

16.10.97

G

**Verordnung**  
des Bundesministeriums  
für Gesundheit

---

**Neununddreißigste Verordnung zur Änderung der Verordnung  
über verschreibungspflichtige Arzneimittel**

**A. Zielsetzung**

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

**B. Lösung**

Es wird von der Ermächtigung nach § 48 des Arzneimittelgesetzes Gebrauch gemacht.

**C. Alternativen**

Keine

**D. Kosten der öffentlichen Haushalte**

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

**E. Sonstige Kosten**

Keine

**Bundesrat**

**Drucksache 800/97**

**16.10.97**

G

**Verordnung**  
**des Bundesministeriums**  
**für Gesundheit**

---

**Neununddreißigste Verordnung zur Änderung der Verordnung**  
**über verschreibungspflichtige Arzneimittel**

Der Chef des Bundeskanzleramtes  
031 (312) - 231 03 - Ar 172/97

Bonn, den 16. Oktober 1997

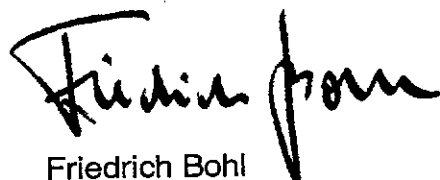
An den  
Präsidenten des Bundesrates

Hiermit übersende ich die von dem Bundesministerium für Gesundheit zu  
erlassende

Neununddreißigste Verordnung zur Änderung der Ver-  
ordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel

mit Begründung und Vorblatt.

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

  
Friedrich Bohl

**Neununddreißigste Verordnung  
zur Änderung der Verordnung über  
verschreibungspflichtige Arzneimittel**

Vom . Dezember 1997

Auf Grund des § 48 Abs. 2 Nr. 1 Buchstabe a und Abs. 3 und 4 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Oktober 1994 (BGBl. I S. 3018) 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 Verschreibungspflicht:

**Artikel 1**

In der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel in der Fassung der Bekanntmachung vom 30. August 1990 (BGBl. I S. 1866), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 18. Juni 1997 (BGBl. I S. 1371), wird die Anlage wie folgt geändert:

1. In der Position „**Albendazol**“ wird der Zusatz „- zur Anwendung bei Tieren -“ gestrichen.
2. In der Position „**L-Carnitin**“ werden die Worte „bei chronischer Hämodialyse“ gestrichen.
3. Folgende Positionen werden angefügt:

**Astemizol**

**Atracuriumbesilat**

**Azithromycin**

**Calcipotriol**

**Clodronsäure  
und ihre Salze**

**Didanosin**  
und seine Salze

**Gadopentetsäure**  
und ihre Salze

**Hyaluronsäure**  
und ihre Salze  
- zur intraartikulären Anwendung -

**Ketorolac**  
und seine Salze  
- zur Anwendung am Auge -

**Meloxicam**  
und seine Salze  
- zur Anwendung bei Hunden -

**Nilvadipin**  
und seine Salze

**Rac-Sapropterin**  
und seine Salze

**Terfenadin**

## **Artikel 2**

Diese Verordnung tritt am 1. Januar 1998 in Kraft.

---

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den      Dezember 1997

Der Bundesminister für Gesundheit

### Begründung

#### A. Allgemeiner Teil

Am 1. Januar 1998 endet die fünfjährige automatische Verschreibungspflicht für Arzneimittel, die Stoffe der Positionen 760 bis 785 der Anlage der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht vom 26. Juni 1978 (BGBl. I S. 917), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 23. Juni 1997 (BGBl. I S. 1510), enthalten.

Die Stoffe der Positionen 768, 771, 776, 779, 781, 783 und 785 sollen mit der nächsten Verordnung nach § 49 AMG erneut der automatischen Verschreibungspflicht unterstellt werden, weil bei ihnen die Voraussetzungen des § 49 Abs. 5 AMG vorliegen.

Die Stoffe der Positionen 760, 762, 763, 765, 766, 767, 770, 772, 774, 775, 777, 780 und 782 sollen mit dieser Verordnung der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG unterstellt werden. Im besonderen Teil der Begründung wird hinter der Stoffbezeichnung in Klammern die bisherige Positionsnummer in der Anlage der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht aufgeführt.

Arzneimittel mit dem Stoff der Position 764 sind nicht mehr im Verkehr. Eine Regelung erübrigt sich.

Arzneimittel mit den Stoffen der Positionen 773, 778 und 784 sind bereits von der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG erfaßt. Eine Regelung erübrigt sich.

Arzneimittel mit den Stoffen der Positionen 761 (Amorolfen) und 769 (Croconazol) werden nach Ablauf der automatischen Verschreibungspflicht frei. Bei dem Stoff Amorolfen handelt es sich um ein Morpholinderivat einer unter den Antimykotika neuen Substanzklasse mit breitem Wirkungsspektrum. Bei Croconazol handelt es sich um einen Stoff mit breitem antimykotischem Wirkungsspektrum sowie antibakteriellem Wirkungsspektrum.

Neu unterstellt unter die Verschreibungspflicht werden Astemizol und Terfenadin.

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

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung mit Kosten nicht belastet. Es entstehen durch den Erlass der Verordnung keine zusätzlichen Kosten bei den Wirtschaftsunternehmen, weil die zu unterstellenden Stoffe bereits der automatischen Verschreibungspflicht bis zum 1. Januar 1998 unterliegen oder bereits apothekenpflichtig sind und sich keine Änderung hinsichtlich Vertrieb und Abgabe ergeben.

Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau, besonders auf das Verbraucherpreisniveau, sind daher nicht zu erwarten.

## B. Besonderer Teil

### Zu Artikel 1

#### Zu Nr. 1

#### **Albendazol (760)**

Durch die Streichung des Zusatzes „- zur Anwendung bei Tieren -“ wird die Verschreibungspflicht des Stoffes auch auf die Anwendung bei Menschen erweitert.

Albendazol ist ein Breitband-Anthelminthikum, aus der chemischen Gruppe der Benzimidazole. Es wirkt auf Nematoden, Cestoden und Trematoden und zwar auf Ei-, Larven- und Wurms stadium.

Der Stoff ist zur Therapie von zystischer Echinokokkose, alveolärer Echinokokkose und Trichinen-Befall zugelassen sowie für den Behandlungsversuch bei Zwergfadenwurmbefall.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen betreffen vor allem die Gebiete Gastroenterologie, Hepatologie, Neurologie/Psychiatrie, Hämatologie, Dermatologie und Allergologie.

Eine ärztliche Überwachung der Medikation ist wegen der Beachtung der Kontraindikationen, Wechsel- und Nebenwirkungen notwendig.

Zu Nr. 2

**L-Carnitin (766)**

L-Carnitin untersteht bereits der Verschreibungspflicht nach § 48 zur parenteralen Anwendung bei chronischer Hämodialyse. Durch die Streichung der Worte „bei chronischer Hämodialyse“ wird die Verschreibungspflicht des Stoffes auf jede parenterale Anwendung erweitert.

L-Carnitin ist ein Aminosäurederivat. Es kommt physiologischerweise im menschlichen Organismus vor und ist essentieller Co-Faktor im Fettsäuremetabolismus.

Die Anwendungsgebiete sind Substitution bei primärem und sekundärem systemischem Carnitinmangel, Behandlungsversuch bei Sonderformen der Muskeldystrophie mit Lipidakkumulation, Ersatz von L-Carnitin-Verlusten bei Hämodialyse.

Es liegen zwei Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus dem Ausland vor, Herzinfarkt und Herzstillstand; Indikation war jeweils Kardiomyopathie. -

Aufgrund der Anwendungsgebiete und der Applikationsweise sowie der Beachtung der Kontraindikationen, Wechsel- und Nebenwirkungen ist eine ärztliche Überwachung der Medikation notwendig.

zu Nr. 3

**Astemizol**

Astemizol ist ein nicht-sedierendes Antihistaminikum (Antihistaminikum der zweiten Generation). Es ist ab 1983 weltweit für die symptomatische Behandlung allergischer Erkrankungen wie allergische Rhinitis, Konjunktivitis und Urtikaria zugelassen worden. Wie andere Vertreter dieser Gruppe bietet es den Vorteil, weitestgehend nicht mit anticholinergen und insbesondere sedativen Nebenwirkungen verbunden zu sein.

Im Rahmen der breiten Anwendung von Astemizol-haltigen Arzneimitteln wurden ab Ende der Achtzigerjahre seltene Einzelfälle kardiotoxischer Wirkungen international bekannt. Zuerst wurden Einzelfälle schwerwiegender ventrikulärer Herzrhythmusstörungen einschließlich Todesfälle, Herzstillstand, QT-Zeitverlängerung, Torsade de pointes nach Überdosierungen von

Astemizol, dann auch Einzelfälle schwerwiegender kardialer Arrhythmien nach gleichzeitiger Anwendung bestimmter Azolantimykotika oder Makrolidantibiotika berichtet.

Astemizol unterliegt einem starken first-pass Metabolismus. Es wird über das spezifische Isoenzym CYP 3A4 des Cytochrom P 450-Systems metabolisiert. Die Plasmakonzentrationen des Stoffes können somit unter Bedingungen ansteigen, die diese hepatische Biotransformation hemmen. Dies sind zum einen Leberfunktionsstörungen und zum anderen die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die auch durch CYP 3A4 metabolisiert werden.

Dem BfArM wurden im Zusammenhang mit der Anwendung Astemizol-haltiger Arzneimittel bis jetzt 90 Berichte über Verdachtsfälle unerwünschter Wirkungen gemeldet, davon enthalten 10 Berichte kardiale Nebenwirkungen, die Hinweise auf eine arrhythmogene Wirkung von Astemizol geben können. Die Anzahl dieser kardialen Nebenwirkungen beträgt 18. Dabei wurden je eine Torsade de pointes, QT-Zeitverlängerung und Kammerarrhythmie und drei Synkopen neben anderen kardialen Nebenwirkungen berichtet. Unter ihnen befindet sich ein Todesfall.

In vier der zehn Berichte liegen Hinweise auf bestehende Kontraindikationen für die Anwendung Astemizol-haltiger Arzneimittel oder Überdosierungen vor.

Auch wenn es sich insgesamt um ein sehr seltenes Risiko handelt, das praktisch nur bei Nichtbeachtung der Anwendungsempfehlungen bezüglich Kontraindikationen, Interaktionen und Dosierung auftritt, handelt es sich um ein so gravierendes Risiko, daß die sichere Anwendung Astemizol-haltiger Arzneimittel im Rahmen der Selbstmedikation nicht mehr gegeben erscheint.

Wegen der Komplexität der Anwendungseinschränkungen von Astemizol-haltigen Arzneimitteln erscheint die sichere Anwendung dieser Arzneimittel nur nach Indikationsstellung durch einen Arzt hinreichend gegeben, der in größtmöglichem Umfang gewährleisten kann, daß die Anwendung Astemizol-haltiger Arzneimittel unter Beachtung der Kontraindikationen und Interaktionen erfolgt und auch die Dosierung eingehalten wird.

### **Atracuriumbesilat (762)**

Atracuriumbesilat ist ein mittellang wirkendes nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans, es wird während der Narkose, zur Intubation und bei der künstlichen Beatmung angewandt.

Als unerwünschte Wirkungen wurde über das Auftreten von Schockfragmenten (Blutdruckabfall, Tachykardie, Bronchospasmen) berichtet, aber auch schwere anaphylakti-

sche Reaktionen traten auf. Vereinzelt wurden Krampfanfällen und Muskelschwäche und/oder Myopathie beobachtet.

Die Anwendung des Stoffes als Muskelrelaxans während der Narkose, Intubation oder Beatmung erfordert ärztliche Kenntnisse sowie die Beachtung der Kontraindikationen, Wechsel- und Nebenwirkungen.

### **Azithromycin (763)**

Der Wirkstoff Azithromycin ist der erste Vertreter einer neuen Untergruppe der Makrolidantibiotika, der Azalide. Es ist strukturell vom Erythromycin A abgeleitet und unterscheidet sich im wesentlichen durch die Einführung eines methylysubstituierten Stickstoffs, wodurch die Säurestabilität erheblich verbessert wird. Wie Erythromycin wirkt auch Azithromycin bakteriostatisch.

Azithromycin ist für die Behandlung von Infektionen der oberen und unteren Atemwege zugelassen, einschließlich Sinusitis, Pharyngitis, Tonsillitis, Bronchitis und Pneumonie; außerdem zur Anwendung bei Otitis media, Haut und Weichteilinfektionen, wenn sie durch Azithromycinempfindliche Erreger hervorgerufen sind; weiterhin bei unkomplizierten Genitalinfektionen durch Chlamydia trachomatis oder bei Neisseria gonorrhoeae.

Durch den Stoff wurden u. a. unerwünschte Wirkungen im Sinne von Überempfindlichkeitsreaktionen / schweren Hautreaktionen und Nierenfunktionsstörungen / interstitielle Nephritis gemeldet. Selten wurde über das Auftreten von Leberfunktionsstörungen / cholestatischer Ikterus berichtet.

Eine strenge Indikationsstellung und eine wirksame Dosierung sind notwendig, um Resistenzentwicklungen zu verhindern. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosierung dem Grad der Funktionseinschränkung anzupassen. Eine ärztliche Überwachung der Medikation ist daher und wegen der Beachtung der Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen notwendig.

### **Calcipotriol (765)**

Calcipotriol ist ein Vitamin D3-Analogon. Es hemmt vermutlich über Calcitriol (Vitamin-D)-Rezeptoren die Proliferation menschlicher epidemaler Keratinozyten und steigert deren Ausdifferenzierung in gleichem Ausmaß wie das in der Niere gebildete Vitamin-D3-Hormon

Calcitriol. Allerdings weist Calcipotriol eine hundertfach schwächer ausgeprägte Wirkung auf den Calciumstoffwechsel auf als Calcitriol.

Anwendungsgebiet ist die Behandlung der Psoriasis, als deren Ursache eine epidermale Stoffwechselstörung mit übersteigerter Epidermisbildung angesehen wird.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind lokale Hautreizungen (Jucken, Brennen, Erytheme). Seltener wurde über stärkere Irritationen berichtet, wie Pusteln, Papeln oder Blasen.

Auf Grund seiner Wirkungsweise, der strengen Indikationsstellung und der zu beachtenden Gegenanzeigen ist eine ärztliche Überwachung der Medikation notwendig.

### **Clodronsäure (767)**

Clodronsäure ist chemisch den Biphosphonaten zuzuordnen, die hauptsächlich auf das Knochengewebe wirken. Die wichtigste pharmakologische Wirkung wird über die Vermeidung der Knochenresorption erreicht und zwar über das Verhindern der Auflösung von Hydroxyapatitkristallen und der direkten Verminderung osteoklastischer Aktivität. Die starke Affinität zum Calcium sorgt für eine Verteilung vor allem im Skelett.

Indikationsgebiete sind Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren oder hämatologischer Neoplasien, ferner Hypercalcämie als Folge ausgedehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumoren induzierte Knochenzerstörung.

Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt mit Nausea, Erbrechen und Diarrhöe, das blutbildende System mit Anämie und Thrombocytopenie, Nierenfunktionsstörungen wie Harnstoffanstieg und akutes Nierenversagen.

Das anzuwendende Dosierungsschema und gegebenenfalls erforderlich werdende Dosisreduktionen wegen eingeschränkter Nierenfunktion sowie die Kenntnis der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Gegenanzeigen machen eine ärztliche Überwachung der Medikation notwendig.

**Didanosin (770)**

Der Stoff Didanosin ist ein Nucleosidanalogen und wird als Derivat des Purinnukleosids Inosin in der Zelle zu seinem aktiven Metaboliten 2',3'-Didesoxyadenosin-5'-triphosphat. Didanosin hemmt kompetitiv das für die Vermehrung von Retroviren notwendige Enzym reverse Transkriptase. Dieses Enzym benötigt wiederum das Virus, um sich in den Wirtszellen zu vermehren.

Didanosin ist zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit symptomatischer HIV- Infektion indiziert, die eine Zidovudin-Behandlung nicht vertragen haben oder bei denen es unter der Zidovudin-Behandlung zu einer signifikanten klinischen oder immunologischen Verschlechterung gekommen ist.

Die therapeutische Breite von Didanosin ist gering. Die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung stellt die Pankreatitis dar. Diese Nebenwirkung führt oft auch zu einem Therapieabbruch. Weitere Nebenwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt, das ZNS sowie die Haut. Schwere Verlaufsformen von Lactatacidose wurden berichtet sowie periphere Neuropathien.

Das anzuwendende Dosierungsschema und gegebenenfalls erforderlich werdende Dosisreduktionen wegen eingeschränkter Nierenfunktion sowie die Kenntnis der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Gegenanzeigen machen eine ärztliche Überwachung der Medikation notwendig.

**Gadopentetsäure (772)**

Gadopentetsäure dient als paramagnetisches Kontrastmittel der Kontrasterhöhung bei der Magnetresonanztomographie (MRT). Gadoliniumionen führen durch eine Verkürzung der Spin-Gitter-Relaxationszeit angeregter Atomkerne zu einer Erhöhung der Signalintensität und damit zu einer Bildkontrasterhöhung in der MRT.

Anwendungsgebiete sind die kraniale-, spinale- und Ganzkörper-Magnetresonanztomographie sowie die Darstellung des Verdauungstraktes.

Im Rahmen der Verabreichung kann es zu unerwünschten Wirkungen, wie z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen leichter Form sowie zu schweren Formen - anaphylaktischer Schock, Dyspnoe, Blutdruckabfall, Angioödem und Larynxödem -, kommen.

Die ärztliche Überwachung der Indikationsstellung, Dosierung und Applikation sowie die Beachtung von Gegenanzeigen sind bei der Anwendung der den Stoff enthaltenden Arzneimittel notwendig.

### **Hyaluronsäure (774)**

Bei dem Stoff handelt es sich um das Natriumsalz der Hyaluronsäure aus Hahnenkämmen. Hyaluronsäure stellt einen physiologischen Bestandteil der Synovialflüssigkeit dar.

Die Anwendungsgebiete sind die symptomatische, intraartikuläre Therapie von Schmerzen und gestörter Gelenkfunktion bei Abbauerscheinungen im Kniegelenk (Gonarthrose).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind vor allem als lokale Reaktionen am behandelten Gelenk aufgetreten oder in seltenen Fällen als Überempfindlichkeitsreaktion lokaler oder auch allgemeiner Art.

Eine strenge Indikationsstellung sowie die Beachtung der Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen machen eine ärztliche Überwachung der Medikation notwendig.

### **Ketorolac (775)**

Ketorolac ist ein nichtsteroidaler antiinflammatorischer Stoff, der als Ophthalmikum angewandt wird. Er fungiert als Inhibitor der Cyclooxygenase und der darüber vermittelten Synthese von Prostaglandinen. Bei okularer Anwendung werden die Prostaglandin E<sub>2</sub>-Konzentrationen im Kammerwasser des Auges reduziert.

Anwendungsgebiete sind Prophylaxe und Therapie postoperativer Entzündungen des Auges nach Kataraktextraktionen - mit oder ohne gleichzeitiger Implantation einer intraokularen Linse.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind lokaler Natur, wie Brennen, Rötung und vermehrte Tränenflüssigkeit.

Eine strenge Indikationsstellung und die Beachtung der Gegenanzeigen, Wechsel- und Nebenwirkungen machen eine ärztliche Überwachung der Medikation notwendig.

### **Meloxicam (777)**

Meloxicam ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID) aus der Reihe der Benzothiazinderivate. Strukturverwandtschaft besteht u. a. zum humanmedizinisch genutzten Piroxicam. Die Anwendungsgebiete für Meloxicam sind akute und chronische Erkrankungsprozesse des Bewegungsapparates bei Hunden.

Für den Stoff bestehen zahlreiche Gegenanzeigen wie trächtige Tiere oder säugende Hündinnen, akute und chronische Erkrankung der Magendarmschleimhaut sowie Leberschäden oder Nierenfunktionsstörungen. Als weitere Gegenanzeigen werden Blutgerinnungsstörungen, Überempfindlichkeit gegen den Stoff sowie die gleichzeitige bzw. unmittelbar anschließende Anwendung an eine Behandlung mit anderen Antiphlogistika aufgeführt.

Die Nebenwirkungen weisen das für NSAID typische Spektrum, wie Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfall und zuweilen teerartigen Kot, auf.

Die Beachtung der zahlreichen Gegenanzeigen und Wechselwirkungen sowie erhebliche Risiken bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch machen eine tierärztliche Überwachung der Medikation erforderlich.

### **Nilvadipin (780)**

Nilvadipin gehört zu den gefäßselektiven Calciumantagonisten. Der Stoff hemmt in niedrigen Konzentrationen den Einstrom von Calcium in die Zellen der glatten Gefäßmuskulatur und bewirkt dadurch eine Vasodilatation. Es kommt zu einer Verringerung des myogenen Gefäßwandtonus und zu einer Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes. Dies führt zu einer Senkung des erhöhten Blutdrucks.

Der Stoff kann - insbesondere bei Behandlungsbeginn und bei Dosiserhöhung - unerwünschte Wirkungen wie Flush, Palpitationen, Blutdruckabfall, Tachykardie, Dyspnoe, zentralnervöse und muskuloskeletale Beschwerden, selten Angina Pectorisanfälle und Hautüberempfindlichkeitsreaktionen verursachen.

Die Indikationsstellung für die medikamentöse Behandlung des Bluthochdruckes erfordert das ärztliche Urteil. Die Langzeitbehandlung des Hypertonus bedarf einer fortlaufenden Kontrolle des Therapieerfolges und einer fortgesetzten Nutzen-Risiko-Abwägung durch einen Arzt.

### **Rac-Sapropterin (782)**

Rac-Sapropterin (BH4) ist ein körpereigener Stoff im menschlichen Organismus. Es ist ein Cofaktor bei der Hydroxylierung der aromatischen Aminosäuren.

Eine angeborene Erkrankung, die zur Hyperphenylalaninämie führen kann, ist die Tetrahydrobiopterin (BH4) - Stoffwechselstörung. - Daraus lassen sich die Anwendungsgebiete Differentialdiagnose der Hyperphenylalaninämie und Substitution bei BH4-Synthesedefekt ableiten.

Die Anzahl der Patienten, bei denen der Stoff angewandt wurde, ist durch die seltene Erkrankung stark begrenzt.

Zu keinem Zeitpunkt wurden dem BfArM unerwünschte Arzneimittelwirkungen bekannt. Das gilt gleichermaßen für Diagnostikum wie Therapeutikum.

Eine sichere Anwendung dieses Stoffes ist nach Indikationsstellung nur durch einen Arzt hinreichend gegeben.

### **Terfenadin**

Terfenadin ist ein nicht-sedierendes Antihistaminikum (Antihistaminikum der zweiten Generation), für das seit Anfang der Achtzigerjahre in vielen Ländern Zulassungen bestehen. Wie andere Vertreter dieser Gruppe wird es heute weltweit in der symptomatischen Behandlung allergischer Erkrankungen (allergische Rhinitis, allergische Hauterkrankungen) bei - weitestgehendem - Fehlen anticholinerger und insbesondere sedativer Nebenwirkungen eingesetzt.

Im Rahmen der breiten Anwendung von Terfenadin wurden ab Ende der Achtziger Jahre seltene Einzelfälle kardiotoxischer Wirkungen des Stoffes beobachtet. Dies zeigte sich in einer Verlängerung der QT-Zeit im EKG, die Kammertachykardien vom Typ „Torsade de pointes“ induzieren können. Diese ventrikulären Arrhythmien können transitorisch sein, sie können aber auch in tödliches Kammerflimmern übergehen. Dann kam es auch in Einzelfällen zu schwerwiegenden Arrhythmien nach gleichzeitiger Anwendung bestimmter Azolantimykotika oder Makrolidantibiotika.

Zusätzlich konnte durch pharmakokinetische Daten gezeigt werden, daß die Plasmakonzentrationen von Terfenadin unter Bedingungen ansteigen, die die hepatische Bio-

transformation des Stoffes durch Hemmung des spezifischen Isoenzym CYP 3A4 des Cytochrom P 450- Systems beeinflussen. Diese Bedingungen können vorliegen zum einen bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Leber-zirrhose, Gelbsucht) und zum andern bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die auch durch CYP 3A4 metabolisiert werden.

Dem BfArM wurden bis jetzt im Zusammenhang mit der Anwendung Terfenadin-haltiger Arzneimittel 21 Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelrisiken gemeldet, davon beziehen sich 21 Verdachtsfälle auf kardiale Nebenwirkungen, die Hinweise auf eine arrhythmogene Wirkung von Terfenadin geben können. Es werden Torsades de pointes (5), QT-Verlängerungen (8), Syncopen (4), Kammerflimmern/-flattern (4) und andere kardiale Nebenwirkungen berichtet. Darunter befindet sich ein Todesfall.

In zehn von den 21 Verdachtsfällen liegen Hinweise auf bestehende Kontraindikationen für die Anwendung Terfenadin-haltiger Arzneimittel oder Überdosierungen vor.

Auch wenn es sich insgesamt um ein sehr seltenes Risiko handelt, das praktisch nur bei Nichtbeachtung der Anwendungsempfehlungen bezüglich Kontraindikationen, Interaktionen und Dosierung auftritt, handelt es sich um ein so gravierendes Risiko, daß die sichere Anwendung der den Stoff enthaltenden Arzneimittel im Rahmen der Selbstmedikation nicht mehr gegeben erscheint. Nur nach Indikationsstellung durch einen Arzt, der in größtmöglichem Umfang gewährleisten sollte, daß die Anwendung Terfenadin-haltiger Arzneimittel unter Beachtung der Kontraindikationen, Interaktionen und Dosierung geschieht, erscheint eine Anwendung dieser Arzneimittel hinreichend sicher.

## Artikel 2

Diese Vorschrift regelt den Inkraftsetzungstermin.

**28.11.97**

**Beschluß**  
**des Bundesrates**

---

Neununddreißigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über  
verschreibungspflichtige Arzneimittel

Der Bundesrat hat in seiner 719. Sitzung am 28. November 1997 beschlossen, der  
Verordnung gemäß Artikel 80 Abs. 2 des Grundgesetzes zuzustimmen.