

05.08.93

G 127 Seiten

Verordnung

des Bundesministeriums für Gesundheit

Fünfte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

A. Zielsetzung

Ziel der Fünften Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln ist es, weitere 28 Fertigarzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, sowie weitere sechs Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, von der Pflicht zur Einzelzulassung und der damit verbundenen Erarbeitung von Zulassungsunterlagen freizustellen. Zudem soll die Zulassungsbehörde von der Bearbeitung vieler gleichartiger Zulassungsanträge entlastet werden.

B. Lösung

Die Rechtsverordnung unterstellt nach § 36 des Arzneimittelgesetzes weitere 34 Fertigarzneimittel der Standardzulassung (Freistellung von der Einzelzulassung).

C. Alternativen

Keine

D. Kosten

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

05.08.93

G

Verordnung

des Bundesministeriums für Gesundheit

Fünfte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von
Arzneimitteln

Der Chef
des Bundeskanzleramtes
021 (313) - 231 02 - Ar 132/93

Bonn, den 5. August 1993

An den
Präsidenten des Bundesrates

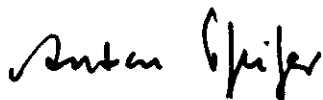
Hiermit übersende ich die von dem Bundesministerium für Gesundheit zu
erlassende

Fünfte Verordnung zur Änderung der
Verordnung über Standardzulassungen
von Arzneimitteln

mit Begründung und Vorblatt.

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

In Vertretung



Anton Pfeifer

**Fünfte Verordnung
zur Änderung der Verordnung
über Standardzulassungen von Arzneimitteln**

Vom

1993

Auf Grund des § 36 Abs. 1 und 3 des Arzneimittelgesetzes vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448), der durch Artikel 1 Nr. 22 des Vierten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 11. April 1990 (BGBl. I S. 717) geändert worden ist, verordnet das Bundesministerium für Gesundheit im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Standardzulassungen:

Artikel 1

Die Anlage der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 16. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2620), wird nach Maßgabe der Anlage wie folgt geändert:

1. Die in der Anlage Teil 1 genannten Monographien werden gestrichen.
2. Die in der Anlage Teil 2 genannten Monographien werden eingefügt.
3. Die in der Anlage Teil 3 genannten Monographien werden geändert.

Artikel 2

Arzneimittel, die vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung nicht den Vorschriften dieser Verordnung entsprechen, dürfen vom pharmazeutischen Unternehmer noch bis zum 31. Dezember 1994 in den Verkehr gebracht werden; dies gilt nicht für die Vorschriften der Monographien Nr. 110 und Nr. 216.

Artikel 3

Diese Verordnung tritt einen Monat nach der Verkündung in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den

1993

Der Bundesminister für Gesundheit

Begründung

Die Ermächtigung nach § 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ermöglicht es dem Bundesminister für Gesundheit, nach Anhörung von Sachverständigen im Einvernehmen mit den Bundesministerien für Wirtschaft sowie für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates Fertigarzneimittel von der Pflicht zur Einzelzulassung nach § 21 AMG freizustellen, soweit eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier nicht zu befürchten ist, weil die Anforderungen an die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erwiesen sind. Sinn der Ermächtigung ist es, die Zulassungsbehörde von der Belastung durch viele gleichartige Einzelzulassungen sowie den pharmazeutischen Unternehmer von der Einzelzulassung und der damit verbundenen Erarbeitung von Zulassungsunterlagen zu befreien. Zugleich wird die Übersichtlichkeit des Arzneimittelmarktes erhöht.

Radioaktive Arzneimittel und Arzneimittel, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet werden, sind von der Änderungsverordnung nicht betroffen. Deshalb ist das Einvernehmen des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit nicht erforderlich.

Durch die Verordnung über Standardzulassungen vom 03. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601) sowie durch die Erste Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen vom 25. Februar 1985 (BGBl. I S. 446), die Zweite Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen vom 12. März 1986 (BGBl. I S. 354), die Dritte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen vom 03. März 1987 (BGBl. I S. 886) und die Vierte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 16. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2620) wurden 265 Arzneimittel zur Anwendung bei Menschen sowie acht Arzneimittel zur Anwendung bei Tieren monographisch beschrieben und von der Einzelzulassung freigestellt. Durch die vorliegende Verordnung kommen weitere Monographien von

28 Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen und von sechs Arzneimitteln zur Anwendung bei Tieren (Fische) hinzu.

Die Monographien von 11 Arzneimitteln zur Anwendung bei Menschen werden ersatzlos gestrichen: Auf Grund des von der Anwendung fructosehaltiger Infusionslösungen ausgehenden Arzneimittelrisikos einer Fructoseintoleranz ist Fructose aus Zubereitungen zu eliminieren, deshalb werden die Monographien der laufenden Nummern 3 bis 9 gestrichen.

Bei Ethacridinlactat-Tabletten und -Dragees (Monographien der laufenden Nummern 47 und 48) ist die Wirksamkeit dieser Darreichungsformen nicht gewährleistet. Die Monographie der laufenden Nummer 170 "Sonnenhutwurzel" wird bis zur Festlegung neuer Qualitätsanforderungen für die Droge durch das Arzneibuch außer Kraft gesetzt. Bei der Monographie der laufenden Nummer 210 "Chlortalidon-Tabletten 100 mg" kann die Wirksamkeit dieser Darreichungsform nicht gewährleistet werden, da entsprechende Bioverfügbarkeitsuntersuchungen dazu fehlen.

Die Monographien Nr. 110 und Nr. 216 werden infolge von Stufenplanmaßnahmen gestrichen und durch neue Monographien ersetzt, die an die neuen Anforderungen an die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit angepaßt worden sind.

Eine Anzahl von Monographien wird an die Erfordernisse des Deutschen Arzneibuches bzw. des Deutschen Arzneimittel-Codex angeglichen. Die Angleichungen sind insbesondere wegen der Kennzeichnungsvorschriften, die auf Monographietiteln des Arzneibuches basieren, und wegen der Bezugnahme auf neue Arzneibuchmonographien notwendig geworden.

Für die Monographien der laufenden Nummern 52, 74, 92, 157, 168 und 169 wurde auf der Grundlage der Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel die "Apothekenpflicht" festgestellt.

Im Teil III der Anlage "Allgemeine Bestimmungen und Methoden" zur geltenden Verordnung werden die aus dem gegenwärtigen Erkenntnisstand erforderlich werdenden Präzisierungen vorgenommen. Nummer 1 wird infolge der Änderung des § 36 Abs. 2 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes gestrichen.

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung mit Kosten nicht belastet. Auswirkungen auf Einzelpreise und das Preisniveau, insbesondere das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten, da für die Hersteller keine zusätzlichen Kosten bei der Herstellung von Arzneimitteln nach Monographien dieser Verordnung entstehen werden.

**Anlage
zur Fünften Verordnung
zur Änderung der Verordnung
über Standardzulassungen von Arzneimitteln
vom 1993**

Die Anlage der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 16. Dezember 1988 (BGBl. I S. 2620), wird wie folgt geändert:

Teil 1

1. In der Übersicht Teil I, 1. Abschnitt, werden die laufenden Nummern
 - 3 Fructose-Lösung 5 Prozent, Zulassungsnummer: 2999.99.99
 - 4 Fructose-Lösung 10 Prozent, Zulassungsnummer: 2999.98.99
 - 5 Fructose-Lösung 20 Prozent, Zulassungsnummer: 2999.97.99
 - 6 Fructose-Lösung 40 Prozent, Zulassungsnummer: 2999.96.99
 - 7 Fructose-Glucose-Xylit-Lösung 10 Prozent, Zulassungsnummer: 3999.99.99
 - 8 Fructose-Glucose-Xylit-Lösung 24 Prozent, Zulassungsnummer: 3999.98.99
 - 9 Fructose-Glucose-Xylit-Lösung 40 Prozent, Zulassungsnummer: 3999.97.99
 - 47 Ethacridinlactat-Tabletten 200 mg, Zulassungsnummer: 6499.99.99
 - 48 Ethacridinlactat-Dragees 200 mg, Zulassungsnummer: 6499.99.98
 - 170 Sonnenhutwurzel, Zulassungsnummer: 1279.99.99
 - 210 Chlortalidon-Tabletten 100 mg, Zulassungsnummer: 1889.99.99
 gestrichen.
2. Im Teil I, 2. Abschnitt, werden die in Nummer 1 genannten Monographien sowie die Monographien
 - Lfd. Nr. 110 Huflattichblätter, Zulassungsnummer: 1039.99.99
 - Lfd. Nr. 216 Brusttee, Zulassungsnummer: 1969.99.99
 gestrichen.

Teil 2

1. In der Übersicht Teil I, 1. Abschnitt, werden nach der Nummer 236 die Nummern 237 bis 256 wie folgt angefügt:

Lfd. Nr.	Bezeichnung	Zulassungsnummer
237	Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg	1899.98.99
238	Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml	2079.99.99
239	Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent	2079.99.98
240	Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg und 16 mg	
	Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg	2079.98.97
	Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg	2097.97.97
241	Dimenhydrinat-Tabletten 50 mg	1879.99.98
242	Ethacridinlactat-Lösung 0,05 und 0,1 Prozent	
	Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent	6499.98.97
	Ethacridinlactat-Lösung 0,1 Prozent	6499.97.97
243	Ethanol 70 % (V/V) und 80 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon	
	Ethanol 70 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon	2109.99.99
	Ethanol 80 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon	2109.98.99
244	Glucose-Elektrolyt-Mischung	2119.99.99
245	Glycerol-Zäpfchen für Säuglinge 0,25 bis 0,75 g	3099.97.99
246	Ibuprofen-Filmtabletten 200 und 400 mg	
	Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg	2129.99.99
	Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg	2129.98.99
247	Indometacin-Kapseln 50 mg	2139.99.99
248	Indometacin-Tabletten 50 mg	2139.99.98
249	Zusammengesetzte 2-Propanol-Einreibung	2149.99.99

Lfd. Nr.	Bezeichnung	Zulassungsnummer
250	Kaliumchlorid-Lösung 0,1 M und 0,5 M	6999.98.99
	Kaliumchlorid-Lösung 0,1 M	6999.97.99
	Kaliumchlorid-Lösung 0,5 M	
251	Kiefernadelöl	2159.99.99
252	Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent	2189.99.99
253	Natriumhydrogencarbonat für die Hämodialyse	4399.99.98
254	Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg	2209.99.99
255	Salicyl-Vaseline 1 bis 10 Prozent	
	Salicyl-Vaseline 1 Prozent	2219.99.99
	Salicyl-Vaseline 2 Prozent	2219.98.99
	Salicyl-Vaseline 5 Prozent	2219.97.99
	Salicyl-Vaseline 10 Prozent	2219.96.99
256	Thiaminnitrat-Tabletten 100 mg	2229.99.99"

2. In Teil I, 2. Abschnitt, werden nach der Monographie Nummer 236 die folgenden Monographien Nummern 237 bis 256 angefügt:

„Lfd. Nr. 237

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene, ungepufferte Tabletten mit Bruchkerbe, die nur schwach nach Essigsäure riechen dürfen.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Acetylsalicylsäure aufgelöst sein.

Prüflösung: 500 ml 0,05 M-Acetatpuffer¹⁾

Apparatur: Drehkorbchen

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min

3.3 Prüfung auf Reinheit

Freie Salicylsäure: höchstens 0,3 Prozent.

3.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Acetylsalicylsäure.

3.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens ein Jahr.

4 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse, kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.

¹⁾ 2,99 g Natriumacetat R und 1,66 ml wasserfreie Essigsäure R werden in Wasser zu 1000 ml gelöst. Der pH-Wert des Puffers beträgt $4,5 \pm 0,05$.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1899.98.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.

5.3 Hinweis

Apothekenpflichtig.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.

Hinweise:

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

6.2 Gegenanzeigen

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg dürfen nicht angewendet werden:

- bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen Salicylaten.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen in der Regel nicht oder nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:

- bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarinderivate, Heparin – mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Therapie),
- bei Asthma,
- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- bei chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden,
- bei vorgeschädigter Niere oder Leber.

Hinweise:

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Anwendung von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma). Sie sollten vor Anwendung den Arzt befragen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber allergisch reagieren.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Wird während längerer Einnahme von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Acetylsalicylsäure und deren Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein.

6.3 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Magenbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Durchfälle und Magen-Darm-Blutverluste.

In seltenen Fällen treten, vor allem bei Asthmatikern, Überempfindlichkeitsreaktionen (Anfälle von Atemnot, Hautreaktionen) auf.

Sehr selten kommt es zu Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Agranulozytose).

In Einzelfällen wurden Leber- und Nierenschäden sowie besonders schwere Hautausschläge (bis hin zum Erythema exsudativum multiforme) beschrieben.

Hinweise:

Bei häufiger und längerer Anwendung kann es in seltenen Fällen zu Magengeschwüren und zu schweren Magenblutungen kommen. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

In seltenen Fällen kann nach längerer Anwendung von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Schwindel und Ohrenklingen können, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten, Symptome einer Überdosierung sein. In diesen Fällen ist der Arzt zu benachrichtigen.

Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung können die Leberwerte (Transaminasen) ansteigen. Deshalb ist die regelmäßige Kontrolle der Transaminasen, insbesondere bei Kindern, erforderlich.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Acetylsalicylsäure sollte bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Erhöht werden:

- die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel, z. B. Cumarinderivate und Heparin,
- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikoiden oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum,
- die Wirkung und unerwünschten Wirkungen aller nichtsteroidaler Rheumamittel,
- die Wirkung von blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffen),
- die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat.

Acetylsalicylsäure vermindert die Wirkung von:

- Spironolacton und Canrenoat,
- Furosemid und bestimmten weiteren, wassertreibenden Arzneimitteln (Schleifendiuretika),
- harnsäureausscheidenden Gichtmitteln,
- blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollten daher nicht zusammen mit einem der o.g. Stoffe angewendet werden, ohne daß der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

6.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, wird wie folgt eingenommen:

Alter:	Einzeldosis:
½ bis 1 Jahr	½ bis 1 Tablette
1 bis 3 Jahre	1 Tablette
4 bis 6 Jahre	2 Tabletten
7 bis 9 Jahre	3 Tabletten
älter als 9 Jahre	4 Tabletten

Die Einzeldosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 bis 8 Stunden bis zu 3mal täglich eingenommen werden.

Hinweis:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muß die Dosis vermindert bzw. das Einnahmeintervall verlängert werden.

6.6 Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Analgetikum/Antiphlogistikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen; Fieber.

Hinweise:

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen wegen des möglichen Auftretens eines Reye-Syndroms nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

7.4 Gegenanzeigen

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg dürfen nicht angewendet werden:

- bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren,
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung,
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen Salicylaten,
- in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen in der Regel nicht oder nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden:

- bei gleichzeitiger Therapie mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln (z. B. Cumarinderivate, Heparin – mit Ausnahme niedrig dosierter Heparin-Therapie),
- bei Asthma,
- bei Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer/Antirheumatika oder andere allergene Stoffe,
- bei chronischen oder wiederkehrenden Magen- oder Zwölffingerdarmbeschwerden,
- bei vorgeschädigter Niere oder Leber,
- in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft.

Hinweise:

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasendpolypen) oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) leiden und Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Schmerz- und Rheumamittel aller Art sind bei Anwendung von Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg durch Asthmaanfälle gefährdet (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma). Sie sollten vor Anwendung den Arzt befragen. Das gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber allergisch reagieren.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu lang anhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

Anwendung in der Schwangerschaft und in der Stillzeit

Die Einnahme von Salicylaten im 1. Trimenon der Schwangerschaft ist in verschiedenen epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko (Gaumenspalten, Herzmißbildungen) in Zusammenhang gebracht worden. Bei normalen therapeutischen Dosen scheint dieses Risiko jedoch gering zu sein, da eine prospektive Studie mit ca. 32 000 exponierten Mutter-Kind-Paaren keine Assoziation mit einer erhöhten

Fehlbildungsrate ergab. Im letzten Trimenon der Schwangerschaft kann die Einnahme von Salicylaten zu einer Verlängerung der Gestationsdauer und zu Wehenhemmung führen. Bei Mutter und Kind ist eine gesteigerte Blutungsneigung beobachtet worden. Insbesondere bei Frühgeborenen kann es bei einer Einnahme kurz vor der Geburt zu intrakranialen Blutungen kommen.

Im Tierversuch sind Implantationsstörungen und Fehlbildungen beobachtet worden. Da der Einfluß einer Prostaglandinsynthesehemmung auf die Schwangerschaft ungeklärt ist, sollten Salicylate im 1. und 2. Trimenon nicht eingenommen werden. Eine Einnahme im letzten Trimenon ist kontraindiziert.

Salicylate gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Wirkungen auf den Säugling bisher nicht beobachtet wurden, wird ein Unterbrechen des Stillens während der Behandlung in der Regel nicht erforderlich sein. Bei regelmäßiger Einnahme hoher Dosen sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

7.5 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Magenbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen, Durchfälle und Magen-Darm-Blutverluste.

In seltenen Fällen treten, vor allem bei Asthmatikern, Überempfindlichkeitsreaktionen (Anfälle von Atemnot, Hautreaktion) auf.

Sehr selten kommt es zu Störungen der Blutbildung (Thrombozytopenie, Agranulozytose).

In Einzelfällen wurden Leber- und Nierenschäden sowie besonders schwere Hautausschläge (bis hin zum Erythema exsudativum multiforme) beschrieben.

Hinweise:

Bei häufiger und längerer Anwendung kann es in seltenen Fällen zu Magengeschwüren und zu schweren Magenblutungen kommen. Bei Auftreten von schwarzem Stuhl (Teerstuhl) ist sofort der Arzt zu benachrichtigen.

In seltenen Fällen kann nach längerer Anwendung von Acetylsalicylsäure eine Blutarmut durch verborgene Magen-Darm-Blutverluste auftreten.

Schwindel und Ohrenklingen können insbesondere bei Kindern und älteren Patienten Symptome einer Überdosierung sein. In diesen Fällen ist der Arzt zu benachrichtigen.

Bei Überschreitung der empfohlenen Dosierung können die Leberwerte (Transaminasen) ansteigen. Deshalb ist die regelmäßige Kontrolle der Transaminasen, insbesondere bei Kindern, erforderlich.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei hierfür gefährdeten Patienten kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen. Acetylsalicylsäure sollte bei Kindern und Jugendlichen mit fieberhaften Erkrankungen nur auf ärztliche Anweisung und nur dann angewendet werden, wenn andere Maßnahmen nicht wirken. Sollte es bei diesen Erkrankungen zu langanhaltendem Erbrechen kommen, so kann dies ein Zeichen des Reye-Syndroms, einer sehr seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Erhöht werden:

- die Wirkung gerinnungshemmender Arzneimittel, z. B. Cumarinderivate und Heparin,
- das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikoiden oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum,
- die Wirkung und unerwünschten Wirkungen aller nichtsteroidaler Rheumamittel,
- die Wirkung von blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffen),
- die unerwünschten Wirkungen von Methotrexat.

Vermindert werden die Wirkungen von:

- Spironolacton und Canrenoat,
- Furosemid und bestimmten weiteren, wassertreibenden Arzneimitteln (Schleifendiuretika),
- harnsäureausscheidenden Gichtmitteln,
- blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

Acetylsalicylsäure soll daher nicht zusammen mit einem der o.g. Stoffe angewendet werden, ohne daß der Arzt ausdrücklich die Anweisung gegeben hat.

Hinweis:

In Fällen, in denen eine Dosierung von mehr als 3 g Acetylsalicylsäure pro Tag bei Erwachsenen bzw. eine Überschreitung der entsprechenden Dosis bei Kindern vorgesehen ist, ist zu berücksichtigen, daß einige Antacida die erwünschten hohen, kontinuierlichen Salicylat-Blutspiegel beeinträchtigen können.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es wird wie folgt eingenommen:

Alter:	Einzeldosis:
½ bis 1 Jahr	½ bis 1 Tablette
1 bis 3 Jahre	1 Tablette
4 bis 6 Jahre	2 Tabletten
7 bis 9 Jahre	3 Tabletten
älter als 9 Jahre	4 Tabletten

Die Dosis kann, falls erforderlich, in Abständen von 4 bis 8 Stunden bis zu 3mal täglich eingenommen werden.

Hinweis:

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen muß die Dosis vermindert bzw. das Einnahmeintervall verlängert werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen.

Acetylsalicylsäure-Tabletten 100 mg sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Im Vordergrund einer akuten Acetylsalicylsäure-Vergiftung steht eine schwere Störung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes. Bereits im therapeutischen Dosissbereich kommt es zu einer respiratorischen Alkalose infolge gesteigerter Atmung. Sie wird durch eine erhöhte renale Ausscheidung von Bicarbonat kompensiert, so daß der pH-Wert des Blutes normal ist. Bei toxischen Dosen reicht diese Kompensation nicht mehr aus und der pH-Wert sowie die Bicarbonatkonzentration im Blut sinken ab. Der P_{CO_2} -Wert des Plasmas kann zeitweilig normal sein. Es liegt scheinbar das Bild einer metabolischen Acidose vor. Tatsächlich aber handelt es sich um eine Kombination von respiratorischer und metabolischer Acidose. Die Ursachen hierfür sind: Einschränkung der Atmung durch toxische Dosen, Anhäufung von Säure, zum Teil durch verminderte renale Ausscheidung (Schwefel- und Phosphorsäure sowie Salicylsäure, Milchsäure, Acetessigsäure u. a.) infolge einer Störung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels. Hinzu tritt eine Störung des Elektrolythaushaltes. Es kommt zu größeren Kaliumverlusten.

Die Symptome bei leichteren Graden einer akuten Vergiftung (200 bis 400 µg/ml): Hyperventilation, Ohrensausen, Übelkeit, Erbrechen, Beeinträchtigung von Sehen und Hören, Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrheitszustände. Bei schweren Vergiftungen (über 400 µg/ml) können Delirien, Tremor, Atemnot, Schweißausbrüche, Exsikkose, Hyperthermie und Koma auftreten. Bei Intoxikationen mit letalem Ausgang tritt der Tod in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein. Die Letaldosis von Acetylsalicylat beträgt für Erwachsene 10 g, für Kinder 3 g.

Bei der Behandlung stehen – von den allgemeinen Maßnahmen (z. B. vorsichtige Magenspülung) abgesehen – Maßnahmen im Vordergrund, die der Beschleunigung der Ausscheidung und der Normalisierung des Säuren-Basen- und Elektrolyt-Haushaltes dienen. Neben Infusionslösungen mit Natriumhydrogencarbonat und Kaliumchlorid werden auch Diuretika verabfolgt.

Die Reaktion des Harns soll basisch sein, damit der Ionisationsgrad der Salicylate zu- und damit die Rückdiffusionsrate in den Tubuli abnimmt. Eine Kontrolle der Blut-Werte (pH, P_{CO_2} , Bicarbonat, Kalium u. a.) ist sehr zu empfehlen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein.

7.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Acetylsalicylsäure und Salicylsäure wirken analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Zusätzlich zeigt Acetylsalicylsäure eine starke hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Eine akute Vergiftung mit tödlichem Ausgang kann beim erwachsenen Menschen ab einer einmaligen Dosis von 10 g, bei Kindern von 3 g Acetylsalicylsäure eintreten. Der Tod tritt in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Chronische Toxizität:

Acetylsalicylsäure und der Metabolit Salicylsäure wirken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus und auch lokal gewebsschädigend und schleimhautreizend. Schon bei therapeutischer Dosierung können Ulcera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt entstehen. Bei chronischer Anwendung kann es daher zur Anämie (Eisenmangelanämie) kommen.

Liegen Ulcera im Magen-Darm-Trakt vor, besteht wegen der durch Acetylsalicylsäure verringerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes die Gefahr bedrohlicher Blutungen. Außer diesen unerwünschten Wirkungen zeigten sich in Tierstudien nach akutem und chronischem Einsatz in hohen Dosen Nierenschäden.

Mutagenität:

Für Acetylsalicylsäure liegt keine ausführliche Mutagenitätsprüfung vor. Bisherige Untersuchungen zeigten neben einer Reihe negativer Ergebnisse auch einen positiven Befund zur Induktion von Chromosomenaberrationen. Ein mögliches mutagenes Potential von Acetylsalicylsäure kann daher z. Z. nicht ausgeschlossen werden.

Kanzerogenität:

Studien zum tumorerzeugenden Potential an Maus und Ratte ergaben keine Hinweise auf eine eigenständige kanzerogene Wirkung von Acetylsalicylsäure.

Reproduktionstoxikologie:

Embryotoxische Wirkungen (Verminderung des Geburtsgewichts) traten bei verschiedenen Tierspezies bei Dosen an der oberen Grenze des humantherapeutischen Bereichs auf. Eine teratogene Wirkung von Acetylsalicylsäure ist bei verschiedenen Tierspezies beobachtet worden. Die verwendeten Dosen waren jedoch das Vielfache der üblichen therapeutischen Dosis beim Menschen. Erfahrungen in der Anwendung beim Menschen liegen vor (s. Hinweis unter „Gegenanzeigen“).

7.12.3 Pharmakokinetik

Acetylsalicylsäure wird vor, während und nach der Resorption in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Die Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden.

Hauptmetaboliten der Acetylsalicylsäure sind neben der Salicylsäure das Glycinkonjugat der Salicylsäure (Salicylursäure), das Ether- und das Esterglukuronid der Salicylsäure (Salicylphenolglukuronid und Salicyl-acetylglukuronid) sowie die durch Oxidation von Salicylsäure entstehende Gentisinsäure und deren Glycinkonjugat.

Die Resorption von Acetylsalicylsäure und Salicylsäure erfolgt schnell und vollständig. Maximale Plasmaspiegel werden nach 10 bis 20 Minuten (Acetylsalicylsäure) bzw. 0,3 bis 2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht. Die rektale Resorption ist langsamer und unvollständig. Die Eliminationshalbwertszeit von Acetylsalicylsäure beträgt nur einige Minuten, die Eliminationshalbwertszeit der Salicylsäure beträgt nach Einnahme einer Dosis von 0,5 g Acetylsalicylsäure 2 h, nach Applikation von 1 g 4 h, nach Einnahme einer Einzeldosis von 5 g verlängert sie sich auf 20 h.

Die Plasmaeiweißbindung beim Menschen ist konzentrationsabhängig; Werte von 49 % bis über 70 % (Acetylsalicylsäure) bzw. 66 % bis 98 % (Salicylsäure) wurden gefunden. In der Muttermilch, im Liquor und in der Synovialflüssigkeit wird Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachgewiesen. Die Substanz ist placentagängig.

7.13 Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit: siehe Hinweis unter Gegenanzeigen.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 238 Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Bromhexinhydrochlorid 0,20 g

Sonstige Bestandteile:

Weinsäure 0,10 g

Glucose-Monohydrat 4,75 g

Wasser für Injektionszwecke zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Weinsäure, Glucose-Monohydrat und Bromhexinhydrochlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 min bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

Hinweis: Die Injektionslösung ist vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. V.6.4): 1,015 bis 1,017 oder
- des Brechungsindex (AB. V.6.5): 1,338 bis 1,341 sowie
- des pH-Wertes (AB. V.6.3.1): 2,0 bis 3,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert zwischen 2,0 und 3,5.

6.2 Prüfung auf Identität

A. Chromatographie: Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄ R.

Untersuchungslösung: Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml.

Referenzlösung: 2 mg eines als Standard geeigneten Bromhexinhydrochlorids pro 1,0 ml Methanol R.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 17 Volumteilen Wasser, 17 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 66 Volumteilen 1-Butanol R über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft wird zunächst im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung tritt ein Fleck auf, der in bezug auf seine Lage, Größe und Intensität annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht.

Anschließend wird die Platte mit einer 0,5prozentigen Lösung von Kaliumpermanganat R besprüht. Nach ca. 5 min erscheinen im Chromatogramm der Untersuchungslösung drei hellgelbe Flecke auf violett-farbenem Untergrund, von denen der obere dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht. Der mittlere Fleck ist der Glucose, derjenige nahe der Startlinie der Weinsäure zuzuordnen.

B. 2 ml Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. V.3.1.1).

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Bromhexinhydrochlorid.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Untersuchungslösung: Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml wird mit Methanol R zu einer Konzentration von 0,080 mg Wirkstoff pro 1,0 ml verdünnt.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 318 nm gegen Methanol R als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Bromhexinhydrochlorids in einer Konzentration von 0,080 mg pro 1,0 ml Methanol R.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Ampullen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2079.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

pH-Wert der Lösung 2,0 bis 3,5.

Vor Licht geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Zur Verflüssigung bronchialer Schleimauflagerungen bei akuten und chronischen Entzündungen der Bronchien und der Lungen sowie bei allen Lungenerkrankungen, die mit vermehrter Schleimbildung einhergehen.

9.2 Gegenanzeigen

Bekannte Bromhexinüberempfindlichkeit.

Hustenhemmende Mittel, z. B. Codein, dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden, da sonst der verflüssigte Schleim möglicherweise nicht abgehustet werden kann. Dies gilt insbesondere für die Nachtstunden.

Nicht anwenden während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft, da bislang keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit von Bromhexin während dieser Zeit vorliegen.

Der Anwendung von Bromhexin im zweiten und letzten Drittel der Schwangerschaft sollte eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorangehen, da auch während dieser Zeit für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit vorliegen.

Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben. Eine Anwendung während der Stillzeit sollte vermieden werden.

9.3 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen wurde über Magen-Darm-Beschwerden berichtet sowie über Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu Rötung und Schwellungen der Haut und/oder Schleimhäute führen.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Nicht bekannt.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, erhalten durch intravenöse Injektion:

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 2- bis 3mal täglich 8 ml.

Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 2- bis 3mal täglich 4 ml.

Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 1- bis 2mal täglich 2 ml.

Die Injektionsdauer soll 2 bis 3 Minuten betragen.

Hinweise:

Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis entsprechend dem Schweregrad reduziert oder das Dosierungsintervall entsprechend dem Schweregrad verlängert werden.

Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml enthält pro 100 ml 4,75 g Glucose-Monohydrat.

Die schleimlösende Wirkung von Bromhexinhydrochlorid wird durch reichliche Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

- 9.6 Dauer der Anwendung
Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.
- 9.7 Hinweis
Vor Licht geschützt aufbewahren.
- 10 **Fachinformation**
Nach § 11 a AMG, insbesondere:
- 10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht
Apothekenpflichtig.
- 10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe
Expektorans.
- 10.3 Anwendungsgebiete
Zur Verflüssigung bronchialer Schleimauflagerungen bei akuten und chronischen Entzündungen der Bronchien und der Lungen sowie bei allen Lungenerkrankungen, die mit vermehrter Schleimbildung einhergehen.
- 10.4 Gegenanzeigen
Bekannte Bromhexinüberempfindlichkeit.
Hustenhemmende Mittel, z. B. Codein, dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden, da sonst der verflüssigte Schleim möglicherweise nicht abgehustet werden kann. Dies gilt insbesondere für die Nachtstunden.
Nicht anwenden während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft, da bislang keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit von Bromhexin während dieser Zeit vorliegen.
Der Anwendung von Bromhexin im zweiten und letzten Drittel der Schwangerschaft sollte eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorangehen, da auch während dieser Zeit für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit vorliegen.
Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben. Eine Anwendung während der Stillzeit sollte vermieden werden.
- 10.5 Nebenwirkungen
Bromhexin kann die Magenschleimhaut reizen, dementsprechend ist der Einsatz bei Ulcusanamnese abzuwägen.
In seltenen Fällen wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die zu Rötung und Schwellung der Haut und/oder Schleimhäute führen.
- 10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Nicht bekannt.
- 10.7 Warnhinweise
Keine.
- 10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten
Die Mischung von Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml mit alkalisch reagierenden Lösungen sollte unterbleiben, da im alkalischen Milieu die freie Bromhexin-Base ausfallen kann.
- 10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben
Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 1 bis 2 Tabletten.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich 1 Tablette.
Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 1 Tablette.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich ½ Tablette.

Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent (zur Inhalation und Einnahme)

Inhalation:

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 2mal täglich 4 ml.

Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 2mal täglich 2 ml.

Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 2mal täglich 1 ml.

Einnahme:

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 4 bis 8 ml.

Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich 4 ml.

Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 3mal täglich 2 ml.

Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 2- bis 3mal täglich 8 ml.

Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 2- bis 3mal täglich 4 ml.

Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 1- bis 2mal täglich 2 ml.

Hinweise:

Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis entsprechend dem Schweregrad reduziert oder das Dosierungsintervall entsprechend dem Schweregrad verlängert werden.

Die Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml enthält pro 100 ml 4,75 g Glucose-Monohydrat.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Bromhexinhydrochlorid-Tabletten mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 % wird mit gleichen Teilen isotonischer Natriumchlorid-Lösung verdünnt und nach dem Zerstäuben mit einem Aerosolgerät inhaliert oder mit reichlich Flüssigkeit verdünnt eingenommen.

Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml wird intravenös injiziert (Injektionsdauer 2 bis 3 Minuten).

Hinweise:

Die schleimlösende Wirkung von Bromhexinhydrochlorid wird durch reichliche Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Intoxikationserscheinungen beim Menschen sind bisher nicht bekannt. Falls solche auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen.

Allergische Reaktionen (Schwellungen des Bindegewebes, Quincke-Ödem) sind äußerst selten, erfordern aber je nach Schweregrad die üblicherweise notwendigen Maßnahmen (Antihistaminika, Glukokortikoide, evtl. Bronchospasmolytika, notfalls Tracheotomie).

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bromhexin wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Es steigert den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Auf Grund einer Abnahme der Quervernetzung von sauren Mucopolysacchariden nimmt die Viskosität ab. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels wird der Abtransport des Schleims gefördert. Die Mukoziliarfunktion, Voraussetzung für die physiologische Reinigung des Tracheobronchial-Systems, wird durch Bromhexin verbessert. Bromhexin bewirkt eine Aktivierung des Surfactant-Systems. Als Wirkungsmechanismus ist eine Aktivierung der Ausschleusung von vorhandenem, zellulär gespeichertem Surfactant-Material im Alveolarbereich anzusehen. Beim Menschen ist nach Gabe von Bromhexin eine dosisabhängige Steigerung der tracheobronchialen Sekretproduktion, verbunden mit einer gleichzeitigen Abnahme der Sputumviskosität, vorhanden. Dadurch werden klinische Symptome wie Husten und Dyspnoe gelindert. Auskultationsbefunde, Strömungswiderstand und Lungenfunktionsparameter werden gebessert.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Bromhexin im Tierversuch ergab bei der Ratte eine LD 50 nach oraler Applikation zwischen 7,9 g und 16,25 g/kg Körpermasse. Bei der Maus wird eine LD 50 nach oraler Applikation von 3 g/kg Körpermasse angegeben.

Chronische Toxizität:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Dabei traten während der Prüfung nach Gabe von hohen Dosierungen bei Ratten vereinzelt Krampfanfälle auf. Organschädigende Wirkungen konnten weder bei Ratten noch bei Hunden festgestellt werden.

Kanzerogenität:

Langzeituntersuchungen an Ratten ergaben keinen Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Bromhexin.

Mutagenität:

In-vitro- und in-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Bromhexin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie:

Bromhexin passiert im Tierversuch in geringen Mengen die Plazenta.

Im Tierversuch (Ratte, Maus, Kaninchen) wurden keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung der Substanz gefunden. Im maternal-toxischen Bereich traten beim Kaninchen und bei der Ratte embryotale und retardierende Effekte auf.

Im Tierversuch (Ratte) ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.

Ergebnisse kontrollierter Studien beim Menschen liegen nicht vor.

Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben.

10.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Bromhexin wird nach oraler Verabreichung praktisch vollständig resorbiert. Der „First-pass-effect“ beträgt jedoch ca. 80 %. Es entstehen dabei biologisch aktive Metaboliten, z. B. Ambroxol. Die Bindung an Plasma-Proteine beträgt 99 %. Die Metabolisierung erfolgt rasch, und die relativ lange Halbwertszeit (10 bis 12 Stunden nach p.o.-Applikation und 17 Stunden nach i.v.-Applikation) spiegelt die Rückdiffusion aus den Geweben wider. Allerdings zeigt sich, daß die Muttersubstanz ein wesentlich größeres Verteilungsvolumen hat als die Summe der Metaboliten.

Die Blut-Hirn-Schranke wird passiert, die Plazentabarriere wird nur in geringem Maße überwunden.

Bromhexin wird nach peroraler Applikation zu 88 % und nach intravenöser Applikation zu 77 % in Form der Metabolite über die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidungsquote über die Fäzes beträgt 4 bis 5 %.

Bei schweren Lebererkrankungen ist eine Verringerung der Clearance nicht auszuschließen. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für Bromhexin verlängert.

10.13 Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit: siehe Gegenanzeigen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 239

Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent

- | | |
|----------|---|
| 1 | Bezeichnung des Fertigarzneimittels
Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent |
| 2 | Darreichungsform
Lösung |
| 3 | Zusammensetzung
Wirksamer Bestandteil:
Bromhexinhydrochlorid 0,20 g
Sonstige Bestandteile:
Benzoessäure 0,15 g
Weinsäure 0,10 g
Gereinigtes Wasser zu 100,0 ml |

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Weinsäure, Benzoesäure und Bromhexinhydrochlorid werden in siedendem, gereinigtem Wasser gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt. Die Lösung wird filtriert und in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

Hinweis:

Die Lösung ist vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozeß-Kontrollen

Prüfungen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. V.6.4): 0,999 bis 1,002 oder
- des Brechungsindex (AB. V.6.5): 1,332 bis 1,335 sowie
- des pH-Wertes (AB. V.6.3.1): 2,0 bis 3,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung mit schwachem, charakteristischem Geruch; pH-Wert zwischen 2,0 und 3,5.

6.2 Prüfung auf Identität

A. Chromatographie: Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄ R.

Untersuchungslösung: Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent.

Referenzlösung: 2 mg eines als Standard geeigneten Bromhexinhydrochlorids und 1,5 mg einer als Standard geeigneten Benzoesäure pro 1,0 ml Methanol R.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 17 Volumteilen Wasser, 17 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 66 Volumteilen 1-Butanol R über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft wird zunächst im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung treten zwei Flecke auf, die in bezug auf ihre Lage, Größe und Intensität annähernd den Flecken im Chromatogramm der Referenzlösung entsprechen. Der Fleck mit kleinerem R_f-Wert ist dem Bromhexinhydrochlorid zuzuordnen.

Anschließend wird die Platte mit einer 0,5prozentigen Lösung von Kaliumpermanganat R besprüht. Nach ca. 5 min erscheinen im Chromatogramm der Untersuchungslösung zwei hellgelbe Flecke auf violett-farbenem Untergrund, von denen der obere dem Bromhexin-Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht. Der Fleck nahe der Startlinie ist der Weinsäure zuzuordnen.

B. 2 ml Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. V.3.1.1).

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Bromhexinhydrochlorid.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Untersuchungslösung: Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent wird mit Methanol R zu einer Konzentration von 0,080 mg Wirkstoff pro 1,0 ml verdünnt.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 318 nm gegen Methanol R als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Bromhexinhydrochlorids in einer Konzentration von 0,080 mg pro 1,0 ml Methanol R.

6.4 Bestimmung des oberen Grenzwertes für Benzoesäure

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Untersuchungslösung: 5,0 ml Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent werden mit 50 ml Wasser und 1 ml 1 N-Schwefelsäure versetzt und in einem Scheidetrichter 4mal mit je 40 ml Ether R extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat R getrocknet und anschließend auf dem Wasserbad fast bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit wenig Methanol R aufgenommen und mit dem gleichen Lösungsmittel zu 100,0 ml ergänzt.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 273 nm gegen Methanol R als Kompensationsflüssigkeit gemessen. Sie darf nicht größer sein als die einer Referenzlösung von einer als Standard geeigneten Benzoesäure in einer Konzentration von 0,079 mg pro 1,0 ml Methanol R.

6.5 **Haltbarkeit**

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 **Behältnisse**

Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen und Senkrechtropfern aus Polyethylen oder Polypropylen sowie Meßbechern mit Milliliter-Einteilung.

8 **Kennzeichnung**

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 **Zulassungsnummer**

2079.99.98

8.2 **Art der Anwendung**

Zum Inhalieren und zum Einnehmen.

8.3 **Hinweise**

Apothekenpflichtig.

Vor Licht geschützt lagern.

9 **Packungsbeilage**

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 **Anwendungsgebiete**

Zur Verflüssigung bronchialer Schleimauflagerungen bei akuten und chronischen Entzündungen der Bronchien und der Lungen sowie bei allen Lungenerkrankungen, die mit vermehrter Schleimbildung einhergehen.

9.2 **Gegenanzeigen**

Bekannte Bromhexinüberempfindlichkeit.

Hustenhemmende Mittel, z. B. Codein, dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden, da sonst der verflüssigte Schleim möglicherweise nicht abgehustet werden kann. Dies gilt insbesondere für die Nachtstunden.

Nicht anwenden während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft, da bislang keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit von Bromhexin während dieser Zeit vorliegen.

Der Anwendung von Bromhexin im zweiten und letzten Drittel der Schwangerschaft sollte eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorangehen, da auch während dieser Zeit für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit vorliegen.

Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben. Eine Anwendung während der Stillzeit sollte vermieden werden.

9.3 **Nebenwirkungen**

In seltenen Fällen wurde über Magen-Darm-Beschwerden berichtet sowie über Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu Rötung und Schwellungen der Haut und/oder Schleimhäute führen.

9.4 **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Nicht bekannt.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird die Lösung wie folgt inhaliert oder eingenommen:

Inhalation:

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 2mal täglich 4 ml.

Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 2mal täglich 2 ml.

Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 2mal täglich 1 ml.

Die Lösung wird zu gleichen Teilen mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung verdünnt und nach dem Zerstäuben mit einem Aerosolgerät inhaliert.

Einnahme:

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 4 bis 8 ml.

Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich 4 ml.

Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 3mal täglich 2 ml.

Die Lösung wird mit reichlich Flüssigkeit verdünnt eingenommen.

Hinweise:

Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis entsprechend dem Schweregrad reduziert oder das Dosierungsintervall entsprechend dem Schweregrad verlängert werden.

Die schleimlösende Wirkung von Bromhexinhydrochlorid wird durch reichliche Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

9.6 Dauer der Anwendung

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

9.7 Hinweis

Vor Licht geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Expektorans.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur Verflüssigung bronchialer Schleimauflagerungen bei akuten und chronischen Entzündungen der Bronchien und der Lungen sowie bei allen Lungenerkrankungen, die mit vermehrter Schleimbildung einhergehen.

10.4 Gegenanzeigen

Bekannte Bromhexinüberempfindlichkeit.

Hustenhemmende Mittel, z. B. Codein, dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden, da sonst der verflüssigte Schleim möglicherweise nicht abgehustet werden kann. Dies gilt insbesondere für die Nachtstunden.

Nicht anwenden während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft, da bislang keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit von Bromhexin während dieser Zeit vorliegen.

Der Anwendung von Bromhexin im zweiten und letzten Drittel der Schwangerschaft sollte eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorangehen, da auch während dieser Zeit für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit vorliegen.

Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben. Eine Anwendung während der Stillzeit sollte vermieden werden.

- 10.5 Nebenwirkungen
Bromhexin kann die Magenschleimhaut reizen, dementsprechend ist der Einsatz bei Ulcusanamnese abzuwägen.
In seltenen Fällen wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die zu Rötung und Schwellung der Haut und/oder Schleimhäute führen.
- 10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Nicht bekannt.
- 10.7 Warnhinweise
Keine.
- 10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten
Die Mischung von Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent mit alkalisch reagierenden Lösungen sollte unterbleiben, da im alkalischen Milieu die freie Bromhexin-Base ausfallen kann.
- 10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben
Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 1 bis 2 Tabletten.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich 1 Tablette.
Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 1 Tablette.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich ½ Tablette.
Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent (zur Inhalation und Einnahme)
Inhalation:
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 2mal täglich 4 ml.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 2mal täglich 2 ml.
Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 2mal täglich 1 ml.
Einnahme:
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 4 bis 8 ml.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich 4 ml.
Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 3mal täglich 2 ml.
Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 2- bis 3mal täglich 8 ml.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 2- bis 3mal täglich 4 ml.
Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 1- bis 2mal täglich 2 ml.
Hinweise:
Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis entsprechend dem Schweregrad reduziert oder das Dosierungsintervall entsprechend dem Schweregrad verlängert werden.
Die Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml enthält pro 100 ml 4,75 g Glucose-Monohydrat.
- 10.10 Art und Dauer der Anwendung
Bromhexinhydrochlorid-Tabletten mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.
Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent wird mit gleichen Teilen isotonischer Natriumchlorid-Lösung verdünnt und nach dem Zerstäuben mit einem Aerosolgerät inhaliert oder mit reichlich Flüssigkeit verdünnt eingenommen.
Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml wird intravenös injiziert (Injektionsdauer 2 bis 3 Minuten).
Hinweise:
Die schleimlösende Wirkung von Bromhexinhydrochlorid wird durch reichliche Flüssigkeitszufuhr unterstützt. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.
- 10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel
Intoxikationserscheinungen beim Menschen sind bisher nicht bekannt. Falls solche auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen.
Allergische Reaktionen (Schwellungen des Bindegewebes, Quincke-Ödem) sind äußerst selten, erfordern aber je nach Schweregrad die üblicherweise notwendigen Maßnahmen (Antihistaminika, Glukokortikoide, evtl. Bronchospasmolytika, notfalls Tracheotomie).

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bromhexin wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Es steigert den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Auf Grund einer Abnahme der Quervernetzung von sauren Mucopolysacchariden nimmt die Viskosität ab. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels wird der Abtransport des Schleims gefördert. Die Mukoziliarfunktion, Voraussetzung für die physiologische Reinigung des Tracheobronchial-Systems, wird durch Bromhexin verbessert. Bromhexin bewirkt eine Aktivierung des Surfactant-Systems. Als Wirkungsmechanismus ist eine Aktivierung der Ausschleusung von vorhandenem, zellulär gespeichertem Surfactant-Material im Alveolarbereich anzusehen. Beim Menschen ist nach Gabe von Bromhexin eine dosisabhängige Steigerung der tracheobronchialen Sekretproduktion, verbunden mit einer gleichzeitigen Abnahme der Sputumviskosität, vorhanden. Dadurch werden klinische Symptome wie Husten und Dyspnoe gelindert. Auskultationsbefunde, Strömungswiderstand und Lungenfunktionsparameter werden gebessert.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Bromhexin im Tierversuch ergab bei der Ratte eine LD 50 nach oraler Applikation zwischen 7,9 g und 16,25 g/kg Körpermasse. Bei der Maus wird eine LD 50 nach oraler Applikation von 3 g/kg Körpermasse angegeben.

Chronische Toxizität:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Dabei traten während der Prüfung nach Gabe von hohen Dosierungen bei Ratten vereinzelt Krampfanfälle auf. Organschädigende Wirkungen konnten weder bei Ratten noch bei Hunden festgestellt werden.

Kanzerogenität:

Langzeituntersuchungen an Ratten ergaben keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potential von Bromhexin.

Mutagenität:

In-vitro- und in-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Bromhexin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie:

Bromhexin passiert im Tierversuch in geringen Mengen die Plazenta.

Im Tierversuch (Ratte, Maus, Kaninchen) wurden keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung der Substanz gefunden. Im maternal-toxischen Bereich traten beim Kaninchen und bei der Ratte embryotale und retardierende Effekte auf.

Im Tierversuch (Ratte) ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.

Ergebnisse kontrollierter Studien beim Menschen liegen nicht vor.

Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben.

10.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Bromhexin wird nach oraler Verabreichung praktisch vollständig resorbiert. Der „First-pass-effect“ beträgt jedoch ca. 80 %. Es entstehen dabei biologisch aktive Metaboliten, z. B. Ambroxol. Die Bindung an Plasma-Proteine beträgt 99 %. Die Metabolisierung erfolgt rasch, und die relativ lange Halbwertszeit (10 bis 12 Stunden nach p.o.-Applikation und 17 Stunden nach i.v.-Applikation) spiegelt die Rückdiffusion aus den Geweben wider. Allerdings zeigt sich, daß die Muttersubstanz ein wesentlich größeres Verteilungsvolumen hat als die Summe der Metaboliten.

Die Blut-Hirn-Schranke wird passiert, die Plazentabarriere wird nur in geringem Maße überwunden.

Bromhexin wird nach peroraler Applikation zu 88 % und nach intravenöser Applikation zu 77 % in Form der Metabolite über die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidungsquote über die Fäzes beträgt 4 bis 5 %.

Bei schweren Lebererkrankungen ist eine Verringerung der Clearance nicht auszuschließen. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für Bromhexin verlängert.

10.13 Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit: siehe Gegenanzeigen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 240

Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg und 16 mg

1 Bezeichnung des FertigarzneimittelsBromhexinhydrochlorid-Tabletten¹⁾**2 Darreichungsform**

Tabletten

3 Zusammensetzung

Bestandteile (in Milligramm)	Dosierungs- stärke	8 mg	16 mg
Wirksamer Bestandteil:			
Bromhexinhydrochlorid		8,0	16,0
Sonstige Bestandteile:			
Mikrokristalline Cellulose		7,5	7,5
Lactose 1 H ₂ O		127,0	119,0
Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon), ringöffnend vernetzt		4,5	4,5
Hochdisperses Siliciumdioxid		1,5	1,5
Magnesiumstearat		1,5	1,5

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden gesiebt. Bromhexinhydrochlorid, mikrokristalline Cellulose, Lactose 1 H₂O, ringöffnend vernetztes Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) und hochdisperses Siliciumdioxid werden bis zur Homogenität gemischt. Anschließend wird Magnesiumstearat ca. 1 bis 3 min untergemischt.

Die fertige Preßmasse wird zu Tabletten mit einer Masse von 150 mg verpreßt. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

Hinweise:

Preßmasse und Bulkware sind vor Licht geschützt zu lagern. Der Wassergehalt des Bromhexinhydrochlorids ist ggf. bei der Einwaage zu berücksichtigen und wird mit Lactose 1 H₂O ausgeglichen.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung der Tablettenmasse: 150 mg ± 11,25 mg.

6 Eigenschaften und Prüfungen**6.1 Ausgangsstoffe****6.1.1 Lactose 1 H₂O**

Hinweis:

Es ist eine Lactose zur Direkttablettierung mit einem Korngrößenspektrum überwiegend zwischen 60 und 600 µm zu verwenden.

6.1.2 Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon), ringöffnend vernetzt

Die Substanz muß der Monographie „Unlösliches Polyvidon“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.

6.1.3 Hochdisperses Siliciumdioxid

Hinweis:

Es ist ein hochdisperses Siliciumdioxid pyrolytischer Herstellung mit einer BET-Oberfläche von 200 ± 25 m²/g zu verwenden.

¹⁾ Die Bezeichnung der Tabletten setzt sich aus den Worten „Bromhexinhydrochlorid-Tabletten“, den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffmenge zugeordnet sind, und der Masseneinheit „mg“ zusammen (z. B. „Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg“).

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchkerbe.

6.2.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 75 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Bromhexinhydrochlorid gelöst sein.

Prüf Flüssigkeit: 900 ml künstlicher Magensaft ohne Enzyme, pH ca. 1,2¹⁾

Apparatur: Blattrührer

Umdrehungsgeschwindigkeit: 75 U/min

Die Bestimmung des gelösten Bromhexinhydrochlorids erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19) im Absorptionsmaximum bei etwa 245 nm gegen die Prüf Flüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung aus einem als Standard geeigneten Bromhexinhydrochlorid in der Prüf Flüssigkeit.

6.2.3 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben.

6.2.4 Prüfung auf Identität

A. Chromatographie: Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄ R.

Untersuchungslösung: Eine etwa 16 mg Bromhexinhydrochlorid entsprechende Menge Prüfsubstanz wird unter Rühren 10 min lang mit 10 ml Methanol R extrahiert. Die Lösung wird filtriert.

Referenzlösung: 1,6 mg eines als Standard geeigneten Bromhexinhydrochlorids pro 1,0 ml Methanol R.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 17 Volumteilen Wasser, 17 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 66 Volumteilen 1-Butanol R über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft wird zunächst im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung tritt ein Fleck auf, der in bezug auf seine Lage, Größe und Intensität annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht.

Anschließend wird die Platte mit einer 0,5prozentigen Lösung von Kaliumpermanganat R besprüht. Nach ca. 10 bis 15 min sind im Chromatogramm der Untersuchungslösung zwei hellgelbe Flecke auf violett-farbenem Untergrund sichtbar, von denen der obere dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht. Der Fleck mit kleinerem R_f-Wert ist der Lactose zuzuordnen.

B. Eine etwa 20 mg Bromhexinhydrochlorid entsprechende Menge Prüfsubstanz wird unter Rühren 10 min lang mit 10 ml Methanol R extrahiert. 2 ml des Filtrats geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. V.3.1.1).

6.2.5 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Bromhexinhydrochlorid.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Untersuchungslösung: Eine 8,0 mg Bromhexinhydrochlorid entsprechende Menge Prüfsubstanz wird mit 50 ml Methanol R versetzt und der Wirkstoff eluiert. Nach dem Verdünnen mit Methanol R zu 100,0 ml wird filtriert.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 318 nm gegen Methanol R als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Bromhexinhydrochlorids in einer Konzentration von 0,080 mg pro 1,0 ml Methanol R.

6.2.6 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschießende Behältnisse aus

- Braunglas, mit Verschlüssen aus Polyethylen oder Polypropylen,
- Verbundpackstoff.

Material: Aluminiumfolie von 0,020 mm Dicke mit ca. 6 g/m² Heißsiegelack auf PVC-Basis sowie opake Hart-PVC-Tiefziehfolie von 0,200 mm Dicke, einseitig beschichtet mit 40 g/m² PVDC.

¹⁾ 2,0 g Natriumchlorid R werden in 7,0 ml Salzsäure 36 % R gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 1000 ml verdünnt.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg: 2079.98.97

Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg: 2079.97.97

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Zur Verflüssigung bronchialer Schleimauflagerungen bei akuten und chronischen Entzündungen der Bronchien und der Lungen sowie bei allen Lungenerkrankungen, die mit vermehrter Schleimbildung einhergehen.

9.2 Gegenanzeigen

Bekannte Bromhexinüberempfindlichkeit.

Hustenhemmende Mittel, z. B. Codein, dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden, da sonst der verflüssigte Schleim möglicherweise nicht abgehustet werden kann. Dies gilt insbesondere für die Nachtstunden.

Nicht anwenden während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft, da bislang keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit von Bromhexin während dieser Zeit vorliegen.

Der Anwendung von Bromhexin im zweiten und letzten Drittel der Schwangerschaft sollte eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorangehen, da auch während dieser Zeit für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit vorliegen.

Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben. Eine Anwendung während der Stillzeit sollte vermieden werden.

9.3 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen wurde über Magen-Darm-Beschwerden berichtet sowie über Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu Rötung und Schwellungen der Haut und/oder Schleimhäute führen.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Nicht bekannt.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden die Tabletten mit reichlich Flüssigkeit wie folgt eingenommen:

Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 1 bis 2 Tabletten.

Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich 1 Tablette.

Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 1 Tablette.

Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich ½ Tablette.

Hinweise:

Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis entsprechend dem Schweregrad reduziert oder das Dosierungsintervall entsprechend dem Schweregrad verlängert werden.

Die schleimlösende Wirkung von Bromhexinhydrochlorid wird durch reichliche Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

- 9.6 Dauer der Anwendung
Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.
- 9.7 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.
- 10 **Fachinformation**
Nach § 11 a AMG, insbesondere:
- 10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht
Apothekenpflichtig.
- 10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe
Expektorans.
- 10.3 Anwendungsgebiete
Zur Verflüssigung bronchialer Schleimauflagerungen bei akuten und chronischen Entzündungen der Bronchien und der Lungen sowie bei allen Lungenerkrankungen, die mit vermehrter Schleimbildung einhergehen.
- 10.4 Gegenanzeigen
Bekannte Bromhexinüberempfindlichkeit.
Hustenhemmende Mittel, z. B. Codein, dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden, da sonst der verflüssigte Schleim möglicherweise nicht abgehustet werden kann. Dies gilt insbesondere für die Nachtstunden.
Nicht anwenden während der ersten drei Monate einer Schwangerschaft, da bislang keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit von Bromhexin während dieser Zeit vorliegen.
Der Anwendung von Bromhexin im zweiten und letzten Drittel der Schwangerschaft sollte eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vorangehen, da auch während dieser Zeit für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen über die Unbedenklichkeit vorliegen.
Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben. Eine Anwendung während der Stillzeit sollte vermieden werden.
- 10.5 Nebenwirkungen
Bromhexin kann die Magenschleimhaut reizen; dementsprechend ist der Einsatz bei Ulcusanamnese abzuwägen.
In seltenen Fällen wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die zu Rötung und Schwellung der Haut und/oder Schleimhäute führen.
- 10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Nicht bekannt.
- 10.7 Warnhinweise
Keine.
- 10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten
Keine.
- 10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben
Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 1 bis 2 Tabletten.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich 1 Tablette.
Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 1 Tablette.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich ½ Tablette.
Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent (zur Inhalation und Einnahme)
Inhalation:
Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 2mal täglich 4 ml.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 2mal täglich 2 ml.
Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 2mal täglich 1 ml.

Einnahme:

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 3mal täglich 4 bis 8 ml.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 3mal täglich 4 ml.
Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 3mal täglich 2 ml.

Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml

Erwachsene und Jugendliche über 14 Jahre: 2- bis 3mal täglich 8 ml.
Kinder von 6 bis 14 Jahren (25 bis 50 kg): 2- bis 3mal täglich 4 ml.
Kinder unter 6 Jahren (unter 25 kg): 1- bis 2mal täglich 2 ml.

Hinweise:

Bei schwerer Niereninsuffizienz sollte die Erhaltungsdosis entsprechend dem Schweregrad reduziert oder das Dosierungsintervall entsprechend dem Schweregrad verlängert werden.

Die Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml enthält pro 100 ml 4,75 g Glucose-Monohydrat.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Bromhexinhydrochlorid-Tabletten mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent wird mit gleichen Teilen isotonischer Natriumchlorid-Lösung verdünnt und nach dem Zerstäuben mit einem Aerosolgerät inhaliert oder mit reichlich Flüssigkeit verdünnt eingenommen.

Bromhexinhydrochlorid-Injektionslösung 2,0 mg/ml wird intravenös injiziert (Injektionsdauer 2 bis 3 Minuten).

Hinweise:

Die schleimlösende Wirkung von Bromhexinhydrochlorid wird durch reichliche Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Intoxikationserscheinungen beim Menschen sind bisher nicht bekannt. Falls solche auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen.

Allergische Reaktionen (Schwellungen des Bindegewebes, Quincke-Ödem) sind äußerst selten, erfordern aber je nach Schweregrad die üblicherweise notwendigen Maßnahmen (Antihistaminika, Glukokortikoide, evtl. Bronchospasmolytika, notfalls Tracheotomie).

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bromhexin wirkt sekretolytisch und sekretomotorisch im Bereich des Bronchialtraktes. Es steigert den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Auf Grund einer Abnahme der Quervernetzung von sauren Mucopolysacchariden nimmt die Viskosität ab. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels wird der Abtransport des Schleims gefördert. Die Mukoziliarfunktion, Voraussetzung für die physiologische Reinigung des Tracheobronchial-Systems, wird durch Bromhexin verbessert. Bromhexin bewirkt eine Aktivierung des Surfactant-Systems. Als Wirkungsmechanismus ist eine Aktivierung der Ausschleusung von vorhandenem, zellulär gespeichertem Surfactant-Material im Alveolarbereich anzusehen. Beim Menschen ist nach Gabe von Bromhexin eine dosisabhängige Steigerung der tracheobronchialen Sekretproduktion, verbunden mit einer gleichzeitigen Abnahme der Sputumviskosität, vorhanden. Dadurch werden klinische Symptome wie Husten und Dyspnoe gelindert. Auskultationsbefunde, Strömungswiderstand und Lungenfunktionsparameter werden gebessert.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität vom Bromhexin im Tierversuch ergab bei der Ratte eine LD 50 nach oraler Applikation zwischen 7,9 g und 16,25 g/kg Körpermasse. Bei der Maus wird eine LD 50 nach oraler Applikation von 3 g/kg Körpermasse angegeben.

Chronische Toxizität:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Dabei traten während der Prüfung nach Gabe von hohen Dosierungen bei Ratten vereinzelt Krampfanfälle auf. Organ-schädigende Wirkungen konnten weder bei Ratten noch bei Hunden festgestellt werden.

Kanzerogenität:

Langzeituntersuchungen an Ratten ergaben keinen Hinweis auf ein tumor erzeugendes Potential von Bromhexin.

Mutagenität:

In-vitro- und in-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Bromhexin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie:

Bromhexin passiert im Tierversuch in geringen Mengen die Plazenta.

Im Tierversuch (Ratte, Maus, Kaninchen) wurden keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung der Substanz gefunden. Im maternal-toxischen Bereich traten beim Kaninchen und bei der Ratte embryotale und retardierende Effekte auf.

Im Tierversuch (Ratte) ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.

Ergebnisse kontrollierter Studien beim Menschen liegen nicht vor.

Bromhexin wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben.

10.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Bromhexin wird nach oraler Verabreichung praktisch vollständig resorbiert. Der „First-pass-effect“ beträgt jedoch ca. 80 %. Es entstehen dabei biologisch aktive Metaboliten, z. B. Ambroxol. Die Bindung an Plasma-Proteine beträgt 99 %. Die Metabolisierung erfolgt rasch, und die relativ lange Halbwertszeit (10 bis 12 Stunden nach p.o.-Applikation und 17 Stunden nach i.v.-Applikation) spiegelt die Rückdiffusion aus den Geweben wider. Allerdings zeigt sich, daß die Muttersubstanz ein wesentlich größeres Verteilungsvolumen hat als die Summe der Metaboliten.

Die Blut-Hirn-Schranke wird passiert, die Plazentabarriere wird nur in geringem Maße überwunden.

Bromhexin wird nach peroraler Applikation zu 88 % und nach intravenöser Applikation zu 77 % in Form der Metabolite über die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidungsquote über die Fäzes beträgt 4 bis 5 %.

Bei schweren Lebererkrankungen ist eine Verringerung der Clearance nicht auszuschließen. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für Bromhexin verlängert.

10.13 Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit: siehe Gegenanzeigen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 241

Dimenhydrinat-Tabletten 50 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Dimenhydrinat-Tabletten 50 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Dimenhydrinat 50,0 mg

Sonstige Bestandteile:

Calciumhydrogenphosphat 2 H₂O 90,0 mg

Lactose 1 H₂O 40,0 mg

Cellulosepulver 14,0 mg

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz 4,0 mg

Hochdisperses Siliciumdioxid 0,8 mg

Magnesiumstearat 1,2 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden gesiebt. Dimenhydrinat, Calciumhydrogenphosphat 2 H₂O, Lactose 1 H₂O, Cellulosepulver, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz und hochdisperses Siliciumdioxid werden bis zur Homogenität gemischt. Anschließend wird Magnesiumstearat 1 bis 3 min untergemischt. Die fertige Preßmasse wird zu Tabletten mit einer Masse von 200 mg verpreßt. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung der Tablettenmasse: 200 mg ± 15 mg.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Calciumhydrogenphosphat 2 H₂O

Hinweis:

Es ist ein Calciumhydrogenphosphat zur Direkttablettierung mit einem Korngrößenspektrum zwischen 50 und 400 µm zu verwenden.

6.1.2 Lactose 1 H₂O

Hinweis:

Es ist eine Lactose zur Direkttablettierung mit einem Korngrößenspektrum überwiegend zwischen 60 und 600 µm zu verwenden.

6.1.3 Cellulosepulver

Hinweis:

Es ist ein Cellulosepulver mit einem Korngrößenspektrum zwischen 1 und 100 µm zu verwenden.

6.1.4 Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz ist das Natriumsalz einer partiell O-carboxymethylierten Poly-α-glucopyranose. Sie enthält mindestens 2,8 und höchstens 4,5 Prozent Natrium (Na), berechnet auf die gewaschene und getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Weißes bis fast weißes, feinkörniges, gut fließendes, geruchloses Pulver; praktisch unlöslich in Wasser, unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

Prüfung auf Identität

- A. Das IR-Absorptionsspektrum (AB. V.6.18) der Substanz zeigt im Vergleich mit dem eines als Standard geeigneten Natriumsalzes der Poly(O-carboxymethyl)stärke Maxima bei denselben Wellenlängen mit den gleichen relativen Intensitäten. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe von Preßlingen unter Verwendung von Kaliumbromid R.
- B. Werden 5 ml einer 2prozentigen Dispersion der Substanz mit 0,05 ml einer 0,01N-Iod-Lösung versetzt, entsteht eine dunkelblaue Färbung.
- C. Die Lösung, die für die Prüfung auf „Schwermetalle“ (siehe „Prüfung auf Reinheit“) verwendet wird, gibt die Identitätsreaktionen auf Natrium (AB. V.3.1.1).

Prüfung auf Reinheit

pH-Wert (AB. V.6.3.1): Der pH-Wert einer 2,0prozentigen Dispersion der Substanz muß zwischen 5,5 und 7,5 liegen.

Schwermetalle: 2,5 g Substanz werden in einem Quarztiegel mit 2 ml einer Mischung von gleichen Teilen Schwefelsäure 96 % R und Wasser zuerst auf dem Wasserbad, dann vorsichtig über einer Flamme auf etwa 600 °C erhitzt. Der Tiegel wird so lange geglüht, bis keine schwarzen Partikel mehr sichtbar sind.

Nach dem Abkühlen wird der Rückstand mit einigen Tropfen Schwefelsäure 10 % R angefeuchtet und die Mischung erneut eingedampft, verascht und erkaltengelassen. Sodann wird mit einigen Tropfen Ammoniumcarbonat-Lösung R angefeuchtet und abermals eingedampft und geglüht. Der Rückstand wird mit 5 ml Salzsäure 36 % R versetzt. Nach dem Abdampfen auf dem Wasserbad wird der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. 12 ml der Lösung müssen der Grenzprüfung A auf Schwermetalle entsprechen (20 ppm). Zur Herstellung der Referenzlösung wird die Blei-Lösung (1 ppm Pb) R verwendet.

Eisen (AB. V.3.2.9): 10 ml der bei der Grenzprüfung auf „Schwermetalle“ benutzten Lösung müssen der Grenzprüfung auf Eisen entsprechen (20 ppm).

Natriumchlorid: höchstens 10,0 Prozent.

1,0 g Substanz wird mit einer Mischung von 20,0 ml 0,1N-Silbernitrat-Lösung und 30 ml Salpetersäure 65 % R für 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird soviel von einer gesättigten Lösung von Kaliumpermanganat R hinzugefügt, daß die Lösung rot gefärbt wird. Der Überschuß an Kaliumpermanganat wird durch Zugabe von Wasserstoffperoxid-Lösung 3 % R entfernt. Die farblose Lösung wird mit 3 ml Dibutylphthalat R versetzt und unter kräftigem Umschütteln mit 0,1N-Ammoniumthiocyanat-Lösung unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 titriert.

1 ml 0,1N-Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844 mg Natriumchlorid.

Natriumglycolat: höchstens 2,0 Prozent.

Eine 0,500 g getrockneter Substanz entsprechende Menge wird in einem Becherglas mit 5 ml Essigsäure 98 % R und 5 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird bis zur vollständigen Auflösung der Substanz gerührt. Unter weiterem Rühren werden dann langsam 50 ml Aceton R und 1 g Natriumchlorid R hinzugegeben. Der Ansatz wird durch ein großporiges, mit Aceton R angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben filtriert. Becherglas und Filter werden mit Aceton R nachgespült; die vereinigten Filtrate werden mit Aceton R zu 100,0 ml verdünnt. Diese Lösung dient zur Herstellung der Untersuchungslösung.

1,55 g Glycolsäure R, zuvor im Exsikkator über Phosphor(V)-oxid R im Vakuum getrocknet, werden in einem Meßkolben in Wasser zu 1000,0 ml gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden in einem Meßkolben mit 5 ml Essigsäure 98 % R versetzt und etwa 30 min lang stehengelassen. Nach Zusatz von 50 ml Aceton R und 1 g Natriumchlorid R wird mit Aceton R zu 100,0 ml verdünnt. Diese Lösung dient zur Herstellung der Referenzlösung.

In je einen 25-ml-Meßkolben werden 2,0 ml der beiden Lösungen gegeben. Nach dem Abdampfen des Acetons auf dem Wasserbad wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit je 5,0 ml 2,7-Dihydroxynaphthalin-Lösung R versetzt, geschüttelt und nochmals 15,0 ml 2,7-Dihydroxynaphthalin-Lösung R zugesetzt. Die Meßkolben werden mit Aluminiumfolie umhüllt und 20 min lang im Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen unter fließendem Wasser wird mit Schwefelsäure 96 % R zu 25,0 ml verdünnt. Innerhalb 10 min werden 10,0 ml beider Lösungen in Reagenzgläser mit flachem Boden gegeben. Bei vertikaler Durchsicht darf die Untersuchungslösung nicht stärker gefärbt sein als die Referenzlösung.

Trocknungsverlust (AB. V.6.22): höchstens 10,0 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Gehaltsbestimmung

Zu 4,00 g Substanz werden 350 ml einer Mischung von 4 Volumteilen Ethanol 96 % R und 1 Volumteil Wasser und 0,25 ml Phenolphthalein-Lösung R 1 gegeben. Nach tropfenweiser Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R bis zur schwachen Rosafärbung wird die Suspension 30 min lang geschüttelt und durch einen Glassintertiegel dekantiert. Dieser Extraktionsvorgang wird so lange wiederholt, bis eine Identitätsprüfung auf Chlorid negativ ausfällt. Der Rückstand wird auf den Glassintertiegel gebracht, mit Ethanol 96 % R gewaschen und dann bei 110 °C bis zu konstantem Gewicht getrocknet. 0,500 g der getrockneten Substanz werden mit 80 ml Essigsäure 98 % R versetzt und unter Rückfluß 2 h lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 0,1N-Perchlorsäure titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der „Potentiometrie“ (AB. V.6.14) bestimmt.

1 ml 0,1N-Perchlorsäure entspricht 2,30 mg Natrium.

6.1.5 Hochdisperses Siliciumdioxid

Hinweis:

Es ist ein hochdisperses Siliciumdioxid pyrolytischer Herstellung mit einer BET-Oberfläche von $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ zu verwenden.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchkerbe.

6.2.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Dimenhydrinat gelöst sein.

Prüfliquidität: 900 ml künstlicher Darmsaft ohne Enzyme¹⁾, pH $7,5 \pm 0,1$

Apparatur: Blattrührer

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min

¹⁾ 6,8 g Kaliumdihydrogenphosphat R und 190 ml 0,2N-Natriumhydroxid-Lösung werden mit Wasser zu 1000 ml gelöst. Der pH-Wert von $7,5 \pm 0,1$ wird ggf. mit 0,2N-Natriumhydroxid-Lösung eingestellt.

Die Bestimmung des gelösten Dimenhydrinats erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19) im Absorptionsmaximum bei etwa 276 nm gegen die Prüflüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit.

Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung aus einem als Standard geeigneten Dimenhydrinat in der Prüflüssigkeit.

6.2.3 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben.

6.2.4 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF₂₅₄ R.

Untersuchungslösung: Eine 0,5 g Dimenhydrinat entsprechende Menge Prüfsubstanz wird unter Rühren 10 min lang mit 25 ml warmem Ethanol 96 % R extrahiert. Die Lösung wird filtriert.

Referenzlösung a: 10 mg eines als Standard geeigneten Dimenhydrinats pro 1 ml Ethanol 96 % R.

Referenzlösung b: 10 mg eines als Standard geeigneten 8-Chlortheophyllins pro 2,5 ml einer Mischung von 4 Volumteilen Chloroform R und 1 Volumteil wasserfreier Ameisensäure R.

Auf die Platte werden getrennt 5 µl der Untersuchungslösung und der Referenzlösung a sowie 10 µl der Referenzlösung b aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 20 Volumteilen Methanol R und 80 Volumteilen Chloroform R über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft wird zunächst im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung treten zwei Flecke auf, von denen einer in bezug auf seine Lage, Größe und Intensität jeweils annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung a bzw. b entspricht.

Anschließend wird die Platte mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R besprüht. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung tritt nur noch ein Fleck auf, der annähernd dem mit der Referenzlösung a erhaltenen Fleck entspricht.

6.2.5 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Dimenhydrinat.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Untersuchungslösung: Eine 100 mg Dimenhydrinat entsprechende Menge Prüfsubstanz wird mit 50 ml 0,1N-Salzsäure versetzt und der Wirkstoff eluiert. Nach dem Verdünnen mit Methanol R zu 100,0 ml wird filtriert. 2,0 ml der klaren Lösung werden mit 0,1N-Salzsäure zu 100,0 ml verdünnt. Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 277 nm gegen 0,1N-Salzsäure als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Dimenhydrinats in einer Konzentration von 0,020 mg pro 1,0 ml 0,1N-Salzsäure.

6.2.6 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus

- Braunglas, mit Verschlüssen aus Polyethylen oder Polypropylen,
- Verbundpackstoff.

Material: Aluminiumfolie von 0,020 mm Dicke mit ca. 6 g/m² Heißeigellack auf PVC-Basis sowie opake Hart-PVC-Tiefziehfolie von 0,200 mm Dicke, einseitig beschichtet mit 40 g/m² PVDC.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1879.99.98

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweis

Apothekenpflichtig.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Vorbeugung und Behandlung von Reisekrankheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen (nicht bei Chemotherapie).

9.2 Gegenanzeigen

Dimenhydrinat darf nicht angewendet werden bei:

- Früh- und Neugeborenen,
- Schwangerschaft, da vorzeitig Wehen ausgelöst werden können,
- Krampfanfällen (Epilepsie, Eklampsie),
- Vergrößerung der Vorsteherdrüse (Prostataadenom) mit Restharnbildung,
- erhöhtem Augeninnendruck (Glaukom) mit engem Kammerwinkel,
- Alkoholmißbrauch,
- Mangeldurchblutung des Gehirns (zerebro-vaskuläre Insuffizienz),
- Aminoglykosid-Antibiotika-Behandlung, da die eventuell durch Aminoglykosid-Antibiotika verursachten gehörschädigenden Wirkungen verdeckt werden können.

Dimenhydrinat geht in die Muttermilch über und sollte daher nicht in der Stillzeit eingenommen werden.

9.3 Nebenwirkungen

Häufig kommt es zu Schläfrigkeit und Benommenheit.

Gelegentlich kann es zu Störungen des zentralen Nervensystems mit Erregung und Unruhe, gedrückter (depressiver) oder gehobener (euphorischer) Stimmungslage und einer Desorientierung mit illusionärer bzw. wahnhafter Verknennung der Umgebung und psychomotorischer Unruhe, Bewegungsstörungen, Schwindel und Krämpfen kommen.

Außerdem kann es gelegentlich zu Störungen des Magen-Darm-Traktes mit Verstopfung, zu Mundtrockenheit und zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken kommen. In einzelnen Fällen sind Störungen der Blutbildung (reversible Agranulozytosen und Leukopenien) beobachtet worden.

Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkohol.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Dimenhydrinat mit Arzneimitteln, die auf das zentrale Nervensystem wirken (z. B. Psychopharmaka, Schlafmittel, Schmerzmittel), kann zu einer wechselseitigen Verstärkung der beruhigenden und erregenden Wirkungen führen.

Die gleichzeitige Gabe von Dimenhydrinat und trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmstoffen und Parasympathikolytika verstärken die anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Verstopfung.

Die gleichzeitige Verabreichung von Dimenhydrinat und blutdrucksenkenden Mitteln führt zu einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung. Die Dosis muß entsprechend angepaßt werden.

Die hemmende Wirkung von Procarbazin auf das Zellwachstum wird durch die gleichzeitige Gabe von Dimenhydrinat verstärkt.

Dimenhydrinat kann die Wirkung von Glukokortikoiden und Heparin herabsetzen. Es schwächt die durch Phenothiazine hervorgerufenen Störungen des Bewegungsablaufes (EPM-Syndrome) ab.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, wird wie folgt eingenommen:

Zur Vorbeugung von Reisekrankheiten:

3mal täglich 1 Tablette; die erste Tablette sollte 30 Minuten vor Reisebeginn eingenommen werden.

Zur Behandlung von Reisekrankheiten, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen:

4stündlich 1 bis 2 Tabletten, jedoch nicht mehr als 6 Tabletten pro Tag.

Dosierung bei Kindern:

Kinder ab 6 bis 12 Jahre nehmen ½ bis 1 Tablette alle 6 bis 8 Stunden ein, jedoch nicht mehr als 3 Tabletten täglich.

9.6 Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme erfolgt vor den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit.

Dimenhydrinat-Tabletten sollen ohne Rücksprache mit dem Arzt nur wenige Tage angewendet werden.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antihistaminikum, Antiemetikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Vorbeugung und Behandlung von Reisekrankheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen (nicht bei Chemotherapie).

10.4 Gegenanzeigen

Dimenhydrinat darf nicht angewendet werden bei:

- Früh- und Neugeborenen, da der kindliche Organismus weitaus empfindlicher auf die zentralnervösen und anticholinergen Wirkungen der Substanz reagiert,
- Schwangerschaft, da es am Uterus Kontraktilitätssteigerungen hervorrufen bzw. vorzeitig Wehen auslösen kann,
- Eklampsie,
- Epilepsie,
- Prostataadenom mit Restharnbildung,
- Glaukom mit engem Kammerwinkel,
- Alkoholmißbrauch,
- zerebro-vaskuläre Insuffizienz,
- Aminoglykosid-Antibiotika-Therapie, da die eventuell durch Aminoglykosid-Antibiotika verursachten ototoxischen Wirkungen maskiert werden können.

Dimenhydrinat wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben. Von einer Anwendung während der Laktationsperiode ist daher abzusehen.

10.5 Nebenwirkungen

Häufig kommt es zu Schläfrigkeit und Benommenheit.

Gelegentlich kann es zu zentralnervösen Störungen wie Erregung und Unruhe, depressiver oder euphorischer Stimmungslage und Delirien, Bewegungsstörungen, Schwindel und Krämpfen kommen.

Außerdem kann es gelegentlich zu Störungen des Magen-Darm-Traktes mit Obstipation, zu Mundtrockenheit und zu allergischen Reaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken kommen. In einzelnen Fällen sind reversible Agranulozytosen und Leukopenien beobachtet worden.

Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Dimenhydrinat mit zentral wirkenden Arzneimitteln (z. B. Psychopharmaka, Schlafmittel, Schmerzmittel) kann zu einer wechselseitigen Verstärkung der sedierenden und erregenden Wirkungen führen.

Die gleichzeitige Gabe von Dimenhydrinat und trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmstoffen und Parasympathikolytika verstärken die anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Verstopfung.

Die gleichzeitige Verabreichung von Dimenhydrinat und Antihypertensiva führt zu einer verstärkten hypotensiven Wirkung. Die Dosis muß entsprechend angepaßt werden.

Die zytostatische Wirkung von Procarbazin wird durch die gleichzeitige Gabe von Dimenhydrinat verstärkt.

Dimenhydrinat kann die Wirkung von Glukokortikoiden und Heparin herabsetzen. Es schwächt das durch Phenothiazine hervorgerufene extrapyramidal-motorische Syndrom ab.

- 10.7 Warnhinweise
Keine.
- 10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten
Keine bekannt.
- 10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben
Es wird wie folgt eingenommen:

Zur Vorbeugung von Reisekrankheiten:
3mal täglich 1 Kapsel bzw. Tablette Dimenhydrinat. Die erste Kapsel bzw. Tablette sollte 30 Minuten vor Reisebeginn eingenommen werden.

Zur Behandlung von Reisekrankheiten, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen:
4stündlich 1 bis 2 Kapseln bzw. Tabletten Dimenhydrinat, jedoch nicht mehr als 300 mg Dimenhydrinat, entsprechend 6 Kapseln bzw. Tabletten pro Tag.

Dosierung bei Kindern:
Kinder ab 6 bis 12 Jahre nehmen 5 mg/kg Körpermasse unterteilt in vier Einzeldosen ein oder 1 Kapsel bzw. ½ bis 1 Tablette Dimenhydrinat alle 6 bis 8 Stunden, jedoch nicht mehr als 150 mg täglich.
- 10.10 Art und Dauer der Anwendung
Die Einnahme erfolgt vor den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit.
Dimenhydrinat soll ohne Rücksprache mit dem Arzt nur wenige Tage angewendet werden.
- 10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel
Bei Überdosierung kommt es zu Schläfrigkeit und Schwindel sowie zu anticholinergen Symptomen. Massive Überdosierung führt zu Konvulsionen, Psychosen mit Halluzinationen, Agitationen, Tachykardien, Blutdruckanstieg und einem ausgeprägten peripheren anticholinergen Syndrom.
In diesen Fällen soll eine Magenspülung durchgeführt werden.
Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung sowie gegebenenfalls künstliche Beatmung stehen bei der weiteren Behandlung im Vordergrund. Gegen Konvulsionen kann Diazepam (10 bis 30 mg) oder Phenobarbital (5 bis 6 mg/kg Körpermasse) gegeben werden.
- 10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind
- 10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften
Dimenhydrinat ist ein H₁-Antihistaminikum aus der Gruppe der Ethanolamine und bewirkt eine kompetitive Verdrängung des Histamins von den H₁-Rezeptoren. Neben den antihistaminischen Wirkungen, wie Unterdrückung der durch Histamin ausgelösten Gefäßerweiterungen und der Erhöhung der Permeabilität der Kapillarwandungen, ist die antiemetische und sedierende Wirkung deutlich ausgeprägt.
Außerdem hat Dimenhydrinat eine besonders ausgeprägte anticholinerge Wirkung.
- 10.12.2 Toxikologische Eigenschaften
Akute Toxizität:
Die LD 50 bei der Ratte nach i.v.-Verabreichung von Dimenhydrinat wird mit 200 mg/kg Körpermasse angegeben.
Akute toxische Wirkungen von Dimenhydrinat sind bei Dosen von 25 bis 250 mg/kg Körpermasse beim Erwachsenen beschrieben worden.
Bei Kindern wird eine Letaldosis bzw. lebensgefährliche Dosis von 600 bis 1000 mg angegeben.
Schwere Überdosierungen von Dimenhydrinat können dabei mit halluzinationsartigem Delir, Tremor, Krämpfen, Koma, Atemdepression oder kardiovaskulärem Kollaps einhergehen.
Abusus von Dimenhydrinat zur Erzeugung halluzinatorischer Wirkungen ist beschrieben worden. Der Dosisbereich lag dabei zwischen 900 und 1600 mg.
Dimenhydrinat kann bereits in therapeutischen Dosen Störungen des Farbsehens, der Reaktionszeit und des räumlichen Sehens verursachen.
Chronische Toxizität:
Daten zur chronischen Toxizität am Tier liegen nicht vor.
Kanzerogenität:
Langzeitstudien zum kanzerogenen Potential von Dimenhydrinat liegen nicht vor.

Mutagenität:

Eine ausführliche Mutagenitätsprüfung von Dimenhydrinat liegt nicht vor. Bisherige Testergebnisse werden als negativ bewertet.

Reproduktionstoxikologie:

Eine teratogene Wirkung von Dimenhydrinat war im Tierversuch nicht nachweisbar.

Bei 313 Neugeborenen, deren Mütter im ersten Trimenon Dimenhydrinat eingenommen hatten, waren keine kongenitalen Mißbildungen feststellbar, die auf die Verabreichung der Substanz zurückzuführen waren. Dies gilt ebenso für 697 Neugeborene, deren Mütter Dimenhydrinat zu verschiedenen Zeitpunkten der gesamten Schwangerschaft eingenommen hatten. Lediglich zwei mögliche Assoziationen mit individuellen Mißbildungen wurden gefunden (Inguinalhernie und kardiovaskulärer Defekt), deren statistische Signifikanz jedoch nicht erwiesen werden konnte. Dimenhydrinat kann am menschlichen Uterus Kontraktilitätssteigerungen hervorrufen bzw. vorzeitig Wehen auslösen. Dimenhydrinat wird in geringen Mengen über die Muttermilch abgegeben.

10.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Dimenhydrinat wird aus dem Gastrointestinaltrakt vollständig resorbiert und in der Leber metabolisiert. Die Wirkungsdauer beträgt 3 bis 6 Stunden. Die Metaboliten des Dimenhydrinats werden hauptsächlich über die Nieren eliminiert.

10.13 Sonstige Hinweise

Keine.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 242

Ethacridinlactat-Lösung 0,05 und 0,1 Prozent

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ethacridinlactat-Lösung¹⁾

2 Darreichungsform

Lösung

3 Zusammensetzung

Bestandteile (in Gramm)	Wirkstoff- konzentration	0,05 Prozent	0,1 Prozent
Wirksamer Bestandteil: Ethacridinlactat 1 H ₂ O		0,53	1,05
Sonstiger Bestandteil: Gereinigtes Wasser		zu 1000,0 ml	zu 1000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Ethacridinlactat 1 H₂O wird in gereinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm filtriert und in die vorgesehenen keim- und partikelarmen Behältnisse abgefüllt.

Hinweis:

Die Lösung ist vor Licht geschützt zu lagern.

¹⁾ Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten „Ethacridinlactat-Lösung“, den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind, und dem Wort „Prozent“ zusammen (z. B. „Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent“).

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung	0,05 Prozent	0,1 Prozent
- der relativen Dichte (AB. V.6.4) oder	0,998 bis 1,002	0,998 bis 1,002
- des Brechungsindex (AB. V.6.5) sowie	1,332 bis 1,334	1,332 bis 1,334
- des pH-Wertes (AB. V.6.3.1)	5,0 bis 7,0	5,0 bis 7,0

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, grünlich-gelbe Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert zwischen 5,0 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

A. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent. Die 0,1prozentige Lösung wird mit Wasser zu dieser Konzentration verdünnt.

Referenzlösung: 0,53 mg eines als Standard geeigneten Ethacridinlactats 1 H₂O pro 1,0 ml Wasser.

Auf die Platte werden getrennt 50 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 15 Volumteilen Wasser, 15 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 70 Volumteilen 1-Butanol R über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft wird im Tageslicht und im ultravioletten Licht bei 365 nm ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung treten Flecke auf, die in bezug auf ihre Lage, Größe, Färbung und Fluoreszenz annähernd den Flecken im Chromatogramm der Referenzlösung entsprechen.

B. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Die Lösung wird mit Wasser zu einer Konzentration von 2,65 µg Ethacridinlactat 1 H₂O pro 1,0 ml verdünnt. Die Absorptionen dieser Lösung werden zwischen 220 und 450 nm gegen Wasser als Kompensationsflüssigkeit gemessen. Das Spektrum weist Maxima bei 269, 365 und 422 nm auf.

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Ethacridinlactat 1 H₂O.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Untersuchungslösung: Die Lösung wird mit Wasser zu einer Konzentration von 5,3 µg Ethacridinlactat 1 H₂O pro 1,0 ml verdünnt. Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei ca. 269 nm gegen Wasser als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Ethacridinlactats 1 H₂O in Wasser mit einer Konzentration von 5,3 µg pro 1,0 ml.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt ein Jahr.

7 Behältnisse

Braunglasflaschen mit Verschlußkappen und Konusdichtungen aus Polyethylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent: 6499.98.97

Ethacridinlactat-Lösung 0,1 Prozent: 6499.97.97

8.2 Art der Anwendung

Zur Bereitung von Teilbädern und Umschlägen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Licht geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Zur lokalen Anwendung als Antiseptikum.

9.2 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen zur lokalen Anwendung von Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent bzw. 0,1 Prozent bestehen nicht.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Durch Versuche mit Ethacridinlactat an Tieren konnte eine Entstehung von Mißbildungen nicht nachgewiesen werden. Keine Anwendung an der Brust während der Stillzeit.

9.3 Nebenwirkungen

Selten kommt es zu Entzündungsreaktionen der Haut. In Einzelfällen ist das Auftreten von Schwellungen im Gesicht, Nesselsucht (Urtikaria), Kopfschmerzen und Krämpfen bekannt geworden.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent bzw. 0,1 Prozent nicht mit anderen Lösungen mischen, da es sonst zu Ausflockungen kommen kann.

9.5 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, 2mal täglich Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent bzw. 0,1 Prozent örtlich für wenigstens 30 Minuten einwirken lassen.

9.6 Hinweis

Vor Licht geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Desinfiziens/Antiseptikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur lokalen Anwendung als Antiseptikum.

10.4 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen zur lokalen Anwendung von Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent bzw. 0,1 Prozent bestehen nicht.

10.5 Nebenwirkungen

Selten kommt es zu Kontaktdermatitiden. In Einzelfällen ist das Auftreten von Gesichtssödem, Urtikaria, Kopfschmerzen und Konvulsionen bekannt geworden.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent bzw. 0,1 Prozent nicht mit anderen Lösungen mischen, da es sonst zu Ausflockungen kommen kann.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Galenische Unverträglichkeit mit Aluminiumacetat-tartrat-Lösungen, Ammoniumsalzen, sulfonierten Schieferölen, Calciumchlorid, Salicylsäure, Silber-Verbindungen, Salzen der Soziodolsäure, Tannin und Zinkchlorid wurden beobachtet.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

2mal täglich Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent bzw. 0,1 Prozent lokal für wenigstens 30 Minuten einwirken lassen.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Zur lokalen Anwendung bei Umschlägen und Teilbädern. Dabei ist zu beachten, daß wiederholtes Begießen von Verbänden und Umschlägen mit Ethacridinlactat-Lösung 0,05 Prozent bzw. 0,1 Prozent durch Verdunsten des Lösungsmittels zu einer erheblichen Konzentrationszunahme der Substanz führen kann. Die konzentrierte Substanz kann dann Ursache lokaler Reizungen sein und bis zur Sensibilisierung führen.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Es sind keine Vergiftungsfälle bekannt geworden. Ein spezielles Antidot existiert nicht.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik

Ethacridin gehört zu den Acridinderivaten, deren antibakterielle Wirkung seit 1913 bekannt ist.

Die antibakterielle Wirkung der Acridine nimmt mit dem Ionisationsgrad zu.

Ethacridinlactat bildet hellgelbe, wasserlösliche Kristalle. Bei 37 °C und einem pH von 7,3 liegt das Salz in vollständig ionisierter Form vor (vollständige Dissoziation).

Die Acridine entfalten ihre Wirksamkeit mit großer Wahrscheinlichkeit an der RNS-haltigen Cytoplasmamembran der Bakterien. Die Bindung an die Bakterien-DNS bzw. -RNS verhindert die Proteinsynthese der Bakterien.

Ethacridinlactat weist eine antibakterielle Wirkung insbesondere gegenüber Staphylokokken, Streptokokken und Colibakterien auf.

Es zeigt weiter eine Wirkung gegenüber Pilzen, Protozoen wie Amöben, Trichomonaden, Kokzidien und Anaplasmen.

Minimale Hemmkonzentrationen in 10^{-6} g/ml:

Bacillus subtilis	3,2
Candida albicans	50
Corynebact. diphtheriae	6,4
Escherichia coli	6,4 – 12,5
Klebsiella pneumoniae	25
Proteus mirabilis	2000
Pseudomonas aeruginosa	12,5
Salmonella typhi	12,5
Shigella dysenteriae	3,2
Staph. aureus	2 – 6,4
Strept. pyogenes	0,6 – 9,0
Trichophyton mentagrophytes	50

Daten zur Resistenzentwicklung gegen Ethacridinlactat sind nicht bekannt geworden.

Nach tierexperimentellen Daten werden weniger als 0,1 % von oral appliziertem Ethacridinlactat aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, auch nicht bei Mehrfachgaben über einen Zeitraum von 14 Tagen. Im 0 – 14 Stunden-Urin wurden 0,01 % der Dosis wiedergefunden.

Nach intravenöser Injektion erfolgt eine schnelle Verteilung in alle Organe. Von einer auf diese Weise verabreichten radioaktiv markierten Lösung werden 84 % der Radioaktivität im Verlauf von 72 Stunden mit den Faeces ausgeschieden.

Daten zur Resorption von Ethacridinlactat über Haut und Wundflächen liegen nicht vor.

Leber und Nieren des Menschen enthalten ein Enzym, das Acridine zu Acridonen oxydiert, die mit dem Urin ausgeschieden werden.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Tierexperimentell konnte kein teratogener Effekt der Acridine nachgewiesen werden.

Tierversuche zeigen keine mutagene Wirkung des Ethacridinlactats.

10.13 Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit:

Keine Anwendung an der laktierenden Brust.

10.14 Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht schützen.

Da sich die Lösung bei Lichteinwirkung zersetzt (Dunkelfärbung und Bodensatz), ist sie bis zur therapeutischen Verwendung vor Licht geschützt aufzubewahren.

Lfd. Nr. 243 Ethanol 70 % (V/V) und 80 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Ethanol, vergällt mit Ethylmethylketon¹⁾

2 **Darreichungsform**

Lösung

3 **Zusammensetzung**

Bestandteile (in Gramm)	Wirkstoff- konzentration	70 Prozent (V/V)	80 Prozent (V/V)
Ethanol 96 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon		66,9	78,8
Gereinigtes Wasser		33,1	21,2

4 **Herstellungsvorschrift**

Ethanol 96 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon, wird mit gereinigtem Wasser in dem angegebenen Verhältnis gemischt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen sterilen Behältnisse filtriert.

5 **Eigenschaften und Prüfungen**

5.1 **Ausgangsstoffe**

Ethanol 96 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon.

C_2H_6O

M, 46,07

Ethanol, vergällt mit Ethylmethylketon, hat eine relative Dichte von 0,804 bis 0,817, entsprechend höchstens 97,2 und mindestens 94,0 Prozent (V/V) bzw. höchstens 95,6 und mindestens 91,0 Prozent (m/m) Ethylalkohol und 1 Prozent (V/V) Ethylmethylketon.

Eigenschaften

Klare, farblose, flüchtige, leicht entzündbare Flüssigkeit; charakteristischer Geruch; mischbar mit Wasser, Dichlormethan und Ether.

¹⁾ Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten „Ethanol“, „vergällt mit Ethylmethylketon“, den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind, und der Angabe „% (V/V)“ zusammen (z. B. „Ethanol 70 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon“).

Prüfung auf Identität

- A. Die erkaltete Mischung von 2,5 ml Kaliumdichromat-Lösung R, 2,5 ml Wasser und 3 ml Schwefelsäure 96 % R in einem Reagenzglas wird mit 0,5 ml Substanz versetzt und die Öffnung des Reagenzglases sofort mit einem mit einer 2,5prozentigen Lösung von Natriumpentacyanonitrosylferrat R getränkten Filterpapierstreifen bedeckt. Beim Betupfen der Papierfläche über der Öffnung mit Piperidin R entsteht eine blaue Färbung, die auf Zusatz von Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R nach Rosa umschlägt.
- B. In einem Reagenzglas wird eine Lösung von 25 mg Vanillin R in 10 ml Substanz mit 5 ml Schwefelsäure 96 % R unterschichtet. Die Grenzfläche färbt sich sofort grünblau. Nach dem Durchmischen und Verdünnen mit Wasser ist die Lösung blau.

Prüfung auf Reinheit

Aussehen: Die Substanz muß klar (AB. V.6.1) und farblos (AB. V.6.2, Methode II) sein.

Gesamtsäure: max. 1 mg/100 ml (berechnet als Essigsäure).

100 ml Substanz werden im Wasserbad unter Rückflußkühlung kurz zum Sieden erhitzt. Nach der Zugabe von 0,1 ml Indigocarmin-Phenolrot-Lösung RN zu der heißen Lösung wird mit 0,01N-Natriumhydroxid-Lösung bis zum ersten Umschlag von Grün nach Violett titriert.

$$\text{mg Säure/100 ml} = \frac{\text{Verbrauch an 0,01N-NaOH in ml} \times 0,6 \times 100}{\text{Alkoholgehalt der Probe in Vol. \%}}$$

Flüchtige Bestandteile:

Acetaldehyd (einschl. Acetal): höchstens 6 mg/100 ml.

Methanol: höchstens 50 mg/100 ml.

Ethylmethylketon: mindestens 800 mg/100 ml.

Sonstige Nebenbestandteile: höchstens 40 mg/100 ml.

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Gaschromatographie (AB. V.6.20.3).

Untersuchungslösung: Die Substanz wird durch Zugabe von Wasser auf einen Gehalt von 40 Prozent (V/V) Ethylalkohol eingestellt.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Stahlsäule von 4 m Länge und 3,2 mm innerem Durchmesser, gepackt mit Kieselgur zur Gaschromatographie (150 bis 180 µm), welches mit 15 Prozent 1,1,1-Trimethylolpropantripelargonat imprägniert ist,
- Stickstoff zur Chromatographie R als Trägergas mit einer Durchflußrate von 25 ml je min,
- einem Flammenionisationsdetektor.

Die Temperatur der Säule wird auf 95 °C gehalten, die vom Probeneinlaß und Detektor auf 150 °C. Es werden 2 µl der Untersuchungslösung eingespritzt und die Chromatographie über einen Zeitraum von 40 min durchgeführt. Eine erneute Einspritzung soll erst nach 90 min vorgenommen werden. Die stoffspezifischen Korrekturfaktoren der zu erwartenden Substanzen werden vor Beginn der Analyse mittels Eichlösungen ermittelt.

Nichtflüchtige Bestandteile: höchstens 0,0015 Prozent (m/V).

100,0 ml Substanz werden auf dem Wasserbad eingedampft. Der im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C getrocknete Rückstand darf höchstens 1,5 mg betragen.

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, farblose, flüchtige, leicht entzündbare Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch.

5.2.2 Prüfung auf Identität

entsprechend den Identitätsreaktionen A. und B. unter 5.1.

5.2.3 Relative Dichte (AB. V.6.4)

Ethanol 70 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon: 0,881 bis 0,887.

Ethanol 80 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon: 0,854 bis 0,860.

5.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt drei Jahre.

6 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas.

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummern

Ethanol 70 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon: 2109.99.99
Ethanol 80 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon: 2109.98.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Haut und zur Bereitung von Umschlägen.

7.3 Hinweise

Nur zur äußerlichen Anwendung.

Leichtentzündlich! Von Zündquellen fernhalten!

Gut verschlossen lagern.

Bei Verschütten der Lösung sind unverzüglich Maßnahmen gegen Brand und Explosionen zu treffen. Geeignete Maßnahmen sind z. B.: das Aufnehmen der verschütteten Flüssigkeit und das Verdünnen mit Wasser, das Lüften des Raumes sowie das Beseitigen von Zündquellen.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Anwendungsgebiete

Ethanol 70 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon:

Hygienische Haut- und Händedesinfektion, Kühlumschläge.

Ethanol 80 % (V/V), vergällt mit Ethylmethylketon:

Hygienische Haut- und Händedesinfektion, chirurgische Händedesinfektion, Hautdesinfektion vor Injektionen, Kühlumschläge.

8.2 Gegenanzeigen

Mit Ethylmethylketon vergälltes Ethanol ist nicht zur Desinfektion offener Wunden geeignet.

8.3 Nebenwirkungen

Bei Hauteinreibungen mit vergälltem Ethanol können Rötungen und leichtes Brennen der Haut auftreten.

8.4 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, zur Desinfektion die betreffende Hautfläche mit vergälltem Ethanol abreiben und trocknen lassen. Zur hygienischen Händedesinfektion 3 bis 5 ml Lösung in den Händen verreiben und mindestens 30 Sekunden einwirken lassen. Für Kühlumschläge ist die Lösung mit gleichen Teilen Wasser verdünnt anzuwenden.

Hinweis:

Mit Ethylmethylketon vergälltes Ethanol wirkt nicht sporenabtötend und ist daher für die Aufbewahrung steriler Instrumente und Spritzen nicht geeignet.

8.5 Hinweise

Nur zur äußerlichen Anwendung.

Leichtentzündlich! Von Zündquellen fernhalten!

Gut verschlossen aufbewahren.

Bei Verschütten der Lösung sind unverzüglich Maßnahmen gegen Brand und Explosionen zu treffen. Geeignete Maßnahmen sind z. B.: das Aufnehmen der verschütteten Flüssigkeit und Verdünnen mit Wasser, das Lüften des Raumes sowie das Beseitigen von Zündquellen.

Lfd. Nr. 244

Glucose-Elektrolyt-Mischung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Elektrolyt-Mischung

2 Darreichungsform

Pulver

3 **Zusammensetzung**

Wasserfreie Glucose	71,7 g
Natriumcitrat 2 H ₂ O	10,4 g
Natriumchlorid	12,5 g
Kaliumchlorid	5,4 g

4 **Herstellungsvorschrift**

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose, Natriumcitrat 2 H₂O, Natriumchlorid und Kaliumchlorid werden, falls erforderlich, gemahlen und bis zur Homogenität gemischt. Die fertige Mischung wird in die vorgesehenen Behältnisse gefüllt.

Hinweis:

Die Bulkware ist vor Feuchtigkeit geschützt zu lagern.

5 **Inprozeß-Kontrollen**

Überprüfung des Wassergehalts: höchstens 2,25 Prozent (Karl-Fischer-Methode).

6 **Eigenschaften und Prüfungen**

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, kristalline bis pulverige, geruchlose Mischung von süß-salzigem Geschmack; leicht löslich in Wasser. Eine 3prozentige Lösung in Wasser hat einen pH-Wert von 7,0 bis 8.

6.2 Prüfsubstanz: Glucose-Elektrolyt-Mischung, fein verrieben.

6.3 Prüfung auf Identität

Glucose

entsprechend der Prüfung auf Identität gemäß AB.

Natrium

entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Natrium (AB. V.3.1.1).

Kalium

entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Kalium (AB. V.3.1.1).

Citrat

entsprechend der Identitätsreaktion auf Citrat (AB. V.3.1.1).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. V.3.1.1).

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an wasserfreier Glucose, Kalium, Gesamtnatrium, Citrat und Gesamtchlorid.

Bestimmung

Glucose

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der optischen Drehung (AB. V.6.6).

Eine etwa 5,0 g wasserfreier Glucose entsprechende Menge Prüfsubstanz wird in 80 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 0,2 ml Ammoniak-Lösung 10 % R wird 30 min lang stehengelassen, mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt und der Drehungswinkel der Lösung gemessen. Zur Berechnung der Glucosekonzentration ist die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = + 52,6^\circ$ zugrunde zu legen.

Kalium

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Atomabsorptionsspektroskopie (AB. V.6.17, Methode I).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Prüfsubstanz wird in Wasser zu einer dem verwendeten Gerät angepaßten Konzentration gelöst. 100 ml Lösung werden mit 10 ml einer 2,2prozentigen Lösung von Natriumchlorid R versetzt.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Kalium-Lösung (100 ppm K) R hergestellt. 100 ml der Referenzlösungen werden mit 10 ml einer 2,2prozentigen Lösung von Natriumchlorid R versetzt.

Die Absorption wird bei 766,5 nm bestimmt unter Verwendung einer Kalium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme.

Natrium

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Atomabsorptionsspektroskopie (AB. V.6.17, Methode II).

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Prüfsubstanz wird in Wasser zu einer dem verwendeten Gerät angepaßten Konzentration gelöst.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung (200 ppm Na) R hergestellt.

Die Absorption wird bei 589,0 nm bestimmt unter Verwendung einer Natrium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Propan- oder Luft-Acetylen-Flamme.

Citrat

Eine etwa 0,150 g Natriumcitrat 2 H₂O entsprechende Menge Prüfsubstanz wird mit 50 ml wasserfreier Essigsäure R versetzt und die Mischung ca. 10 min lang bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird nach „Titration in wasserfreiem Medium“ (AB. V.3.5.5) mit 0,1N-Perchlorsäure unter Zusatz von 0,25 ml Naphtholbenzein-Lösung R bis zum Farbumschlag nach Grün titriert.

1 ml 0,1N-Perchlorsäure entspricht 9,803 mg C₆H₅Na₃O₇ 2 H₂O.

Chlorid

1,000 g Prüfsubstanz wird in 60 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt. Nach kräftigem Umschütteln wird mit 0,1N-Ammoniumthiocyanat-Lösung unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.

1 ml 0,1N-Silbernitrat-Lösung entspricht 3,545 mg Chlorid.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Glas oder Polypropylen und einer Dosiereinrichtung mit einem Fassungsvermögen von 27,9 g Pulver oder dicht verschweißte Beutel aus Aluminiumverbundfolie, bestehend aus Polyethylen 50 µm, 46,1 g/m², Aluminium 15 µm, 40,5 g/m² und Polyester 12 µm, 16,9 g/m², für einen Inhalt von 27,9 g Pulver.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2119.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Auflösen in Wasser.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Dicht verschlossen halten.

Vor Feuchtigkeit geschützt lagern.

Nicht verwendete Restmengen der Lösung sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Zum Ausgleich von Salz- und Flüssigkeitsverlusten bei Durchfallerkrankungen.

Hinweis:

Jeder Durchfall (Diarrhoe) kann Anzeichen einer schweren Erkrankung sein. Bei längerer Dauer und/oder Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens ist daher ein Arzt aufzusuchen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern können Durchfälle, besonders bei gleichzeitigem unstillbarem Erbrechen, rasch zu schweren Krankheitserscheinungen (Bewußtseinstörung, Schock) führen. Es ist daher bei der Durchfallbehandlung von Säuglingen und Kleinkindern in jedem Fall ein Arzt hinzuzuziehen.

9.2 Gegenanzeigen

Akute und chronische Ausscheidungsstörungen der Nieren (akute und chronische Niereninsuffizienz), unstillbares Erbrechen, Bewußtseinstörung bzw. Schock, Übersäuerung des Blutes (metabolische Alkalose).

Bei Patienten mit Herzschwäche (Herzinsuffizienz) und erhöhtem Blutdruck ist vor Beginn der Behandlung wegen der zugeführten Volumen- und Natriummengen der Arzt zu befragen.

9.3 Nebenwirkungen

Als Folge einer durch Kalium bedingten Magenreizung können Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Hinweis:

Wegen des hohen Glucosegehaltes sollte Glucose-Elektrolyt-Mischung von Diabetikern nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt angewendet werden.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Wirkung herzwirksamer Glykoside kann herabgesetzt werden. Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit derartigen Glykosiden erhalten, sind sorgfältig in ihrem Kaliumgehalt zu überwachen.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Auflösen in abgekochtem, abgekühltem Wasser oder Tee. Der Inhalt eines Beutels bzw. eines gestrichenen Dosierlöffels wird in 1,0 l Flüssigkeit gelöst.

Soweit nicht anders verordnet, werden

- von Kindern unter einem Jahr 600 bis 1000 ml Glucose-Elektrolyt-Lösung über den Tag verteilt eingenommen,
- von Kindern bis zu vier Jahren 1,0 l bis 2,0 l Glucose-Elektrolyt-Lösung über den Tag verteilt eingenommen.

Bei älteren Kindern und Erwachsenen kann die Einnahme auf bis zu 4 l Glucose-Elektrolyt-Lösung in Abhängigkeit von dem erforderlichen Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes erhöht werden.

Hinweis für Diabetiker:

1 Beutel bzw. ein Dosierlöffel voll Glucose-Elektrolyt-Mischung entspricht etwa 1,7 BE (Broteinheit).

Die Dauer der Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern bestimmt der Arzt. Sie beträgt in der Regel 6 bis 12 Stunden und sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Schulkinder und Erwachsene nehmen Glucose-Elektrolyt-Mischung nach Anweisung des Arztes bzw. bis zum Abklingen des Durchfalls ein.

Hinweis:

Nicht verwendete Restmengen der Lösung sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

9.6 Hinweise

Dicht verschlossen halten.

Vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Orales Rehydratationstherapeutikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Zur oralen Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr bei Durchfallerkrankungen.

Hinweis:

Jede Diarrhoe kann Anzeichen einer schweren Erkrankung sein. Bei längerer Dauer und/oder Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens ist daher ein Arzt aufzusuchen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern können Durchfälle, besonders bei gleichzeitigem unstillbarem Erbrechen, rasch zu schweren Krankheitserscheinungen (Bewußtseinstörung, Schock) führen. Es ist daher bei der Durchfallbehandlung von Säuglingen und Kleinkindern in jedem Fall ein Arzt hinzuzuziehen.

10.4 Gegenanzeigen

Akute und chronische Niereninsuffizienz, unstillbares Erbrechen, Bewußtseinstörung bzw. Schock, metabolische Alkalose.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhöhtem Blutdruck ist vor Beginn der Behandlung wegen der zugeführten Volumen- und Natriummengen der Arzt zu befragen.

10.5 Nebenwirkungen

Als Folge einer durch Kalium bedingten Magenreizung können Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Hinweis:

Wegen des hohen Glucosegehaltes sollte Glucose-Elektrolyt-Mischung von Diabetikern nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt angewendet werden.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Wirkung herzwirksamer Glykoside kann herabgesetzt werden. Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit derartigen Glykosiden erhalten, sind sorgfältig in ihrem Kaliumgehalt zu überwachen.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es werden

- von Kindern unter einem Jahr 600 bis 1000 ml Glucose-Elektrolyt-Lösung über den Tag verteilt eingenommen,
- von Kindern bis zu vier Jahren 1,0 l bis 2,0 l Glucose-Elektrolyt-Lösung über den Tag verteilt eingenommen.

Bei älteren Kindern und Erwachsenen kann die Einnahme auf bis zu 4 l Glucose-Elektrolyt-Lösung in Abhängigkeit von dem erforderlichen Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes erhöht werden.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen nach Auflösen in abgekochtem, abgekühltem Wasser oder Tee. Der Inhalt eines Beutels bzw. eines gestrichenen Dosierlöffels wird in 1,0 l Flüssigkeit gelöst.

Die Dauer der Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern bestimmt der Arzt. Sie beträgt in der Regel 6 bis 12 Stunden und sollte 24 Stunden nicht überschreiten.

Schulkinder und Erwachsene nehmen Glucose-Elektrolyt-Mischung nach Anweisung des Arztes bzw. bis zum Abklingen des Durchfalls ein.

Hinweis:

Nicht verwendete Restmengen der Lösung sind nach 24 Stunden zu verwerfen.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei bestehendem und besonders bei bisher unerkanntem Diabetes mellitus kann es durch die Einnahme von Glucose-Elektrolyt-Mischung zu einer Hyperglykämie bis hin zum Coma diabeticum kommen. Das Coma diabeticum ist die schwerste Form der diabetischen Stoffwechselentgleisung und auch heute noch mit einer relativ hohen Mortalität belastet. Es entwickelt sich in der Regel langsam und ist gekennzeichnet durch zunehmend stärker werdenden Durst, Polyurie, Müdigkeit und Mattigkeit, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Leibschmerzen, Somnolenz und Bewußtlosigkeit.

Das klinische Bild zeigt in diesem Fall eine ausgeprägte Exsikkose, eine trockene Zunge, weiche Bulbi, gerötete Haut und Tachykardie. Die Einnahme von Glucose-Elektrolyt-Mischung muß unterbrochen werden. Die wichtigste Maßnahme ist die sofortige Flüssigkeitssubstitution durch eine Infusion von mindestens 500 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder auch anderer iso- oder hypotoner Elektrolytlösungen. Eine i.v.-Verabreichung von 20 I.E. Altinsulin soll nur bei gesicherter Diagnose erfolgen. Ein sofortiger Transport ins Krankenhaus ist erforderlich.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Wasser und Elektrolytverluste bei Diarrhoe werden durch die Einnahme von Glucose-Elektrolyt-Mischung ersetzt. Bei ausreichender Zufuhr werden auf natürlichem Wege Exsikkose und Störungen des Elektrolythaushaltes vermieden.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Toxische Effekte sind in den vorgesehenen Konzentrationen bei der angegebenen Anwendungsart und -dauer unter Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht zu erwarten.

10.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Die Resorption der Glucose-Elektrolyt-Mischung erfolgt im Jejunum, wobei die Aufnahme der Elektrolyt-Lösung in diesem Darmabschnitt durch die gleichzeitig vorhandene Glucose ermöglicht wird.

- 10.13 Sonstige Hinweise
Keine.
- 10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise
Vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 245 Glycerol-Zäpfchen für Säuglinge 0,25 bis 0,75 g

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Glycerol-Zäpfchen für Säuglinge¹⁾
- 2 **Darreichungsform**
Zäpfchen
- 3 **Eigenschaften und Prüfungen**
- 3.1 Aussehen, Eigenschaften
Farblose oder weiße bis schwach gelbliche, fast geruchlose Zäpfchen, die keine Lufteinschlüsse enthalten dürfen.
- 3.2 Gehalt
95,0 bis 105,0 Prozent der pro Zäpfchen deklarierten Menge Glycerol.
- 3.3 Haltbarkeit
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens ein Jahr.
- 4 **Behältnisse**
Zäpfchen einzeln in Aluminiumfolie verpackt oder in Streifenpackungen eingeschiegelt.
- 5 **Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 5.1 Zulassungsnummer
3099.97.99
- 5.2 Art der Anwendung
Zum Einführen in den Darm.
- 5.3 Hinweise
Apothekenpflichtig.
Vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25 °C lagern.
- 6 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 6.1 Anwendungsgebiete
Verstopfung; zur Darmentleerung vor Untersuchungen des Enddarms (Rektoskopie); zur Darmentleerung bei Hämorrhoiden und Analfissuren.
- 6.2 Gegenanzeigen
Glycerol-Zäpfchen sind nicht anzuwenden bei Darmverschluss und Bauchschmerzen ungeklärter Ursache.
- 6.3 Nebenwirkungen
Keine bekannt.

¹⁾ Die Bezeichnung der Zäpfchen setzt sich aus den Worten „Glycerol-Zäpfchen für Säuglinge“, den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffmenge zugeordnet sind, und der Masseneinheit „g“ zusammen (z. B. „Glycerol-Zäpfchen für Säuglinge 0,25 g“).

- 6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Keine bekannt.
- 6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung
Soweit nicht anders verordnet, werden etwa 20 bis 30 Minuten vor der beabsichtigten Entleerung 1 bis 2 Zäpfchen in den After eingeführt.
Vor mehrfacher Anwendung sollte der Arzt befragt werden.
- 6.6 Hinweis
Vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25 °C aufbewahren.
- 7 **Fachinformation**
Nach § 11 a AMG, insbesondere:
- 7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht
Apothekenpflichtig.
- 7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe
Laxans.
- 7.3 Anwendungsgebiete
Verstopfung; zur Darmentleerung vor Untersuchungen des Enddarms (Rektoskopie); zur Darmentleerung bei Hämorrhoiden und Analfissuren.
- 7.4 Gegenanzeigen
Glycerol-Zäpfchen sind nicht anzuwenden bei Ileus und Verdacht auf Appendizitis.
- 7.5 Nebenwirkungen
Keine bekannt.
- 7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Keine bekannt.
- 7.7 Warnhinweise
Keine.
- 7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten
Keine.
- 7.9 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
Es werden 20 bis 30 Minuten vor der beabsichtigten Entleerung 1 bis 2 Zäpfchen in den After eingeführt.
Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.
- 7.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel
Entfällt.
- 7.11 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind
- 7.11.1 Pharmakologische Eigenschaften
Glycerol wirkt dehydrierend und irritierend auf die Rektumschleimhaut. Der osmotische Effekt führt zu einer Erhöhung der Gleitfähigkeit und zur Erweichung des Stuhls. Die irritierende Wirkung des Glycerols stimuliert möglicherweise die rektale Kontraktion.
- 7.11.2 Toxikologische Eigenschaften
Akute Toxizität:
Die Prüfung der akuten Toxizität von Glycerol im Tierversuch ergab bei der Ratte eine LD 50 von 6,3 g/kg Körpermasse nach i.p.-Applikation. Die LD 50 bei der Ratte nach oraler Applikation betrug 24,5 g/kg Körpermasse.
Als klinische Zeichen der akuten Toxizitätsprüfung am Tiermodell traten Tremor, Krämpfe und Hämoglobinurien auf.

Chronische Toxizität:

Bei der chronischen Toxizitätsprüfung von Glycerol über 6 Monate bei der Ratte (i.p.-Applikation) und über 3 Monate beim Kaninchen (i.v.-Applikation) traten bei Dosierungen von 2 g/kg Körpermasse und höher Hämoglobinurien sowie Hämosiderinablagerungen in den Epithelzellen der renalen Tubuli auf.

Bei Ratten waren nach Dosierungen von 4 g/kg Körpermasse (i.p.-Applikation) zusätzlich leichte Atrophien der renalen Tubuli zu beobachten.

Mutagenität:

In-vivo-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Glycerol verliefen negativ.

Tumorerzeugendes Potential:

Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential von Glycerol liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie:

Humandaten zur Reproduktionstoxikologie von Glycerol liegen nicht vor. Bei Kaninchen wurde nach Dosierungen von 4 g/kg Körpermasse (i.v.-Applikation) eine gesteigerte Resorptionsrate sowie eine verstärkte fetale Mortalität festgestellt. Kongenitale Mißbildungen wurden dagegen nicht beobachtet.

7.11.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Glycerol wird aus dem Rektum nicht resorbiert.

7.12 Sonstige Hinweise

Bei der Anwendung von Glycerol-Zäpfchen können Erosionen der Mukosa auftreten.

7.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25 °C aufbewahren.

Lfd. Nr. 246

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg und 400 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ibuprofen-Filmtabletten¹⁾

2 Darreichungsform

Filmtabletten

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoffe

Ibuprofen

Die Substanz muß der Monographie „Ibuprofen“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.

3.2 Fertigarzneimittel

3.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg:

Weiß, überzogene Tabletten.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg:

Weiß, überzogene Tabletten mit Bruchkerbe.

3.2.2 Wirkstofffreisetzung

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 70 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge Ibuprofen gelöst sein.

Prüflüssigkeit: 900 ml Pufferlösung pH 7,2 R

Apparatur: Drehkorbchen

Umdrehungsgeschwindigkeit: 150 U/min

¹⁾ Die Bezeichnung der Filmtabletten setzt sich aus den Worten „Ibuprofen-Filmtabletten“, den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffmenge zugeordnet sind, und der Masseneinheit „mg“ zusammen (z. B. „Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg“).

- 3.2.3 **Gehalt**
95,0 bis 105,0 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge Ibuprofen.
- 3.2.4 **Haltbarkeit**
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens ein Jahr.
- 4 **Behältnisse**
Dichtschließende Behältnisse, kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.
- 5 **Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 5.1 **Zulassungsnummern**
Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg: 2129.99.99
Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg: 2129.98.99
- 5.2 **Art der Anwendung**
Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.
- 5.3 **Hinweise**
Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg:
Apothekenpflichtig.
Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg:
Verschreibungspflichtig.
- 6 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 6.1 **Anwendungsgebiete**
- 6.1.1 **Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg**
Leichte bis mittelstarke Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen); Fieber.
- 6.1.2 **Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg**
Akute Gelenkentzündungen einschließlich Gichtanfall,
chronische Gelenkentzündungen, insbesondere chronische Polyarthritis/rheumatoide Arthritis (chronisch verlaufende Entzündung mehrerer Gelenke),
Bechterew-Krankheit (Spondylitis ankylosans) und andere entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenleiden,
Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen),
Weichteilrheumatismus,
schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen,
Schmerzen, z. B. Kopf-, Zahn- und Regelschmerzen,
Schmerzen und Fieber bei katarrhalischen Infektionen der oberen Luftwege.
- 6.2 **Gegenanzeigen**
- 6.2.1 **Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg dürfen nicht angewendet werden bei**
- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen,
 - ungeklärten Blutbildungsstörungen,
 - Geschwüren im Magen oder Zwölffingerdarm,
 - Schwangerschaft im letzten Drittel,
 - Kindern unter 10 Jahren.

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei

- induzierbaren Porphyrien (bestimmten Stoffwechselstörungen),
- Schwangerschaft im ersten und zweiten Drittel sowie in der Stillzeit.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden oder mit Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre oder Darmentzündungen (Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit) in der Vorgeschichte,
- Patienten mit Leber- oder Nierenschäden, Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz,
- Patienten direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- älteren Patienten.

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg sollten bei bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen) nur nach Befragen des Arztes angewendet werden.

Bei Überempfindlichkeit gegen schmerzlindernde, entzündungshemmende oder fiebersenkende Mittel dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg nur unter ärztlicher Aufsicht in Notfallbereitschaft eingenommen werden.

Patienten mit Asthma, chronischen bronchienverengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (Nasenpolypen) reagieren häufiger als andere Kranke auf nichtsteroidale Antirheumatika mit Asthmaanfällen, örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg dürfen im letzten Drittel der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da der Wirkstoff Ibuprofen zu einer Wehenhemmung und zu einer Steigerung der Blutungsneigung führen kann. Aus Tierversuchen haben sich bisher keine Hinweise auf Mißbildungen ergeben. Weil jedoch beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, sollten Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg im ersten und zweiten Drittel der Schwangerschaft nur unter strenger ärztlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Das gleiche gilt für die Stillzeit, da der Wirkstoff in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht.

6.2.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg dürfen nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen,
- ungeklärten Blutbildungsstörungen,
- Geschwüren im Magen und Zwölffingerdarm,
- Schwangerschaft im letzten Drittel,
- Kindern unter 14 Jahren (zur Schmerzstillung und Fiebersenkung) bzw. unter 12 Jahren (zur antirheumatischen Therapie).

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei

- induzierbaren Porphyrien (bestimmten Stoffwechselstörungen),
- Schwangerschaft im ersten und zweiten Drittel sowie in der Stillzeit.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden oder mit Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre oder Darmentzündungen (Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit) in der Vorgeschichte,
- Patienten mit Leber- oder Nierenschäden, Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz,
- Patienten direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- älteren Patienten.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg sollten bei bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen) nur nach Befragen des Arztes angewendet werden.

Nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg angewendet werden bei Patienten, die auf nichtsteroidale Entzündungshemmer oder Analgetika bei einer früheren Anwendung z. B. mit Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akutem allergischen Schnupfen überempfindlich reagiert haben.

Patienten mit Asthma, chronischen bronchienverengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (Nasenpolypen) reagieren häufiger als andere Kranke auf nichtsteroidale Antirheumatika mit Asthmaanfällen, örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).

Da der Wirkstoff Ibuprofen zu einer Wehenhemmung und zu einer Steigerung der Blutungsneigung führen kann, dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg im letzten Drittel der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Aus Tierversuchen haben sich bisher keine Hinweise auf Mißbildung ergeben. Weil beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, sollten Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg im ersten und zweiten Drittel der Schwangerschaft nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden. Das gleiche gilt für die Stillzeit, da der Wirkstoff in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht.

6.3 Nebenwirkungen

6.3.1 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg

Mit dem Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können, ist häufig zu rechnen. Gelegentlich kann es zu Magen-Darm-Geschwüren, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch kommen. Sollten stärkere Schmerzen, insbesondere im Oberbauch, und/oder Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, ist dies sofort dem Arzt mitzuteilen.

In Einzelfällen ist bei der Langzeittherapie mit Leberschäden zu rechnen. Die Leberwerte sollten daher regelmäßig kontrolliert werden.

Gelegentlich sind zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit und Müdigkeit zu erwarten. In Einzelfällen wurde über Depression, psychotische Reaktionen und Ohrgeräusche (Tinnitus) berichtet.

In Einzelfällen sind unter der Anwendung von Ibuprofen starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewußtseinsstrübung (Zeichen einer aseptischen Meningitis) beschrieben worden. Sollten derartige Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so ist das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufzunehmen.

In seltenen Fällen sind Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken beobachtet worden. Schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme kommen in Einzelfällen vor. Weiterhin gibt es Einzelfallberichte über krankhaften Haarausfall.

Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Selten kann, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck, eine Neigung zur Ansammlung von Wasser im Körper (z. B. periphere Ödeme) auftreten.

Selten kann es unter der Anwendung von Ibuprofen, dem Wirkstoff dieses Arzneimittels, zu einer Verminderung der Wasserausscheidung, zu einer Ansammlung von Wasser im Körper (Ödeme) oder zu einem allgemeinen Unwohlsein kommen; diese Krankheitszeichen können Ausdruck eines akuten Nierenversagens, eines nephrotischen Syndroms oder einer interstitiellen Nephritis sein. Sollten derartige Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so ist das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufzunehmen.

Über Nierenschäden (Papillennekrosen) ist in Einzelfällen berichtet worden, ebenso über erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum. Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

In Einzelfällen kann es zu Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose) kommen. Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Eine Selbstbehandlung mit Schmerzmitteln und fiebersenkenden Mitteln sollte unterbleiben. Bei der Langzeitbehandlung sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Sollten während der Behandlung mit Ibuprofen Sehstörungen auftreten, ist umgehend der behandelnde Arzt zu informieren.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

6.3.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg

Mit dem Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können, ist häufig zu rechnen. Gelegentlich kann es zu Magen-Darm-Geschwüren, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch kommen. Sollten stärkere Schmerzen, insbesondere im Oberbauch, und/oder Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, ist dies dem Arzt sofort mitzuteilen.

In Einzelfällen ist bei der Langzeittherapie mit Leberschäden zu rechnen. Die Leberwerte sollten daher regelmäßig kontrolliert werden.

Gelegentlich sind zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit und Müdigkeit zu erwarten. In Einzelfällen wurde über Depression, psychotische Reaktionen und Ohrgeräusche (Tinnitus) berichtet.

In Einzelfällen sind unter der Anwendung von Ibuprofen starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewußtseinstörung (Zeichen einer aseptischen Meningitis) beschrieben worden. Sollten derartige Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so ist das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufzunehmen.

In seltenen Fällen sind Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken beobachtet worden. Schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme kommen in Einzelfällen vor. Weiterhin gibt es Einzelfallberichte über krankhaften Haarausfall.

Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Selten kann, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck, eine Neigung zur Ansammlung von Wasser im Körper (z. B. periphere Ödeme) auftreten.

Selten kann es unter der Anwendung von Ibuprofen, dem Wirkstoff dieses Arzneimittels, zu einer Verminderung der Wasserausscheidung, zu einer Ansammlung von Wasser im Körper (Ödeme) oder zu einem allgemeinen Unwohlsein kommen; diese Krankheitszeichen können Ausdruck eines akuten Nierenversagens, eines nephrotischen Syndroms oder einer interstitiellen Nephritis sein. Sollten derartige Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so ist das Arzneimittel abzusetzen und sofort Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufzunehmen.

Über Nierenschäden (Papillennekrosen) ist in Einzelfällen berichtet worden, ebenso über erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum. Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

In Einzelfällen kann es zu Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose) kommen. Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Eine Selbstbehandlung mit Schmerzmitteln und fiebersenkenden Mitteln sollte unterbleiben. Bei der Langzeitbehandlung sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Sollten während der Behandlung mit Ibuprofen Sehstörungen auftreten, ist umgehend der behandelnde Arzt zu informieren.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel erhöhen.

Ibuprofen kann die Wirkung von entwässernden und blutdrucksenkenden Mitteln (Diuretika und Antihypertonika) abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Erhöhung der Kaliumwerte (Hyperkaliämie) führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen mit Glukokortikoiden sowie mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Eine Verzögerung der Ibuprofen-Ausscheidung kann durch Präparate, die Probenecid oder Sulfipyrazon enthalten, bewirkt werden.

Die Gabe von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Es gibt Einzelfallberichte über Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Bei gleichzeitiger Therapie wird eine Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen. Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und oralen Antidiabetika. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

6.5 Dosierungsanleitung

6.5.1 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1 bis 2 Filmtabletten ein. Über den Tag verteilt sind nicht mehr als 4 Filmtabletten einzunehmen.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen:

Für Kinder unter 10 Jahren sind Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

Bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen beträgt die empfohlene Tagesdosis 12 mg/kg Körpermasse, entsprechend

	Einzeldosis	Tageshöchstdosis
30 – 45 kg (ca. 10 – 13 Jahre)	1 Filmtablette	2 – 3 Filmtabletten
45 – 60 kg (ca. 13 – 16 Jahre)	1 – 2 Filmtabletten	3 – 4 Filmtabletten

6.5.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

a) Zur Schmerzstillung und bei Fieber

Erwachsene:

Die wirksame Einzeldosis beträgt 200 bis 400 mg Ibuprofen. Über den Tag verteilt sollte die Gesamtdosis 1200 mg nicht überschreiten, entsprechend 2- bis 3mal täglich 1 Filmtablette.

Kinder und Jugendliche:

Für Kinder unter 14 Jahren sind Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Bei Jugendlichen ab 14 Jahren beträgt die empfohlene Tagesdosis 10 bis 15 mg/kg Körpermasse, jeweils verabreicht in 2 bis 4 Einzeldosen.

b) Zur antirheumatischen Therapie

Erwachsene:

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 1200 und 2400 mg Ibuprofen pro Tag, entsprechend 3mal täglich 1 bis 2 Filmtabletten. Die Einzeldosis sollte höchstens 800 mg betragen.

Kinder und Jugendliche:

Für Kinder unter 12 Jahren sind Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Bei Kindern ab 12 Jahren und Jugendlichen beträgt die empfohlene Tagesdosis 15 bis 20 mg/kg Körpermasse, jeweils verabreicht in 2 bis 4 Einzeldosen.

6.6 Art und Dauer der Anwendung

6.6.1 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Schmerzmittel sollen nicht längere Zeit oder in höheren Dosen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat angewendet werden.

6.6.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg

Die Einnahme der Filmtabletten erfolgt unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit während oder nach einer Mahlzeit.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. In jedem Fall bestimmt der Arzt aufgrund des jeweiligen Krankheitsverlaufs Dosis und Behandlungsdauer.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg:

Apothekenpflichtig.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg:

Verschreibungspflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Phenylpropionsäurederivat; nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum.

7.3 Anwendungsgebiete

7.3.1 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg

Leichte bis mittelstarke Schmerzen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen); Fieber.

7.3.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg

Akute Arthritiden (einschließlich Gichtanfall),
chronische Arthritiden, insbesondere rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis),
Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und andere entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenleiden,
Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen),
Weichteilrheumatismus,
schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen,
Schmerzen, z. B. Kopf-, Zahn- und Regelschmerzen,
Schmerzen und Fieber bei katarrhalischen Infektionen der oberen Luftwege.

7.4 Gegenanzeigen

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg dürfen nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen,
- ungeklärten Blutbildungsstörungen,
- Geschwüren im Magen und Duodenum,
- Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe auch 7.13),
- Kindern unter 10 Jahren.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg dürfen nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen,
- ungeklärten Blutbildungsstörungen,
- Geschwüren im Magen und Duodenum,
- Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe auch 7.13),
- Kindern unter 14 Jahren (zur Schmerzstillung und Fiebersenkung) bzw. unter 12 Jahren (zur antirheumatischen Therapie).

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- im ersten und zweiten Drittel der Schwangerschaft (siehe auch 7.13),
- während der Stillzeit,
- bei induzierbaren Porphyrien,
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden oder mit Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre oder Darmentzündungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte,
- Patienten mit Leber- oder Nierenschäden, Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz,
- Patienten direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- älteren Patienten.

Nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) darf Ibuprofen angewendet werden bei Patienten, die auf nichtsteroidale Entzündungshemmer oder Analgetika bei einer früheren Anwendung z. B. mit Asthmaanfällen, Hautreaktionen oder akutem allergischen Schnupfen überempfindlich reagiert haben.

Patienten mit Asthma, chronischen bronchienverengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (Nasendpolypen) reagieren häufiger als andere Kranke auf nichtsteroidale Antirheumatika mit Asthmaanfällen, örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).

7.5 Nebenwirkungen

Mit dem Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können, ist häufig zu rechnen. Gelegentlich kann es zu Magen-Darm-Geschwüren, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch kommen.

In Einzelfällen ist bei der Langzeittherapie mit Leberschäden zu rechnen. Die Leberwerte sollten daher regelmäßig kontrolliert werden.

Gelegentlich sind zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit und Müdigkeit zu erwarten. In Einzelfällen wurde über Depression, psychotische Reaktionen und Ohrgeräusche (Tinnitus) berichtet.

In Einzelfällen wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewußtseinsstrübung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

In seltenen Fällen sind Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken beobachtet worden. Schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme kommen in Einzelfällen vor. Weiterhin gibt es Einzelfallberichte über (meist reversible) Alopezie.

Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Selten kann es, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck, zum Auftreten von Ödemen (z. B. peripheren Ödemen) kommen.

Selten kann es unter der Anwendung von Ibuprofen zu akutem Nierenversagen, nephrotischem Syndrom oder interstitieller Nephritis kommen. In Einzelfällen sind Papillennekrosen und erhöhte Harnsäure-Serumkonzentrationen beschrieben worden. Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

In Einzelfällen kann es zu Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose) kommen. Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Bei in seltenen Fällen auftretenden Sehstörungen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße in Zusammenwirkung mit Alkohol.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Plasmaspiegel dieser Arzneimittel erhöhen.

Ibuprofen kann die Wirkung von Diuretika und Antihypertonika abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen mit Glukokortikoiden oder mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Die Gabe von Ibuprofen innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Eine Verzögerung der Ibuprofen-Ausscheidung kann durch Präparate, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, bewirkt werden.

Es gibt Einzelfallberichte über Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Bei gleichzeitiger Therapie wird eine Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und oralen Antidiabetika. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg:

a) Erwachsene:

Zur Schmerzstillung und bei Fieber beträgt die wirksame Einzeldosis 200 bis 400 mg Ibuprofen, entsprechend 1 bis 2 Filmtabletten. Über den Tag verteilt sollte die Gesamtdosis 800 mg Ibuprofen, entsprechend 4 Filmtabletten, nicht überschreiten.

b) Kinder und Jugendliche:

Für Kinder unter 10 Jahren sind Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

Bei Kindern ab 10 Jahren und Jugendlichen beträgt die empfohlene Tagesdosis 12 mg/kg Körpermasse, entsprechend

	Einzeldosis	Tageshöchstdosis
30 – 45 kg (ca. 10 – 13 Jahre)	1 Filmtablette	2 – 3 Filmtabletten
45 – 60 kg (ca. 13 – 16 Jahre)	1 – 2 Filmtabletten	3 – 4 Filmtabletten

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg:

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

a) Zur Schmerzstillung und bei Fieber:

Erwachsene:

Die wirksame Einzeldosis beträgt 200 bis 400 mg Ibuprofen. Über den Tag verteilt sollte die Gesamtdosis 1200 mg nicht überschreiten, entsprechend 2- bis 3mal täglich 1 Filmtablette.

Kinder und Jugendliche:

Für Kinder unter 14 Jahren sind Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

Bei Jugendlichen ab 14 Jahren beträgt die empfohlene Tagesdosis 10 bis 15 mg/kg Körpermasse, jeweils verabreicht in 2 bis 4 Einzeldosen.

b) Zur antirheumatischen Therapie

Erwachsene:

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 1200 und 2400 mg Ibuprofen pro Tag, entsprechend 3mal täglich 1 bis 2 Filmtabletten. Die Einzeldosis sollte höchstens 800 mg betragen.

Kinder und Jugendliche:

Für Kinder unter 12 Jahren sind Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg wegen des zu hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet.

Bei Kindern ab 12 Jahren und Jugendlichen beträgt die empfohlene Tagesdosis 15 bis 20 mg/kg Körpermasse, jeweils verabreicht in 2 bis 4 Einzeldosen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg:

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Schmerzmittel sollen nicht längere Zeit oder in höheren Dosen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat angewendet werden.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg:

Die Einnahme der Filmtabletten erfolgt unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit während oder nach einer Mahlzeit.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. In jedem Fall bestimmt der Arzt aufgrund des jeweiligen Krankheitsverlaufs Dosis und Behandlungsdauer.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewußtlosigkeit, sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

7.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ibuprofen ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum, das sich über die Prostaglandin-Synthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Ibuprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ibuprofen die ADP- und die Kollagen-induzierte Plättchenaggregation.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Vergiftungssymptome siehe unter Notfallmaßnahmen.

Chronische Toxizität:

Die subchronische und chronische Toxizität von Ibuprofen zeigte sich in Tierversuchen in Form von Läsionen und Ulcera im Magen-Darm-Trakt. Die ulcerogene Wirkung trat bei Mäusen erst mit 300 mg/kg, bei Ratten mit 180 mg/kg und beim Hund dagegen schon mit 8 mg/kg auf.

Mutagenes und kanzerogenes Potential:

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen (Bakterien, Humanlymphozyten) zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf mutagene Wirkungen des Ibuprofen. In Studien zur Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte des Ibuprofen gefunden.

Reproduktionstoxikologie:

Experimentelle Studien an zwei Tierspezies haben gezeigt, daß Ibuprofen die Plazenta passiert; sie haben jedoch keinen Hinweis auf teratogene Wirkung ergeben.

7.12.3 Pharmakokinetik

Bei oraler Applikation wird Ibuprofen zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig im Dünndarm resorbiert. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Carboxylierung) werden die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten vollständig hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Leber- und Nierenkranken 1,8 bis 3,5 Stunden, die Plasmaproteinbindung etwa 99 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach 1 bis 2 Stunden erreicht.

7.13 Sonstige Hinweise

Über die Unbedenklichkeit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Da der Einfluß einer Prostaglandinsynthesehemmung auf die Schwangerschaft ungeklärt ist, sollte Ibuprofen in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft möglichst nicht angewendet werden.

Im letzten Schwangerschaftsdrittel ist Ibuprofen kontraindiziert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus könnte es zu einer Hemmung der Wehentätigkeit, vorzeitigem Verschuß des Ductus arteriosus Botalli, verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind und verstärkter Ödembildung bei der Mutter kommen.

Ibuprofen geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Anwendung in der Stillzeit sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 247

Indometacin-Kapseln 50 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Indometacin-Kapseln 50 mg

2 Darreichungsform

Kapseln

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Hartgelatine-kapseln, an deren Außenseite kein Pulver haften darf.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 20 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Indometacin aufgelöst sein.

Prüfliquidität: 750 ml einer Mischung von 1 Volumteil Pufferlösung pH 7,2 R und 4 Volumteilen Wasser

Apparatur: Drehkürbchen

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min

- 3.3 Gehalt
95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Indometacin.
- 3.4 Haltbarkeit
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens ein Jahr.
- 4 **Behältnisse**
Dichtschließende Behältnisse, kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.
- 5 **Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 5.1 Zulassungsnummer
2139.99.99
- 5.2 Art der Anwendung
Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.
- 5.3 Hinweis
Verschreibungspflichtig.
- 6 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 6.1 Anwendungsgebiete
Indometacin-Kapseln 50 mg wirken schmerzlindernd und entzündungshemmend bei akuten und chronischen rheumatischen Gelenkentzündungen, Reizzuständen von abnutzungsbedingten Gelenkerkrankungen (Arthrosen), chronisch entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen (z. B. Morbus Bechterew), Gichtanfällen, Erkrankungen der Weichteile des Bewegungsapparates wie Schleimbeutelentzündungen, Entzündungen der Innenschicht der Gelenkkapsel, der Sehnen oder Sehnenscheiden, bei schmerzhafter Schultersteife, bei Verstauchungen und Zerrungen, Kreuzschmerzen, krampfartigen Schmerzen bei Regelblutungen.
Ferner sind Indometacin-Kapseln 50 mg angezeigt bei Schmerzen, Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen sowie bei tumorbedingten Schmerzen.
- 6.2 Gegenanzeigen
Indometacin-Kapseln 50 mg dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeiten (z. B. Asthma, Haut- und Schleimhautveränderungen) gegen dieses Mittel oder andere Rheumamittel wie Acetylsalicylsäure, bei ungeklärten Blutbildungsstörungen, bei bestehenden oder früher wiederholt aufgetretenen Magen- oder Darmgeschwüren, während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 14 Jahren.
Bei bestimmten Patienten ist für die Anwendung von Indometacin-Kapseln 50 mg ebenso wie für vergleichbare Arzneimittel erhöhte Vorsicht geboten. Der Arzt ist gegebenenfalls zu informieren über bestehende
- Magen-Darm-Beschwerden,
 - Herzleiden, Bluthochdruck oder Neigung zur Flüssigkeitseinlagerung,
 - eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion,
 - Infektionen,
 - psychiatrische Störungen, Krampfleiden oder Schüttellähmung,
 - Blutgerinnungsstörungen.
- Patienten mit Asthma, chronischen bronchienverengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (Nasendpolypen) reagieren häufiger als andere Kranke auf nichtsteroidale Antirheumatika wie Indometacin-Kapseln 50 mg mit Asthmaanfällen, örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).
Bei längerer Behandlung werden Kontrolluntersuchungen durch einen Augenarzt empfohlen. Da in fortgeschrittenem Alter die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen generell erhöht zu sein scheint, sollte Indometacin bei älteren Patienten mit größerer Vorsicht angewendet werden.
- 6.3 Nebenwirkungen
Häufig sind Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Ohrensausen, Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, verborgener Blutverlust aus dem Magen-Darm-Bereich (der in Ausnahmefällen zur Blutarmut führen kann).

Andere, unter Umständen ernsthafte Reaktionen treten gelegentlich, selten oder nur in Einzelfällen auf, wie z. B.:

- entzündliche Schleimhautveränderungen, Geschwüre (evtl. mit Blutung oder Durchbruch) im Magen-Darm-Bereich, Leberschädigungen (in Einzelfällen mit schwerem Verlauf),
- Schlafstörungen, Muskelschwäche, Nervenerkrankungen, psychische Veränderungen (z. B. Angst, Verwirrtheit, Depression), Hörstörungen, Taubheit, verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Schmerzen in der Augenhöhle; bei langfristiger Behandlung: Ablagerungen in der Horn- und Netzhaut (augenärztliche Untersuchung bei Sehstörungen sowie unter der Langzeitbehandlung),
- Störungen von Herz-Kreislauf-, Harn- und Geschlechtsorganen (z. B. Blutdruckanstieg, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, Herzschwäche, Gewebewasseransammlungen, Nierenfunktionseinschränkung – u. U. akutes Nierenversagen – oder Nierenerkrankungen), Scheidenblutungen,
- Blutbildveränderungen, Verminderung der weißen oder roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen (Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Blutungen unter der Haut. Es ist in diesen Fällen das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Eine Selbstbehandlung mit Schmerzmitteln und fiebersenkenden Mitteln sollte unterbleiben. Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.),
- Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Juckreiz, Nesselsucht, fleckige oder blasige Hautausschläge, in Einzelfällen mit schwerem Verlauf), Haarausfall,
- schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen (Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock. Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.),
- Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum oder der Blutzuckerkonzentration.

Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeuges oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit anderen Rheumamitteln (einschließlich Nebennierenrindenhormonen) erhöht das Risiko von Magen-Darm-Blutungen. Indometacin-Kapseln 50 mg sollten insbesondere nicht gemeinsam mit Diflunisal eingenommen werden.

Unter Indometacin können die Digoxin- und Lithiumspiegel erhöht sein. Bei gleichzeitiger Lithiumbehandlung sind daher Kontrollen der Lithiumkonzentration im Serum unabdingbar.

Bei Kombination mit gerinnungshemmenden Mitteln (Antikoagulantien) werden Kontrollen des Gerinnungsstatus empfohlen. Indometacin kann die Wirkung bestimmter blutdrucksenkender Mittel (Diuretika, Beta-blocker) vermindern.

Triamteren soll nicht gleichzeitig angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen kaliumsparenden Diuretika ist eine besondere Kontrolle der Serum-Kaliumwerte nötig, da Indometacin zu einer Hyperkaliämie führen kann.

Bei Kombination mit Probenecid wird die Indometacin-Elimination verlangsamt, bei Kombination mit Penicillinen wird deren Elimination verzögert.

Die Gabe von Indometacin innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und zu einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

6.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die übliche empfohlene Dosierung für Erwachsene 2- bis 3mal 1 Kapsel pro Tag.

Die Tageshöchst-dosis von 200 mg Indometacin sollte nicht überschritten werden.

6.6 Art und Dauer der Anwendung

Indometacin-Kapseln 50 mg sollten nicht auf nüchternen Magen, sondern nach Möglichkeit mit den Mahlzeiten bzw. mit etwas Milch oder säurebindenden Medikamenten eingenommen werden. Die Kapseln sind unzerkaut zu schlucken.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt; sie ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Indolylelessigsäurederivat.

Nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Indometacin-Kapseln 50 mg wirken schmerzlindernd und entzündungshemmend bei akuten und chronischen rheumatischen Gelenkentzündungen, Reizzuständen von abnutzungsbedingten Gelenkerkrankungen (Arthrosen), chronisch entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen (z. B. Morbus Bechterew), Gichtanfällen, Erkrankungen der Weichteile des Bewegungsapparates wie Schleimbeutelentzündungen, Entzündungen der Innenschicht der Gelenkkapsel, der Sehnen oder Sehnnenscheiden, bei schmerzhafter Schultersteife, bei Verstauchungen und Zerrungen, Kreuzschmerzen, Schmerzen und Krämpfen bei Regelblutungen.

Ferner sind Indometacin-Kapseln 50 mg angezeigt bei Schmerzen, Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen sowie bei tumorbedingten Schmerzen.

7.4 Gegenanzeigen

Indometacin-Kapseln 50 mg dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeiten (z. B. Asthma, Haut- und Schleimhautveränderungen) gegen dieses Mittel oder andere Rheumamittel wie Acetylsalicylsäure, bei ungeklärten Blutbildungsstörungen, bei bestehenden oder früher wiederholt aufgetretenen Magen- oder Darmgeschwüren, während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch 7.13) sowie bei Kindern unter 14 Jahren.

Bei bestimmten Patienten ist für die Anwendung von Indometacin-Kapseln 50 mg ebenso wie für vergleichbare Arzneimittel erhöhte Vorsicht geboten. Dies gilt bei:

- Magen-Darm-Beschwerden,
- Herzleiden, Bluthochdruck oder Neigung zur Flüssigkeitseinlagerung,
- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion,
- Infektionen,
- psychiatrischen Störungen, Krampfleiden oder Schüttellähmung,
- Blutgerinnungsstörungen,
- Zuständen unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Patienten mit Asthma, chronischen bronchienverengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (Nasendpolypen) reagieren häufiger als andere Kranke auf nichtsteroidale Antirheumatika wie Indometacin-Kapseln 50 mg mit Asthmaanfällen, örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).

Da Indometacin primär über die Nieren ausgeschieden wird, sind Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion engmaschig zu kontrollieren. Eine niedrigere Tagesdosis sollte verordnet werden, um eine übermäßige Kumulation des Mittels zu vermeiden.

Bei Patienten mit Symptomen einer gestörten Leberfunktion oder erhöhten Laborwerten sollte während der weiteren Behandlung sorgfältig auf eine schwerere Beeinträchtigung der Leberfunktion geachtet werden.

Bei längerer Behandlung werden Kontrolluntersuchungen durch einen Augenarzt empfohlen.

Da in fortgeschrittenem Alter die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen generell erhöht zu sein scheint, sollte Indometacin bei älteren Patienten mit größerer Vorsicht angewendet werden.

7.5 Nebenwirkungen

Zentralnervensystem:

Zu den zentralnervösen Begleiterscheinungen, über die im Zusammenhang mit einer Indometacin-Behandlung berichtet worden ist, gehören häufig Kopfschmerzen, Benommenheit, gelegentlich Schwindel, Depression, Gleichgewichtsstörung und Erschöpfung (leichte Ermüdbarkeit einschließlich Unwohlsein und Lustlosigkeit), vorübergehender Bewußtseinsschwund, Schläfrigkeit, Krämpfe, Koma, unwillkürliche Muskelzuckungen, Schlaflosigkeit. Selten wurden Verwirrtheit, Angstzustände, periphere Nervenerkrankungen, Muskelschwäche, psychische Störungen wie Entpersönlichung, psychotische Episoden einschließlich Halluzinationen, abnorme Körperempfindungen (Parästhesien), Verschlechterung einer Epilepsie oder eines Parkinsonismus berichtet.

Begleiterscheinungen dieser Art können auch nur vorübergehend auftreten und bei Fortsetzung der Therapie oder bei Dosisreduzierung verschwinden. Abhängig vom Schweregrad dieser Erscheinungen kann dennoch ein Absetzen der Therapie erforderlich werden.

Gastrointestinaltrakt:

Häufig auftretende Reaktionen sind Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Obstipation und Diarrhoe, verborgener Blutverlust aus dem Magen-Darm-Trakt, der in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen kann.

Weitere Nebenerscheinungen, die sich unter der Indometacin-Behandlung gelegentlich zeigen können, sind Ulzera – einzeln oder multipel – des Ösophagus, Magens, Duodenums, Dünn- oder Dickdarms, u. U. mit Perforation und Blutung – in einigen Fällen mit letalem Ausgang. Ferner traten gastrointestinale Blutungen ohne nachweisbare Ulkusbildung auf sowie verstärkte Schmerzen im Abdomen bei Patienten mit einer bereits bestehenden Colitis ulcerosa. Selten wurde über Appetitlosigkeit oder Magen-Darm-Ulzera mit Stenose und Obstruktion berichtet. In Einzelfällen wurden beobachtet: Stomatitis, Gastritis, Flatulenz, Blutung aus dem Colon sigmoideum – okkult oder aus einem Divertikel – sowie Perforation eines bereits bestehenden Prozesses im Sigmoid (Divertikel, Karzinom).

Andere nicht sicher auf die Einnahme von Indometacin zurückzuführende gastrointestinale Störungen sind Colitis ulcerosa und Ileitis regionalis.

Die gastrointestinalen Nebenerscheinungen lassen sich oft verringern, wenn man die oralen Darreichungsformen nach den Mahlzeiten mit Milch oder mit Antazida gibt.

Leber:

Geringe Erhöhungen eines oder mehrerer Leberwerte können vorkommen. In Einzelfällen wurde über ein Zusammentreffen von Gelbsucht und Hepatitis mit einer Indometacin-Behandlung berichtet. Einige wenige Fälle verliefen letal.

Kardiovaskulär-renalere Reaktionen:

Kardiovaskulär-renalere Reaktionen, die im Zusammenhang mit einer Indometacin-Therapie auftreten können, sind selten Ödeme, Blutdrucksteigerung, gelegentlich Tachykardie, Brustschmerz, Arrhythmie, Herzklopfen, Hypotonie, Herzinsuffizienz, Erhöhung des Serumharnstoffes, Hämaturie.

Selten berichtet wurde über Proteinurie, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis und Niereninsuffizienz einschließlich Nierenversagen in einzelnen Fällen.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Urtikaria, Angiitis, Exantheme und Einzelfälle anderer schwerer Hauterscheinungen (Erythema nodosum, Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse), Haarausfall und akute Atembeschwerden, schneller schockartiger Blutdruckabfall, akute Anaphylaxie, angioneurotisches Ödem, plötzliche Atemnot, Asthma und Lungenödem beschrieben.

Hämatologische Reaktionen:

Zu den hämatologischen Reaktionen, die unter Indometacin auftreten können, gehören selten Leukopenie, gelegentlich Petechien oder Ekchymosen, Purpura, hämolytische und in Einzelfällen aplastische Anämie sowie Thrombopenie und disseminierte intravasale Koagulation. Über Einzelfälle von Agranulozytose und Knochenmarkdepression wurde berichtet.

Als Folge einer manifesten oder okkulten gastrointestinalen Blutung kann bei manchen Patienten eine Anämie auftreten. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden daher empfohlen.

Auge:

Selten können verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, orbitale und periorbitale Schmerzen auftreten.

Ablagerungen in der Kornea sowie Veränderungen der Retina bzw. Makula wurden selten bei Patienten mit chronischer Polyarthrit unter Langzeitbehandlung mit Indometacin beobachtet. Verschwommensehen kann ein hierfür kennzeichnendes Symptom sein; es erfordert eine gründliche ophthalmologische Untersuchung. Da diese Veränderungen aber auch asymptomatisch sein können, sind bei Patienten unter Langzeittherapie regelmäßig ophthalmologische Untersuchungen ratsam. Beim Auftreten entsprechender Veränderungen wird ein Absetzen der Behandlung empfohlen.

Ohr:

Gelegentlich sind Ohrensausen, in Einzelfällen Hörstörungen und selten Taubheit beschrieben worden.

Verschiedenes:

Andere Begleiterscheinungen, über die im Zusammenhang mit einer Indometacin-Behandlung berichtet wurden: in Einzelfällen vaginale Blutung, Hyperglykämie, Glykosurie, selten Hyperkaliämie, anfallsweise Hautrötung und Schwitzen, Nasenbluten, Brustbeschwerden wie Vergrößerung oder Empfindlichkeit oder Gynäkomastie, ulzeröse Stomatitis.

Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeuges oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit anderen Rheumamitteln (einschließlich Nebennierenrindenhormonen) erhöht das Risiko von Magen-Darm-Blutungen. Indometacin-Kapseln 50 mg sollten insbesondere nicht gemeinsam mit Diflunisal eingenommen werden, da sonst mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von Indometacin um ca. $\frac{1}{2}$ zu rechnen ist (letale gastrointestinale Hämorrhagien wurden beschrieben).

Unter Indometacin können die Digoxin- und Lithiumspiegel erhöht sein. Bei gleichzeitiger Lithiumbehandlung sind daher Kontrollen der Lithiumkonzentration im Serum unabdingbar.

Bei Kombination mit gerinnungshemmenden Mitteln (Antikoagulantien) werden Kontrollen des Gerinnungsstatus empfohlen.

Indometacin kann die Wirkung bestimmter blutdrucksenkender Mittel (Diuretika, Betablocker) vermindern.

Triamteren soll nicht gleichzeitig angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen kaliumsparenden Diuretika ist eine besondere Kontrolle der Serum-Kaliumwerte nötig, da Indometacin zu einer Hyperkaliämie führen kann.

Bei Kombination mit Probenecid wird die Indometacin-Elimination verlangsamt, bei Kombination mit Penicillinen wird deren Elimination verzögert.

Falsch-negative Ergebnisse im Dexamethason-Suppressionstest (DST) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Indometacin berichtet. Daher sollten DST-Testergebnisse in diesen Fällen mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Gabe von Indometacin innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und zu einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die übliche empfohlene Dosierung beträgt für Erwachsene 2- bis 3mal 1 Kapsel pro Tag.

Die Tageshöchstdosis von 200 mg Indometacin sollte nicht überschritten werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Indometacin-Kapseln 50 mg sollten nicht auf nüchternen Magen, sondern nach Möglichkeit mit den Mahlzeiten bzw. mit etwas Milch oder säurebindenden Medikamenten eingenommen werden. Die Kapseln sind unzerkaut zu schlucken.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Wenn die Vergiftung kurze Zeit zuvor erfolgte, ist der Magen so schnell wie möglich zu entleeren. Nach Entleerung des Magens sind 25 – 50 g Aktivkohle zu verabreichen. Abhängig vom Zustand des Patienten können sorgfältige medizinische Überwachung und Intensivpflege erforderlich sein. Der Patient ist mehrere Tage zu überwachen, da gastrointestinale Ulzeration und Hämorrhagie als Nebenwirkungen von Indometacin bekannt sind. Der Einsatz von Antazida kann sinnvoll sein.

7.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Indometacin ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum mit ausgeprägten analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Sowohl in vitro als auch in vivo ist Indometacin ein potenter Inhibitor der Zyklooxygenase.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Chronische Toxizität:

Die subchronische und chronische Toxizität von Indometacin zeigt sich im Tierversuch in Form von Läsionen und Ulcera im Magen-Darm-Trakt, einer erhöhten Blutungsneigung sowie hepatischen und renalen Läsionen.

Mutagenes und kanzerogenes Potential:

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Indometacin.

In Studien zur Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte des Indometacins gefunden.

Reproduktionstoxikologie:

Das embryotoxische Potential von Indometacin wurde an 3 Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Mißbildungen wurden nicht beobachtet. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorganges wurden durch Indometacin verlängert. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

7.12.3 Pharmakokinetik

Bei oraler und rektaler Verabreichung erfolgt rasche und vollständige Absorption. Nach 30 Minuten bis 2 Stunden werden maximale Indometacin-Plasmaspiegel erreicht, die gut mit dem Wirkungsverlauf der Analgesie korrelieren. Die Verteilung in die Synovialflüssigkeit erfolgt mit einer zeitlichen Verzögerung zum Plasmaspiegelverlauf. Die Indometacin-Proteinbindung ist mit 90 bis 93 % niedriger als bei den meisten anderen nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 2 Stunden, weist jedoch eine deutlich längere terminale Phase von 4 bis 11 Stunden auf. Die Plasmakonzentration von Indometacin ist im Steady state bei der empfohlenen Dosierung durchschnittlich 1,4mal so hoch wie nach der ersten Dosis. Die Biotransformation von Indometacin führt entweder zu einem enterohepatisch als Indometacin recycelbaren Esterglukuronid oder unter Wirkungsverlust zu O-demethylierten bzw. N-deacylierten Metaboliten, die sowohl renal als auch mit den Fäces ausgeschieden werden. Etwa 60 % einer oralen Dosis werden im Urin unverändert oder metabolisiert (26 % als Indometacin und seine Glukuronide) wiedergefunden, 33 % in den Fäces (1,5 % als Indometacin).

7.13 Sonstige Hinweise

Über die Unbedenklichkeit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Da der Einfluß einer Prostaglandinsynthesehemmung auf die Schwangerschaft ungeklärt ist, sollte Indometacin in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft möglichst nicht angewendet werden.

Im letzten Schwangerschaftsdrittel ist Indometacin kontraindiziert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus könnte es zu einer Hemmung der Wehentätigkeit, vorzeitigem Verschuß des Ductus arteriosus Botalli, verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind und verstärkter Ödembildung bei der Mutter kommen.

Indometacin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Anwendung in der Stillzeit sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 248

Indometacin-Tabletten 50 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Indometacin-Tabletten 50 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiß, nichtüberzogene Tabletten.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 20 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Indometacin aufgelöst sein.

Prüflöslichkeit: 750 ml einer Mischung von 1 Volumteil Pufferlösung pH 7,2 R und 4 Volumteilen Wasser
Apparatur: Drehkörbchen

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min

3.3 **Gehalt**
95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Indometacin.

3.4 **Haltbarkeit**
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens ein Jahr.

4 **Behältnisse**
Dichtschließende Behältnisse, kindergesicherte Verpackung nach DIN 55 559.

5 **Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 **Zulassungsnummer**
2139.99.98

5.2 **Art der Anwendung**
Zum Einnehmen mit reichlich Flüssigkeit.

5.3 **Hinweis**
Verschreibungspflichtig.

6 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 **Anwendungsgebiete**
Indometacin-Tabletten 50 mg wirken schmerzlindernd und entzündungshemmend bei akuten und chronischen rheumatischen Gelenkentzündungen, Reizzuständen von abnutzungsbedingten Gelenkerkrankungen (Arthrosen), chronisch entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen (z. B. Morbus Bechterew), Gichtanfällen, Erkrankungen der Weichteile des Bewegungsapparates wie Schleimbeutelentzündungen, Entzündungen der Innenschicht der Gelenkkapsel, der Sehnen oder Sehnenscheiden, bei schmerzhafter Schultersteife, bei Verstauchungen und Zerrungen, Kreuzschmerzen, krampfartigen Schmerzen bei Regelblutungen.
Ferner sind Indometacin-Tabletten 50 mg angezeigt bei Schmerzen, Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen sowie bei tumorbedingten Schmerzen.

6.2 **Gegenanzeigen**
Indometacin-Tabletten 50 mg dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeiten (z. B. Asthma, Haut- und Schleimhautveränderungen) gegen dieses Mittel oder andere Rheumamittel wie Acetylsalicylsäure, bei ungeklärten Blutbildungsstörungen, bei bestehenden oder früher wiederholt aufgetretenen Magen- oder Darmgeschwüren, während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 14 Jahren.

Bei bestimmten Patienten ist für die Anwendung von Indometacin-Tabletten 50 mg ebenso wie für vergleichbare Arzneimittel erhöhte Vorsicht geboten. Der Arzt ist gegebenenfalls zu informieren über bestehende

- Magen-Darm-Beschwerden,
- Herzleiden, Bluthochdruck oder Neigung zur Flüssigkeitseinlagerung,
- eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion,
- Infektionen,
- psychiatrische Störungen, Krampfleiden oder Schüttellähmung,
- Blutgerinnungsstörungen.

Patienten mit Asthma, chronischen bronchienverengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (Nasenpolypen) reagieren häufiger als andere Kranke auf nichtsteroidale Antirheumatika wie Indometacin-Tabletten 50 mg mit Asthmaanfällen, örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).

Bei längerer Behandlung werden Kontrolluntersuchungen durch einen Augenarzt empfohlen.

Da in fortgeschrittenem Alter die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen generell erhöht zu sein scheint, sollte Indometacin bei älteren Patienten mit größerer Vorsicht angewendet werden.

6.3 Nebenwirkungen

Häufig sind Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Ohrensausen, Übelkeit mit oder ohne Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, verborgener Blutverlust aus dem Magen-Darm-Bereich (der in Ausnahmefällen zur Blutarmut führen kann).

Andere, unter Umständen ernsthafte Reaktionen treten gelegentlich, selten oder nur in Einzelfällen auf, wie z. B.:

- entzündliche Schleimhautveränderungen, Geschwüre (evtl. mit Blutung oder Durchbruch) im Magen-Darm-Bereich, Leberschädigungen (in Einzelfällen mit schwerem Verlauf),
- Schlafstörungen, Muskelschwäche, Nervenerkrankungen, psychische Veränderungen (z. B. Angst, Verwirrtheit, Depression), Hörstörungen, Taubheit, verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Schmerzen in der Augenhöhle; bei langfristiger Behandlung: Ablagerungen in der Horn- und Netzhaut (augenärztliche Untersuchung bei Sehstörungen sowie unter der Langzeitbehandlung),
- Störungen von Herz-Kreislauf-, Harn- und Geschlechtsorganen (z. B. Blutdruckanstieg, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, Herzschwäche, Gewebewasseransammlungen, Nierenfunktionseinschränkung – u. U. akutes Nierenversagen – oder Nierenerkrankungen), Scheidenblutungen,
- Blutbildveränderungen, Verminderung der weißen oder roten Blutkörperchen oder der Blutplättchen (Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Blutungen unter der Haut. Es ist in diesen Fällen das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen. Eine Selbstbehandlung mit Schmerzmitteln und fiebersenkenden Mitteln sollte unterbleiben. Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.),
- Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut (Juckreiz, Nesselsucht, fleckige oder blasige Hautausschläge – in Einzelfällen mit schwerem Verlauf), Haarausfall,
- schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen (Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock. Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.),
- Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum oder der Blutzuckerkonzentration.

Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeuges oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit anderen Rheumamitteln (einschließlich Nebennierenrindenhormonen) erhöht das Risiko von Magen-Darm-Blutungen. Indometacin-Tabletten 50 mg sollten insbesondere nicht gemeinsam mit Diflunisal eingenommen werden.

Unter Indometacin können die Digoxin- und Lithiumspiegel erhöht sein. Bei gleichzeitiger Lithiumbehandlung sind daher Kontrollen der Lithiumkonzentration im Serum unabdingbar.

Bei Kombination mit gerinnungshemmenden Mitteln (Antikoagulantien) werden Kontrollen des Gerinnungsstatus empfohlen.

Indometacin kann die Wirkung bestimmter blutdrucksenkender Mittel (Diuretika, Betablocker) vermindern.

Triamteren soll nicht gleichzeitig angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen kaliumsparenden Diuretika ist eine besondere Kontrolle der Serum-Kaliumwerte nötig, da Indometacin zu einer Hyperkaliämie führen kann.

Bei Kombination mit Probenecid wird die Indometacin-Elimination verlangsamt, bei Kombination mit Penicillinen wird deren Elimination verzögert.

Die Gabe von Indometacin innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und zu einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

6.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die übliche empfohlene Dosierung für Erwachsene 2- bis 3mal 1 Tablette pro Tag.

Die Tageshöchstdosis von 200 mg Indometacin sollte nicht überschritten werden.

6.6 Art und Dauer der Anwendung

Indometacin-Tabletten 50 mg sollten nicht auf nüchternen Magen, sondern nach Möglichkeit mit den Mahlzeiten bzw. mit etwas Milch oder säurebindenden Medikamenten eingenommen werden. Die Tabletten sind unzerkaut zu schlucken.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt; sie ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe.

Indolylessigsäurederivat.

Nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Indometacin-Tabletten 50 mg wirken schmerzlindernd und entzündungshemmend bei akuten und chronischen rheumatischen Gelenkentzündungen, Reizzuständen von abnutzungsbedingten Gelenkerkrankungen (Arthrosen), chronisch entzündlichen Wirbelsäulenerkrankungen (z. B. Morbus Bechterew), Gichtanfällen, Erkrankungen der Weichteile des Bewegungsapparates wie Schleimbeutelentzündungen, Entzündungen der Innenschicht der Gelenkkapsel, der Sehnen oder Sehnenscheiden, bei schmerzhafter Schultersteife, bei Verstauchungen und Zerrungen, Kreuzschmerzen, Schmerzen und Krämpfen bei Regelblutungen.

Ferner sind Indometacin-Tabletten 50 mg angezeigt bei Schmerzen, Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen sowie bei tumorbedingten Schmerzen.

7.4 Gegenanzeigen

Indometacin-Tabletten 50 mg dürfen nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeiten (z. B. Asthma, Haut- und Schleimhautveränderungen) gegen dieses Mittel oder andere Rheumamittel wie Acetylsalicylsäure, bei ungeklärten Blutbildungsstörungen, bei bestehenden oder früher wiederholt aufgetretenen Magen- oder Darmgeschwüren, während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch Ziffer 7.13) sowie bei Kindern unter 14 Jahren.

Bei bestimmten Patienten ist für die Anwendung von Indometacin-Tabletten 50 mg ebenso wie für vergleichbare Arzneimittel erhöhte Vorsicht geboten. Dies gilt bei:

- Magen-Darm-Beschwerden,
- Herzleiden, Bluthochdruck oder Neigung zur Flüssigkeitseinlagerung,
- eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion,
- Infektionen,
- psychiatrischen Störungen, Krampfleiden oder Schüttellähmung,
- Blutgerinnungsstörungen,
- Zuständen unmittelbar nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Patienten mit Asthma, chronischen bronchienverengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (Nasenpolypen) reagieren häufiger als andere Kranke auf nichtsteroidale Antirheumatika wie Indometacin-Tabletten 50 mg mit Asthmaanfällen, örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).

Da Indometacin primär über die Nieren ausgeschieden wird, sind Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion engmaschig zu kontrollieren. Eine niedrigere Tagesdosis sollte verordnet werden, um eine übermäßige Kumulation des Mittels zu vermeiden.

Bei Patienten mit Symptomen einer gestörten Leberfunktion oder erhöhten Laborwerten sollte während der weiteren Behandlung sorgfältig auf eine schwerere Beeinträchtigung der Leberfunktion geachtet werden.

Bei längerer Behandlung werden Kontrolluntersuchungen durch einen Augenarzt empfohlen.

Da in fortgeschrittenem Alter die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen generell erhöht zu sein scheint, sollte Indometacin bei älteren Patienten mit größerer Vorsicht angewendet werden.

7.5 Nebenwirkungen

Zentralnervensystem:

Zu den zentralnervösen Begleiterscheinungen, über die im Zusammenhang mit einer Indometacin-Behandlung berichtet worden ist, gehören häufig Kopfschmerzen, Benommenheit, gelegentlich Schwindel, Depression, Gleichgewichtsstörung und Erschöpfung (leichte Ermüdbarkeit einschließlich Unwohlsein und Lustlosigkeit), vorübergehender Bewußtseinsschwund, Schläfrigkeit, Krämpfe, Koma, unwillkürliche Muskelzuckungen, Schlaflosigkeit. Selten wurden Verwirrtheit, Angstzustände, periphere Nervenerkrankungen, Muskelschwäche, psychische Störungen wie Entpersönlichung, psychotische Episoden einschließlich Halluzinationen, abnorme Körperempfindungen (Parästhesien), Verschlechterung einer Epilepsie oder eines Parkinsonismus berichtet.

Begleiterscheinungen dieser Art können auch nur vorübergehend auftreten und bei Fortsetzung der Therapie oder bei Dosisreduzierung verschwinden. Abhängig vom Schweregrad dieser Erscheinungen kann dennoch ein Absetzen der Therapie erforderlich werden.

Gastrointestinaltrakt:

Häufig auftretende Reaktionen sind Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Obstipation und Diarrhoe, verborgener Blutverlust aus dem Magen-Darm-Trakt, der in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen kann.

Weitere Nebenerscheinungen, die sich unter der Indometacin-Behandlung gelegentlich zeigen können, sind Ulzera – einzeln oder multipel – des Ösophagus, Magens, Duodenums, Dünn- oder Dickdarms, u. U. mit Perforation und Blutung – in einigen Fällen mit letalem Ausgang. Ferner traten gastrointestinale Blutungen ohne nachweisbare Ulkusbildung auf sowie verstärkte Schmerzen im Abdomen bei Patienten mit einer bereits bestehenden Colitis ulcerosa. Selten wurde über Appetitlosigkeit oder Magen-Darm-Ulzera mit Stenose und Obstruktion berichtet. In Einzelfällen wurden beobachtet: Stomatitis, Gastritis, Flatulenz, Blutung aus dem Colon sigmoideum – okkult oder aus einem Divertikel – sowie Perforation eines bereits bestehenden Prozesses im Sigmoid (Divertikel, Karzinom).

Andere nicht sicher auf die Einnahme von Indometacin zurückzuführende gastrointestinale Störungen sind Colitis ulcerosa und Ileitis regionalis.

Die gastrointestinalen Nebenerscheinungen lassen sich oft verringern, wenn man die oralen Darreichungsformen nach den Mahlzeiten, mit Milch oder mit Antazida gibt.

Leber:

Geringe Erhöhungen eines oder mehrerer Leberwerte können vorkommen. In Einzelfällen wurde über ein Zusammentreffen von Gelbsucht und Hepatitis mit einer Indometacin-Behandlung berichtet. Einige wenige Fälle verliefen letal.

Kardiovaskulär-renalere Reaktionen:

Kardiovaskulär-renalere Reaktionen, die im Zusammenhang mit einer Indometacin-Therapie auftreten können, sind selten Ödeme, Blutdrucksteigerung, gelegentlich Tachykardie, Brustschmerz, Arrhythmie, Herzklopfen, Hypotonie, Herzinsuffizienz, Erhöhung des Serumharnstoffes, Hämaturie.

Selten berichtet wurde über Proteinurie, nephrotisches Syndrom, interstitielle Nephritis und Niereninsuffizienz einschließlich Nierenversagen in einzelnen Fällen.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Urtikaria, Angiitis, Exantheme und Einzelfälle anderer schwerer Hauterscheinungen (Erythema nodosum, Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse), Haarausfall und akute Atembeschwerden, schneller schockartiger Blutdruckabfall, akute Anaphylaxie, angioneurotisches Ödem, plötzliche Atemnot, Asthma und Lungenödem beschrieben.

Hämatologische Reaktionen:

Zu den hämatologischen Reaktionen, die unter Indometacin auftreten können, gehören selten Leukopenie, gelegentlich Petechien oder Ekchymosen, Purpura, hämolytische und in Einzelfällen aplastische Anämie sowie Thrombopenie und disseminierte intravasale Koagulation. Über Einzelfälle von Agranulozytose und Knochenmarkdepression wurde berichtet.

Als Folge einer manifesten oder okkulten gastrointestinalen Blutung kann bei manchen Patienten eine Anämie auftreten. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden daher empfohlen.

Auge:

Selten können verschwommenes Sehen, Doppelsehen, orbitale und periorbitale Schmerzen auftreten.

Ablagerungen in der Kornea sowie Veränderungen der Retina bzw. Makula wurden selten bei Patienten mit chronischer Polyarthrit unter Langzeitbehandlung mit Indometacin beobachtet. Verschwommensehen kann ein hierfür kennzeichnendes Symptom sein; es erfordert eine gründliche ophthalmologische Untersuchung. Da diese Veränderungen aber auch asymptomatisch sein können, sind bei Patienten unter Langzeittherapie regelmäßig ophthalmologische Untersuchungen ratsam. Beim Auftreten entsprechender Veränderungen wird ein Absetzen der Behandlung empfohlen.

Ohr:

Gelegentlich sind Ohrensausen, in Einzelfällen Hörstörungen und selten Taubheit beschrieben worden.

Verschiedenes:

Andere Begleiterscheinungen, über die im Zusammenhang mit einer Indometacin-Behandlung berichtet wurden: in Einzelfällen vaginale Blutung, Hyperglykämie, Glykosurie, selten Hyperkaliämie, anfallsweise Hautrötung und Schwitzen, Nasenbluten, Brustbeschwerden wie Vergrößerung oder Empfindlichkeit oder Gynäkomastie, ulzeröse Stomatitis.

Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßigem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeuges oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit anderen Rheumamitteln (einschließlich Nebennierenrindenhormonen) erhöht das Risiko von Magen-Darm-Blutungen. Indometacin-Tabletten 50 mg sollten insbesondere nicht gemeinsam mit Diflunisal eingenommen werden, da sonst mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von Indometacin um ca. $\frac{1}{3}$ zu rechnen ist (letale gastrointestinale Hämorrhagien wurden beschrieben).

Unter Indometacin können die Digoxin- und Lithiumspiegel erhöht sein. Bei gleichzeitiger Lithiumbehandlung sind daher Kontrollen der Lithiumkonzentration im Serum unabdingbar.

Bei Kombination mit gerinnungshemmenden Mitteln (Antikoagulantien) werden Kontrollen des Gerinnungsstatus empfohlen.

Indometacin kann die Wirkung bestimmter blutdrucksenkender Mittel (Diuretika, Betablocker) vermindern.

Triamteren soll nicht gleichzeitig angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen kaliumsparenden Diuretika ist eine besondere Kontrolle der Serum-Kaliumwerte nötig, da Indometacin zu einer Hyperkaliämie führen kann.

Bei Kombination mit Probenecid wird die Indometacin-Elimination verlangsamt, bei Kombination mit Penicillinen wird deren Elimination verzögert.

Falsch-negative Ergebnisse im Dexamethason-Suppressionstest (DST) wurden bei Patienten unter Behandlung mit Indometacin berichtet. Daher sollten DST-Testergebnisse in diesen Fällen mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Gabe von Indometacin innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und zu einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die übliche empfohlene Dosierung beträgt für Erwachsene 2- bis 3mal 1 Tablette pro Tag.

Die Tageshöchstdosis von 200 mg Indometacin sollte nicht überschritten werden.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Indometacin-Tabletten 50 mg sollten nicht auf nüchternen Magen, sondern nach Möglichkeit mit den Mahlzeiten bzw. mit etwas Milch oder säurebindenden Medikamenten eingenommen werden. Die Tabletten sind unzerkaut zu schlucken.

Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend. Wenn die Vergiftung kurze Zeit zuvor erfolgte, ist der Magen so schnell wie möglich zu entleeren. Nach Entleerung des Magens sind 25 bis 50 g Aktivkohle zu verabreichen. Abhängig vom Zustand des Patienten können sorgfältige medizinische Überwachung und Intensivpflege erforderlich sein. Der Patient ist mehrere Tage zu überwachen, da gastrointestinale Ulzeration und Hämorrhagie als Nebenwirkungen von Indometacin bekannt sind. Der Einsatz von Antazida kann sinnvoll sein.

7.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Indometacin ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum mit ausgeprägten analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Sowohl in vitro als auch in vivo ist Indometacin ein potenter Inhibitor der Zyklooxygenase.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität im Tierversuch hat keine besondere Empfindlichkeit ergeben.

Chronische Toxizität:

Die subchronische und chronische Toxizität von Indometacin zeigt sich im Tierversuch in Form von Läsionen und Ulcera im Magen-Darm-Trakt, einer erhöhten Blutungsneigung sowie hepatischen und renalen Läsionen.

Mutagenes und kanzerogenes Potential:

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Indometacin.

In Studien zur Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf kanzerogene Effekte des Indometacins gefunden.

Reproduktionstoxikologie:

Das embryotoxische Potential von Indometacin wurde an 3 Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) untersucht. Fruchttod und Wachstumsretardierung traten bei Dosen im maternal-toxischen Bereich auf. Mißbildungen wurden nicht beobachtet. Tragzeit und Dauer des Geburtsvorganges wurden durch Indometacin verlängert. Eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität wurde nicht festgestellt.

7.12.3 Pharmakokinetik

Bei oraler und rektaler Verabreichung erfolgt rasche und vollständige Absorption. Nach 30 Minuten bis 2 Stunden werden maximale Indometacin-Plasmaspiegel erreicht, die gut mit dem Wirkungsverlauf der Analgesie korrelieren. Die Verteilung in die Synovialflüssigkeit erfolgt mit einer zeitlichen Verzögerung zum Plasmaspiegelverlauf. Die Indometacin-Proteinbindung ist mit 90 bis 93 % niedriger als bei den meisten anderen nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 2 Stunden, weist jedoch eine deutlich längere terminale Phase von 4 bis 11 Stunden auf. Die Plasmakonzentration von Indometacin ist im Steady state bei der empfohlenen Dosierung durchschnittlich 1,4mal so hoch wie nach der ersten Dosis. Die Biotransformation von Indometacin führt entweder zu einem enterohepatisch als Indometacin recycelbaren Esterglukuronid oder unter Wirkungsverlust zu O-demethylierten bzw. N-deacylierten Metaboliten, die sowohl renal als auch mit den Fäces ausgeschieden werden. Etwa 60 % einer oralen Dosis werden im Urin unverändert oder metabolisiert (26 % als Indometacin und seine Glukuronide) wiedergefunden, 33 % in den Fäces (1,5 % als Indometacin).

7.13 Sonstige Hinweise

Über die Unbedenklichkeit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Da der Einfluß einer Prostaglandinsynthesehemmung auf die Schwangerschaft ungeklärt ist, sollte Indometacin in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft möglichst nicht angewendet werden.

Im letzten Schwangerschaftsdrittel ist Indometacin kontraindiziert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus könnte es zu einer Hemmung der Wehentätigkeit, vorzeitigem Verschuß des Ductus arteriosus Botalli, verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind und verstärkter Ödembildung bei der Mutter kommen.

Indometacin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Eine Anwendung in der Stillzeit sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 249

Zusammengesetzte 2-Propanol-Einreibung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels
Zusammengesetzte 2-Propanol-Einreibung

2 Darreichungsform
Lösung

3 Zusammensetzung
Wirksame Bestandteile:

Campher		0,5 bis 5,0 g
oder		
Menthol		0,5 bis 3,0 g
2-Propanol	mindestens	40,0 g
	höchstens	70,0 g

Sonstige Bestandteile:

Macrogol-Glycerolhydroxystearat	nach Bedarf bis	3,0 g
Geruchsstoffe	höchstens	0,5 g
Arzneimittelfarbstoffe	nach Bedarf	
Gereinigtes Wasser		zu 100,0 g

Hinweis:

Wird als Geruchsstoff Kiefernadel- oder Fichtennadelöl eingesetzt, muß die je nach Herkunft der Öle schwankende Löslichkeit berücksichtigt werden. Dies kann bedingen, daß trotz des Zusatzes von bis zu 3 Prozent (m/m) Macrogol-Glycerolhydroxystearat das 2-Propanol und das ätherische Öl in solchen Konzentrationen gewählt werden müssen, die zu einer klaren bis schwach opaleszierenden, solubilisierten Flüssigkeit führen.

4 Herstellungsvorschrift

Die erforderliche Menge Geruchsstoff wird – falls erforderlich – intensiv mit Macrogol-Glycerolhydroxystearat verrührt. Anschließend werden 1 bis 10 Prozent der Gesamtmenge an Wasser langsam unter Rühren in kleinen Anteilen hinzugegeben. Dann fügt man unter Rühren 2-Propanol hinzu und löst den Campher oder das Menthol in dieser Mischung. Die Arzneimittelfarbstoffe werden ggf. in Wasser und/oder 2-Propanol gelöst. Die unter Rühren mit Wasser zur Endmasse aufgefüllte und fertig gemischte Lösung wird in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Eigenschaften und Prüfungen

5.1 Ausgangsstoffe

2-Propanol

Die Substanz muß der Monographie „Isopropylalkohol“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.

5.2 Fertigarzneimittel

5.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare bis schwach opaleszierende, solubilierte Flüssigkeit von arteigenem Geruch.

5.2.2 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge 2-Propanol und 90,0 bis 110,0 Prozent der deklarierten Menge Campher oder Menthol.

5.2.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt drei Jahre.

6 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Braunglas.

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummer

2149.99.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Einreiben in die Haut.

7.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Nur zur äußerlichen Anwendung.

Vor Feuer schützen!

Gut verschlossen lagern.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Anwendungsgebiete

Zum Vorbeugen bei Gefahr des Wundliegens und bei mangelhafter Hautdurchblutung.

Zur Unterstützung bei der Therapie von Zerrungen, Prellungen, Verstauchungen, Muskel- und Gelenkschmerzen.

8.2 Gegenanzeigen

Wegen der örtlichen Reizwirkung nicht anwenden auf Schleimhäuten, bei Geschwüren und geschädigter Haut.

Bei Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern nicht im Gesicht anwenden, da das Einatmen von Menthol oder Campher zum Stimmritzenkrampf mit Atemblockade führen kann.

8.3 Nebenwirkungen

Hautreizungen durch Austrocknen bei längerer Anwendung.

2-Propanol sowie Campher können ein allergisches Ekzem bzw. ein Kontaktekzem hervorrufen.

8.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Nicht bekannt.

8.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird die zusammengesetzte 2-Propanol-Einreibung ein- bis mehrmals täglich auf die betroffenen Körperstellen aufgetragen und einmassiert, bis die Haut trocken ist.

Die Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Bei allen unklaren oder lange anhaltenden Beschwerden sollte jedoch ein Arzt befragt werden.

8.6 Hinweise

Nur zur äußerlichen Anwendung.

Vor Feuer schützen!

Gut verschlossen aufbewahren.

9 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

9.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

9.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Hauteinreibung.

9.3 Anwendungsgebiete

Zum Vorbeugen bei Gefahr des Wundliegens und bei mangelhafter Hautdurchblutung.

Zur Unterstützung bei der Therapie von Zerrungen, Prellungen, Verstauchungen, Muskel- und Gelenkschmerzen.

9.4 Gegenanzeigen

Wegen der örtlichen Reizwirkung ist die Anwendung auf Schleimhäuten und auf geschädigter Haut (z. B. Verbrennungen und Ulzerationen) kontraindiziert.

Bei Früh- und Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern nicht im Gesicht anwenden, da das Einatmen von Menthol oder Campher zum Stimmritzenkrampf mit Atemblockade (Kratschmer-Holmgren-Reflex) führen kann.

9.5 Nebenwirkungen

Hautreizung durch Austrocknen bei längerer Anwendung.

2-Propanol sowie Campher können ein allergisches Ekzem bzw. ein Kontaktekzem hervorrufen.

9.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Nicht bekannt.

- 9.7 Warnhinweise
Keine.
- 9.8 Wichtigste Inkompatibilitäten
Keine bekannt.
- 9.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben
Die zusammengesetzte 2-Propanol-Einreibung wird ein- bis mehrmals täglich auf die betroffenen Körperstellen aufgetragen und einmassiert, bis die Haut trocken ist.
- 9.10 Art und Dauer der Anwendung
Zum Einmassieren in die Haut.
Die Anwendung ist zeitlich nicht begrenzt. Bei allen unklaren oder lange anhaltenden Beschwerden sollte jedoch der Arzt befragt werden.
- 9.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel
Entfällt.
- 9.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind
- 9.12.1 Pharmakologische Eigenschaften
Zusammengesetzte 2-Propanol-Einreibung wirkt kühlend, durchblutungsfördernd und bei höheren Alkoholkonzentrationen desinfizierend.
Der durch die Verdunstung des Alkoholanteils erzeugte kühlende Effekt wird durch Menthol verstärkt. Dadurch werden Juckreiz und Schmerzen vermindert.
Der hyperämisierende Effekt des Alkoholanteils wird durch Campher unterstützt.
- 9.12.2 Toxikologische Eigenschaften
Untersuchungen zu tumor erzeugenden, mutagenen und reproduktionstoxischen Wirkungen von zusammengesetzter 2-Propanol-Einreibung liegen nicht vor. Toxische Effekte sind bei der vorgesehenen Anwendungsart unter Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht zu erwarten.
- 9.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit
Das in der zusammengesetzten 2-Propanol-Einreibung enthaltene Menthol bzw. der Campher wird perkutan resorbiert und zum größten Teil über die Lunge ausgeschieden.
- 9.13 Sonstige Hinweise
Nur zur äußerlichen Anwendung.
- 9.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise
Vor Feuer schützen!
Gut verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr. 250

Kaliumchlorid-Lösung 0,1 M und 0,5 M

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Kaliumchlorid-Lösung¹⁾
- 2 **Darreichungsform**
Infusionslösungskonzentrat

¹⁾ Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten „Kaliumchlorid-Lösung“ und der Angabe für die jeweilige molare Konzentration zusammen (z. B. „Kaliumchlorid-Lösung 0,1 M“).

3 **Zusammensetzung**

Bestandteile (in Gramm) \ Wirkstoff- konzentration	0,1 M	0,5 M
Wirksamer Bestandteil: Kaliumchlorid	7,46	37,3
Sonstiger Bestandteil: Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml	zu 1000,0 ml

4 **Herstellungsvorschrift**

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Kaliumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 min bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 **Inprozeß-Kontrollen**

Überprüfung	0,1 M	0,5 M
– der relativen Dichte (AB. V.6.4) oder	1,002 bis 1,008	1,020 bis 1,027
– des Brechungsindex (AB. V.6.5) sowie	1,332 bis 1,334	1,337 bis 1,339
– des pH-Wertes (AB. V.6.3.1)	4,0 bis 8,0	4,0 bis 8,0

6 **Eigenschaften und Prüfungen**

6.1 **Aussehen, Eigenschaften**

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung von salzigem Geschmack und ohne wahrnehmbaren Geruch. Die Lösung hat einen pH-Wert zwischen 4,0 und 8,0.

6.2 **Prüfung auf Identität**

Kalium

entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Kalium (AB. V.3.1.1).

Chlorid

entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. V.3.1.1).

6.3 **Prüfung auf Reinheit**

Prüfung auf Pyrogene (AB. V.2.1.4)

Die zu prüfende Lösung wird mit isotonomischer Natriumchlorid-Lösung zu 0,3 % Kaliumchlorid verdünnt. 10 ml/kg Körpermasse werden injiziert.

6.4 **Gehalt**

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Kaliumchlorid.

Bestimmung

Die Bestimmung wird entsprechend der Gehaltsbestimmung von Kaliumchlorid gemäß AB. durchgeführt. Die Lösung wird mit Wasser auf die im AB. beschriebene Konzentration verdünnt.

6.5 **Haltbarkeit**

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 **Behältnisse**

Ampullen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

0,1 M-Kaliumchlorid-Lösung: 6999.98.99

0,5 M-Kaliumchlorid-Lösung: 6999.97.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion nach Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Elektrolytkonzentrat nicht unverdünnt injizieren.

Theoretische Osmolarität:

0,1 M	0,5 M
200 mOsm/l	1 000 mOsm/l

pH-Wert: 4,0 bis 8,0.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Verminderter Kaliumgehalt im Blut, insbesondere bei untersäuerter Stoffwechsellage,
als Zusatz zu kaliumfreien Infusionslösungen (bei Kaliummangel).

9.2 Gegenanzeigen

Vermehrter Kaliumgehalt im Blut,
vermehrter Chloridgehalt im Blut,
verringerte Harnausscheidung (weniger als 500 ml Urin pro Tag),
Versiegen der Harnausscheidung (weniger als 100 ml Urin pro Tag),
Übersäuerung des Blutes (Azidose).

9.3 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Dosierungsanleitung und der Hinweise nicht bekannt.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Wirkung herzwirksamer Glykoside kann herabgesetzt werden.

9.5 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, erfolgt die Dosierung entsprechend dem Defizit, jedoch nicht mehr als 20 bis 25 mmol K⁺ pro Stunde bzw. 100 bis 150 mmol K⁺ pro Tag. Kaliumchlorid-Lösung wird als Zusatz zur Infusionslösung verabreicht.

	0,1 M	0,5 M
höchstens pro Stunde	200 – 250 ml	40 – 50 ml
höchstens pro Tag	1000 – 1500 ml	200 – 300 ml
1 ml entspricht	0,1 mmol K ⁺	0,5 mmol K ⁺

Hinweise:

Kontrolle des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushaltes erforderlich.

Vorsicht bei verminderter Herzleistung (dekompensierter Herzinsuffizienz).

Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen.

Kaliumchlorid-Lösung 0,1 M bzw. 0,5 M nicht unverdünnt injizieren.

- 9.6 Art und Dauer der Anwendung
Kaliumchlorid-Lösung 0,1 M bzw. 0,5 M wird als Zusatz zu Infusionslösungen in eine Vene verabreicht bis eine ausgeglichene Elektrolyt- und Stoffwechsellage hergestellt ist.
- 10 **Fachinformation**
Nach § 11 a AMG, insbesondere:
- 10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht
Apothekenpflichtig.
- 10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe
Elektrolytkonzentrat.
- 10.3 Anwendungsgebiete
Hypokaliämie, insbesondere bei alkalotischer Stoffwechsellage, als Zusatz zu kaliumfreien Infusionslösungen (bei Kaliummangel).
- 10.4 Gegenanzeigen
Hyperkaliämie, Hyperchlorämie, Oligurie, Anurie, Azidose.
- 10.5 Nebenwirkungen
Bei Beachtung der Dosierungsanleitung und der Hinweise nicht bekannt.
- 10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Die Wirkung herzwirksamer Glykoside kann herabgesetzt werden.
- 10.7 Warnhinweise
Keine.
- 10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten
Keine bekannt.
- 10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben
Dosierung entsprechend dem Defizit, jedoch nicht mehr als 20 bis 25 mmol K⁺ pro Stunde bzw. 100 bis 150 mmol K⁺ pro Tag.

	0,1 M	0,5 M
höchstens pro Stunde	200 – 250 ml	40 – 50 ml
höchstens pro Tag	1000 – 1500 ml	200 – 300 ml
1 ml entspricht	0,1 mmol K ⁺	0,5 mmol K ⁺

Hinweise:

Kontrolle des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts erforderlich.

Vorsicht bei dekompensierter Herzinsuffizienz.

Vorsicht bei Niereninsuffizienz.

Kaliumchlorid-Lösungen nicht unverdünnt injizieren.

- 10.10 Art und Dauer der Anwendung
Kaliumchlorid-Lösung wird zur intravenösen Kaliumsubstitution als Zusatz zur Infusionslösung verabreicht bis eine ausgeglichene Elektrolyt- und Stoffwechsellage hergestellt ist.
- 10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel
Infolge übermäßiger bzw. zu rascher Zufuhr von Kaliumchlorid-Lösung kommt es zur Hyperkaliämie, besonders bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Azidose oder einer Niereninsuffizienz.
Symptome einer Hyperkaliämie sind Verwirrheitszustände, Schwäche, Müdigkeit, Gliederschwere, Muskelzuckungen, Parästhesien an Händen, Füßen, Lippen, aufsteigende Paralyse (selten) auch der Atemmuskulatur. Im Magen-Darm-Trakt treten Erbrechen, Spasmen und Durchfälle auf. Am Herzen kommt es zu Arrhythmien, Kammerflimmern bis hin zum Herzstillstand (bei etwa 7 bis 13 mmol K⁺/l). Es kann außerdem zu Oligurie und Anurie kommen.
Plasmakaliumkonzentrationen ab 6,5 mmol K⁺/l sind bedrohlich, über 10 bis 12 mmol K⁺/l oft tödlich.

Im EKG zeigen sich hohe, spitze, schmalbasige T-Zacken, der QRS-Komplex ist verbreitert, die ST-Strecke beginnt weit unter der isoelektrischen Linie und zeigt einen langsamen Anstieg mit rechtsschenkelblock-ähnlichem Bild. Es kann zu Rhythmusstörungen kommen.

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

Als Sofortmaßnahme bei bedrohlicher Hyperkaliämie 20 bis 40 mmol Natriumchlorid infundieren. Bei Azidose statt Natriumchlorid 20 bis 40 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4 %. Bei Bedarf können diese Infusionen wiederholt werden.

Alternativ zu Natrium können 4 bis 20 mmol Calcium als Calciumgluconat-Lösung 10 % gegeben werden. Vorsicht bei digitalisierten Patienten.

Eine Infusion von 200 bis 500 ml Glucose-Lösung 20 % zusammen mit 20 bis 50 I.E. Alt-Insulin führt über die Einschleusung von extrazellulärem Kalium in die Zellen zu einer Verminderung des Serumkaliums.

Bei klinisch ausgeprägter Kaliumintoxikation mit einem Serumkalium > 8 mmol/l, bei Oligo- bzw. Anurie oder bei Versagen anderer therapeutischer Maßnahmen rechtzeitige Peritonealdialyse oder extrakorporale Hämodialyse!

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Kalium ist ein elementarer Bestandteil des Organismus und für alle Lebensvorgänge unabdingbar. 98 % des Kaliums befinden sich intrazellulär, nur 2 % extrazellulär. Der Normalwert der K^+ -Konzentration beträgt im Plasma 3,5 bis 5,5 mmol/l.

Kaliumchlorid-Lösung behebt die Symptome eines Kaliummangels.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Die Gabe von Infusionslösungen, die höhere Konzentrationen einer Kaliumchlorid-Lösung enthalten, kann zu lokalen Gewebereizungen führen. Bei einer nicht lege artis angelegten Infusion können Gewebse Nekrosen auftreten.

Andere toxische Effekte – einschließlich kanzerogener, mutagener und reproduktionstoxischer Wirkungen – sind in physiologischen Konzentrationen und bei der vorgesehenen Anwendungsart und -dauer unter der Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht zu erwarten.

10.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Parenteral zugeführtes Kalium steht dem Organismus voll zur Verfügung. Die Aufnahme extrazellulären Kaliums in den intrazellulären Raum erfolgt langsam. Deshalb sollte die Geschwindigkeit der Zufuhr 20 bis 25 mmol K^+ pro Stunde nicht überschreiten, damit sich jeweils ein Gleichgewicht mit dem intrazellulären Kalium einstellen kann.

10.13 Sonstige Hinweise

Die parenterale Zufuhr von Kaliumchlorid in Infusionslösungen kann zum Auftreten von Herzarrhythmien führen, die in der Regel als erste klinische Zeichen einer Hyperkaliämie zu werten sind (EKG-Überwachung besonders bei hohen Dosierungen in Betracht ziehen!).

Bei längerer Substitution mit Kaliumchlorid-Lösung ist auf die Kontrolle der Nierenfunktion zu achten, da es unter einer Kalium-Therapie zu einer unbemerkten Funktionseinschränkung der Niere und damit zur Hyperkaliämie kommen kann.

10.14 Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 251

Kiefernadelöl

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Kiefernadelöl

2 Darreichungsform

Ätherisches Öl

3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt ein Jahr.

4 Behältnisse

Dichtschießende Behältnisse aus Braunglas mit Verschlußkappen aus Polyethylen oder Polypropylen und Tropfeinsätzen aus Polypropylen oder Polyethylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2159.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Inhalieren und zum Einreiben in die Haut.

5.3 Hinweis

Gut verschlossen lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung von Erkältungskrankheiten der oberen und unteren Luftwege, rheumatischen Beschwerden, leichten Nervenschmerzen (neuralgischen Beschwerden).

6.2 Gegenanzeigen

Kiefernadelöl sollte nicht angewendet werden bei Bronchialasthma und Keuchhusten. Kiefernadelöl ist nicht für Säuglinge und Kleinkinder geeignet, da an Haut und Schleimhäuten verstärkt Reizerscheinungen auftreten können.

6.3 Nebenwirkungen

An Haut und Schleimhäuten können verstärkte Reizerscheinungen auftreten.
Krämpfe der Bronchialmuskulatur (Bronchospasmen) können verstärkt werden.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden zur Inhalation 2 bis 3 Tropfen Kiefernadelöl in siedendes Wasser gegeben und die Dämpfe eingeatmet.

Zur äußerlichen Anwendung werden 5 bis 10 Tropfen auf die entsprechenden Hautpartien mehrmals täglich (2- bis 4mal) aufgetragen und sorgfältig verrieben.

6.6 Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den Beschwerden.

6.7 Hinweis

Gut verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr. 252

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Metronidazol

5,00 g

Sonstige Bestandteile:

Citronensäure-Monohydrat	0,42 g
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	1,50 g
Natriumchlorid	7,40 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Citronensäure-Monohydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Natriumchlorid und zum Schluß Metronidazol werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 min bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

Hinweis:

Die Bulkware ist vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung der

- relativen Dichte (AB. V.6.4): 1,005 bis 1,009 oder
- des Brechungsindex (AB. V.6.5): 1,334 bis 1,337
- sowie des pH-Wertes (AB. V.6.3.1): 4,5 bis 6,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert zwischen 4,5 und 6,0.

6.2 Prüfung auf Identität

A. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent.

Referenzlösung: 5 mg eines als Standard geeigneten Metronidazols pro 1,0 ml Aceton R.

Auf die Platte werden getrennt 5 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 2 Volumteilen Ammoniak-Lösung 26 % R, 4 Volumteilen Wasser, 28 Volumteilen Methanol R und 66 Volumteilen Chloroform R über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Verdunsten des Fließmittels wird die Platte mit etwa 10 ml Titan(III)-chlorid-Lösung RN (für eine 200-mm- x 200-mm-Platte) besprüht und bei 110 °C erhitzt, bis die blaugraue Färbung der Schicht verschwunden ist. Die erkaltete Platte wird danach mit einer 1prozentigen Lösung von Echtblausalz B RN besprüht. Nach 3 min wird die Platte mit einer Mischung von 2 Volumteilen Ammoniak-Lösung 26 % R, 3 Volumteilen Wasser und 5 Volumteilen Ethanol 96 % R besprüht und im Tageslicht ausgewertet. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung tritt ein Fleck auf, der in bezug auf seine Lage, Größe und Färbung annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht.

B. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Die Lösung wird mit 1 N-Salzsäure zu einer Konzentration von 10 µg Metronidazol pro 1,0 ml verdünnt. Diese Lösung, zwischen 220 und 330 nm gemessen, zeigt ein Absorptionsmaximum bei ca. 277 nm.

6.3 Prüfung auf Reinheit

6.3.1 Verwandte Substanzen und Zersetzungsprodukte

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent.

Referenzlösung: 25,0 µg eines als Standard geeigneten Metronidazols pro 1,0 ml Aceton R.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie- und die Detektionsbedingungen sind dieselben wie unter 6.2 Prüfung A beschrieben.

Auswertung: Im Chromatogramm der Untersuchungslösung auftretende Nebenflecke dürfen nicht größer oder stärker gefärbt sein als der im Chromatogramm der Referenzlösung auftretende Fleck.

6.3.2 Nitrit: max. 20 ppm.

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

1,0 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent wird mit Wasser zu 10,0 ml verdünnt. 1,0 ml dieser Lösung wird mit 1 ml wasserfreier Essigsäure R und 1 ml Naphthylamin-Sulfanilsäure-Lösung¹⁾ versetzt. Die Absorption dieser Lösung, nach 10 min bei 512 nm gegen eine Blindlösung als Kompensationsflüssigkeit gemessen, darf höchstens 0,50 betragen.

6.3.3 Prüfung auf Pyrogene (AB. V.2.1.4)

3 ml/kg Körpermasse werden injiziert.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge Metronidazol.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19).

Untersuchungslösung: Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent wird mit 1 N-Salzsäure auf 0,01 mg Metronidazol pro 1,0 ml verdünnt. Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei ca. 277 nm gegen 1 N-Salzsäure als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Metronidazols in 1 N-Salzsäure mit einer Konzentration von 0,01 mg pro 1,0 ml.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2189.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.

Vor Licht geschützt lagern.

Steril und pyrogenfrei.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

pH-Wert: 4,5 bis 6,0.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Infektionen mit Beteiligung von Bakterien, die in Abwesenheit von Sauerstoff sich vermehren, besonders Infektionen, die von den weiblichen Geschlechtsorganen, dem Magen-Darm-Trakt, dem Hals-Nasen-Ohren- und Mund-Zahn-Kiefer-Bereich ausgehen,

zur Infektionsvorbeugung bei operativen Eingriffen im gynäkologischen Bereich oder im Magen-Darm-Trakt.

¹⁾ 0,5 g Sulfanilsäure R werden in 30 ml Essigsäure 30 % R gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 150 ml verdünnt (Lösung A). 0,15 g 1-Naphthylamin R werden in 30 ml Essigsäure 30 % R gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 150 ml verdünnt und, falls erforderlich, unter Zusatz von Zinkstaub R entfärbt (Lösung B). Bei Bedarf werden gleiche Volumteile beider Lösungen gemischt.

9.2 Gegenanzeigen

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent darf bei Überempfindlichkeit gegenüber 5-Nitroimidazolen nur dann gegeben werden, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Präparate wirkungslos sind.

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent darf nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- schweren Leberschäden,
- Störungen der Blutbildung,
- Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems (z. B. Anfallsanamnese),
- Schwangeren.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Metronidazol besitzt eine gute Gewebegängigkeit, so daß der Mutterkuchen (Plazenta) keine Schranke darstellt. Auch der Gehalt in der Muttermilch ist hoch (mehr als 50 % des Serumwertes). Obwohl es bis heute keinen gesicherten Hinweis dafür gibt, daß Metronidazol zu einer Schädigung der Leibesfrucht (Embryos oder Feten) führt, sollte Metronidazol in den ersten 3 Monaten nur bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Ab dem 4. Monat und während der Stillzeit kann Metronidazol unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auch bei anderen Indikationen eingesetzt werden. Soweit möglich, sollte während der Schwangerschaft eine lokale Darreichungsform angewendet werden. Bei der systemischen Anwendung in der Stillperiode sollte das Stillen während der Therapie unterbrochen werden.

9.3 Nebenwirkungen

Gelegentlich kann es zu Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Traktes mit bitterem Geschmack, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Magendrücken kommen sowie zu Kopfschmerzen und Schwäche.

Selten treten allergische Reaktionen wie Hautrötung, Nesselsucht oder als Zeichen von Beeinträchtigungen des Nervensystems Schwindel, Kribbeln in den Händen oder Füßen, Schläfrigkeit, Verwirrtheit und Erregbarkeit auf.

Hinweise:

Auftreten von dunklem Urin (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols), metallischer Geschmack im Mund sind möglich und ohne Krankheitswert.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Metronidazol und die Einnahme von Alkohol sollten vermieden werden, da es bei einzelnen Patienten zu Schwindel und Erbrechen kommen kann. Da zusammen mit Disulfiram ähnliche Symptome auftreten können, muß Disulfiram abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit blutgerinnungshemmenden Mitteln (Warfarin) behandelt werden, kann bei gleichzeitiger Verabreichung von Metronidazol die Hemmung der Blutgerinnung verstärkt werden. In diesen Fällen muß der Quickwert unter Umständen neu eingestellt und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden. Phenobarbital beschleunigt die Metabolisierung, Cimetidin hemmt den Abbau von Metronidazol.

9.5 Dosierungsanleitung

Dosierung bei Erwachsenen:

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die empfohlene Tagesdosis 0,2 bis maximal 2 g Metronidazol, entsprechend 40 bis 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent; die mittlere Dosis beträgt 0,8 bis 1 g Metronidazol, entsprechend 160 bis 200 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent. Sie wird gewöhnlich auf 2 bis 3 Einzeldosen verteilt.

Dosierung bei Kindern:

Kinder erhalten zur Therapie 20 bis 30 mg Metronidazol pro kg Körpermasse, entsprechend 4 bis 6 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent pro kg Körpermasse.

9.6 Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie mit Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent sollte mit einer Initialdosis von 1,5 bis 2 g Metronidazol, entsprechend 300 bis 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent, und einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 g, entsprechend 200 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent, über 5 bis 7 Tage erfolgen.

Wird Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent vorbeugend eingesetzt, sollte die Anwendung auf eine einmalige Gabe von 0,5 bis maximal 2 g Metronidazol, entsprechend 100 ml bis maximal 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent, beschränkt bleiben.

Hinweis:

Die Behandlung darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Diese Frist darf nur in Einzelfällen bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden.

Die Behandlung sollte möglichst selten wiederholt werden. Die Begrenzung der Therapiedauer ist erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen läßt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

9.7 Hinweis

Vor Licht geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Nitroimidazole.

10.3 Anwendungsgebiete

Behandlung von Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen, die vom weiblichen Genitale und vom Magen-Darm-Trakt, HNO- und Mund-Zahn-Kiefer-Bereich ausgehen, zur Infektionsprophylaxe bei operativen Eingriffen im gynäkologischen Bereich oder im Magen-Darm-Trakt.

10.4 Gegenanzeigen

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent darf bei Überempfindlichkeit gegenüber 5-Nitroimidazolen nur dann gegeben werden, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Präparate wirkungslos sind.

Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent darf nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- schweren Leberschäden,
- Störungen der Blutbildung,
- Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems (z. B. Anfallsanamnese),
- Schwangeren.

10.5 Nebenwirkungen

Gelegentlich kann es zu Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Traktes mit bitterem Geschmack, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Magendrücken kommen sowie zu Kopfschmerzen und Schwäche.

Selten treten allergische Reaktionen wie Exanthem, Urtikaria oder als Zeichen zentraler oder peripherer Neuropathien Schwindel, Parästhesien, Schläfrigkeit, Verwirrtheit und Erregbarkeit auf.

Hinweise:

Auftreten von dunklem Urin (bedingt durch ein Stoffwechselprodukt des Metronidazols), metallischer Geschmack im Mund sind möglich und ohne Krankheitswert.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Metronidazol und die Einnahme von Alkohol sollten vermieden werden, da es bei einzelnen Patienten zu einer Disulfiram-ähnlichen Wirkung (Schwindel und Erbrechen) kommen kann. Da zusammen mit Disulfiram ähnliche Symptome auftreten können, muß Disulfiram abgesetzt werden.

Bei Patienten mit Antikoagulantientherapie (Warfarin) kann die Hemmung der Blutgerinnung bei gleichzeitiger Verabreichung von Metronidazol verstärkt werden. In diesen Fällen muß der Quickwert unter Umständen neu eingestellt und die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden. Phenobarbital beschleunigt die Metabolisierung, Cimetidin hemmt den Abbau von Metronidazol.

10.7 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10.8 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung bei Erwachsenen:

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 0,2 bis maximal 2 g Metronidazol, entsprechend 40 bis 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent, die mittlere Dosis beträgt 0,8 bis 1 g Metronidazol, entsprechend

160 bis 200 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent. Sie wird gewöhnlich auf 2 bis 3 Einzeldosen verteilt.

Dosierung bei Kindern:

Kinder erhalten zur Therapie 20 bis 30 mg Metronidazol pro kg Körpermasse, entsprechend 4 bis 6 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent pro kg Körpermasse.

10.9 Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie mit Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent sollte mit einer Initialdosis von 1,5 bis 2 g Metronidazol, entsprechend 300 bis 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent, und einer täglichen Erhaltungsdosis von 1 g, entsprechend 200 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent, über 5 bis 7 Tage erfolgen.

Wird Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent prophylaktisch eingesetzt, sollte die Anwendung auf eine einmalige Gabe von 0,5 bis maximal 2 g Metronidazol, entsprechend 100 ml bis maximal 400 ml Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent, beschränkt bleiben.

Hinweis:

Die Behandlung darf in der Regel 10 Tage nicht überschreiten. Diese Frist darf nur in Einzelfällen bei besonders strenger Indikationsstellung überschritten werden. Die Behandlung sollte möglichst selten wiederholt werden.

Die Begrenzung der Therapiedauer ist erforderlich, weil sich eine Schädigung menschlicher Keimzellen nicht ausschließen läßt und weil in tierexperimentellen Studien eine Zunahme von bestimmten Tumoren gesehen wurde.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Zu Überdosierungen liegen keine Berichte oder Erfahrungen vor. Metronidazol ist dialysierbar.

10.11 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Metronidazol gehört zur Stoffgruppe der Nitroimidazole. In empfindlichen Protozoen und strikt anaerob wachsenden Bakterien wird es reduziert, wobei Acetamid und N-(2'-Hydroxy-ethyl)-oxamid-säure gebildet werden. Durch Interaktion mit der DNA kommt es zur Hemmung der Nucleinsäure-Synthese der betroffenen Mikroorganismen, was zum Absterben dieser Erreger führt. Es bestehen keine Parallelresistenzen zu anderen antibakteriellen Wirkstoffgruppen.

10.11.2 Toxikologische Eigenschaften

Untersuchungsergebnisse am Tier:

Akute Toxizität:

Die orale LD₅₀ bei Mäusen und Ratten beträgt 3500 bis 5000 mg Metronidazol/kg Körpermasse.

Chronische Toxizität:

In chronischen Toxizitätsstudien konnten bei Metronidazol-Gaben von über 26 bis 80 Wochen bei Ratten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Erst bei Dosen von 300 bis 600 mg/kg Körpermasse und Tag traten Testisdystrophien und Prostataatrophien auf.

Toxikologische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg Metronidazol/kg Körpermasse und Tag äußerten sich lediglich in Ataxien und Tremor. Affen dagegen zeigten nach einer einjährigen Gabe von 45, 100 bzw. 225 mg/kg Körpermasse und Tag keine toxischen Nebenwirkungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potential:

Tierexperimente an verschiedenen Nagern haben gezeigt, daß es sich bei Metronidazol um einen kanzerogenen Stoff handelt, dessen kanzerogenes Potential schwach ausgeprägt ist.

Metronidazol zeigte in einer Reihe von Tests an Bakterien mit verschiedenen Aktivierungssystemen deutlich mutagene Wirkungen. Eine Anzahl weiterer in-vivo-Tests verlief negativ.

Reproduktionstoxizität:

Tierversuche haben bei Ratten bis zu Dosen von 200 mg/kg und bei Kaninchen bis zu 150 mg/kg pro Tag keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

Beobachtungen beim Menschen:

Wenn auch die bisherigen Verlaufsbeobachtungen beim Menschen keinen Beweis dafür erbracht haben, daß die Einnahme von Metronidazol zu einem erhöhten Tumorrisiko führt, bleibt doch das theoretische Risiko durch den Reduktionsmetaboliten, der auch durch die Bakterienflora gebildet wird und in sehr geringen Mengen im Urin nachweisbar ist.

Die Unbedenklichkeit einer Anwendung von Metronidazol in der Schwangerschaft ist nicht ausreichend belegt. Insbesondere für die Frühschwangerschaft liegen widersprüchliche Berichte vor. Einige Studien haben Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate ergeben. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist bisher nicht geklärt.

In Lymphozyten von Patienten wurden nach längerer Therapie mit Metronidazol erhöhte Raten an Chromosomenmutationen gefunden.

10.11.3 Pharmakokinetik

Die Serum-Halbwertszeit für Metronidazol beträgt ca. 8 Stunden. Im menschlichen Organismus werden verschiedene Metaboliten gebildet. Der Hauptmetabolit im Serum ist der Hydroxymetabolit, der Hauptmetabolit im Urin ist der saure Metabolit.

Ca. 80 % der Substanz wird über die Niere ausgeschieden, wobei der nichtmetabolisierte Anteil weniger als 10 % ausmacht. Geringe Mengen werden auch über die Leber ausgeschieden. Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuffizienz ist mit verzögerter Plasmaclearance zu rechnen. Die Proteinbindung liegt unter 20 %.

10.12 Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Laktation:

Metronidazol besitzt eine gute Gewebegängigkeit, so daß die Plazenta keine Schranke darstellt. Auch der Gehalt in der Muttermilch ist hoch (mehr als 50 % des Serumwertes). Obwohl es bis heute keinen gesicherten Hinweis dafür gibt, daß Metronidazol zu einer Schädigung des Embryos oder Feten führt, sollte Metronidazol im 1. Trimenon nur bei schweren, lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt werden. Im 2. und 3. Trimenon und während der Laktationsperiode kann Metronidazol unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auch bei anderen Indikationen eingesetzt werden. Soweit möglich, sollte während der Schwangerschaft eine lokale Darreichungsform angewendet werden. Bei der systemischen Anwendung in der Stillperiode sollte das Stillen während der Therapie unterbrochen werden.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 253

Natriumhydrogencarbonat für die Hämodialyse

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Natriumhydrogencarbonat für die Hämodialyse

2 Darreichungsform

Pulver

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Zusätzliche Prüfung:

Reinheitsprüfung auf Aluminium (AB. V.3.2.17): höchstens 0,5 ppm.

Bestimmung

4 g Substanz werden in 100 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 R muß die Lösung der Grenzprüfung auf Aluminium entsprechen. Zur Herstellung der Referenzlösung wird eine Mischung von 2 ml Aluminium-Lösung (2 ppm Al) R, 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 R und 98 ml Wasser verwendet. Zur Herstellung der Kompensationsflüssigkeit wird eine Mischung von 10 ml Acetat-Pufferlösung pH 6,0 R und 100 ml Wasser verwendet.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt drei Jahre.

4 Behältnisse

Beutel aus Polyethylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

4399.99.98

5.2 Art der Anwendung

Zur Herstellung eines basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats für die extrakorporale Bicarbonat-Hämodialyse oder Bicarbonat-Hämodiafiltration.

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat darf nur in Kombination mit einem sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung eingesetzt werden.

Die Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung ist der Packungsbeilage des verwendeten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats zu entnehmen.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Beutel erst unmittelbar vor Bereitung des Konzentrats öffnen.

Restmengen verwerfen.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Zusammensetzung des basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats

Soweit nicht anders verordnet, werden aus g Natriumhydrogencarbonat für die Hämodialyse und Wasser geeigneter Qualität (s. Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung) l Konzentrat hergestellt.

1000 ml dieses Konzentrats enthalten:

Natriumhydrogencarbonat	 g
entsprechend: Na ⁺	 mmol
HCO ₃ ⁻	 mmol

6.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat + Wasser geeigneter Qualität + saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat ergeben die gebrauchsfertige Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung.

Die Elektrolytkonzentration und die theoretische Osmolarität dieser gebrauchsfertigen Lösung entsprechen den in der Packungsbeilage des verwendeten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats gemachten Angaben.

Geeignetes Wasser zum Verdünnen konzentrierter Bicarbonat-Hämodialyse-Lösungen sollte vorzugsweise frisch destilliertes, unter sterilen Kautelen erhaltenes Wasser sein. Gereinigtes Wasser (Aqua purificata) kann auch verwendet werden, wenn dieses den mikrobiologischen Anforderungen an Trinkwasser entspricht und dem unten angegebenen Hinweis Rechnung trägt. Wenn das Wasser demineralisiert wird, ist besonders auf Pyrogene zu achten.

Hinweis:

Trinkwasser ist kein Wasser geeigneter Qualität für die Bereitung von Bicarbonat-Hämodialyse-Lösungen.

Wird gereinigtes Wasser verwendet, besonders für wiederholte Hämodialyse, ist es notwendig, eine eventuelle Anwesenheit von im allgemeinen in Spuren vorhandenen Rückständen aus der Wasseraufbereitung oder von chemischen Elementen zu berücksichtigen.

Es ist im einzelnen empfehlenswert, die Mengen an Aluminium, Zinn, Quecksilber, Zink, Fluoriden, Phosphaten und Sulfaten im verwendeten Wasser in Betracht zu ziehen, wobei für Aluminium eine Höchstkonzentration von 10 µg/l nicht überschritten werden sollte. Es ist ebenfalls wünschenswert, daß das für die Hämodialyse verwendete Wasser kein freies Chlor oder Ozon enthält.

6.3 Anwendungsgebiete

Die folgenden Anwendungsgebiete gelten nur für die gebrauchsfertige Hämodialyse-Lösung, hergestellt aus basischem und saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung:

- akutes Nierenversagen,
- chronisches Nierenversagen,
- Überwässerung,

- Vergiftungen,
- Korrektur des Säuren-Basen-Haushalts und Elektrolytstatus,
- Einstellung der Blut- bzw. Plasma- und Körpertemperatur.

6.4 Gegenanzeigen

Hyperkaliämie bei Verwendung von kaliumhaltigem saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat, Hypokaliämie bei Verwendung von kaliumfreiem saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat; unbeherrschbare Gerinnungsstörungen.

Bei labilen Kreislauf- und Blutdruckverhältnissen kann evtl. ein anderes extrakorporales Behandlungsverfahren angezeigt sein.

6.5 Nebenwirkungen

Bei der Hämodialyse sind Nebenwirkungen wie Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe möglich.

6.6 Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet, werden das nach Vorschrift hergestellte (siehe Zusammensetzung) basische und saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung) gemischt. Das Mischungsverhältnis ist der Packungsbeilage des verwendeten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats zu entnehmen.

6.7 Art und Dauer der Anwendung

Zur Herstellung eines basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats für die extrakorporale Bicarbonat-Hämodialyse oder Bicarbonat-Hämodiafiltration.

Hinweis:

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat darf nur in Kombination mit einem sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung angewendet werden.

In der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung muß vor ihrer Anwendung eine Gasanalyse nach geeigneter Methode durchgeführt werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten.

6.8 Hinweise

Basisches und saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat sollen erst unmittelbar vor Anwendung verdünnt werden. Restmengen sind zu verwerfen.

Nur klare Lösungen verwenden.

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung muß exakt überwacht werden.

Beutel erst unmittelbar vor Bereitung des Konzentrats öffnen. Restmengen verwerfen.

7 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Dialysetherapeutikum.

7.3 Zusammensetzung

7.3.1 Zusammensetzung des basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats

Soweit nicht anders verordnet, werden aus g Natriumhydrogencarbonat für die Hämodialyse und Wasser geeigneter Qualität (s. Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung) l Konzentrat hergestellt.

1000 ml dieses Konzentrats enthalten:

Natriumhydrogencarbonat	 g
entsprechend: Na ⁺	 mmol
HCO ₃ ⁻	 mmol

7.3.2 Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat + Wasser geeigneter Qualität + saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat ergeben die gebrauchsfertige Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung.

Die Elektrolytkonzentration und die theoretische Osmolarität dieser gebrauchsfertigen Lösung entsprechen den in der Packungsbeilage des verwendeten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats gemachten Angaben.

Geeignetes Wasser zum Verdünnen konzentrierter Bicarbonat-Hämodialyse-Lösungen sollte vorzugsweise frisch destilliertes, unter sterilen Kautelen erhaltenes Wasser sein. Gereinigtes Wasser (Aqua purificata) kann auch verwendet werden, wenn dieses den mikrobiologischen Anforderungen an Trinkwasser entspricht und dem unten angegebenen Hinweis Rechnung trägt. Wenn das Wasser demineralisiert wird, ist besonders auf Pyrogene zu achten.

Hinweis:

Trinkwasser ist kein Wasser geeigneter Qualität für die Bereitung von Bicarbonat-Hämodialyse-Lösungen.

Wird gereinigtes Wasser verwendet, besonders für wiederholte Hämodialyse, ist es notwendig, eine eventuelle Anwesenheit von im allgemeinen in Spuren vorhandenen Rückständen aus der Wasseraufbereitung oder von chemischen Elementen zu berücksichtigen.

Es ist im einzelnen empfehlenswert, die Mengen an Aluminium, Zinn, Quecksilber, Zink, Fluoriden, Phosphaten und Sulfaten im verwendeten Wasser in Betracht zu ziehen, wobei für Aluminium eine Höchstkonzentration von 10 µg/l nicht überschritten werden sollte. Es ist ebenfalls wünschenswert, daß das für die Hämodialyse verwendete Wasser kein freies Chlor oder Ozon enthält.

7.4 Anwendungsgebiete

Die folgenden Anwendungsgebiete gelten nur für die gebrauchsfertige Hämodialyse-Lösung, hergestellt aus basischem und saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung:

- akutes Nierenversagen,
- chronisches Nierenversagen,
- Überwässerung,
- Vergiftungen,
- Korrektur des Säuren-Basen-Haushalts und Elektrolytstatus,
- Einstellung der Blut- bzw. Plasma- und Körpertemperatur.

7.5 Gegenanzeigen

Hyperkaliämie bei Verwendung von kaliumhaltigem saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat, Hypokaliämie bei Verwendung von kaliumfreiem saurem Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat; unbeherrschbare Gerinnungsstörungen.

Bei labilen Kreislauf- und Blutdruckverhältnissen kann evtl. ein anderes extrakorporales Behandlungsverfahren angezeigt sein.

7.6 Nebenwirkungen

Bei der Hämodialyse sind Nebenwirkungen wie Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe möglich.

7.7 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bisher keine bekannt.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln können Inkompatibilitäten auftreten.

Fragen, insbesondere solche mit pharmakologischem Hintergrund zur Kompatibilität beim Zusatz von Arzneimitteln, sollten immer auch deren Herstellern gestellt werden.

7.9 Dosierungsanleitung

Es werden das nach Vorschrift hergestellte (siehe Zusammensetzung) basische und saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat mit Wasser geeigneter Qualität (siehe Zusammensetzung der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung) gemischt.

Das Mischungsverhältnis ist der Packungsbeilage des verwendeten sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats zu entnehmen.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zur Herstellung eines basischen Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrats für die extrakorporale Bicarbonat-Hämodialyse oder Bicarbonat-Hämodiafiltration.

Hinweis:

Basisches Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat darf nur in Kombination mit einem sauren Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat nach vorgegebener Verdünnung angewendet werden.

In der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung muß vor ihrer Anwendung eine Gasanalyse nach geeigneter Methode durchgeführt werden.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Eine exakte Dosierung bei der Herstellung der gebrauchsfertigen Hämodialyse-Lösung muß gewährleistet sein. Die Temperatur der in den Dialysator eintretenden Hämodialyse-Lösung ist genau zu kontrollieren.

Durch fehlerhafte Zusammensetzung der Spüllösung können schwere Dyselektrolytämien entstehen.

Fälle von schwerer Hypematriämie und schwerer Hyponatriämie infolge falscher Konzentration der Dialyse-Lösung wurden in der Frühzeit der Langzeitdialyse gelegentlich beobachtet. Mit der modernen Leitfähigkeitskontrolle des Dialysats sollten diese schwerwiegenden Komplikationen nicht mehr auftreten. Die Symptomatologie von akuter Hyper- und Hyponatriämie ist ähnlich. Initial lassen sie sich durch starken Durst bei der Hypematriämie unterscheiden, während bei der Hyponatriämie schmerzhafte Muskelkrämpfe (vor allem an der Unterschenkelmuskulatur) auftreten können. Hierin sind sie nicht vom Disäquilibriumssyndrom zu unterscheiden, d. h. es kommt anfänglich zu leichtem Blutdruckanstieg, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Bewußtseinsstörung und zerebralen Krämpfen.

Ein fehlender oder zu niedriger Natriumgehalt des Dialysats kann darüber hinaus zur Hämolyse des Blutes führen, erkenntlich an seinem lackfarbenen Aussehen auf der venösen Seite des extrakorporalen Kreislaufs.

Enthält das Dialysat kein Kalzium, treten tetaniforme Zustände auf. Häufiger wurden akute Hyperkalzämiesyndrome mit Blutdruckanstieg, Bradykardie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und pektanginösen Beschwerden beobachtet, wenn es infolge einer Störung in der Wasseraufbereitungsanlage zu einem erhöhten Kalziumgehalt in der Spüllösung und damit zur Hyperkalzämie kam (Hartwassersyndrom).

Zwischenfälle sind auch infolge einer übermäßig hohen Kaliumkonzentration in der Spüllösung beobachtet worden. Die Diagnose der Hyperkaliämie ergibt sich aus den typischen klinischen Erscheinungen und charakteristischen Veränderungen im EKG.

Als Sofortmaßnahme bei festgestellter fehlerhafter Zusammensetzung der Spüllösung ist die Dialyse zu unterbrechen; anschließend ist mit normal zusammengesetzter Spüllösung weiter zu dialysieren. Bei Hämolyse kommen Austauschtransfusion und Plasmaaustausch in Betracht. Bei den übrigen Störungen können symptomatische, u. U. auch intensivmedizinische Maßnahmen angezeigt sein.

7.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bei der Hämodialyse erfolgt der für die Blutreinigung notwendige Stoffaustausch durch Diffusion über eine semipermeable Membran. Diese ist für Kolloide und korpuskulare Blutbestandteile undurchlässig, für kleinmolekulare Substanzen jedoch passierbar. Der Stoffaustausch durch Molekulardiffusion geschieht in beiden Richtungen entsprechend dem Konzentrationsgefälle. Die Geschwindigkeit des Stoffaustausches ist dabei von der Konzentrationsdifferenz, der Temperatur und der Strömung im Dialysator abhängig.

Die Elektrolytkonzentrationen in den gebrauchsfertigen Dialyselösungen sind an die Elektrolytkonzentrationen des Extrazellulärtraumes angelehnt. Die vorhandenen unterschiedlichen Abweichungen sind erforderlich, um dem Arzt die therapeutische Beeinflussung verschiedener Patientenparameter über eine Änderung des Konzentrationsgefälles zu ermöglichen.

Als Puffersubstanz wird in Dialyselösungen routinemäßig Acetat verwendet. Die notwendige Verstoffwechselung des Acetats in der Leber ist, insbesondere bei Verwendung sehr effektiver großflächiger Dialysatoren, bei manchen Patienten problematisch, so daß zumindest für einen Teil der Dialysepatienten die Verwendung von Bicarbonat als Puffersubstanz wünschenswert ist.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Bei sachgerechter Anwendung sind toxische Wirkungen nicht zu erwarten.

7.13 Sonstige Hinweise

Basisches und saures Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrat sollen erst unmittelbar vor Anwendung verdünnt werden. Restmengen sind zu verwerfen.

Nur klare Lösungen verwenden.

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Bicarbonat-Hämodialyse-Lösung muß exakt überwacht werden.

Beutel erst unmittelbar vor Bereitung des Konzentrats öffnen. Restmengen verwerfen.

Lfd. Nr. 254

Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg (entsprechend 387500 I.E.)

2 Darreichungsform

Kapseln

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoffe

Neomycinsulfat

Eine vom 2. WHO-Standard (775 I.E./mg) abweichende Aktivität muß bei der Herstellung der Kapseln berücksichtigt werden.

3.2 Fertigarzneimittel

3.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Hartgelatinekapseln, an deren Außenseite kein Pulver haften darf.

3.2.2 Gehalt

97,0 bis 110,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge bzw. Einheiten Neomycinsulfat.

Das Analyseergebnis für die Chargenfreigabe ist aus mindestens 6 Einzelergebnissen zu ermitteln. Das betreffende Mittelwertergebnis ist nur dann zur Beurteilung heranzuziehen, wenn sein Vertrauensbereich ($P = 0,95$) nicht größer als 10 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Neomycinsulfat ist.

3.2.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens ein Jahr.

4 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus

- Braunglas, mit Verschlüssen aus Polyethylen oder Polypropylen,
- Tiefziehfolie mit Lichtschutz.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2209.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

5.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.

Vor Licht geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Anwendungsgebiete

Zur Keimverminderung im Darm vor Operationen (selektive Darmdekontamination),
zur Zusatzbehandlung bei Leberkoma (zur Verminderung der bakteriellen Ammoniakproduktion).

6.2 Gegenanzeigen

Neomycinsulfat darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Neomycin oder andere Antibiotika aus der Gruppe der Aminoglykoside,
- bei stark eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei bestehender Vorschädigung des Gehör- und Gleichgewichtsorgans,
- in der Schwangerschaft.

Eine Anwendung von Neomycinsulfat setzt eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten voraus, die in ihrer Vorgeschichte Störungen im Magen-Darm-Trakt (z. B. bei früheren Entzündungen des Dickdarms) hatten.

Neomycinsulfat soll mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit neuromuskulären Störungen wie Muskelschwäche (Myasthenia gravis) bzw. bei Patienten, die gleichzeitig muskelentspannende Medikamente erhalten.

Neomycinsulfat darf bei Frühgeborenen wegen der noch nicht ausgereiften Nierenfunktion und der daraus resultierenden verlängerten Halbwertszeit sowie der möglichen ohren- und nierenschädigenden Eigenschaften nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Neomycin über die Muttermilch abgegeben wird.

6.3 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ist mit folgenden Nebenwirkungen zu rechnen:

Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Blähungen, Appetitlosigkeit. Besonders nach längerer Therapie mit Neomycinsulfat-Kapseln kann es zu Störungen der Verdauung (Malabsorptionssyndrom) mit Fettstühlen, Ernährungsstörungen (u.a. Vitaminmangel) und Kaliummangel kommen. Auch eine Überwucherung mit nichtempfindlichen oder resistenten Keimen im Darm ist möglich.

Hinweis:

Beim Auftreten von schweren und lang anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie sollte der Arzt befragt werden, weil sich dahinter eine ernstzunehmende Darmerkrankung (pseudomembranöse Kolitis) verbergen kann, die sofort behandelt werden muß. In solchen Fällen ist Neomycin abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. Vancomycin oral, 4 × 250 mg täglich). Mittel, die die Darmbewegungen hemmen, dürfen nichtangewendet werden.

Neomycinsulfat-Kapseln entfalten ihre Wirkung normalerweise nur im Darm. Bei intakter Darmwand wird der Wirkstoff Neomycinsulfat nur zu einem sehr geringen Prozentsatz (weniger als 5 % einer Dosis) aufgenommen. Deshalb sind bei kürzerer Anwendung auch keine schwerwiegenden, den gesamten Körper betreffenden Nebenwirkungen zu befürchten. Bei entzündlich veränderter Darmwand bzw. bei größeren Schleimhautdefekten kann die Aufnahme von Neomycinsulfat aus dem Darm in die Blutbahn deutlich höher sein als bei intakter Darmwand.

Kommt zusätzlich noch eine eingeschränkte Nierenfunktion dazu, so können bei derartigen „empfindlichen“ Patienten infolge der hohen Konzentrationen im Blut Nebenwirkungen auftreten, wie sie sonst nur nach Injektion von Aminoglykosiden zu erwarten sind.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Neomycinsulfat-Kapseln können die Wirksamkeit von Cumarin-Antikoagulantien verstärken, indem sie die Aufnahme von Vitamin K aus dem Darm hemmen. Eine sorgfältige Überprüfung von Gerinnungsparametern wird empfohlen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Digoxin und Neomycinsulfat-Kapseln ist eine verminderte Wirkung von Digoxin möglich, weil die Aufnahme von Digoxin aus dem Darm gehemmt sein kann.

Die Wirkung von Diethylether, Halothan und Methoxyfluran wird bei gleichzeitiger Anwendung von Neomycinsulfat verstärkt.

Die Wirkung peripherer Muskelrelaxantien (Tubocurarinchlorid, Suxamethoniumchlorid, Hexacarbacholinbromid) kann durch Neomycinsulfat heraufgesetzt werden.

Vitamin B 12 wird in seiner Resorption durch Neomycinsulfat beeinträchtigt. Die Resorption oraler Empfängnisverhütungsmittel sowie die von Penicillin wird durch Neomycinsulfat verhindert.

Weitere Wechselwirkungen, wie sie nur nach Injektion von Aminoglykosiden auftreten können, sind, wie bei den Nebenwirkungen, beim Zusammenwirken ungünstiger Umstände theoretisch möglich. Siehe auch Hinweis unter Nebenwirkungen.

6.5 Dosierungsanleitung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, wird wie folgt eingenommen:

Zur Keimverminderung im Darm vor Operationen 4stündlich 1 g Neomycinsulfat, entsprechend 2 Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg für einen Tag oder länger, höchstens aber für 3 Tage.

Bei nur kurzer Vorbereitungszeit stündlich 1 g Neomycinsulfat, entsprechend 2 Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg während 4 Stunden, dann 4stündlich 1 g Neomycinsulfat, entsprechend 2 Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg.

Zur Zusatzbehandlung bei Leberkoma

Täglich 4 bis 12 g Neomycinsulfat, entsprechend 8 bis 24 Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg, verteilt über den Tag.

6.6 Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme der Kapseln erfolgt unzerkaut mit viel Flüssigkeit.

Bei der Keimverminderung im Darm vor Operationen beträgt die Dauer der Anwendung 1 Tag bis höchstens 3 Tage. Bei der Behandlung des Leberkomas sollte die Anwendung nicht länger als 7 Tage dauern. Ist eine längere Therapie notwendig, muß die Möglichkeit zur Serumkonzentrationsbestimmung gegeben sein.

6.7 Hinweis

Vor Licht geschützt aufbewahren.

7 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

7.2 Stoff- und Indikationsgruppe

Aminoglykosid-Antibiotikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Zur präoperativen selektiven Darmdekontamination,
zur Zusatzbehandlung bei Leberkoma (zur Verminderung der bakteriellen Ammoniakproduktion).

7.4 Gegenanzeigen

Neomycinsulfat darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Neomycin oder andere Antibiotika aus der Gruppe der Aminoglykoside,
- bei stark eingeschränkter Nierenfunktion,
- bei bestehender Vorschädigung des Gehör- und Gleichgewichtsorgans,
- in der Schwangerschaft.

Eine Anwendung von Neomycinsulfat oral setzt eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten voraus, die in ihrer Anamnese Störungen im Magen-Darm-Trakt (z. B. bei früheren Entzündungen des Dickdarms) hatten.

Neomycinsulfat oral soll mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit neuromuskulären Störungen wie Myasthenia gravis bzw. bei Patienten, die gleichzeitig Muskelrelaxantien erhalten.

Neomycinsulfat darf bei Frühgeborenen wegen der noch nicht ausgereiften Nierenfunktion und der daraus resultierenden verlängerten Halbwertszeit sowie der möglichen ohren- und nierenschädigenden Eigenschaften nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Neomycin über die Muttermilch abgegeben wird.

7.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ist mit folgenden Nebenwirkungen zu rechnen:

Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Blähungen, Appetitlosigkeit.

Besonders nach längerer Therapie mit Neomycinsulfat oral kann es zu einem Malabsorptionssyndrom mit Steatorrhoe, Ernährungsstörungen (u.a. Vitaminmangel) und Kaliummangel kommen. Auch Superinfektionen im Darm sind möglich.

Hinweis:

Beim Auftreten von schweren und lang anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie kann sich dahinter eine pseudomembranöse Kolitis verbergen, die sofort behandelt werden muß. In solchen Fällen ist Neomycin abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. Vancomycin oral, 4 × 250 mg täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Bei intakter Darmmukosa werden Aminoglykoside nach oraler Gabe nur zu einem sehr geringen Prozentsatz (weniger als 5 % einer Dosis) im Darm resorbiert. Deshalb sind bei kürzerer Anwendungsdauer auch keine gravierenden systemischen Nebenwirkungen zu befürchten. Bei entzündlich veränderter Mukosa bzw. bei größeren Schleimhautdefekten kann die Absorptionsquote von oral verabreichten Aminoglykosiden deutlich höher sein als bei intakter Mukosa. Kommt zusätzlich noch eine eingeschränkte Nierenfunktion dazu, so können bei derart „vulnerablen“ Patienten infolge der hohen Serumkonzentrationen Nebenwirkungen auftreten, wie sie nur nach parenteraler Gabe von Aminoglykosiden zu erwarten sind.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Neomycinsulfat oral kann die Wirksamkeit von Cumarin-Antikoagulantien verstärken, indem es die gastrointestinale Absorption von Vitamin K hemmt. Eine sorgfältige Überprüfung der Prothrombinzeit wird empfohlen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Digoxin und Neomycinsulfat oral ist eine verminderte Wirkung von Digoxin möglich, weil die gastrointestinale Absorption von Digoxin gehemmt sein kann.

Die Wirkung von Diethylether, Halothan und Methoxyfluran wird bei gleichzeitiger Anwendung von Neomycinsulfat verstärkt.

Die Wirkung peripherer Muskelrelaxantien (Tubocurarinchlorid, Suxamethoniumchlorid, Hexacarbacholinbromid) kann durch Neomycinsulfat heraufgesetzt werden.

Vitamin B₁₂ wird in seiner Resorption durch Neomycinsulfat beeinträchtigt. Die Resorption oraler Empfängnisverhütungsmittel sowie die von Penicillin wird durch Neomycinsulfat verhindert.

Weitere Wechselwirkungen, wie sie nur nach parenteraler Gabe von Aminoglykosiden auftreten können, sind, wie bei den Nebenwirkungen, beim Zusammenwirken ungünstiger Umstände theoretisch möglich. Siehe auch Hinweis unter Nebenwirkungen.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Es wird wie folgt eingenommen:

Zur präoperativen Darmdekontamination 4stündlich 1 g Neomycinsulfat, entsprechend 2 Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg für einen Tag oder länger, höchstens aber für 3 Tage.

Bei nur kurzer Vorbereitungszeit stündlich 1 g Neomycinsulfat, entsprechend 2 Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg während 4 Stunden, dann 4stündlich 1 g Neomycinsulfat, entsprechend 2 Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg.

Zur Zusatzbehandlung bei Leberkoma

Täglich 4 bis 12 g Neomycinsulfat, entsprechend 8 bis 24 Neomycinsulfat-Kapseln 500 mg, verteilt über den Tag.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme der Kapseln erfolgt unzerkaut mit viel Flüssigkeit.

Bei der präoperativen Darmdekontamination beträgt die Dauer der Anwendung 1 Tag bis höchstens 3 Tage. Bei der Behandlung des Leberkomas sollte die Anwendung nicht länger als 7 Tage dauern. Ist eine längere Therapie notwendig, muß die Möglichkeit zur Serumkonzentrationsbestimmung gegeben sein.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Entwickelt sich unter der Behandlung mit Neomycinsulfat ein Nierenversagen, muß die Verabreichung des Arzneimittels eingestellt werden und zur Elimination noch zirkulierenden Neomycinsulfats eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse durchgeführt werden.

Die neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Neomycinsulfat sind eventuell reversibel durch Neostigmin- und Kalzium-Injektionen. Gegebenenfalls muß künstlich beatmet werden.

7.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Neomycinsulfat ist ein Aminoglykosid, das aus *Streptomyces fradiae* isoliert wird. Es wirkt auf extrazellulär gelegene Bakterien in Abhängigkeit von der Konzentration bakteriostatisch bis bakterizid. Der Angriffspunkt von Neomycinsulfat ist die 30 S-Untereinheit der Bakterienribosome, wobei es zu einer Hemmung der Proteinsynthese und zu einer „Verzerrung“ der Translation des genetischen Kodes an der m-RNA kommt.

Neomycinsulfat-Kapseln werden nur geringfügig (weniger als 5 % einer Dosis) aus dem Darmlumen absorbiert. Neomycinsulfat hat ein breites antibakterielles Wirkspektrum und ist gegen viele Bakterien-spezies, vor allem Enterobacteriaceae, die gewöhnlich im Gastrointestinaltrakt vorkommen, wirksam.

Die Wirkung richtet sich vor allem gegen gramnegative Mikroorganismen wie *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella* spp. und *Proteus vulgaris*, ferner gegen grampositive Keime, z. B. Staphylokokken.

Stets oder meistens resistent sind obligate Anaerobier, Enterokokken und andere Streptokokken. Eine Kreuzresistenz besteht mit Kanamycin, Paromomycin und Framycetin sowie eine partielle mit Streptomycin und Gentamycin.

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Lokale Toxizität:

Bei lokaler Anwendung von Neomycin ist über allergische Reaktionen berichtet worden.

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Neomycin im Tierversuch ergab bei der Ratte nach oraler Applikation eine LD 50 von 2750 mg/kg Körpermasse. Bei der Maus liegen die LD 50-Werte nach oraler Applikation zwischen 2800 mg/kg und 3880 mg/kg Körpermasse.

Chronische Toxizität:

Die Prüfung der subchronischen und chronischen Toxizität von Neomycin im Tierversuch ergab, daß eine s.c.-Applikation von 15 bis 30 mg/kg Körpermasse über 30 Tage bei der Maus gut vertragen wurde. Eine orale Dosierung von 100 mg/kg Körpermasse wurde bei Hunden über den gleichen Zeitraum toleriert. Dosierungen von 33 bis 66 mg/kg Körpermasse täglich, führten bei Hunden nach s.c.-Applikation zu schweren Nierenschädigungen.

Die orale Gabe von Neomycin kann bereits in therapeutischen Dosen beim Menschen (6 g Neomycin täglich) eine Vitamin-B₁₂-Malabsorption sowie morphologische Veränderungen der Darmmukosa hervorrufen.

Nephro- und Ototoxizität von Neomycin sind nach Wundspülungen sowie lokaler und oraler Anwendung beim Menschen beschrieben worden. Dabei ist die ototoxische Wirkung von Neomycin in der Regel irreversibel.

Mutagenität:

Neomycin ist nicht ausreichend auf mutagene Wirkungen untersucht worden. In der Fachliteratur liegen nichtabgeklärte positive Befunde vor.

Tumorerzeugendes Potential:

Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential von Neomycin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie:

Neomycin passiert die Plazentaschranke.

Im Tierexperiment ist nach Behandlung der Muttertiere (Tag 10 bis 19) mit Neomycinsulfat in einer Dosierung von 100 mg/kg Körpermasse eine durch Neomycin induzierte Ototoxizität beim Feten beschrieben worden.

Bei 30 Neugeborenen, deren Mütter während des ersten Trimenons mit Neomycin behandelt worden waren, sind keine kongenitalen Mißbildungen festzustellen gewesen. Beim Menschen ist über einen Fall von Taubheit beim Neugeborenen berichtet worden, dessen Mutter während der Schwangerschaft mit Neomycin behandelt worden war.

Eine Anwendung von Neomycin in der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Es ist nicht bekannt, ob Neomycin über die Muttermilch abgegeben wird.

7.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Neomycinsulfat wird nach oraler Gabe nur in geringem Umfang resorbiert. Der aufgenommene Anteil wird über die Nieren ausgeschieden. Nach Dosierung von 3 g Neomycinsulfat ließen sich im Blut Spitzenkonzentrationen von 1 bis 4 µg/ml nachweisen; etwa 97 % einer oral applizierten Dosis lassen sich unverändert in den Fäzes nachweisen (in Konzentrationen bis über 10 mg/g).

7.13 Sonstige Hinweise

Eine Anwendung von Neomycin kann wegen der curareähnlichen Effekte auf die neuromuskuläre Funktion zu einer Atemdepression oder gar zu einem Atemstillstand führen. Besonderes Augenmerk ist Patienten mit einer Myasthenia gravis oder einem Parkinsonismus zu widmen.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 255

Salicyl-Vaseline 1 bis 10 Prozent

1 Bezeichnung des FertigarzneimittelsSalicyl-Vaseline¹⁾**2 Darreichungsform**

Salbe

3 Zusammensetzung

Bestandteile (in Gramm)	Wirkstoff- konzentration	1 Prozent	2 Prozent	5 Prozent	10 Prozent
Wirksamer Bestandteil: Salicylsäure		1,0	2,0	5,0	10,0
Sonstige Bestandteile: Dünflüssiges Paraffin		1,0	2,0	5,0	10,0
Weißes Vaseline zu		100,0	100,0	100,0	100,0

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Salicylsäure wird in dünflüssigem Paraffin suspendiert. Anschließend wird diese Suspension mit dem weißen Vaseline homogen verarbeitet und in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozeß-Kontrollen

Prüfung auf Homogenität und Verstreichbarkeit

Eine Salbenprobe muß auf einem Objektträger homogen und glatt zu einem dünnen Film verstreichbar sein. Beim Betrachten unter dem Mikroskop im Durchlicht bei 50- bis 100facher Vergrößerung muß eine gleichmäßige Verteilung der Salicylsäure erkennbar sein.

6 Eigenschaften und Prüfungen**6.1 Ausgangsstoffe**

Salicylsäure

Hinweis:

Es ist eine Salicylsäure mit einem Korngrößenspektrum von $100\% \leq 90\ \mu\text{m}$ und mindestens $50\% \leq 15\ \mu\text{m}$ zu verwenden.

6.2 Fertigarzneimittel**6.2.1 Aussehen, Eigenschaften**

Weiß, fast geruchslos, gleichmäßig verstreichbare Salbe.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Eine etwa 30 mg Salicylsäure entsprechende Menge Salbe wird mit Petroläther R geschüttelt bis sich die Salbengrundlage gelöst hat. Der Rückstand wird abfiltriert und nochmals mit Petroläther R gewaschen und getrocknet. Er entspricht der Prüfung auf Identität der Salicylsäure nach AB.

6.2.3 Bestimmung der Teilchengröße

Die Korngröße der Salicylsäure in der Salbe soll zu 100 Prozent $\leq 90\ \mu\text{m}$ und zu mindestens 50 Prozent $\leq 15\ \mu\text{m}$ betragen. Die Bestimmung erfolgt unter dem Mikroskop im Durchlicht bei 50- bis 100facher Vergrößerung.

¹⁾ Die Bezeichnung der Salbe setzt sich aus den Worten „Salicyl-Vaseline“, den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind, und dem Wort „Prozent“ zusammen (z. B. „Salicyl-Vaseline 1 Prozent“).

6.2.4 **Gehalt**

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Salicylsäure.

Bestimmung:

Eine etwa 50 mg Salicylsäure entsprechende Menge Salbe wird mit 50 ml Ethanol 96 % R versetzt und 15 min lang auf dem Wasserbad bei 70 °C unter Rückflußkühlung und Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird unter Zusatz von 0,1 ml Phenolrot-Lösung R mit 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung bis zum Farbumschlag nach Rötlichviolett titriert. Ein Blindversuch wird durchgeführt.

1 ml 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung entspricht 13,81 mg Salicylsäure.

6.2.5 **Haltbarkeit**

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt zwei Jahre.

7 **Behältnisse**

Aluminiumtuben mit Innenschutzlack.

8 **Kennzeichnung**

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 **Zulassungsnummern**

Fertigarzneimittel	Zulassungsnummer
Salicyl-Vaseline 1 Prozent	2219.99.99
Salicyl-Vaseline 2 Prozent	2219.98.99
Salicyl-Vaseline 5 Prozent	2219.97.99
Salicyl-Vaseline 10 Prozent	2219.96.99

8.2 **Art der Anwendung**

Zum Auftragen auf die Haut.

9 **Packungsbeilage**

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 **Anwendungsgebiete**

Vermehrte Hornhautbildung (Hyperkeratosen),
Hühneraugen (Clavus),
Schwielen (Kallus).

9.2 **Gegenanzeigen**

Salicyl-Vaseline darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Salicylsäure,
- Kontaktüberempfindlichkeit.

Salicyl-Vaseline sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei:

- Säuglingen,
- großflächiger Anwendung an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Salicyl-Vaseline 1 Prozent:

- Während der Schwangerschaft nur kleinflächige Anwendung (kleiner als 10 cm²),
- zur Behandlung von Hühneraugen nur für Flächen bis 5 cm² verwenden,
- keine Anwendung im Brustbereich während der Stillzeit.

Salicyl-Vaseline 2 Prozent, 5 Prozent und 10 Prozent:

- Nicht während der Schwangerschaft anwenden,
- zur Behandlung von Hühneraugen nur für Flächen bis 5 cm² verwenden,
- keine Anwendung im Brustbereich während der Stillzeit.

9.3 Nebenwirkungen

Auf den Stellen, an denen Salicyl-Vaseline aufgetragen wurde, kann es zu Hautreizungen kommen.

In sehr seltenen Fällen kann es zu einer vorher nicht bekannten Überempfindlichkeitsreaktion (Kontakt-sensibilisierung) gegenüber Salicylsäure kommen.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Salicylsäure kann die Aufnahme anderer, an gleicher Stelle aufgetragener Arzneimittel verstärken. Vom Körper aufgenommene Salicylsäure verzögert den Abbau von Methotrexat und verstärkt die Wirkung von Sulfonharnstoffen.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet:

Salicyl-Vaseline 1 Prozent:

Maximale Tagesdosis für Erwachsene: weniger als 200 g (weniger als 2 g Wirkstoff).

Nicht länger als eine Woche anwenden.

Maximale Tagesdosis für Kinder: höchstens 20 g (weniger als 0,2 g Wirkstoff).

Salicyl-Vaseline 2 Prozent:

Maximale Tagesdosis für Erwachsene: weniger als 100 g (weniger als 2 g Wirkstoff).

Nicht länger als eine Woche anwenden.

Maximale Tagesdosis für Kinder: höchstens 10 g (weniger als 0,2 g Wirkstoff).

Salicyl-Vaseline 5 Prozent:

Maximale Tagesdosis für Erwachsene: weniger als 40 g (weniger als 2 g Wirkstoff).

Nicht länger als eine Woche anwenden.

Maximale Tagesdosis für Kinder: höchstens 4 g (weniger als 0,2 g Wirkstoff).

Salicyl-Vaseline 10 Prozent:

Maximale Tagesdosis für Erwachsene: weniger als 20 g (weniger als 2 g Wirkstoff).

Nicht länger als eine Woche anwenden.

Maximale Tagesdosis für Kinder: höchstens 2 g (weniger als 0,2 g Wirkstoff).

Salicyl-Vaseline 1 Prozent, 2 Prozent, 5 Prozent und 10 Prozent:

Ein- bis zweimal täglich auf die Haut auftragen.

9.6 Warnhinweise:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion keine großflächige und längere Anwendung von Salicyl-Vaseline sowie keine Anwendung von Zubereitungen mit mehr als 2 % Salicylsäure.

Salicyl-Vaseline für höchstens 3 Tage anwenden.

Eingeschränkte Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern.

Salicyl-Vaseline 1 Prozent und 2 Prozent:

Bei Säuglingen darf die behandelte Fläche nicht mehr als 10 cm² betragen. Höchstens eine Woche anwenden.

Salicyl-Vaseline 5 Prozent und 10 Prozent:

Keine Anwendung bei Säuglingen.

Lfd. Nr. 256

Thiaminnitrat-Tabletten 100 mg

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Thiaminnitrat-Tabletten 100 mg

2 **Darreichungsform**

Tabletten

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Thiaminnitrat 100,0 mg

Sonstige Bestandteile:

Mikrokristalline Cellulose 14,0 mg

Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon), mittl. Mol.-Masse 25000 4,0 mg

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz 3,5 mg

Hydriertes Rizinusöl 3,0 mg

Hochdisperses Siliciumdioxid 0,5 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden gesiebt. Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon) wird in der für die Granulierung erforderlichen Menge gereinigtem Wasser gelöst. Thiaminnitrat und mikrokristalline Cellulose werden bis zur Homogenität gemischt und mit der Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon)-Lösung granuliert. Die Trocknung des Feuchtgranulats erfolgt bei max. 60 °C. Nach dem Sieben des getrockneten Granulats werden Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, hydriertes Rizinusöl und hochdisperses Siliciumdioxid untergemischt. Das fertige Granulat wird zu Tabletten mit einem Gewicht von 125 mg verpreßt. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

Hinweise:

Granulat und Bulkware sind vor Licht und Feuchtigkeit geschützt zu lagern.

Der Wassergehalt des Thiaminnitrats ist ggf. bei der Einwaage zu berücksichtigen und wird mit mikrokristalliner Cellulose ausgeglichen.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung

- der Restfeuchte des Granulats (Infrarotwaage): 0,7 bis 1,3 Prozent,
- der Tablettenmasse: 125 mg $\pm$ 9,38 mg.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz ist das Natriumsalz einer partiell O-carboxymethylierten Poly- α -glucopyranose. Sie enthält mindestens 2,8 und höchstens 4,5 Prozent Natrium (Na) berechnet auf die gewaschene und getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Weißes bis fast weißes, feinkörniges, gut fließendes, geruchloses Pulver; praktisch unlöslich in Wasser, unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

Prüfung auf Identität

A. Das IR-Absorptionsspektrum (AB. V.6.18) der Substanz zeigt im Vergleich mit dem eines als Standard geeigneten Natriumsalzes der Poly(O-carboxymethyl)stärke Maxima bei denselben Wellenlängen mit den gleichen relativen Intensitäten. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe von Preßlingen unter Verwendung von Kaliumbromid R.

B. Werden 5 ml einer 2prozentigen Dispersion der Substanz mit 0,05 ml einer 0,01N-Iod-Lösung versetzt, entsteht eine dunkelblaue Färbung.

C. Die Lösung, die für die Prüfung auf „Schwermetalle“ (siehe „Prüfung auf Reinheit“) verwendet wird, gibt die Identitätsreaktionen auf Natrium (AB. V.3.1.1).

Prüfung auf Reinheit

pH-Wert (AB. V.6.3.1): Der pH-Wert einer 2,0prozentigen Dispersion der Substanz muß zwischen 5,5 und 7,5 liegen.

Schwermetalle: 2,5 g Substanz werden in einem Quarztiegel mit 2 ml einer Mischung von gleichen Teilen Schwefelsäure 96 % R und Wasser zuerst auf dem Wasserbad, dann vorsichtig über einer Flamme auf etwa 600 °C erhitzt. Der Tiegel wird so lange geglüht bis keine schwarzen Partikel mehr sichtbar sind.

Nach dem Abkühlen wird der Rückstand mit einigen Tropfen Schwefelsäure 10 % R angefeuchtet und die Mischung erneut eingedampft, verascht und erkaltengelassen. Sodann wird mit einigen Tropfen Ammoniumcarbonat-Lösung R angefeuchtet und abermals eingedampft und gegläht. Der Rückstand wird mit 5 ml Salzsäure 36 % R versetzt. Nach dem Abdampfen auf dem Wasserbad wird der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. 12 ml der Lösung müssen der Grenzprüfung A auf Schwermetalle entsprechen (20 ppm). Zur Herstellung der Referenzlösung wird die Blei-Lösung (1 ppm Pb) R verwendet.

Eisen (AB. V.3.2.9): 10 ml der bei der Grenzprüfung auf „Schwermetalle“ benutzten Lösung müssen der Grenzprüfung auf Eisen entsprechen (20 ppm).

Natriumchlorid: höchstens 10,0 Prozent.

1,0 g Substanz wird mit einer Mischung von 20,0 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung und 30 ml Salpetersäure 65 % R für 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird so viel von einer gesättigten Lösung von Kaliumpermanganat R hinzugefügt, daß die Lösung rot gefärbt wird. Der Überschuß an Kaliumpermanganat wird durch Zugabe von Wasserstoffperoxid-Lösung 3 % R entfernt. Die farblose Lösung wird mit 3 ml Dibutylphthalat R versetzt und unter kräftigem Umschütteln mit 0,1 N-Ammoniumthiocyanat-Lösung unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 titriert.

1 ml 0,1 N-Silbernitrat-Lösung entspricht 5,844 mg Natriumchlorid.

Natriumglycolat: höchstens 2,0 Prozent.

Eine 0,500 g getrockneter Substanz entsprechende Menge wird in einem Becherglas mit 5 ml Essigsäure 98 % R und 5 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird bis zur vollständigen Auflösung der Substanz gerührt. Unter weiterem Rühren werden dann langsam 50 ml Aceton R und 1 g Natriumchlorid R hinzugegeben. Der Ansatz wird durch ein großporiges, mit Aceton R angefeuchtetes Filter in einen Meßkolben filtriert. Becherglas und Filter werden mit Aceton R nachgespült, die vereinigten Filtrate werden mit Aceton R zu 100,0 ml verdünnt. Diese Lösung dient zur Herstellung der Untersuchungslösung.

1,55 g Glycolsäure R, zuvor im Exsikkator über Phosphor(V)-oxid R im Vakuum getrocknet, werden in einem Meßkolben in Wasser zu 1000,0 ml gelöst. 5,0 ml dieser Lösung werden in einem Meßkolben mit 5 ml Essigsäure 98 % R versetzt und etwa 30 min lang stehengelassen. Nach Zusatz von 50 ml Aceton R und 1 g Natriumchlorid R wird mit Aceton R zu 100,0 ml verdünnt. Diese Lösung dient zur Herstellung der Referenzlösung.

In je einen 25-ml-Meßkolben werden 2,0 ml der beiden Lösungen gegeben. Nach dem Abdampfen des Acetons auf dem Wasserbad wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit je 5,0 ml 2,7-Dihydroxynaphthalin-Lösung R versetzt, geschüttelt und nochmals 15,0 ml 2,7-Dihydroxynaphthalin-Lösung R zugesetzt. Die Meßkolben werden mit Aluminiumfolie umhüllt und 20 min lang im Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen unter fließendem Wasser wird mit Schwefelsäure 96 % R zu 25,0 ml verdünnt. Innerhalb 10 min werden 10,0 ml beider Lösungen in Reagenzgläser mit flachem Boden gegeben. Bei vertikaler Durchsicht darf die Untersuchungslösung nicht stärker gefärbt sein als die Referenzlösung.

Trocknungsverlust (AB. V.6.22): höchstens 10,0 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch Trocknen im Trockenschrank bei 100 bis 105 °C bestimmt.

Gehaltsbestimmung

Zu 4,00 g Substanz werden 350 ml einer Mischung von 4 Volumteilen Ethanol 96 % R und 1 Volumteil Wasser und 0,25 ml Phenolphthalein-Lösung R 1 gegeben. Nach tropfenweiser Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R bis zur schwachen Rosafärbung wird die Suspension 30 min lang geschüttelt und durch einen Glassintertiegel dekantiert. Dieser Extraktionsvorgang wird so lange wiederholt, bis eine Identitätsprüfung auf Chlorid negativ ausfällt. Der Rückstand wird auf den Glassintertiegel gebracht, mit Ethanol 96 % R gewaschen und dann bei 110 °C bis zu konstantem Gewicht getrocknet. 0,500 g der getrockneten Substanz werden mit 80 ml Essigsäure 98 % R versetzt und unter Rückfluß 2 h lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 0,1 N-Perchlorsäure titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der „Potentiometrie“ (AB. V.6.14) bestimmt.

1 ml 0,1 N-Perchlorsäure entspricht 2,30 mg Natrium.

6.1.2 Hydriertes Rizinusöl

Hinweis:

Es ist ein hydriertes Rizinusöl mit einem Korngrößenspektrum von $90 \% \leq 90 \mu\text{m}$ zu verwenden.

6.1.3 Hochdisperses Siliciumdioxid

Hinweis:

Es ist ein hochdisperses Siliciumdioxid pyrolytischer Herstellung mit einer BET-Oberfläche von $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ zu verwenden.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weißer, nichtüberzogener Tabletten mit Bruchkerbe.

6.2.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 20 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Thiaminnitrat gelöst sein.

Prüfliquidität: 900 ml künstlicher Magensaft ohne Enzyme¹⁾, pH ca. 1,2

Apparatur: Blattführer

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min

Die Bestimmung des gelösten Thiaminnitrats erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. V.6.19) im Absorptionsmaximum bei etwa 246 nm gegen die Prüfliquidität als Kompensationsliquidität.

Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung aus einem als Standard geeigneten Thiaminnitrat in der Prüfliquidität.

6.2.3 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben.

6.2.4 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Cellulose zur Chromatographie F₂₅₄ R.

Untersuchungslösung: Eine 20 mg Thiaminnitrat entsprechende Menge Prüfsubstanz wird unter Rühren mit 20 ml Wasser extrahiert. Die Lösung wird filtriert.

Referenzlösung: 1 mg eines als Standard geeigneten Thiaminnitrats pro 1 ml Wasser.

Auf die Platte werden getrennt 2 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 15 Volumteilen wasserfreier Essigsäure R, 25 Volumteilen Wasser und 60 Volumteilen 1-Butanol R über eine Laufstrecke von 10 cm. Die Platte wird etwa 30 min bei 105 °C getrocknet und nach dem Erkalten mit einer Mischung von gleichen Teilen einer 0,3prozentigen Lösung von Kaliumhexacyanoferrat(III) R und Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R besprüht. Die Auswertung erfolgt im ultravioletten Licht bei 365 nm. Im Chromatogramm der Untersuchungslösung tritt ein Fleck auf, der in Bezug auf Lage, Größe und Intensität annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht.

6.2.5 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Thiaminnitrat.

Eine 100 mg Thiaminnitrat entsprechende Menge Prüfsubstanz wird mit 10 ml wasserfreier Ameisensäure R 10 min gerührt. Nach der Zugabe von 70 ml wasserfreier Essigsäure R wird nach „Titration in wasserfreiem Medium“ (AB. V.3.5.5) mit 0,1 N-Perchlorsäure titriert. Der Endpunkt wird mit Hilfe der „Potentiometrie“ (AB. V.6.14) bestimmt. Ein Blindversuch wird durchgeführt.

1 ml 0,1 N-Perchlorsäure entspricht 16,37 mg Thiaminnitrat.

6.2.6 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt drei Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus

- Braunglas, mit Verschlüssen aus Polyethylen oder Polypropylen,
- Verbundpackstoffen.

Material: Aluminiumfolie von 0,020 mm Dicke mit ca. 6 g/m² Heißsiegelack auf PVC-Basis sowie opake Hart-PVC-Tiefziehfolie von 0,200 mm Dicke, einseitig beschichtet mit 40 g/m² PVDC.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2229.99.99

¹⁾ 2,0 g Natriumchlorid R werden in 7,0 ml Salzsäure 36 % R gelöst. Die Lösung wird mit Wasser zu 1000 ml verdünnt.

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von klinisch-chemisch gesicherten Vitamin-B₁-Mangelzuständen, sofern diese ernährungs-mäßig nicht behoben werden können.

Vitamin-B₁-Mangel kann auftreten bei:

- schwerer Mangel- und Fehlernährung (z. B. Beriberi), künstlicher Ernährung über längere Zeit, Null-Diät, Blutwäsche (Hämodialyse), gestörter Nahrungsverwertung (Malabsorption),
- chronischem Alkoholismus (alkoholtoxische Kardiomyopathie, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom),
- Übersäuerung des Blutes aufgrund von Zuckerkrankheit (diabetischer Azidose),
- schweren akuten Leberfunktionsstörungen (Leberkoma, fulminante Hepatitis),
- schwerer Überfunktion der Schilddrüse (Thyreotoxikose),
- gesteigertem Bedarf (z. B. Schwangerschaft und Stillzeit).

9.2 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

9.3 Nebenwirkungen

In Einzelfällen sind Schweißausbrüche, Herzjagen, Hautreaktionen mit Juckreiz und Nesselsucht (Urtikaria) beschrieben worden. Beim Auftreten dieser Erscheinungen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt aufzusuchen.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Andere gleichzeitig eingenommene Vitamine, insbesondere Vitamin B₁₂, können in Anwesenheit von Vitamin-B₁-Abbauprodukten in ihrer Wirkung vermindert werden.

9.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungen zur Behandlung von klinisch-chemisch gesicherten Mangelzuständen empfohlen:

Es werden zu Beginn der Behandlung bis zu 3mal täglich 1 Tablette, anschließend täglich ½ bis 2 Tabletten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

9.6 Hinweise

Vitamin-B₁-haltige Arzneimittel sollen ohne ärztlichen Rat nicht in höherer als der angegebenen Dosierung eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Es gibt bisher keine Hinweise auf eine Entstehung von Mißbildungen oder eine Veränderung des Erbgütes durch Thiaminnitrat.

In der Stillzeit bestehen keine Bedenken gegen die Einnahme.

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Vitamin.

10.3 Anwendungsgebiete

Gesichertes Anwendungsgebiet ist ausschließlich die Therapie von klinischen Vitamin-B₁-Mangelzuständen, sofern diese ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

Der klinisch-chemisch gesicherte Vitamin-B₁-Mangel kann auftreten bei:

- schwerer Mangel- und Fehlernährung (z. B. Beriberi), künstlicher Ernährung über längere Zeit, Null-Diät, Hämodialyse, Malabsorption,
- chronischem Alkoholismus (alkoholtoxische Kardiomyopathie, Wernicke-Enzephalopathie, Korsakow-Syndrom),
- diabetischer Azidose,
- schweren akuten Leberfunktionsstörungen (Leberkoma, fulminante Hepatitis),
- Thyreotoxikose,
- gesteigertem Bedarf (z. B. Schwangerschaft und Laktation).

10.4 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

10.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen sind Schweißausbrüche, Tachykardien, Hautreaktionen mit Juckreiz und Urtikaria beschrieben worden.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Andere Vitamine, insbesondere Cyanocobalamin, können in Anwesenheit von Vitamin-B₁-Abbauprodukten inaktiviert werden.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Zu genauen Dosierungserfordernissen liegt kein Erkenntnismaterial vor.

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Zur Therapie klinisch gesicherter Mangelzustände:

Initialdosis bis zu 300 mg täglich, entsprechend bis zu 3mal täglich 1 Tablette, in seltenen Fällen auch mehr.

Anschließend 50 bis 200 mg täglich in mehreren Einzeldosen, entsprechend ½ bis 2 Tabletten.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Tabletten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einnehmen.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Anweisung des Arztes.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Keine.

10.12 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften und Angaben über die Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Thiamin (Vitamin B₁) wird im Organismus zu biologisch wirksamem Thiamin-pyrophosphat (TPP) und Thiamin-triphosphat (TTP) phosphoryliert. Thiamin besitzt eine hohe Konstitutionsspezifität, d. h. bereits geringe Veränderungen am Molekül führen zu Wirkungsminderung, Unwirksamkeit und in bestimmten Fällen sogar zu Substanzen mit Antivitamincharakter (B₁-Antagonisten). TPP ist das Coenzym der Decarboxylasen und Aldehydtransferasen. Als Cocarboxylase erfüllt TPP wichtige Funktionen im Kohlenhydratstoffwechsel. TPP ist das Coenzym der Pyruvat-Decarboxylase, der 2-Oxoglutarat-Dehydrogenase und der Transketolase. Im Pentose-Phosphat-Zyklus ist TPP an der Übertragung von Aldehydgruppen beteiligt. Aufgrund der engen Verknüpfung des Stoffwechsels bestehen Wechselwirkungen mit den übrigen Vitaminen des B-Komplexes. Experimentell bestehen Hinweise für eine analgetische Wirkung.

Die Symptome des voll ausgeprägten Vitamin-B₁-Mangels (Beriberi) sind periphere Neuropathien mit Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche, zentral bedingte Koordinationsstörungen, Ataxie, Paresen sowie psychische, gastrointestinale und kardiovaskuläre Störungen. Man unterscheidet die trockene und die feuchte Form der B₁-Avitaminose. Bei der letztgenannten finden sich zusätzlich ausgedehnte Ödeme.

Beim chronischen Alkoholismus kann Vitamin-B₁-Mangel zur Kardiomyopathie mit Dilatation des rechten Ventrikels, Polyneuropathie, Wernicke-Enzephalopathie und zum Korsakow-Syndrom beitragen.

Anhaltspunkte für Vitamin-B₁-Mangel sind u. a.: erniedrigte Thiaminkonzentration im Vollblut und Plasma, verminderte Thiaminausscheidung im Urin, ein erhöhter Transketolase-Aktivierungskoeffizient der Erythrozyten (ETK). Werte <1,2 sind ein Hinweis für das Vorliegen eines Vitamin-B₁-Defizits.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Thiamin wird bei peroraler Anwendung selbst in sehr hohen Dosen über lange Zeit ohne Nebenwirkungen gut toleriert. Nur extrem hohe parenterale Vitamin-B₁-Dosen (>10 g), die mehr als das 1000fache des Bedarfs betragen, verursachen am Tier Gefäßerweiterungen, transitären Abfall des Blutdruckes, Bradykardie, respiratorische Arrhythmie und Depressionen des Atemzentrums. Extrem hohe Vitamin-B₁-Dosen haben neben einer ganglienblockierenden Wirkung einen curareähnlichen Effekt und unterdrücken die neurale Reizübertragung auf den Skelettmuskel.

Chronische Toxizität und kanzerogenes Potential:

Zur chronischen Toxizität und Kanzerogenität liegt kein Erkenntnismaterial vor.

Mutagenes Potential und Reproduktionstoxikologie:

Bisher keine Hinweise auf Teratogenität und Mutagenität.

10.12.3 Pharmakokinetik

Für oral zugeführtes Vitamin B₁ wird ein dosisabhängiger dualer Transportmechanismus angenommen, und zwar eine aktive Resorption bis zu Konzentrationen von 2 µmol/l und eine passive Diffusion bei Konzentrationen über 2 µmol/l. Nach Untersuchungen mit markiertem Thiamin ist die Resorption in der Duodenalschleife am größten, geringer im oberen und mittleren Dünndarm. Im Magen bzw. in distalen Dünndarmabschnitten erfolgt fast keine Resorption. Das durch die Dickdarmflora gebildete Thiamin wird nicht resorbiert. Die Resorption von Thiamin erfolgt nach Phosphorylierung in den Epithelzellen, für die Darmwandpassage wird ein Carrier-Mechanismus angenommen. Oral verabreichtes Thiamin wird dosisabhängig resorbiert, d. h. von hohen Dosen werden geringere Anteile resorbiert als von niedrigen Dosen. Die terminale Halbwertszeit von Thiamin beträgt 8 bis 40 Stunden. Die Hauptausscheidungsprodukte sind Thiamincarbonsäure, Pyramin, Thiamin und eine Reihe bisher nicht identifizierter Metabolite. Aufgrund der dosisabhängigen Resorption finden sich nach oraler Gabe 50 bis 70 % einer Dosis von 50 bis 200 mg unverändert im Stuhl wieder. Nach parenteraler Gabe von Thiamin verhält sich die Ausscheidung über die Niere ebenfalls dosisabhängig; nach 5 mg Thiamin finden sich 25 % der Dosis unverändert im Urin wieder, während nach 100 mg mehr als 90 % unverändert im Urin wiedergefunden werden. Dies weist auf eine dosisabhängige Metabolisierung hin.

10.13 Sonstige Hinweise

Schwangerschaft und Stillzeit:

Bisher keine Hinweise auf Teratogenität und Mutagenität. Keine Bedenken in der Stillzeit.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren."

3. In Teil I, 2. Abschnitt, werden nach der laufenden Nummer 109 beziehungsweise 215 die folgenden Monographien

Lfd. Nr. 110 Huflattichblätter, Zulassungsnummer: 1039.99.99 und

Lfd. Nr. 216 Brusttee, Zulassungsnummer: 1969.99.99

eingefügt:

„Lfd. Nr. 110

Huflattichblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Huflattichblätter

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Zusätzliche Qualitätsprüfung

Pyrrolizidinalkaloide mit 1,2-ungesättigtem Necingerüst, incl. ihrer N-Oxide: höchstens 1 mg/kg Huflattichblätter.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt drei Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamin 40 g/m².

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1039.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Anwendungsgebiete

Akute Katarrhe der Luftwege mit Husten und Heiserkeit; akute, leichte Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut.

6.2 Gegenanzeigen

Nicht anzuwenden in Schwangerschaft und Stillzeit.

6.3 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

- 6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung
Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:
1½ Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Huflattichblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.
- 6.6 Dauer der Anwendung
Nicht länger als 4 bis 6 Wochen pro Jahr.
- 6.7 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 216

Brusttee

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Brusttee
- 2 **Darreichungsform**
Tee
- 3 **Zusammensetzung**
(in Masseprozenten)
Anis 15,0
Süßholzwurzel 25,0
Eibischwurzel 25,0
Eibischblätter 35,0
- 4 **Herstellungsvorschrift**
Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Anis, Süßholzwurzel, Eibischwurzel und Eibischblätter werden gemischt und anschließend in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.
- 5 **Eigenschaften und Prüfungen**
- 5.1 Ausgangsstoff
Eibischblätter
Die Droge muß der Monographie Eibischblätter des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.
- 5.2 Fertigarzneimittel
- 5.2.1 Aussehen, Eigenschaften
Brusttee ist ein leicht aromatisch nach Anethol riechendes Teegemisch aus getrockneten und geschnittenen graugrünen, beiderseits weich samtartig behaarten Blättern und geschnittenen hell- bis dunkelgelben und faserig rauen Wurzelstückchen und gelblichgrünen oder grünlichgrauen, zweiteiligen Spaltfrüchten.
- 5.2.2 Prüfung auf Identität
Die nach 5.2.3 makroskopisch einzeln verlesenen Bestandteile werden auf Identität geprüft.
Anis
entsprechend Prüfung mikroskopischer Merkmale (AB.).
Süßholzwurzel
entsprechend Prüfung auf Identität (AB.).
Eibischwurzel
entsprechend Prüfung mikroskopischer Merkmale (AB.).
Eibischblätter
entsprechend 5.1, Abschnitt „Prüfung auf Identität“.

5.2.3 **Gehalt**

80,0 bis 120,0 Prozent der deklarierten Mengen an Anis, Süßholzwurzel, Eibischwurzel, Eibischblättern.

Bestimmung

Eine geeignete Menge Brusttee wird makroskopisch in die einzelnen Bestandteile verlesen und diese gewogen.

5.2.4 **Haltbarkeit**

Für die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 ist der Gehalt an ätherischem Öl im Anis bestimmend. Dieser nimmt in den Behältnissen nach 6 absolut um etwa 0,2 Prozent pro Jahr ab. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich somit aus der Differenz des zum Zeitpunkt der Abpackung bestimmten Gehaltes an ätherischem Öl und dem durch das Arzneibuch vorgeschriebenen Mindestgehalt.

6 **Behältnisse**

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m², gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m².

7 **Kennzeichnung**

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 **Zulassungsnummer**

1969.99.99

7.2 **Art der Anwendung**

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses.

7.3 **Hinweis**

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

8 **Packungsbeilage**

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 **Anwendungsgebiete**

Zur Reizlinderung bei Schleimhautentzündungen der oberen Luftwege und damit verbundenem trockenem Husten.

8.2 **Gegenanzeigen**

Durch Gallenstauung entstandene Lebererkrankungen, Leberzirrhose, Bluthochdruck, Verminderung des Kaliumgehaltes im Blut, schwere Nierenfunktionsschwäche, Schwangerschaft; Überempfindlichkeit gegen Anis und Anethol.

8.3 **Nebenwirkungen**

Bei längerer Anwendung und höherer Dosierung können mineralkortikoide Effekte in Form einer Natrium- und Wasserzurückhaltung, Kaliumverlust mit Bluthochdruck, Gewebewasseransammlungen, Verminderung des Kaliumgehaltes im Blut mit Muskelschwäche und in seltenen Fällen Rottfärbung des Urins durch Beimengung von Myoglobin auftreten. Gelegentlich kann es zu allergischen Reaktionen der Haut, der Atemwege und des Magen-Darm-Traktes kommen.

8.4 **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Kaliumverluste durch andere Arzneimittel, z. B. Thiazid- und Schleifendiuretika können verstärkt werden. Durch Kaliumverlust nimmt die Empfindlichkeit gegen Digitalisglykoside zu.

Hinweis:

Die Resorption anderer, gleichzeitig eingenommener Arzneimittel kann verzögert werden.

8.5 **Dosierungsanleitung und Art der Anwendung**

Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

2 Teelöffel voll (ca. 3 g) Brusttee oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgußbeutel(n) werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

- 8.6 Dauer der Anwendung
Ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 bis 6 Wochen pro Jahr.
- 8.7 Hinweis
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren."

4. In der Übersicht Teil II, 1. Abschnitt, werden nach der Nummer 8 die Nummern 9 bis 14 wie folgt angefügt:

„Lfd. Nr.	Bezeichnung	Zulassungsnummer
9	Calciumhydroxid (Löschkalk) ad us. vet.	2239.99.99
10	Calciumoxid (Brantkalk) ad us. vet.	2249.99.99
11	Formaldehyd-Lösung 36 Prozent (m/m) ad us. vet.	2259.99.99
12	Kaliumpermanganat ad us. vet.	2269.99.99
13	Malachitgrünnoxalat ad us. vet.	2279.99.99
14	Natriumchlorid ad us. vet.	2289.99.99"

5. In Teil II, 2. Abschnitt, werden nach der Monographie Nummer 8 die folgenden Monographien Nummern 9 bis 14 angefügt:

„Lfd. Nr. 9 Calciumhydroxid (Löschkalk) ad us. vet.

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Calciumhydroxid (Löschkalk) ad us. vet.

2 **Darreichungsform**
Pulver

3 **Eigenschaften und Prüfungen**

3.1 Calciumhydroxid
Ca (OH)₂ M, 74,1

Calciumhydroxid enthält mindestens 95,0 und höchstens 100,5 Prozent Ca (OH)₂.

Eigenschaften

Weißes, geruchloses Pulver, das aus der Luft Kohlendioxid anzieht; schwer löslich in Wasser, praktisch unlöslich in Ethanol.

Prüfung auf Identität

A. Eine wäßrige Suspension der Substanz färbt rotes Lackmuspapier R blau. Das Filtrat der Suspension trübt sich beim Erhitzen und bildet mit Quecksilber(II)-chlorid-Lösung R einen gelben Niederschlag.

B. 0,2 g Substanz werden, wenn nötig unter leichtem Erwärmen, in 5 ml Salzsäure 7 % R gelöst, und die Lösung wird mit 5 ml Wasser verdünnt. Je 0,2 ml dieser Lösung geben die Identitätsreaktionen auf Calcium (AB. V.3.1.1).

Prüfung auf Reinheit

Prüflösung: 1,00 g Substanz wird mit 25 ml Salpetersäure 12,5 % R versetzt. Die Mischung wird etwa 1 min lang zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen durch einen tarierten Glassinteriegel (16) filtriert. Ein eventuell unlöslicher Rückstand wird 4mal mit je 5 ml destilliertem Wasser gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden in einem 50-ml-Meßkolben mit destilliertem Wasser zu 50,0 ml ergänzt.

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muß farblos (AB. V.6.2, Methode II) sein.

Chlorid (AB. V.3.2.4): 10 ml Prüflösung, mit Wasser zu 15 ml verdünnt, müssen der Grenzprüfung auf Chlorid entsprechen (250 ppm).

Silikat: Die Masse des bei der Herstellung der Prüflösung enthaltenen, im Trockenschrank bei 105 °C getrockneten Rückstandes darf höchstens 20 mg betragen.

Sulfat (AB. V.3.2.13): 3 ml Prüflösung, mit destilliertem Wasser zu 15 ml verdünnt, müssen der Grenzprüfung auf Sulfat entsprechen (0,25 Prozent).

Gehaltsbestimmung

Mit 2,0 ml Prüflösung wird das Calcium nach „Komplexometrische Titrations“ (AB. V.3.5.4) unter Verwendung von 30 mg Calconcarbonsäure-Verreibung R bestimmt.

1 ml 0,1 M-Natriumedetat-Lösung entspricht 7,41 mg Ca (OH)₂.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt drei Jahre.

4 Behältnisse

Weithalsgefäße mit dichtschießenden Schraubdeckeln.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2239.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Die Behältnisse sind dicht verschlossen an einem trockenen Ort zu lagern.

5.4 Angabe der Tierart

Süß- und Salzwasserfische, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen, Welse, Aale, Hechte.

5.5 Wartezeit

Null Tage.

6 Packungsbeilage

Nach § 10 AMG, insbesondere:

6.1 Anwendungsgebiete

Einsatz gegen Fischegel; Haut- und Kiemenmykosen.

6.2 Gegenanzeigen

Einsatz in Wasser mit erhöhter Ammoniakkonzentration. Vor der Behandlung sind daher der pH-Wert und die Temperatur des Wassers sowie die Gesamtammoniumkonzentration zu messen. Aus diesen Größen wird die absolute Ammoniakkonzentration unter Zuhilfenahme von in der Teichwirtschaft üblichen Tabellen errechnet. Folgende Ammoniak-Grenzwerte dürfen nicht überschritten werden:

Regenbogenforellenbrut bis einsömmrige Setzlinge: 0,006 mg NH₃/l

Regenbogenforellen älter als einsömmrig: 0,01 mg NH₃/l

Karpfen: 0,02 mg NH₃/l

Wegen der Gefahr von Augenverätzungen sollte Calciumhydroxid nicht bei Hechten angewendet werden.

6.3 Nebenwirkungen

Nicht bekannt.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Nicht bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Dauer der Anwendung

Die erforderliche Löschkalkmenge wird in Abhängigkeit vom Säurebindungsvermögen (SBV) und dem Volumen des Wassers errechnet und möglichst gleichmäßig auf der Wasseroberfläche der Becken oder der Teiche bei gleichbleibendem Wasserdurchlauf verteilt.

Säurebindungsvermögen (SBV)	Menge an Löschkalk
SBV von 1	40 g/m ³ Wasser
SBV von 0,8	35 g/m ³ Wasser
SBV von 0,5	30 g/m ³ Wasser
SBV von 0,2	20 g/m ³ Wasser

Bei einem Säurebindungsvermögen > 1 werden pro SBV-Einheit 40 g Löschkalk/m³ Wasser eingesetzt.

Zur Bekämpfung von Fischegeln werden in einem gesonderten Gefäß 200 g Löschkalk in 100 l Wasser gelöst. Diese Lösung wird dann in das eigentliche Behandlungsgefäß umgeschüttet, ohne dabei den Bodensatz aus restlichem Löschkalk mitzugießen. Die befallenen Fische werden im Kescher 5 bis 10 Sekunden in die Kalklösung getaucht und danach sofort in frisches Wasser umgesetzt.

Hinweis:

Vor der Anwendung von Löschkalk ist die Ammoniakkonzentration des Wassers zu bestimmen.

6.6 Art der Anwendung

Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.

Hinweis:

Beim Streuen von Löschkalk Schutzkleidung tragen und vor allem die Augen schützen. Löschkalk kann Hornhautentzündungen verursachen.

6.7 Angabe der Tierart

Süß- und Salzwasserfische, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen, Welse, Aale, Hechte.

6.8 Wartezeit

Null Tage.

6.9 Hinweis

Die Behältnisse sind dicht verschlossen an einem trockenen Ort aufzubewahren.

6.10 Richtlinien für Medizinalbäder bei Fischen

- Becken vor der Behandlung säubern (organische Reste vermindern die Wirksamkeit des Arzneimittels).
- Die Fischdichte darf nicht zu hoch sein, und für ausreichende Belüftung ist zu sorgen, damit der Streß für die Fische minimiert wird. Der Sauerstoffgehalt des Wassers sollte während der Behandlung kontrolliert werden, da gestreßte Fische mehr Sauerstoff verbrauchen.
- Hungern der Fische 12 bis 24 Stunden vor der Behandlung reduziert ihren Sauerstoffbedarf und die Ammoniakausscheidung. Niemals innerhalb von 4 Stunden nach der Fütterung behandeln.
- Behandlungen sollten bei warmem Wetter stets zu der Zeit durchgeführt werden, bei der mit der niedrigsten Wassertemperatur (mit dem höchsten Sauerstoffgehalt) zu rechnen ist. Deshalb ist es grundsätzlich empfehlenswert, die Behandlung frühmorgens durchzuführen.
- Die Fische müssen während der Behandlung beobachtet werden, damit bei Unverträglichkeitserscheinungen schnell eingegriffen werden kann.
- Kiemenerkrankungen sind stets zuerst zu behandeln, da sie die Atemkapazität des Fisches verringern.
- Probe- bzw. Testbehandlung an einer repräsentativen Testgruppe durchführen.
- Keine verzinkten Behälter für Fischbäder benutzen, da Zink die Toxizität von einigen Stoffen erhöht.

Lfd. Nr. 10

Calciumoxid (Brannkalk) ad us. vet.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Calciumoxid (Brannkalk) ad us. vet.

2 Darreichungsform

Pulver

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Calciumoxid

CaO

M, 56,08

Calciumoxid enthält mindestens 97,0 und höchstens 100,5 Prozent CaO, berechnet auf die gegläute Substanz.

Eigenschaften

Weißer oder fast weißer, leichter, harter, amorpher Masse oder weißes Pulver, geruchlos; praktisch unlöslich in Ethanol. Die Substanz setzt sich mit Wasser unter Wärmeentwicklung zu schwer löslichem Calciumhydroxid um und löst sich in verdünnten Mineralsäuren.

Prüfung auf Identität

A. 0,2 g Substanz werden, wenn nötig unter leichtem Erwärmen, in 5 ml Salzsäure 7 % R gelöst, und die Lösung wird mit 5 ml Wasser verdünnt. Je 0,2 ml dieser Lösung geben die Identitätsreaktionen auf Calcium (AB. V.3.1.1).

B. 1 g Substanz, mit 0,5 ml lauwarmem Wasser befeuchtet, muß unter Wärmeentwicklung energisch reagieren und zu pulverförmigem gelöschtem Kalk zerfallen.

Prüfung auf Reinheit

Prüflösung: 1,00 g des unter „Glühverlust“ erhaltenen Rückstandes wird mit 0,5 ml destilliertem Wasser befeuchtet. Nach Zusatz von einem weiteren Milliliter destilliertem Wasser wird unter Umschütteln portionsweise mit 25 ml Salpetersäure 12,5 % R versetzt. Die Lösung, die eventuell einen unlöslichen Rückstand enthält, wird durch einen tarierten Glassinteriegel (16) filtriert. Der Rückstand wird 4mal mit je 5 ml destilliertem Wasser gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden in einem 50-ml-Meßkolben mit destilliertem Wasser zu 50,0 ml ergänzt.

Aussehen der Lösung: Die Prüflösung muß farblos (AB. V.6.2, Methode II) sein.

Chlorid (AB. V.3.2.4): 10 ml Prüflösung, mit Wasser zu 15 ml verdünnt, müssen der Grenzprüfung auf Chlorid entsprechen (250 ppm).

Silikat: Die Masse des bei der Herstellung der Prüflösung erhaltenen, im Trockenschrank auf 100 bis 105 °C getrockneten Rückstandes darf höchstens 20 mg betragen.

Sulfat (AB. V.3.2.13): 3 ml Prüflösung, mit destilliertem Wasser zu 15 ml verdünnt, müssen der Grenzprüfung auf Sulfat entsprechen (0,25 Prozent).

Glühverlust: Höchstens 9,0 Prozent, mit 1,20 g Substanz, rasch gewogen, durch Glühen bei 600 °C in einem Platintiegel bestimmt.

Gehaltsbestimmung

Mit 2,0 ml Prüflösung wird das Calcium nach „Komplexometrische Titrations“ (AB. V.3.5.4) unter Verwendung von 30 mg Calconcarbonsäure-Verreibung R bestimmt.

1 ml 0,1 M-Natriumedetat-Lösung entspricht 5,608 mg CaO.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt drei Jahre.

4 Behältnisse

Weithalsgefäße mit dichtschießenden Schraubdeckeln.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2249.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Die Behältnisse sind dicht verschlossen an einem trockenen Ort zu lagern.

5.4 Angabe der Tierart

Süß- und Salzwasserfische, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen, Welse, Aale, Hechte.

5.5 Wartezeit

Null Tage.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Anwendungsgebiete

Einsatz gegen Fischegel; Haut- und Kiemenmykosen.

6.2 Gegenanzeigen

Einsatz in Wasser mit erhöhter Ammoniakkonzentration. Vor der Behandlung sind daher der pH-Wert und die Temperatur des Wassers sowie die Gesamtammoniumkonzentration zu messen. Aus diesen Größen wird die absolute Ammoniakkonzentration unter Zuhilfenahme von in der Teichwirtschaft üblichen Tabellen errechnet. Folgende Ammoniak-Grenzwerte dürfen nicht überschritten werden:

Regenbogenforellenbrut bis einsömrmige Setzlinge: 0,006 mg NH_3/l

Regenbogenforellen älter als einsömrmig: 0,01 mg NH_3/l

Karpfen: 0,02 mg NH_3/l

Wegen der Gefahr von Augenverätzungen sollte Calciumoxid nicht bei Hechten angewendet werden.

6.3 Nebenwirkungen

Nicht bekannt.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Nicht bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Dauer der Anwendung

Die erforderliche Branntkalkmenge wird in Abhängigkeit vom Säurebindungsvermögen (SBV) und dem Volumen des Wassers errechnet und möglichst gleichmäßig auf der Wasseroberfläche der Becken oder der Teiche bei gleichbleibendem Wasserdurchlauf verteilt.

Säurebindungsvermögen (SBV)	Menge an Branntkalk
SBV von 1	30 g/m ³ Wasser
SBV von 0,8	26 g/m ³ Wasser
SBV von 0,5	23 g/m ³ Wasser
SBV von 0,2	15 g/m ³ Wasser

Bei einem Säurebindungsvermögen > 1 werden pro SBV-Einheit 30 g Branntkalk/m³ Wasser eingesetzt.

Zur Bekämpfung von Fischegeln werden in einem gesonderten Gefäß 200 g Branntkalk in 100 l Wasser gelöst. Diese Lösung wird dann in das eigentliche Behandlungsgefäß umgeschüttet, ohne dabei den Bodensatz aus restlichem Branntkalk mitzugießen. Die befallenen Fische werden im Kescher 5 bis 10 Sekunden in die Kalklösung getaucht und danach sofort in frisches Wasser umgesetzt.

Hinweis:

Vor der Anwendung von Branntkalk ist die Ammoniakkonzentration des Wassers zu bestimmen.

- 6.6 Art der Anwendung
Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.
Hinweis:
Beim Streuen von Brantkalk Schutzkleidung tragen und vor allem die Augen schützen. Brantkalk kann Hornhautentzündungen verursachen.
- 6.7 Angabe der Tierart
Süß- und Salzwasserfische, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen, Welse, Aale, Hechte.
- 6.8 Wartezeit
Null Tage.
- 6.9 Hinweis
Die Behältnisse sind dicht verschlossen an einem trockenen Ort aufzubewahren.
- 6.10 Richtlinien für Medizinalbäder bei Fischen
- Becken vor der Behandlung säubern (organische Reste vermindern die Wirksamkeit des Arzneimittels).
 - Die Fischdichte darf nicht zu hoch sein, und für ausreichende Belüftung ist zu sorgen, damit der Streß für die Fische minimiert wird. Der Sauerstoffgehalt des Wassers sollte während der Behandlung kontrolliert werden, da gestreßte Fische mehr Sauerstoff verbrauchen.
 - Hungern der Fische 12 bis 24 Stunden vor der Behandlung reduziert ihren Sauerstoffbedarf und die Ammoniakausscheidung. Niemals innerhalb von 4 Stunden nach der Fütterung behandeln.
 - Behandlungen sollten bei warmem Wetter stets zu der Zeit durchgeführt werden, bei der mit der niedrigsten Wassertemperatur (mit dem höchsten Sauerstoffgehalt) zu rechnen ist. Deshalb ist es grundsätzlich empfehlenswert, die Behandlung frühmorgens durchzuführen.
 - Die Fische müssen während der Behandlung beobachtet werden, damit bei Unverträglichkeitserscheinungen schnell eingegriffen werden kann.
 - Kiemenerkrankungen sind stets zuerst zu behandeln, da sie die Atemkapazität des Fisches verringern.
 - Probe- bzw. Testbehandlung an einer repräsentativen Testgruppe durchführen.
 - Keine verzinkten Behälter für Fischbäder benutzen, da Zink die Toxizität von einigen Stoffen erhöht.

Lfd. Nr. 11 Formaldehyd-Lösung 36 Prozent (m/m) ad us. vet.

- 1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**
Formaldehyd-Lösung 36 Prozent (m/m) ad us. vet.
- 2 **Darreichungsform**
Lösung
- 3 **Eigenschaften und Prüfungen**
- 3.1 Haltbarkeit
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt drei Jahre.
- 4 **Behältnisse**
Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polypropylen.
- 5 **Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
- 5.1 Zulassungsnummer
2259.99.99
- 5.2 Art der Anwendung
Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.

- 5.3 Hinweise
Apothekenpflichtig.
Nicht unterhalb von 9 °C lagern.
Nur klare Lösungen ohne weißen Bodensatz verwenden.
Vorsichtsmaßnahmen für den Menschen:
– Zur Vermeidung einer Kontamination mit Formaldehyd-Lösung Gummihandschuhe und Schutzkleidung tragen.
– Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und einen Arzt konsultieren.
– Für eine gute Belüftung der Räume sorgen, in denen mit Formaldehyd-Lösung gearbeitet wird.
– Bei intensiver Kontamination mit Formaldehyd-Lösung sofort einen Arzt aufsuchen.
- 5.4 Angabe der Tierart
Süß- und Salzwasserfische, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen, Welse, Aale, Hechte.
- 5.5 Wartezeit
3 Tage.
- 6 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 6.1 Anwendungsgebiete
Fische:
Ektoparasitosen durch Protozoen; Haut- und Kiemenmykosen.
Fischeier:
Mykosen, insbesondere durch Saprolegniazeen.
- 6.2 Gegenanzeigen
Formaldehyd-Lösung sollte nicht angewendet werden, wenn bereits eine leicht erkennbare Schädigung der Kiemen vorliegt.
- 6.3 Nebenwirkungen
Nach bestimmungsgemäßen Badebehandlungen mit Formaldehyd-Lösung kommt es zu hämatologischen und enzymserologischen Veränderungen im Blutbild von Fischen.
- 6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Formaldehyd-Lösung darf nicht zusammen mit Kupfersulfat, Methylenblau und Ammoniumverbindungen angewendet werden.
- 6.5 Dosierungsanleitung und Dauer der Anwendung
Formaldehyd-Lösung wird wie folgt dosiert:
Bei Fischen
– Bekämpfung von Haut- und Kiemenmykosen
Langzeitbehandlung:
25 ml/m³ Wasser, jeden 2. Tag.
Kurzzeitbehandlung:
40 ml/100 l weiches Wasser (< 7°dH) bzw. 50 ml/100 l hartes Wasser (> 7°dH); 200 ml/100 l Salzwasser.
Behandlungsdauer bis zu einer Stunde; die Behandlung kann jeden 3. Tag wiederholt werden, bis zu einer dreimaligen Anwendung.
– Bekämpfung von Ektoparasitosen
Langzeitbehandlung:
15 bis 25 ml/m³ Wasser.
Die Behandlung erfolgt in Teichen über eine Dauer von 12 Stunden und länger.
Kurzzeitbehandlung:
16,7 bis 25 ml/100 l Wasser.
Die Behandlung erfolgt in Becken, Trögen und kleinen Teichen über eine Dauer von zwei Stunden und sollte jeden oder jeden zweiten Tag bis zur Gesundung der Fische fortgeführt werden.

Bei Fischeiern

1 bis 2 ml/l Wasser.

Behandlungsdauer 15 Minuten, die Behandlung kann ein- bis mehrmals pro Woche (wenn möglich täglich) durchgeführt werden.

6.6 Art der Anwendung

Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.

Nur klare Lösungen ohne weißen Bodensatz verwenden.

6.7 Angabe der Tierart

Süß- und Salzwasserfische, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen, Welse, Aale, Hechte.

6.8 Wartezeit

3 Tage.

6.9 Hinweis

Vorsichtsmaßnahmen für den Menschen:

- Zur Vermeidung einer Kontamination mit Formaldehyd-Lösung Gummihandschuhe und Schutzkleidung tragen.
- Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser ausspülen und einen Arzt konsultieren.
- Für eine gute Belüftung der Räume sorgen, in denen mit Formaldehyd-Lösung gearbeitet wird.
- Bei intensiver Kontamination mit Formaldehyd-Lösung sofort einen Arzt aufsuchen.

6.10 Richtlinien für Medizinalbäder bei Fischen

- Becken vor der Behandlung säubern (organische Reste vermindern die Wirksamkeit des Arzneimittels).
- Die Fischdichte darf nicht zu hoch sein, und für ausreichende Belüftung ist zu sorgen, damit der Streß für die Fische minimiert wird. Der Sauerstoffgehalt des Wassers sollte während der Behandlung kontrolliert werden, da gestreßte Fische mehr Sauerstoff verbrauchen.
- Hungern der Fische 12 bis 24 Stunden vor der Behandlung reduziert ihren Sauerstoffbedarf und die Ammoniakausscheidung. Niemals innerhalb von 4 Stunden nach der Fütterung behandeln.
- Behandlungen sollten bei warmem Wetter stets zu der Zeit durchgeführt werden, bei der mit der niedrigsten Wassertemperatur (mit dem höchsten Sauerstoffgehalt) zu rechnen ist. Deshalb ist es grundsätzlich empfehlenswert, die Behandlung frühmorgens durchzuführen.
- Die Fische müssen während der Behandlung beobachtet werden, damit bei Unverträglichkeitserscheinungen schnell eingegriffen werden kann.
- Kiemenerkrankungen sind stets zuerst zu behandeln, da sie die Atemkapazität des Fisches verringern.
- Probe- bzw. Testbehandlung an einer repräsentativen Testgruppe durchführen.
- Keine verzinkten Behälter für Fischbäder benutzen, da Zink die Toxizität von einigen Stoffen erhöht.

Lfd. Nr. 12

Kaliumpermanganat ad us. vet.

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Kaliumpermanganat ad us. vet.

2 **Darreichungsform**

Pulver

3 **Eigenschaften und Prüfungen**

3.1 **Haltbarkeit**

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt drei Jahre.

- 4 **Behältnisse**
Weißblechdosen
- 5 **Kennzeichnung**
Nach § 10 AMG, insbesondere:
 - 5.1 Zulassungsnummer
2269.99.99
 - 5.2 Art der Anwendung
Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.
 - 5.3 Hinweise
Apothekenpflichtig.
Eine starke organische Belastung des Wassers führt zur Wirkungsabschwächung bzw. Wirkungslosigkeit des Kaliumpermanganats.
 - 5.4 Angabe der Tierart
Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen.
 - 5.5 Wartezeit
4 Tage.
- 6 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
 - 6.1 Anwendungsgebiete
Ektoparasitosen durch Protozoen, insbesondere Tachodina spp., Costia spp., Chilodonella spp., Oodinium spp.; Verpilzungen, insbesondere durch Saprolegniazeen.
 - 6.2 Gegenanzeigen
Nicht bekannt.
 - 6.3 Nebenwirkungen
Bei Überdosierung kommt es zu Unruhe, Gleichgewichtsstörungen, Verfärbung und Kiemenläsionen.
 - 6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Als starkes Oxidationsmittel kann Kaliumpermanganat zur Entgiftung von Rotenon und Antimycin eingesetzt werden (Dosierung: 2 mg/l). Es sollte nicht mit chemischen Reduktionsmitteln in Berührung kommen. Eine rasche Zersetzung von Kaliumpermanganat kann mit Tannin oder Natriumthiosulfat erreicht werden (2 Teile Tannin und 3 Teile Kaliumpermanganat bzw. 1 Teil Natriumthiosulfat und 1 Teil Kaliumpermanganat).
 - 6.5 Dosierungsanleitung mit Einzel- und Tagesgaben
Zur Badebehandlung werden einmal pro Tag 3 g Kaliumpermanganat in 100 l weichem Wasser (< 7° dH) bzw. 2 g in 100 l hartem Wasser (> 7° dH) gelöst. Die Behandlung kann – wenn erforderlich – nach 3 Tagen wiederholt werden.
 - 6.6 Art und Dauer der Anwendung
Die Fische werden 10 Minuten der Einwirkung der Kaliumpermanganat-Lösung ausgesetzt. Dann erfolgt Frischwasserzufuhr.
 - 6.7 Angabe der Tierart
Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen.
 - 6.8 Wartezeit
4 Tage.

6.9 Richtlinien für Medizinalbäder bei Fischen

- Becken vor der Behandlung säubern (organische Reste vermindern die Wirksamkeit des Arzneimittels).
- Die Fischdichte darf nicht zu hoch sein, und für ausreichende Belüftung ist zu sorgen, damit der Streß für die Fische minimiert wird. Der Sauerstoffgehalt des Wassers sollte während der Behandlung kontrolliert werden, da gestreßte Fische mehr Sauerstoff verbrauchen.
- Hungern der Fische 12 bis 24 Stunden vor der Behandlung reduziert ihren Sauerstoffbedarf und die Ammoniakausscheidung. Niemals innerhalb von 4 Stunden nach der Fütterung behandeln.
- Behandlungen sollten bei warmem Wetter stets zu der Zeit durchgeführt werden, bei der mit der niedrigsten Wassertemperatur (mit dem höchsten Sauerstoffgehalt) zu rechnen ist. Deshalb ist es grundsätzlich empfehlenswert, die Behandlung frühmorgens durchzuführen.
- Die Fische müssen während der Behandlung beobachtet werden, damit bei Unverträglichkeitserscheinungen schnell eingegriffen werden kann.
- Kiemenkrankungen sind stets zuerst zu behandeln, da sie die Atemkapazität des Fisches verringern.
- Probe- bzw. Testbehandlung an einer repräsentativen Testgruppe durchführen.
- Keine verzinkten Behälter für Fischbäder benutzen, da Zink die Toxizität von einigen Stoffen erhöht.

Lfd. Nr. 13

Malachitgrünnoxalat ad us. vet.

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Malachitgrünnoxalat ad us. vet.

2 **Darreichungsform**

Pulver

3 **Eigenschaften und Prüfungen**

3.1 Malachitgrünnoxalat

$C_{52}H_{54}N_4O_{12}$

M, 927,0

Malachitgrünnoxalat enthält mindestens 90,0 und höchstens 100,5 Prozent Bis(4-dimethylaminophenyl)phenylmethyliumoxalat, berechnet auf die getrocknete Substanz.

Eigenschaften

Dunkelgrüne, metallisch glänzende Kristalle oder dunkelgrünes, metallisch glänzendes kristallines Pulver mit höchstens schwach wahrnehmbarem Geruch; löslich in Wasser und Ethanol.

Prüfung auf Identität

A. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. V.6.20.2) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: 10 mg Substanz werden in Wasser zu 10 ml gelöst. 0,5 ml dieser Lösung werden mit Ethanol 96 % R zu 10 ml verdünnt.

Referenzlösung: 10 mg Kristallviolett R werden in Wasser zu 10 ml gelöst. 0,5 ml dieser Lösung werden mit Ethanol 96 % R zu 10 ml verdünnt.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung bandförmig (20 mm × 3 mm) aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit der Oberphase eines Systems aus 10 Volumteilen Essigsäure 98 % R, 40 Volumteilen 1-Butanol R und 50 Volumteilen Wasser über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach Verdunsten des Fließmittels bei Raumtemperatur erfolgt die Auswertung im Tageslicht. Im Chromatogramm der Referenzlösung ist im mittleren Bereich eine violette Zone sichtbar. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt eine blaugüne Zone, die etwas unterhalb der violetten Zone der Referenzlösung liegt.

B. 10 mg Substanz werden in 10 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 2 ml Salzsäure 25 % R entsteht sofort eine dunkelbraune Färbung, die allmählich schwächer wird.

C. 0,1 g Substanz werden mit 10 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird zum Sieden erhitzt. Die heiße Lösung wird zu 2 ml Ammoniak-Lösung 10 % R gegeben, wobei sich unter Farbveränderung ein Niederschlag bildet, der abfiltriert wird. 5 ml des Filtrats geben nach Zusatz von 2 ml Essigsäure 30 % R und 0,2 ml Calciumchlorid-Lösung R sofort einen weißen Niederschlag, der sich nach Zusatz von 2 ml Salzsäure 25 % R löst.

Prüfung auf Reinheit

Fremde Farbstoffe: In dem bei der Prüfung A auf Identität erhaltenen Chromatogramm der Untersuchungslösung dürfen außer der genannten blaugrünen Zone keine weiteren Zonen sichtbar sein.

Eisen (AB. V.3.2.9): 0,10 g Substanz werden in einem 200-ml-Erlenmeyerkolben mit 2 ml Schwefelsäure 96 % R versetzt und erhitzt. Die Lösung wird vorsichtig tropfenweise mit 3 ml Wasserstoffperoxid-Lösung 30 % R versetzt und erneut erhitzt, bis kräftige, weiße Dämpfe entweichen. Der Zusatz von Wasserstoffperoxid-Lösung 30 % R und das Erhitzen werden zweimal wiederholt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit Wasser zu 50,0 ml aufgefüllt. 10 ml dieser Lösung werden für die Grenzprüfung auf Schwermetalle aufgehoben. 0,5 ml der Lösung, mit Wasser zu 10 ml verdünnt, müssen der Grenzprüfung auf Eisen entsprechen (1 Prozent).

Zur Herstellung der Referenzlösung werden 2 ml Schwefelsäure 96 % R mit 9 ml Wasserstoffperoxid-Lösung 30 % R erhitzt, bis kräftige, weiße Dämpfe entweichen. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit Wasser zu 50,0 ml aufgefüllt. 5 ml dieser Lösung werden für die Grenzprüfung auf Schwermetalle aufgehoben. 0,5 ml dieser Lösung werden mit 5,0 ml Eisen-Lösung (2 ppm Fe) R versetzt und zu 10 ml mit Wasser verdünnt.

Schwermetalle (AB. V.3.2.8): 10 ml der bei der Prüfung auf „Eisen“ erhaltenen Lösung werden mit Natriumhydroxid-Lösung 40 % R neutralisiert und mit Wasser zu 20 ml verdünnt (Prüflösung). 12 ml dieser Lösung müssen der Grenzprüfung A auf Schwermetalle entsprechen (0,1 Prozent).

Zur Herstellung der Referenzlösung werden 5 ml der bei der Prüfung auf „Eisen“ erhaltenen Referenzlösung mit Natriumhydroxid-Lösung 40 % R neutralisiert, mit 1 ml Blei-Lösung (10 ppm Pb) R und 2 ml der Prüflösung versetzt und mit Wasser zu 12 ml verdünnt.

Trocknungsverlust (AB. V.6.22): höchstens 7,0 Prozent, mit 1,000 g Substanz durch Trocknen unter Hochvacuum (< 0,1 kPa) bei 50 °C bestimmt.

Sulfatasche (AB. V.3.2.14): höchstens 5,0 Prozent, mit 1,0 g Substanz bestimmt.

Gehaltsbestimmung**Hinweis:**

Zur Verdrängung des Luftsauerstoffs wird die nachfolgend beschriebene Titration in einer Atmosphäre von Kohlendioxid durchgeführt.

0,200 g Substanz werden in einem 300-ml-Erlenmeyerkolben mit 25 ml Wasser und 10 ml Salzsäure 36 % R versetzt. Nach Zusatz von 50,0 ml 0,1 N-Titan(III)-chlorid-Lösung¹⁾ wird die Lösung 40 Minuten lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zugabe von 5 ml Ammoniumthiocyanat-Lösung R wird mit 0,1 N-Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung²⁾ bis zum Farbumschlag nach Orangerot titriert. Unter gleichen Bedingungen wird ein Blindversuch durchgeführt. 1 ml 0,1 N-Titan(III)-chlorid-Lösung entspricht 23,18 mg $C_{52}H_{54}N_4O_{12}$.

Lagerung

Vor Licht geschützt.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt drei Jahre.

4 Behältnisse

Braune Weithalsgefäße mit dichtschießenden Schraubdeckeln.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2279.99.99

¹⁾ 100 ml Titan(III)-chlorid-Lösung RN werden mit 200 ml Salzsäure 36 % R versetzt und mit frisch abgekochtem und wieder abgekühltem Wasser zu 1000,0 ml verdünnt. Die Lösung ist in einem geschlossenen System vor Licht geschützt in einer Atmosphäre von Wasserstoff aufzubewahren. Die Einstellung wird unmittelbar vor Gebrauch zur Verdrängung des Luftsauerstoffs in einer Atmosphäre von Kohlendioxid vorgenommen.

Einstellung: 25,0 ml 0,1 N-Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung²⁾ werden mit Schwefelsäure 96 % R angesäuert und mit der Titan(III)-chlorid-Lösung titriert. Gegen Ende der Titration werden 5 ml Ammoniumthiocyanat-Lösung R hinzugefügt.

²⁾ 50 g Ammoniumeisen(III)-sulfat R werden in einer Mischung von 300 ml Wasser und 6 ml Schwefelsäure 96 % R gelöst und zu 1000,0 ml mit Wasser verdünnt.

Einstellung: 25,0 ml der Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung werden mit 3 ml Salzsäure 36 % R und 2 g Kaliumiodid R versetzt und nach 10 Minuten mit 0,1 N-Natriumthiosulfat-Lösung titriert. Gegen Ende der Titration wird 1 ml Stärke-Lösung R hinzugefügt.

Vor Licht geschützt zu lagern.

- 5.2 Art der Anwendung
Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.
- 5.3 Hinweise
Apothekenpflichtig.
Vorsichtsmaßnahmen für den Menschen:
– Zur Vermeidung einer Kontamination mit Malachitgrünnoxalat Gummihandschuhe tragen.
– Das Abwiegen von Malachitgrünnoxalat sollte wegen der Gefahr der Kontamination an einem zugfreien Ort durchgeführt werden. Um das Einatmen der Substanz zu vermeiden, ist beim Abwiegen des Pulvers eine Gesichtsmaske zu tragen. Kontakt mit Schleimhäuten ist wegen möglicher Irritation zu vermeiden.
– Ausrüstung als „für die Verarbeitung von Malachitgrünnoxalat bestimmt“ kennzeichnen.
– Bei Kontamination mit Malachitgrünnoxalat sofort einen Arzt aufsuchen.
- 5.4 Angabe der Tierart
Eier von Süß- und Salzwasserfischen, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblingen, Lachsen, Karpfen, Schleien, Orfen, Welsen, Hechten.
- 5.5 Wartezeit
Null Tage.
- 6 **Packungsbeilage**
Nach § 11 AMG, insbesondere:
- 6.1 Anwendungsgebiete
Mykosen bei Fischeiern, insbesondere durch Saprolegniazeen.
- 6.2 Gegenanzeigen
Malachitgrünnoxalat ist nicht geeignet zur Behandlung bakterieller Infektionen sowie als Desinfektionsmittel.
- 6.3 Nebenwirkungen
Unter der Therapie mit Malachitgrünnoxalat können die Aufzuchtergebnisse beeinträchtigt werden:
Verlängerung der Zeit bis zum Schlüpfen der Larven, Reduzierung der Larvengröße, Erhöhung der Deformationsrate.
Barsche können bei der Behandlung mit der angegebenen Dosis Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen.
- 6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Nicht bekannt.
- 6.5 Dosierungsanleitung und Dauer der Anwendung
Malachitgrünnoxalat wird wie folgt dosiert:
Zur Bekämpfung der Verpilzung wird eine Stammlösung von 1 g Malachitgrünnoxalat pro Liter frisch mit Leitungswasser angesetzt. Die Endkonzentration in den Brutkästen sollte 1 mg/l nicht überschreiten, d. h. von der Stammlösung werden maximal 20 ml in 20 l des Zulaufwassers gegeben. Die Einwirkzeit beträgt 30 Minuten, danach wird der Zulauf wieder angestellt. Diese Behandlung kann alle 2 bis 3 Tage bis zum Augenpunktstadium wiederholt werden.
Hinweise:
Verschiedene Zooplanktonorganismen werden durch Malachitgrünnoxalat geschädigt.
Die Behandlung sollte nicht mehr kurz vor dem Schlüpfen der Larven durchgeführt werden.
- 6.6 Art der Anwendung
Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.
Die Lösungen müssen stets frisch hergestellt werden, denn besonders in alkalischem Wasser tritt bereits über Nacht ein erheblicher Wirkungsverlust ein.
- 6.7 Angabe der Tierart
Eier von Süß- und Salzwasserfischen, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblingen, Lachsen, Karpfen, Schleien, Orfen, Welsen, Hechten.

6.8 Wartezeit
Null Tage.

6.9 Hinweise

Keine verzinkten Behälter zur Behandlung der Eier benutzen, da Zink die Toxizität von Malachitgrünnoxalat erhöht.

Vorsichtsmaßnahmen für den Menschen:

- Zur Vermeidung einer Kontamination mit Malachitgrünnoxalat Gummihandschuhe tragen.
- Das Abwiegen von Malachitgrünnoxalat sollte wegen der Gefahr der Kontamination an einem zugfreien Ort durchgeführt werden. Um das Einatmen der Substanz zu vermeiden, ist beim Abwiegen des Pulvers eine Gesichtsmaske zu tragen. Kontakt mit Schleimhäuten ist wegen möglicher Irritation zu vermeiden.
- Ausrüstung als „für die Verarbeitung von Malachitgrünnoxalat bestimmt“ kennzeichnen.
- Bei Kontamination mit Malachitgrünnoxalat sofort einen Arzt aufsuchen.

Lfd. Nr. 14

Natriumchlorid ad us. vet.

1 **Bezeichnung des Fertigarzneimittels**

Natriumchlorid ad us. vet.

2 **Darreichungsform**

Pulver

3 **Eigenschaften und Prüfungen**

3.1 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt drei Jahre.

4 **Behältnisse**

Säcke aus Polyethylen.

5 **Kennzeichnung**

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2289.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zur Herstellung von Lösungen zur Badebehandlung.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Bei der Anwendung von Natriumchlorid dürfen keine verzinkten Gefäße verwendet werden.

5.4 Angabe der Tierart

Süßwasserfische, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen, Welse, Aale, Hechte.

5.5 Wartezeit

Null Tage.

6 **Packungsbeilage**

6.1 Anwendungsgebiete

Ektoparasitosen durch *Piscicola geometra*, *Chilodonella*, *Ichthyobodo*, *Trichodina*, *Trichodinella*; Anregung des Stoffwechsels; Verminderung von Transportverlusten.

6.2 Gegenanzeigen

Nicht bekannt.

6.3 Nebenwirkungen

Nicht bekannt.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Natriumchlorid wird wie folgt dosiert:

6.5.1 Bei Forellen und anderen Salmoniden

Brut und Vorstreckbrut:

Zur Anregung des Stoffwechsels und zur Behandlung von Ektoparasitosen werden 5 bis 10 Gramm Natriumchlorid pro Liter Wasser gelöst. Die Behandlung erfolgt im Bad ohne Durchlauf für die Dauer von 20 bis 60 Minuten. Im Bedarfsfall ist für eine ausreichende Belüftung zu sorgen.

Zur Verminderung von Transportverlusten werden 2 bis 5 Gramm Natriumchlorid pro Liter Wasser gelöst. Die Anwendung erfolgt im Transportbehälter. Je nach Besatzdichte ist das Transportmedium nach 8 bis 12 Stunden zu wechseln.

Einsömmrige Setzlinge und ältere Fische:

Zur Anregung des Stoffwechsels und zur Behandlung von Ektoparasitosen werden 15 bis 20 Gramm Natriumchlorid pro Liter Wasser gelöst. Die Behandlung erfolgt im Bad ohne Durchlauf für die Dauer von 20 bis 60 Minuten. Im Bedarfsfall ist für eine ausreichende Belüftung zu sorgen. Bei Behandlung von Ektoparasitosen sind bis zu zwei Wiederholungsbehandlungen im Abstand von 24 Stunden durchzuführen.

In Ausnahmefällen können bei Forellen bei Befall mit Ektoparasiten Badebehandlungen in Lösungen mit bis zu 100 g Natriumchlorid pro Liter Wasser durchgeführt werden. Dabei müssen die Fische ständig beobachtet werden und in dem Moment, in dem sie sich auf die Seite legen, sofort in Frischwasser zurückversetzt werden.

Zur Verminderung von Transportverlusten werden 5 bis 10 Gramm Natriumchlorid pro Liter Wasser gelöst. Die Anwendung erfolgt im Transportbehälter. Je nach Besatzdichte ist das Transportmedium nach 8 bis 12 Stunden zu wechseln.

6.5.2 Bei Karpfen und anderen Fischen in der Teichwirtschaft (außer Salmoniden)

Brut und Vorstreckbrut:

Zur Anregung des Stoffwechsels und zur Behandlung von Ektoparasitosen werden 2 bis 5 Gramm Natriumchlorid pro Liter Wasser gelöst. Die Behandlung erfolgt im Bad ohne Durchlauf für die Dauer von 20 bis 60 Minuten. Im Bedarfsfall ist für eine ausreichende Belüftung zu sorgen.

Einsömmrige Setzlinge und ältere Fische:

Zur Anregung des Stoffwechsels und zur Behandlung von Ektoparasitosen werden 5 bis 10 Gramm Natriumchlorid pro Liter Wasser gelöst. Die Behandlung erfolgt im Bad ohne Durchlauf für die Dauer von 20 bis 60 Minuten. Im Bedarfsfall ist für eine ausreichende Belüftung zu sorgen.

Zur Verminderung von Transportverlusten werden 3 bis 7 Gramm Natriumchlorid pro Liter Wasser gelöst. Die Anwendung erfolgt im Transportbehälter. Je nach Besatzdichte ist das Transportmedium nach 8 bis 12 Stunden zu wechseln.

Hinweis:

Bei der Anwendung von Natriumchlorid dürfen keine verzinkten Gefäße verwendet werden.

6.6 Angabe der Tierart

Süßwasserfische, z. B. Regenbogenforellen, Bachforellen, Saiblinge, Lachse, Karpfen, Schleie, Orfen, Welse, Aale, Hechte.

6.7 Wartezeit

Null Tage.

6.8 Richtlinien für Medizinalbäder bei Fischen

- Becken vor der Behandlung säubern (organische Reste vermindern die Wirksamkeit des Arzneimittels).
- Die Fischdichte darf nicht zu hoch sein, und für ausreichende Belüftung ist zu sorgen, damit der Streß für die Fische minimiert wird. Der Sauerstoffgehalt des Wassers sollte während der Behandlung kontrolliert werden, da gestreßte Fische mehr Sauerstoff verbrauchen.
- Hungern der Fische 12 bis 24 Stunden vor der Behandlung reduziert ihren Sauerstoffbedarf und die Ammoniakausscheidung. Niemals innerhalb von 4 Stunden nach der Fütterung behandeln.

- Behandlungen sollten bei warmem Wetter stets zu der Zeit durchgeführt werden, bei der mit der niedrigsten Wassertemperatur (mit dem höchsten Sauerstoffgehalt) zu rechnen ist. Deshalb ist es grundsätzlich empfehlenswert, die Behandlung frühmorgens durchzuführen.
- Die Fische müssen während der Behandlung beobachtet werden, damit bei Unverträglichkeitserscheinungen schnell eingegriffen werden kann.
- Kiemenerkrankungen sind stets zuerst zu behandeln, da sie die Atemkapazität des Fisches verringern.
- Probe- bzw. Testbehandlung an einer repräsentativen Testgruppe durchführen.
- Keine verzinkten Behälter für Fischbäder benutzen, da Zink die Toxizität von einigen Stoffen erhöht."

Teil 3

1. In der Übersicht Teil I, 1. Abschnitt, wird in der laufenden Nummer 118 das Wort „Korianderfrüchte“ durch „Koriander“ und in den laufenden Nummern 183 und 184 das Wort „Xylit“ jeweils durch „Xylitol“ ersetzt.
2. Die Monographien des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummern 24 bis 26 werden wie folgt geändert:
 - a) Der Punkt 5.1.1 erhält jeweils folgende Fassung:

„5.1.1 2-Propanol

Die Substanz muß der Monographie Isopropylalkohol des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
 - b) Der Punkt 5.2.2 erhält jeweils folgende Fassung:

„5.2.2 Prüfung auf Identität

entsprechend den Identitätsreaktionen B. und C. in der Monographie Isopropylalkohol des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986.“
3. In den Monographien des Teiles I, 2. Abschnitt,
 - a) laufende Nummer 51 wird in den Punkten 3 und 4,
 - b) laufende Nummer 53 wird im Punkt 3.1.1die Jahreszahl „1979“ jeweils durch „1986“ ersetzt.
4. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 52 wird nach Punkt 4.2 eingefügt:

„4.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.“
5. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 58 wird wie folgt geändert:
 - a) Die Punkte 3.2.2 und 3.2.3 werden gestrichen.
 - b) Nach Punkt 3.2.1 wird eingefügt:

„3.2.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Acetylsalicylsäure aufgelöst sein.

Prüfliquidität: 500 ml 0,05 M-Acetatpuffer¹⁾

Apparatur: Drehkörbchen

Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min
 - 3.2.3 Prüfung auf Reinheit
 - Freie Salicylsäure: höchstens 0,75 Prozent
 - 3.2.4 Gehalt
 - 95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge Acetylsalicylsäure.

¹⁾ 2,99 g Natriumacetat R und 1,66 ml wasserfreie Essigsäure R werden in Wasser zu 1 000 ml gelöst. Der pH-Wert des Puffers beträgt $4,5 \pm 0,05$.

6. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 59 wird wie folgt geändert:

a) Die Punkte 3.2.2 und 3.2.3 werden gestrichen.

b) Nach Punkt 3.2.1 wird eingefügt:

„3.2.2 Wirkstofffreisetzung (AB. V.5.4)

Innerhalb von 30 min müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Acetylsalicylsäure aufgelöst sein.

Prüfliquidität: 500 ml 0,05 M-Acetatpuffer¹⁾

Apparatur: Drehkürbchen

Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min

3.2.3 Prüfung auf Reinheit

Freie Salicylsäure: höchstens 0,3 Prozent

3.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Acetylsalicylsäure.

¹⁾ 2,99 g Natriumacetat R und 1,66 ml wasserfreie Essigsäure R werden in Wasser zu 1 000 ml gelöst. Der pH-Wert des Puffers beträgt $4,5 \pm 0,05$.

7. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 61 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Angelikawurzel

Die Droge muß der Monographie Angelikawurzel des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

8. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 63 wird wie folgt geändert:

a) Der Punkt 6.1 wird gestrichen.

b) Der Punkt 6.2.2 erhält unter „Chlorid“ folgende Fassung:

„entsprechend der Identitätsreaktion a auf Chlorid (AB. V.3.1.1).“

9. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 65 wird wie folgt geändert:

a) In Punkt 3 wird eingefügt:

„Meßgefäße zum Abmessen der vorgeschriebenen Substanzmenge.“

b) Punkt 5.1 erhält folgende Fassung:

„5.1 Anwendungsgebiete

Therapie und vorbeugende Behandlung von klinischen Vitamin-C-Mangelzuständen, die ernährungsmäßig nicht behoben werden können: z. B. Skorbut, Moeller-Barlow-Krankheit, Präskorbut.

Eine durch Nachweis gesicherte erniedrigte Ascorbinsäurekonzentration im Blutplasma kann auftreten bei: Fehl- und Mangelernährung, parenteraler Ernährung, schweren Infektionskrankheiten, schweren Verletzungen, Hämodialyse.

Vermehrung von Methämoglobin im Blut im Kindesalter; seltene angeborene Stoffwechselstörungen.“

c) Punkt 5.3 erhält folgende Fassung:

„5.3 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden zur Vorbeugung 50 bis 200 mg und zur Therapie 200 bis 1000 mg pro Tag mit Hilfe des beiliegenden Meßgefäßes dosiert und in etwas Wasser gelöst eingenommen.“

10. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 70 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Besenginsterkraut

Die Droge muß der Monographie Besenginsterkraut des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

11. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 72 erhält der Punkt 3.2 folgende Fassung:

„3.2 Brennesselkraut

Die Droge muß der Monographie Brennesselkraut des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

12. In den Monographien des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummern 74, 92, 157, 168 und 169 wird jeweils im Punkt 4.3 der Hinweis „Apothekenpflichtig“ eingefügt.

13. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 85 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Eibischblätter

Die Droge muß der Monographie Eibischblätter des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

14. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 87 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Eichenrinde

Die Droge muß der Monographie Eichenrinde des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

15. In den Monographien des Teiles I, 2. Abschnitt,

a) laufende Nummern 97, 109, 119, 129, 148 und 185 wird jeweils der Punkt 3,

b) laufende Nummern 115, 138 und 139 wird jeweils der Punkt 6.1,

c) laufende Nummer 208 wird der Punkt 6.1.1,

d) laufende Nummern 209, 224, 225, 226 wird jeweils der Punkt 3.1,

e) laufende Nummer 213 werden die Punkte 6.1.2 und 6.1.3,

f) laufende Nummern 214 und 223 wird jeweils der Punkt 5.1.1,

g) laufende Nummern 217, 223, 228 und 229 wird jeweils der Punkt 5.1.3 gestrichen.

16. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 98 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Gänsefingerkraut

Die Droge muß der Monographie Gänsefingerkraut des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

17. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 99 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Samenfreie Gartenbohnenhülsen

Die Droge muß der Monographie Bohnenhülsen des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

18. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 103 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Hamamelisblätter

Die Droge muß der Monographie Hamamelisblätter des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

19. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 104 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Hamamelisrinde

Die Droge muß der Monographie Hamamelisrinde des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

20. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 105 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Hauhechelwurzel

Die Droge muß der Monographie Hauhechelwurzel des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

21. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 106 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Heidelbeeren

Die Droge muß der Monographie Heidelbeeren des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

22. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 108 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:

„3.1.1 Holunderblüten

Die Droge muß der Monographie Holunderblüten des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“

23. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 113 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:
- „3.1.1 Johanniskraut
- Die Droge muß der Monographie Johanniskraut des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
24. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 114 erhält der Punkt 6.1.1 folgende Fassung:
- „6.1.1 Kaliumhydroxid
- Die Substanz muß der Monographie Reinstes Kaliumhydroxid des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
25. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 118 wird wie folgt geändert:
- a) Das Wort „Korianderfrüchte“ wird jeweils durch „Koriander“ ersetzt.
- b) Der Punkt 3 wird gestrichen.
26. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 121 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:
- „3.1.1 Lavendelblüten
- Die Droge muß der Monographie Lavendelblüten des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
27. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 123 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:
- „3.1.1 Liebstöckelwurzel
- Die Droge muß der Monographie Liebstöckelwurzel des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
28. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 127 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:
- „3.1.1 Löwenzahn
- Die Droge muß der Monographie Löwenzahn des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
29. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 132 wird wie folgt geändert:
- a) Der Punkt 6.2.1 erhält folgende Fassung:
- „6.2.1 Aussehen, Eigenschaften
- Mannitol-Lösung 10 Prozent ist eine klare, von Schwebeteilchen praktisch freie, farblose Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch.“
- b) Der Punkt 6.2.2 erhält folgende Fassung:
- „6.2.2 Prüfung auf Identität
- entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“
- c) In Punkt 6.2.4 erhält der Abschnitt „Bestimmung“ folgende Fassung:
- „Bestimmung:
- entsprechend der Gehaltsbestimmung gemäß AB. Es werden 4,0 ml Infusionslösung mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt.“
30. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 133 wird wie folgt geändert:
- a) Der Punkt 6.2.1 erhält folgende Fassung:
- „6.2.1 Aussehen, Eigenschaften
- Mannitol-Lösung 20 Prozent ist eine klare, von Schwebeteilchen praktisch freie, farblose Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch.“
- b) Der Punkt 6.2.2 erhält folgende Fassung:
- „6.2.2 Prüfung auf Identität
- entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“
- c) In Punkt 6.2.4 erhält der Abschnitt „Bestimmung“ folgende Fassung:
- „Bestimmung:
- entsprechend der Gehaltsbestimmung gemäß AB. Es werden 2,0 ml Infusionslösung mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt.“

31. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 161 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:
„3.1.1 Rosmarinblätter
Die Droge muß der Monographie Rosmarinblätter des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
32. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 165 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:
„3.1.1 Schafgarbenkraut
Die Droge muß der Monographie Schafgarbenkraut des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
33. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 172 erhält der Punkt 3.1.1 folgende Fassung:
„3.1.1 Stiefmütterchenkraut
Die Droge muß der Monographie Stiefmütterchenkraut des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
34. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 183 wird wie folgt geändert:
a) Das Wort „Xylit“ wird jeweils durch „Xylitol“ ersetzt.
b) Der Punkt 6.1.1 erhält folgende Fassung:
„6.1.1 Xylitol
Die Substanz muß der Monographie Xylitol des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
c) In Punkt 6.2.4 erhält der Abschnitt „Bestimmung“ folgende Fassung:
„Bestimmung:
entsprechend der Monographie Xylitol des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986, Abschnitt „Gehaltsbestimmung“. Es werden 5,0 ml Infusionslösung mit Wasser zu 500,0 ml verdünnt.“
35. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 184 wird wie folgt geändert:
a) Das Wort „Xylit“ wird jeweils durch „Xylitol“ ersetzt.
b) Der Punkt 6.1.1 erhält folgende Fassung:
„6.1.1 Xylitol
Die Substanz muß der Monographie Xylitol des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
c) In Punkt 6.2.4 erhält der Abschnitt „Bestimmung“ folgende Fassung:
„Bestimmung:
entsprechend der Monographie Xylitol des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986, Abschnitt „Gehaltsbestimmung“. Es werden 2,5 ml Injektionslösung mit Wasser zu 500,0 ml verdünnt.“
36. In den Monographien des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummern 188 und 189 wird jeweils bei Glucose der Zusatz „für Injektionszwecke“ gestrichen.
37. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 192 werden in Punkt 3 die Worte „Wasser für Injektionszwecke zu 1000,0 mg“ durch „Wasser für Injektionszwecke zu 1000,0 ml“ ersetzt.
38. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 206 erhält im Punkt 6.4, Abschnitt „Bestimmung des Kaliums“, Satz 2 folgende Fassung:
„Als Referenzlösung wird eine Lösung verwendet, die in 1000,0 ml 1,144 g Kaliumchlorid enthält, das zuvor bei 130 °C getrocknet wurde (600 µg K⁺/ml); diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.“
39. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 207 erhält im Punkt 6.4 unter Bestimmung des Lactats
a) der dritte Satz folgende Fassung:
„Die vereinigten Filtrate werden nach Zusatz von 0,2 ml Methylorange-Lösung R mit 0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung titriert.“
b) der letzte Satz folgende Fassung:
„1 ml 0,1 N-Schwefelsäure entspricht 11,21 mg C₃H₅NaO₃.“

40. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 209 wird durch Punkt 7 in der Fassung des Punktes 10 der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 241 ergänzt.
41. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 215 wird wie folgt geändert:
- a) Der Punkt 5.1.3 erhält folgende Fassung:
„5.1.3 Hauhechelwurzel
Die Droge muß der Monographie Hauhechelwurzel des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
 - b) Der Punkt 5.2.2 erhält unter „Hauhechelwurzel“ folgende Fassung:
„entsprechend 5.1.3, Abschnitt Prüfung auf Identität.“
42. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 217 wird wie folgt geändert:
- a) Der Punkt 5.1.1 erhält folgende Fassung:
„5.1.1 Holunderblüten
Die Droge muß der Monographie Holunderblüten des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
 - b) Der Punkt 5.1.3 wird gestrichen.
 - c) Der Punkt 5.2.2 erhält unter „Holunderblüten“ folgende Fassung:
„entsprechend 5.1.1, Abschnitt Prüfung auf Identität.“
43. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 218 wird wie folgt geändert:
- a) Der Punkt 5.1.1 erhält folgende Fassung:
„5.1.1 Löwenzahn
Die Droge muß der Monographie Löwenzahn des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) 1986 entsprechen.“
 - b) Der Punkt 5.2.2 erhält unter „Löwenzahn“ folgende Fassung:
„entsprechend 5.1.1, Abschnitt Prüfung auf Identität.“
44. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 219 wird wie folgt geändert:
- a) Der Punkt 5.1 wird gestrichen.
 - b) Der Punkt 5.2.2 erhält unter „Isländisches Moos“ und „Spitzwegerichkraut“ jeweils folgende Fassung:
„entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“
45. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 220 wird wie folgt geändert:
- a) In den Punkten 3, 4, 5.2.2 und 5.2.3 wird das Wort „Zimt“ jeweils durch „Zimtrinde“ ersetzt.
 - b) Der Punkt 5.1.3 wird gestrichen.
 - c) Der Punkt 5.2.2 erhält unter „Zimtrinde“ folgende Fassung:
„entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“
46. In der Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 229 erhält der Punkt 5.2.2 unter „Holunderblüten“ folgende Fassung:
„entsprechend 5.1.1, Abschnitt Prüfung auf Identität.“
47. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 235 wird wie folgt geändert:
- a) In Punkt 3, Buchstabe B wird das Wort „Korianderfrüchte“ durch „Koriander“ ersetzt.
 - b) Der Punkt 5.1.6 wird gestrichen.
48. Die Monographie des Teiles I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 236 wird wie folgt geändert:
- a) In den Punkten 3, Buchstabe A und 5.2.2 wird das Wort „Korianderfrüchte“ jeweils durch „Koriander“ ersetzt.
 - b) Der Punkt 5.1.1 wird gestrichen.
 - c) Der Punkt 5.2.2 erhält unter „Koriander“ folgende Fassung:
„entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“

49. Teil III wird wie folgt geändert:

- a) Der erste Satz der Nummer 1 der „Allgemeinen Bestimmungen“ wird gestrichen.
- b) Die Nummer 4 der „Allgemeinen Bestimmungen“ erhält folgende Fassung:
 - „4. Die vorgeschriebenen Behältnisse können durch solche anderer Form und aus anderem Material ersetzt werden. Die sich aus dieser Änderung ergebende Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels ist vom pharmazeutischen Unternehmer zu ermitteln und nachzuweisen. Sie darf die Dauer eines Jahres nicht unterschreiten.“
- c) Die Nummer 9 der „Allgemeinen Bestimmungen“ erhält folgende Fassung:
 - „9. Der Gehalt eines wirksamen Bestandteils in Fertigarzneimitteln muß – mit Ausnahme von Tees und Teemischungen – während der Dauer der Haltbarkeit mindestens 90 und darf in zu begründenden Ausnahmefällen höchstens 110 Prozent absolut der deklarierten Menge betragen.

Wird für das Fertigarzneimittel eine über die Angaben in der Monographie hinausgehende Haltbarkeitsdauer beansprucht, muß diese vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt und nachgewiesen werden.

Fehlt in der Monographie eine Angabe über die Dauer der Haltbarkeit des Fertigarzneimittels, so beträgt diese 3 Jahre. Wird eine darüber hinausgehende Haltbarkeitsdauer beansprucht, muß diese vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelt und nachgewiesen werden. Bei Angaben zur Haltbarkeitsdauer, die eine Mindestforderung beinhalten, hat der pharmazeutische Unternehmer die für ein entsprechendes Arzneimittel beanspruchte Haltbarkeitsdauer zu ermitteln und nachzuweisen.“
- d) Die Nummer 11 der „Allgemeinen Bestimmungen“ erhält folgende Fassung:
 - „11. Die für ein Arzneimittel vorgeschriebenen Inprozeß-Kontrollen können durch andere, mindestens gleichwertig qualitätssichernde Bestimmungen ersetzt werden.“
- e) Die Nummer 15 der „Allgemeinen Bestimmungen“ erhält folgende Fassung:
 - „15. Es dürfen nur solche Pflanzen, Pflanzenteile und Pflanzenbestandteile als Ausgangsstoffe verwendet werden, deren Gehalt an Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln die in der jeweils gültigen Fassung der Pflanzenschutzmittel-Höchstmengenverordnung festgesetzten Werte nicht überschreitet.“
- f) Die Nummer 17 der „Allgemeinen Bestimmungen“ erhält im ersten Absatz folgende Fassung:

„Bei Teemischungen müssen die einzelnen Drogen so geschnitten sein, daß eine für die Dauer der Haltbarkeit gleichmäßige Mischung erhalten wird, mit der die vorgeschriebenen qualitativen und quantitativen Prüfungen durchführbar sind.“
- g) Nach Nummer 20 der „Allgemeinen Bestimmungen“ werden die folgenden Nummern 21 und 22 angefügt:
 - „21. Ungepufferte flüssige Darreichungsformen können mit Säuren oder Basen von geeigneter Qualität versetzt werden, um in den für die Inprozeß-Kontrolle vorgeschriebenen pH-Wert-Bereich gebracht zu werden.
 22. Der pharmazeutische Unternehmer kann auf die Angabe einzelner, in der Monographie genannter Anwendungsgebiete und damit im Zusammenhang stehender Anwendungsarten und Dosierungsanleitungen verzichten. Unberührt hiervon bleibt die Angabe der in der Monographie aufgeführten Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen, es sei denn, sie stehen in eindeutigem Bezug zu einer nicht beanspruchten Anwendungsart.“

24.09.93

Beschluß
des Bundesrates

**Fünfte Verordnung zur Änderung der Verordnung über
Standardzulassungen von Arzneimitteln**

Der Bundesrat hat in seiner 660. Sitzung am 24. September 1993 beschlossen,
der Verordnung gemäß Artikel 80 Abs. 2 des Grundgesetzes zuzustimmen.