerk vom Arzt eigenhändig handschriftlich vorgenommen werden muß, ein ausreichender Schutz vor Verfälschungen und damit eine Verhütung von Mißbrauch erreicht werden kann. Dies mußte jedoch verneint werden, weil es dem Apotheker bei Vorlage eines Rezeptes in vielen Fällen nicht möglich sein kann, die Fälschung eines handschriftlichen Wiederholungsvermerks zu erkennen.

Durch die Änderung des §3 soll damit zugleich der EntschlieBung des Bundesrates Rechnung getragen werden, die dieser am 16.12.83 anlässlich der Zustimmung zur Zehnten Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel gefaßt hat (Beschluß-Drucksache 472/83 vom 16.12.1983).

Zu Artikel 1 Nr. 2

Cisplatin (57)

Der Stoff, eine antineoplastisch wirksame komplexe anorganische Platinverbindung, ist Repräsentant einer bisher in der Klinik noch nicht verfügbaren Stoffklasse. Seine Wirkung wird einer DNS-, RNS- und Proteinsynthesehemmung zugeschrieben, die nicht tumorspezifisch ist.

Das Toxizitätsspektrum des Stoffes umfaßt

- Nephrotoxizität, die dosisabhängig zu einer exkretorischen Niereninsuffizienz und Tubulusnekrosen führen kann
- Ototoxizität
- gastrointestinale Symptome
- Haematotoxizität (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie)
- Neurotoxizität (periphere Neuropathie nach längerer Behandlungsdauer, epileptische Anfälle).

Weiterhin werden anaphylaktische Reaktionen, Hypokalzämie, Herzrhythmusstörungen, Beeinträchtigung der Leberfunktion beschrieben.

In der Phase der automatischen Verschreibungspflicht wurde über folgende, zuvor nicht bekannte unerwünschte Wirkungen berichtet:

- eine klinisch relevante Hypomagnesämie
- Erblindung (4 Fälle) bzw. Einschränkung des Sehvermögens (1 Fall) nach Anwendung des Stoffes in Kombinationstherapie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren; 1 Fall einer persistenten Erblindung, bei dem die Therapie trotz einsetzender Sehstörung fortgeführt wurde. Der Verlust des Sehvermögens wird durch eine Entzündung der rückwärtigen Sehnerven verursacht.

Der Stoff wirkt mutagen. Er weist einen ähnlichen Wirkungsmechanismus wie alkylierende Substanzen auf und wird daher als potentiellles Carcinogen eingestuft.

Ephedrin

Ephedrin enthaltende Arzneimittel, insbesondere Monopräparate und Kombinationen von Ephedrin mit Coffein, werden häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß gebraucht. Nach der Unterstellung von D-Norpseudoephedrin und Propylhexedrin in flüssigen Zubereitungen unter die Verschreibungspflicht hat der Mißbrauch von ephedrinhaltigen Arzneimitteln zugenommen. Eine Gefährdung der Gesundheit als Folge des Abusus ist durch die mögliche Entwicklung einer Abhängigkeit, das Auftreten von Psychosen oder einer psychotischen Symptomatik gegeben. Dies ist durch mehrere Einzelfall- und Pauschalberichte belegt.

Ephedrinhaltige Arzneimittel werden überwiegend von Jugendlichen und Schülern zum Zwecke der Euphorisierung, einer Steigerung der Kontaktbereitschaft und der Leistungsfähigkeit in größeren Mengen nicht bestimmungsgemäß gebraucht. Kinder und Jugendliche sind eine besonders schutzbedürftige Gruppe der Bevölkerung, für die die Verschreibungspflicht der angesprochenen Arzneimittel eine geeignete Maßnahme zur Risikoabwehr darstellt.

Die vorliegenden Daten sind das Ergebnis gezielter Umfragen bei Landesgesundheitsbehörden, Landeskriminalämtern, dem Bundeskriminalamt, psychiatrischen Kliniken, den Arzneimittelkommissionen der Heilberufe und den Bundesverbänden der pharmazeutischen Industrie. Weiterhin wurden die beim Bundesgesundheitsamt eingegangenen Spontanmeldungen ausgewertet.

In den Berichten wurden überwiegend ein Monopräparat mit einem Gehalt von 50 mg Ephedrinhydrochlorid und ein Kombinationspräparat, das 13 mg Ephedrinhydrochlorid und 50 mg Coffein enthält, aufgeführt.

Die gesetzlichen Voraussetzungen für die Unterstellung von Ephedrin zur oralen Anwendung unter die Verschreibungspflicht nach § 48 Abs. 2 Nr. 1 b AMG (häufig in erheblichem Umfang nicht bestimmungsgemäß gebraucht mit der Folge einer Gefährdung der Gesundheit) sind erfüllt. In den letzten Jahren hat sich die Unterstellung bestimmter Stoffe unter die Verschreibungspflicht mehrfach als wirksame Maßnahme zur Ein-

dämmung eines Mißbrauchs von Arzneimitteln erwiesen.

Eine Beschränkung der Verschreibungspflicht für Arzneimittel, für die eine Einzeldosis bis zu 10 mg (entsprechend bei Retardzubereitungen eine Tagesdosis bis zu 40 mg) bezogen auf Ephedrinbase angegeben ist (Beschränkung auf eine bestimmte Dosierung nach § 48 Abs. 3 AMG), erscheint vertretbar, weil Mißbrauch von Arzneimitteln, die Ephedrin in Dosen bis zu 10 mg enthalten, nicht bekannt und nicht zu erwarten ist.

Mit dieser Dosisgrenze werden Hustensäfte und Pastillen, mit denen derzeit nicht Mißbrauch getrieben wird, von der Verschreibungspflicht ausgenommen.

Die Unterstellung von Ephedrin in Kombination mit Coffein ohne Dosisbeschränkung ist notwendig, weil die Beobachtungen ergeben haben, daß ein Arzneimittel, das 13 mg Ephedrinhydrochlorid und 50 mg Coffein je abgeteilte Arzneiform enthält, häufig in erheblichem Umfange mißbräuchlich verwendet wird und eine Verminderung des Ephedringehalts unter Beibehaltung von Coffein die zentral erregende Wirkung und damit das Mißbrauchspotential kaum beeinflussen dürfte.

Eprazinon (36)

Der Stoff, ein Piperazinderivat, wird aufgrund der beschriebenen sekrolytischen, expektorationsfördernden, bronchospasmodischen und hustenhemmenden Wirkungen bei Erkrankungen des Respirationstraktes therapeutisch angewendet. - Die den Stoff enthaltenden Arzneimittel wurden nicht nach dem AMG 1976 zugelassen.

1. Art und Ausmaß der Wirkungen des Stoffes auf das ZNS sind aufgrund des vorliegenden Erkenntnismaterials nicht eindeutig zu beurteilen.

- Im Tierversuch wurden zentrale und periphere hustenhemmende Eigenschaften nachgewiesen. Die antitussive Wirkung erwies sich vergleichbar der des Ethylmorphin, geringer als die des Codein.

- Eine Sedierung als Ausdruck einer zentraldämpfenden Wirkung (oder eines Antihistamineffektes) wird beobachtet, die in einer Multizenterstudie in einigen Fällen den Therapieabbruch erforderte.
- 2. Lungenfunktionsuntersuchungen gaben Anhaltspunkte dafür, daß der Stoff bei nur geringer Erhöhung der therapeutisch empfohlenen Dosis eine Atemdepression hervorrufen könnte. Bei gesunden Probanden wurde nach Gabe von 3 x 150 mg/Tag (therapeutisch empfohlene Dosis 3 x 100 mg/Tag) mittels Blutgasanalyse ein signifikanter Anstieg des pCO_2 und ein signifikanter Abfall des pO_2 nachgewiesen. 5 der 15 Probanden klagten gleichzeitig über Müdigkeit (L.A.B. GmbH, Neu Ulm). Eine Kontrollstudie erbrachte bei Gabe von 3 x 200 mg keine Hinweise auf eine atemdepressive Wirkung (Titrationsstudie des Instituts IPHAR).
- 3. Der Stoff hatte in vitro eine muskulotrop spasmolytische Wirkung, die als etwas stärker angegeben wird als die des Papaverin. Mögliche unerwünschte relaxierende Effekte auf die glatte Muskulatur anderer Organsysteme können aufgrund des vorgelegten Erkenntnismaterials nicht ausgeschlossen werden. Das Auftreten einer Obstipation bei höherer Dosierung wurde beobachtet.
- 4. In den Meldungen der Spontanerfassung wie auch in einer Multizenterstudie werden als unerwünschte Wirkungen in geringer Häufigkeit Herzkreislaufreaktionen wie auch Tachykardie, Schwindel, Herzrasen angegeben, die bei bestehender Herzkreislaufkrankung die Gesundheit gefährden können.
- 5. Gastrointestinale Störungen führten am häufigsten zum Abbruch der Medikation, die in einer Multizenterstudie in 1 % der Fälle notwendig wurde.

Etomidat (38)

Zu der intravenösen Anwendung des Stoffes als Kurzzeithypnotikum zur Einleitung von Neuroleptanalgesien oder Injektionsnarkosen ist nur ein Arzt berechtigt. Eine Gefährdung der Gesundheit ist

durch das Auftreten spontaner Myoclonien (Zeichen einer Ent-
hemmung im Mesenzephalon) wie auch durch die Entstehung von
Thrombophlebitiden im Injektionsbereich gegeben. Narkose-
zwischenfälle können Intensivmaßnahmen erfordern.

In der Phase der automatischen Verschreibungspflicht wurden
bisher nicht bekannte unerwünschte Wirkungen berichtet wie z.B.
Kreislaufreaktionen (Hypertonie, Tachykardie, Bradykardie),
atemdepressive Wirkung, Leukopenie, delirante, euphorische
oder dysphorische Zustände, Unruhe, psychotische Reaktionen.

Die Frage des Kausalzusammenhangs mit dem Stoff bedarf weiterer
Klärung.

Febantel (39)

Das Breitspektrumanthelmintikum Febantel wurde u.a. zur An-
wendung bei Pferd, Rind, Schwein, Schaf und Ziege zugelassen.
Bei der Metabolisierung von Febantel im Säugetierorganismus
entstehen vorwiegend 5 (6) substituierte Benzimidazole, zu
denen zahlreiche teratogen wirksame Stoffe zählen. Febantel
selbst wirkt im Tierversuch teratogen, wie es sich aus den
Untersuchungen bei der Ratte, dem Schaf und dem Schwein ergab.
Nach den bisher bekannt gewordenen Untersuchungsergebnissen ist
etwa ab dem 5fachen der vorgesehenen therapeutischen Dosis
mit dem Auftreten teratogener Wirkungen zu rechnen. Dabei ist
davon auszugehen, daß aufgrund unterschiedlicher individueller
Dispositionen z.T. auch erheblich niedrigere Dosierungen zu
derartigen Schäden führen können. Aufgrund dieser Beobachtungen
sowie der Tatsache, daß in der Routine der Massentierbehandlung
von z.T. erheblichen Überdosierungen auszugehen ist, wurde in
den Gebrauchsinformationen für Febantel enthaltende Tierarznei-
mittel ein auf dieses teratogene Risiko aufmerksam machender
Hinweis aufgenommen. Aufgrund der mit der Anwendung teratogen
wirksamer Stoffe beim trächtigen Tier verbundenen Problematik
wurde bisher davon ausgegangen, daß die Sicherheit der Anwendung
erst dann gegeben ist, wenn bis zum 10fachen der vorgesehenen
therapeutischen Dosis keine derartigen Wirkungen auftreten. Der
o.a. Wirkstoff soll daher nur unter tierärztlicher Kontrolle
angewendet werden.

Bei der Metabolisierung von Febantel entsteht u.a. als Rückstand in den eßbaren tierischen Geweben und Produkten Oxfendazol, das eine weitaus stärkere teratogene Wirkung als die Muttersubstanz aufweist. Für Febantel enthaltende Tierarzneimittel wurden vom Bundesgesundheitsamt bisher Wartezeiten von 14 und 7 Tagen für eßbare Gewebe und 2 Tagen für Milch festgesetzt. Bei der dabei zugrundeliegenden Risikobewertung wurde bei der Ableitung der annehmbaren Tagesdosis (ATD) im Hinblick auf das teratogene Potential von Febantel und seiner Rückstände von einem erhöhten Sicherheitsfaktor von 2000 ausgegangen. Der Einhaltung der festgesetzten Wartezeiten kommt daher im Hinblick auf den Verbraucherschutz eine besondere Bedeutung zu. Es ist jedoch zu befürchten, daß ohne eine entsprechende Kontrolle der Anwendung, insbesondere bei Milch, die Einhaltung der vorgesehenen Wartezeit in der Praxis nicht bzw. nur bedingt sichergestellt ist. Zur Sicherung des Verbraucherschutzes soll daher auch aus diesem Grund Febantel nur unter tierärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Fenbufen (59)

Der Stoff, ein Phenylbuttersäurederivat, gehört zur Substanzklasse der nichtsteroidalen Antirheumatika. Die differenten, sich aus dem Wirkungsmechanismus der Prostaglandinsynthese-Hemmung ergebenden pharmakodynamischen Eigenschaften und mögliche unerwünschte Wirkungen können die Gesundheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gefährden. Der Stoff sollte daher nur auf ärztliche Anweisung und unter ärztlicher Überwachung angewendet werden. Die Dosierung ist nach der Art des Krankheitsbildes und der individuellen Ansprechbarkeit und Verträglichkeit zu bestimmen. Die Beachtung möglicher Interaktionen mit anderen Arzneimitteln erfordert ärztliche Kenntnisse. Als unerwünschte Wirkungen wurden u.a. beobachtet: Gastrointestinale Störungen, allergische Hautreaktionen, Ödeme, ZNS-Reaktionen (u.a. Schwindel, Müdigkeit, Tinnitus, Kopfschmerzen, Verwirrtheit).

Bei Langzeitanwendung besteht die Gefahr einer Granulozytopenie. Eine Veränderung der Leberfunktionsparameter wurde in den ersten Wochen der Medikation wie auch nach langfristiger Verabreichung beobachtet. Entsprechende Kontrollen der Labormesswerte nach ärztlichem Urteil sind notwendig.

Flunitrazepam (60)

Der Stoff, ein Benzodiazepinderivat, hat das für die Stoffgruppe der Benzodiazepine bekannte Wirkprofil. Er wird aufgrund seiner zentral dämpfenden und muskelrelaxierenden Eigenschaften oral als Hypnotikum sowie in der Anaesthesiologie parenteral zur Prämedikation oder Narkoseeinleitung therapeutisch angewandt. Die pharmakodynamischen Eigenschaften des Stoffes können die Gesundheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gefährden.

Bei der oralen Anwendung als Hypnotikum sind u.a. folgende relevante unerwünschte Wirkungen bekannt geworden: Vermehrte Traumaktivität, Alpträume, Amnesie, paradoxe Reaktionen mit Verwirrtheit und Agitation, ferner Schwindel, Benommenheit. Mehrere Meldungen über Mißbrauch in suizidaler Absicht liegen vor, die z.T. nach gleichzeitiger Einnahme weiterer Pharmaka einen tödlichen Ausgang hatten. Der Stoff kann wie andere Benzodiazepine zur Abhängigkeit führen. Im Rahmen der Spontanerfassung unerwünschter Wirkungen wurde mehrfach Mißbrauch infolge Abhängigkeit gemeldet.

Vor der Anwendung bei der Indikation Schlafstörungen sollte ein Arzt entscheiden, ob die Behandlung mit diesem different wirksamen Arzneimittel erforderlich ist und ggf. die Dauer der Medikation begrenzen. Die individuelle Ermittlung der Dosis wie auch die notwendige Dosisanpassung bei gleichzeitiger Einnahme anderer zentral wirksamer Pharmaka mit synergistischen Effekten erfordert ärztliche Kenntnisse.

Die parenterale Anwendung des Stoffes ist mit der Gefahr atem- oder kreislaufdepressiver Zwischenfälle verbunden, bei denen Reanimationsmaßnahmen notwendig werden können. Gelegentlich wurden unerwartete Exzitationen beobachtet.

Flurbiprofen (47)

Der Stoff ist ein stark wirksames nichtsteroidales Antirheumatikum aus der Propionsäure-Gruppe. Die differenten, sich aus dem Wirkungsmechanismus der Prostaglandinsynthese-Hemmung ergebenden pharmakodynamischen Eigenschaften und mögliche unerwünschte Wirkungen können die Gesundheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gefährden. Der Stoff sollte daher nur

auf ärztliche Anweisung und unter ärztlicher Überwachung angewendet werden. Die Dosierung ist nach der Art des Krankheitsbildes und der individuellen Ansprechbarkeit und Verträglichkeit zu bestimmen. Die Beachtung möglicher Interaktionen mit anderen Arzneimitteln erfordert ärztliche Kenntnisse.

Als unerwünschte Wirkungen wurden u.a. beobachtet: Gastro-intestinale Störungen, Hauterscheinungen, zentralnervöse Reaktionen, Ödeme, Bronchospasmen, Blutbildveränderungen, Ikterus.

Bei Langzeitanwendung, die bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises indiziert ist, sind Kontrollen der Labormesswerte der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbildes nach ärztlichem Urteil notwendig.

Heptenophos (46)

1. Nach Behandlung mit dem o.g. Stoff ist für die Milch eine Wartezeit von 0 Tagen vorgesehen mit der Einschränkung, daß bei Einbeziehung des Euters in die Therapie eine Wartezeit von einem Tag gilt. Die Entscheidung darüber, ob die Behandlung des Euters therapeutisch notwendig ist, muß vom Tierarzt getroffen werden.
2. In Abhängigkeit von Krankheitsbildern, die durch verschiedene Ektoparasiten hervorgerufen werden, kommen bestimmungsgemäß unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen und Behandlungsintervalle zur Anwendung. Dies beinhaltet Diagnose und Überwachung der Therapie durch den Tierarzt. Letzteres wird auch dadurch begründet, daß mögliche Veränderungen der Resistenzsituation gegenüber dem Wirkstoff berücksichtigt werden sollten, die zur Therapieumstellung führen müssen.
3. Besonders bei Jungtieren und durch massiven Befall mit Endo- und Ektoparasiten geschwächten Tieren werden oft Organophosphate und andere Antiparasitika sowohl als Endo- als auch als Ektoparasitika gleichzeitig eingesetzt.

Da auch Heptenophos systemisch verfügbar ist, können folgende unerwünschte Wirkungen entstehen:

- a) Durch additive inhibitorische Wirkungen auf die Cholinesteraseaktivität können entsprechende Nebenwirkungen beim behandelten Tier auftreten, die therapeutische Maßnahmen erforderlich machen.
 - b) Bei gleichzeitiger Anwendung von Piperazin wird dessen Wirkung durch den systemisch verfügbaren Heptenophos-anteil zumindest teilweise antagonisiert.
4. Im Zusammenhang mit chronischen Räudeerkrankungen liegen oft hyperkeratotische Zustände vor, die auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Heptenophos den Therapieerfolg gefährden. Daraus resultiert möglicherweise die Notwendigkeit einer Therapieumstellung.

Loperamid (62)

Der Stoff, ein Piperidinderivat, hat periphere morphinähnliche Wirkungen auf die Darmmuskulatur. Die peristaltikhemmende Wirksamkeit ist klinisch der des Diphenoxylat vergleichbar.

Die ärztliche Anweisung und Überwachung der Anwendung wird aufgrund der nachfolgend aufgeführten Beobachtungen für erforderlich gehalten:

- Der bestimmungsgemäße Gebrauch des Stoffes kann zu einem Ileus führen. Es liegen Meldungen über mehrere Ileus-Fälle vor, die bei Erwachsenen und Kindern, Überwiegend bei Kleinkindern, auch nach Verabreichung des Stoffes in therapeutischer Dosierung oder geringer Überdosierung auftraten.

...

- Die Beobachtung einer Harnverhaltung bei Prostataadenomkranken und bei einem Kind sowie das Auftreten eines passageren Kreislaufkollapses bei einem weiteren Kind im Zusammenhang mit der Medikation läßt die Folgerung zu, daß der Stoff unerwünschte Wirkungen auf die glatte Muskulatur anderer Organsysteme haben könnte.
- Bei einer akuten infektiösen Diarrhoe kann die Anwendung des Stoffes kontraindiziert sein. In der Literatur wird die Entwicklung eines toxischen Megakolons nach 3-wöchiger Therapie bei einer bestehenden ulcerösen Kolitis beschrieben. die ärztliche Indikationsstellung für die Anwendung ist somit geboten.
- Der Verdacht, daß der Stoff bei nur geringer Überdosierung im Einzelfall bei entsprechender Kondition eine toxische Wirkung auf das ZNS entfalten kann, die eine zentralneurologische Symptomatik verursacht, ist aufgrund einzelner Fallberichte begründet. Auch die selten auftretenden und als leicht bezeichneten unerwünschten Wirkungen Schläfrigkeit, Schwindel, Müdigkeit, trockener Mund weisen auf zentralnervöse Effekte des Stoffes hin. In der Literatur sind nach Überdosierung bei Säuglingen und Kleinkindern morphinähnliche Wirkungen auf das ZNS mit den Symptomen Somnolenz, Hypotonie, Atemdepression, Miosis beschrieben worden.
- Das Abhängigkeitspotential des Stoffes ist nicht bekannt. Bei Affen kann der Stoff in hohen Dosen eine Abhängigkeit des Morphintyps hervorrufen. Bei morphinabhängigen Affen vermag er Entzugserscheinungen zu unterdrücken.

Poly(styrol,divinylbenzol)sulfonsäure, Kaliumsalz (67)

Die Indikationsstellung für die Anwendung des Stoffes zur Prophylaxe und Langzeitbehandlung calciumhaltiger Harnsteine bei einer bestehenden absorptiven intestinalen Hypercalciurie bedarf einer ärztlichen Diagnose. Die Dosierung ist unter laufender Kontrolle der Calciumausscheidung im Urin im Einzelfall vom Arzt zu bestimmen und im Therapieverlauf ggf. zu verändern.

Das Austauschharz kann im Gastrointestinaltrakt neben Calcium auch andere Kationen binden und so dem Körper entziehen. Die ärztliche Überwachung des Elektrolythaushalts, vor allem regelmäßige Bestimmungen der Calcium-, Kalium-, Natrium- und Eisenkonzentration im Serum sind erforderlich, um Elektrolytstoffwechselstörungen und ihre Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme insbesondere bei der vorgesehenen Langzeitanwendung zu vermeiden. Eine Gefährdung durch Vitaminmangelerscheinungen bei langdauernder Medikation kann aufgrund der bisher noch begrenzten Anwendung nicht ausgeschlossen werden, da auch einige Vitamine z.B. Thymin, Riboflavin, Vitamine der B-Gruppe als wasserlösliche organische Kationen in den Austauschvorgang einbezogen werden können.

Die Beachtung einer möglichen Interferenz mit gleichzeitig verabfolgten anderen Arzneimitteln wie z.B. Atropin, Scopolamin, Streptomycin, Aureomycin, Terramycin, die vermutlich nur in therapiefreien Intervallen zur Wirkung kommen, wie auch die Berücksichtigung einer Änderung der Digitalisempfindlichkeit unter Kaliumeinfluß, erfordern ärztliche Sachkenntnis.

Proquazon (50)

Der Stoff ist ein einer neuen chemischen Substanzklasse gehörendes nichtsteroidales Antirheumatikum. Die differenten, sich aus dem Wirkungsmechanismus der Prostaglandinsynthese-Hemmung ergebenden pharmakodynamischen Eigenschaften und mögliche unerwünschte Wirkungen können die Gesundheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gefährden. Der Stoff soll daher nur auf ärztliche Anweisung und unter ärztlicher Überwachung angewendet werden. Die Dosierung ist nach der Art des Krankheitsbildes und der individuellen Ansprechbarkeit und Verträglichkeit zu bestimmen. Die Beachtung möglicher Interaktionen mit anderen Arzneimitteln erfordert ärztliche Kenntnisse.

An unerwünschten Wirkungen wurden u.a. berichtet: Gastrointestinale Störungen, Hautexantheme, selten zentralnervöse Reaktionen (Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Seh- und Hörstörungen), Blutdruckabfall, Tachykardie. Bei

langfristiger Verabreichung des Stoffes, die bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises indiziert ist, besteht die Gefahr einer Granulozytopenie sowie einer Beeinflussung der Leber- und Nierenfunktion. Entsprechende Kontrollen der Labormesswerte nach ärztlichem Urteil sind notwendig.

Terizidon (68)

Die gezielte Anwendung des Stoffes als Antituberkulotikum bei bestehender Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber anderen Tuberkulosemitteln erfordert das ärztliche Urteil.

Der Stoff ist in seiner antibakteriellen und antituberkulotischen Wirksamkeit sowie hinsichtlich des Spektrums der unerwünschten Wirkungen dem Cycloserin gleichgestellt. Die wesentlichen unerwünschten Wirkungen sind neurotoxische Reaktionen, deren klinische Symptomatik einen sedativen, exzitatorischen, psychotischen oder konvulsiven Charakter hat. Psychische Alterationen können einen Abbruch der Medikation notwendig machen. Wegen der möglichen, z.T. schweren zentralnervösen Störungen wie z.B. Psychosen, Depressionen, epileptiforme Krampfanfälle ist die ärztliche Überwachung der Anwendung geboten.

Tetroxoprim (51)

Der Stoff, ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Benzylpyrimidine, ist bisher nur in der Kombination mit dem Sulfonamid Sulfadiazin therapeutisch eingesetzt worden. Insoweit sind die Erfahrungen über den Stoff allein limitiert.

Die antibakterielle Wirkung des Stoffes beruht auf einer enzymatischen Blockade der Folsäure-Synthese in der Bakterienzelle. Tetroxoprim inhibiert die Bildung der für die meisten Bakterien essentiellen Tetrahydrofolsäure durch Hemmung der entsprechenden Reduktase.

Die in der Kombination mit Sulfadiazin beobachteten unerwünschten Wirkungen wie u.a. allergische Reaktionen, ZNS-Symptome, vereinzelt Blutbildveränderungen, cholestatischer Ikterus sind für Sulfonamide bekannt. Ein ursächlicher Zusammenhang mit Tetroxoprim kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Hämatotoxische Wirkungen des Stoffes infolge der Beeinflussung des Folsäurestoffwechsels, wie sie für das Benzylpyrimidin Trimethoprim

beschrieben werden, können insbesondere bei höherer Dosierung und langfristiger Verabreichung nicht ausgeschlossen werden.

Ein stark wirksames Chemotherapeutikum sollte nur gezielt nach strenger Indikationsstellung in der adäquaten Dosierung durch den Arzt angewandt werden, um eine Resistenzentwicklung der Erreger und damit eine Einschränkung der therapeutischen Wirksamkeit zu vermeiden.

Tiaprost (69)

Tiaprost gehört zur Gruppe der Prostaglandin-F₂ α -Analoga und wird bei Rind, Pferd, Schwein und Schaf als Luteolytikum zur Therapie von Fortpflanzungsstörungen sowie im Rahmen von zootechnischen Maßnahmen eingesetzt. Tiaprost weist die dieser Wirkstoffgruppe eigenen charakteristischen pharmakologischen Wirkungen auf, wozu neben der luteolytischen Wirkung u.a. die spasmogene Wirkung auf die gesamte glatte Muskulatur gehört. Dementsprechend können auch nach bestimmungsgemäßer Anwendung von Tiaprost Nebenwirkungen wie erhöhte Unruhe und Zittern, Schweißabsonderung, vermehrter Harn- und Kotabsatz und Speichelfluß, Durchfall und Koliken beobachtet werden. Trotz des im Vergleich zu PG F₂ α als besser zu beurteilenden Verhältnisses der luteolytischen zur spasmogenen Wirkung, ist daher auch bei Anwendung von Tiaprost nicht nur auf eine exakte Einhaltung der Dosierung zu achten, sondern auch auf das Auftreten derartiger Nebenwirkungen. Weiterhin gilt, daß die Injektion von Tiaprost im Hinblick auf die spezielle Gefahr von Anaerobier-Infektionen äußerst sorgfältig und hygienisch zu erfolgen hat.

Aus diesen Gründen, sowie aufgrund der Tatsache, daß bei allen Indikationen, ausgenommen der Aborteinleitung, eine bestehende Trächtigkeit ausgeschlossen werden muß, soll Tiaprost nur unter tierärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Triazolam (53)

Der Stoff, ein Benzodiazepinderivat, wird therapeutisch als Hypnotikum eingesetzt. Er hat die für die Stoffgruppe der Benzodiazepine bekannten pharmakodynamischen Eigenschaften, die die Gesundheit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gefährden können.

Bei der weltweiten Anwendung des Stoffes in mehr als 50 Ländern an ca 500 Mill. Patientennächten (Angabe des pharmazeutischen Unternehmers) wurden in einem extensiven Erfassungssystem u.a. die folgenden relevanten unerwünschten Wirkungen registriert: Amnesie (aufgrund klinischer Studien wurde eine Häufigkeit von 0,65 % ermittelt), Verwirrtheit, Halluzinationen, Erregung/Agitation/Ruhelosigkeit, Psychosen, paranoide Reaktionen, Alpträume, manische Reaktionen, Depression, Überdosierung, ferner Schwindel, Sedierung, Ataxie, Kopfschmerzen, Leberfunktionsstörungen mit Ikterus. Der Stoff kann wie andere Benzodiazepine zur Abhängigkeit führen. Einige Fälle von Abhängigkeit wie auch Mißbrauch zu Suizidzwecken wurden berichtet.

Vor der Anwendung bei der Indikation Schlafstörungen sollte ein Arzt entscheiden, ob die Behandlung mit diesem different wirksamen Arzneimittel erforderlich ist und ggf. die Dauer der Medikation begrenzen. Die individuelle Ermittlung der Dosis wie auch die notwendige Dosisanpassung bei gleichzeitiger Einnahme anderer zentral wirksamer Pharmaka mit synergistischen Effekten erfordert ärztliche Kenntnisse.

Zu Artikel 2

Diese Vorschrift enthält die übliche Berlin-Klausel.

Zu Artikel 3

Diese Vorschrift regelt den Inkraftsetzungstermin.

Beschluß
des Bundesrates

zur

Elften Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschrei-
bungspflichtige Arzneimittel

Der Bundesrat hat in seiner 536. Sitzung am 8. Juni 1984 be-
schlossen, der Verordnung gemäß Artikel 80 Abs. 2 des Grund-
gesetzes mit folgender Maßgabe zuzustimmen:

Zu Art. 1 Nr. 2

In Art. 1 Nr. 2 ist die Position "Ephedrin" wie folgt zu fassen:

"Ephedrin, (1 R, 2 S)-2-Methylamino-1-phenyl-1-propanol und seine
Salze zur oralen Anwendung

- a) in Zubereitungen, denen als wirksame Bestandteile nur dieser
Stoff oder dieser Stoff zusammen mit Coffein zugesetzt ist,
- b) in anderen Zubereitungen, sofern auf Behältnissen und äußeren
Umhüllungen eine Einzeldosis von mehr als 10 mg oder bei Retard-
zubereitungen eine Tagesdosis von mehr als 40 mg, berechnet
als Ephedrinbase, angegeben ist oder diese Zubereitungen Coffein
enthalten."

Begründung:

Mit der vorgeschlagenen Fassung werden alle tatsächlich mißbräuchlich verwendeten einschlägigen Arzneimittel der Verschreibungspflicht unterstellt. Die Verschreibungspflicht bei Monopräparaten und bei Kombinationen mit Coffein kann auch bei der Empfehlung einer reduzierten Einzeldosis, nämlich durch Unterschreitung der in der Verordnung ursprünglich vorgesehenen Freigrenzen, nicht umgangen werden.

Bei anderen Zubereitungen wird einer möglichen mißbräuchlichen Verwendung durch eine Dosierungsbegrenzung begegnet. Bei niedrigen Dosierungen werden nicht mißbräuchlich verwendete oder verwendbare Kombinationspräparate - ausgenommen Coffein enthaltende Kombinationen - nach dem Grundsatz der Verhältnismäßigkeit von der Verschreibungspflicht nicht erfaßt.