Bundesrat Drucksache **426/04**

25.05.04

G

Verordnung
des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung

Zehnte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

A. Zielsetzung

Die Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln nach § 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG), mit der Fertigarzneimittel von der Pflicht der Zulassung nach § 21 AMG freigestellt werden, soll geändert werden. Dazu sollen in der Anlage der Verordnung im Wesentlichen Monographien für Standardzulassungen eingefügt, neu gefasst, geändert oder gestrichen werden. Die Regelungen dienen der Anpassung von Standardzulassungsmonografien an den Stand der medizinischen Erkenntnisse und damit der Arzneimittelsicherheit.

B. Lösung

Es wird von den Ermächtigungen nach § 36 Abs. 1 und 3 AMG Gebrauch gemacht.

C. Alternativen

Keine

D. Kosten der öffentlichen Haushalte

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung nicht mit Kosten belastet.

Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Amsterdamer Straße 192, 50735 Köln
Telefon: 0221/97668-0, Telefax: 0221/97668-338
ISSN 0720-2946

E. Sonstige Kosten

Durch den Erlaß der Verordnung entstehen bei den Wirtschaftsunternehmen Kosten, die durch Änderungen der Packungsbeilagen und der Fachinformationen von Arzneimitteln bedingt sind. Kostenüberwälzungen, die zu einer nicht quantifizierbaren Erhöhung einzelner Preise führen, können nicht ausgeschlossen werden. Unmittelbare Auswirkungen auf das Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, sind jedoch nicht zu erwarten.

Bundesrat **Drucksache 426/04**

25.05.04

G

Verordnung
des Bundesministeriums
für Gesundheit und Soziale Sicherung

Zehnte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

Der Chef des Bundeskanzleramtes Berlin, den 21. Mai 2004

An den
Präsidenten des Bundesrates
Herrn Ministerpräsidenten
Dieter Althaus

Sehr geehrter Herr Präsident,

hiermit übersende ich die vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung zu erlassende

> Zehnte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

mit Begründung und Vorblatt.

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

Mit freundlichen Grüßen
Dr. Frank-Walter Steinmeier

Drucksache 426/04

Zehnte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

Vom 2004

Auf Grund des § 36 Abs. 1 und 3 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586), zuletzt geändert durch Gesetz vom ..... (BGBl. I S. .....) verordnet das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit und dem Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Standardzulassungen:

Artikel 1

Die Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601), zuletzt geändert durch Verordnung vom 19. Dezember 2003 (BGBl. I S. 2826), wird wie folgt geändert:

1. § 2 wird wie folgt gefasst:

„§ 2

Arzneimittel, die sich vor dem [einsetzen: Tag des Inkrafttretens der Zehnten Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln] im Verkehr befanden und den Vorschriften der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln in der bis zum [einsetzen: Tag des Inkrafttretens der Zehnten Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln] geltenden Fassung entsprechen, dürfen vom pharmazeutischen Unternehmer noch bis zum [einsetzen: erster Tag des 13. Monats nach Inkrafttreten der Zehnten Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln] in Verkehr gebracht werden."

2. In Teil I, 1. Abschnitt der Anlage wird die Übersicht wie folgt geändert:

a) Die Monographien der laufenden Nummern

29	Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 5 Prozent	Zul.-Nr.: 5699.99.99
30	Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 10 Prozent	Zul.-Nr.: 5699.98.99
70	Besenginsterkraut	Zul.-Nr.: 1439.99.99
72	Brennnesselkraut	Zul.-Nr.: 8599.99.99
91	Färberginsterkraut	Zul.-Nr.: 1489.99.99
102	Goldrutenkraut	Zul.-Nr.: 1599.99.99
110	Huflattichblätter	Zul.-Nr.: 1039.99.99
113	Johanniskraut	Zul.-Nr.: 1059.99.99
115	Kaliumphosphat-Lösung	Zul.-Nr.: 4199.99.99
125	Lithiumcarbonat-Tabletten 150 mg	Zul.-Nr.: 3299.99.99
126	Lithiumcarbonat-Tabletten 450 mg	Zul.-Nr.: 3299.98.99
167	Schwarze-Johannisbeerblätter	Zul.-Nr.: 1669.99.99
179	Trometamol-Natriumchlorid-Kaliumchlorid-Lösung	Zul.-Nr.: 4799.99.99
181	Weißdornblätter mit Blüten	Zul.-Nr.: 1349.99.99
188	Acetat-Hämodialyse-Konzentrate	Zul.-Nr.: 1739.99.99
189	Saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate	Zul.-Nr.: 1749.99.99
190	Basische Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate	Zul.-Nr.: 1759.99.99
192	Glucose-Lösung 10 Prozent mit Elektrolyten	Zul.-Nr.: 1779.99.99
193	Glucose-Lösung 5 Prozent - Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 3+1	Zul.-Nr.: 1789.99.99
194	Glucose-Lösung 5 Prozent - Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1+3	Zul.-Nr.: 1789.98.99
195	Glucose-Lösung 5 Prozent - Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1+1	Zul.-Nr.: 1789.97.99
196	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lösung, 3+1	Zul.-Nr.: 1809.99.99
197	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lösung, 1+3	Zul.-Nr.: 1809.98.99
198	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lösung, 1+1	Zul.-Nr.: 1809.97.99
199	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lactat-Lösung, 3+1	Zul.-Nr.: 1819.99.99
200	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lactat-Lösung, 1+3	Zul.-Nr.: 1819.98.99
201	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lactat-Lösung, 1+1	Zul.-Nr.: 1819.97.99
208	(2-Hydroxyethyl)-salicylat - Benzyl-nicotinat-Salbe	Zul.-Nr.: 1869.99.99
222	Kürbissamen	Zul.-Nr.: 1559.99.99
238	Bromhexinhydrochlorid-Injektions-lösung 2,0 mg/ml	Zul.-Nr.: 2079.99.99
239	Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent	Zul.-Nr.: 2079.99.98
240	Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg	Zul.-Nr.: 2079.98.97
	Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg	Zul.-Nr.: 2079.97.97
253	Natriumhydrogencarbonat für die Hämodialyse	Zul.-Nr.: 4399.99.99
261	Calciumchlorid-Lösung 12,9 %	Zul.-Nr.: 1769.98.99
264	Kaliumchlorid-Lösung 26,1 %	Zul.-Nr.: 6999.96.99

werden gestrichen.

b) Nach der laufenden Nummer 273 werden folgende Nummern 274 bis 288 angefügt:

Lfd. Nr.	Bezeichnung	Zul.-Nr.
„274	Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %	2309.99.98
275	Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg	2309.99.97
276	Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 %	2309.99.96
277	Brennnesselblätter	2479.99.99
278	Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %	2089.98.99
278	Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %	2089.97.99
279	Glucose-Lösung 12 % mit Elektrolyten	2489.99.99
280	Glucose-Lösung 5 % + Natriumchlorid 0,45 %	2509.99.99
281	Glucose-Lösung 5 % + Natriumchlorid 0,9 %	2509.98.99
282	Glucose-Toleranztest	2519.99.99
283	Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 %	2599.99.99
283	Lidocainhydrochlorid-Lösung 1 %	2599.98.99
283	Lidocainhydrochlorid-Lösung 2 %	2599.97.99
284	Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %	2179.99.99
285	Natriumchlorid-Trägerlösung	1299.95.99
286	Ringer-Lösung mit Glucose 5 %	2539.99.99
287	Ringer-Lactat-Lösung mit Glucose 5 %	2549.99.99
288	Wasser für Injektionszwecke	2559.99.99“.

3. Teil I, 2. Abschnitt der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Die Monographien mit den laufenden Nummern

Nr. 29	Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 5 Prozent	Zul.-Nr.: 5699.99.99
Nr. 30	Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 10 Prozent	Zul.-Nr.: 5699.98.99
Nr. 70	Besenginsterkraut	Zul.-Nr.: 1439.99.99
Nr. 72	Brennnesselkraut	Zul.-Nr.: 8599.99.99
Nr. 91	Färberginsterkraut	Zul.-Nr.: 1489.99.99
Nr. 102	Riesengoldrutenkraut	Zul.-Nr.: 1599.99.99
Nr. 110	Huflattichblätter	Zul.-Nr.: 1039.99.99
Nr. 113	Johanniskraut	Zul.-Nr.: 1059.99.99
Nr. 115	Kaliumphosphat-Lösung	Zul.-Nr.: 4199.99.99
Nr. 125	Lithiumcarbonat-Tabletten 150 mg	Zul.-Nr.: 3299.99.99
Nr. 126	Lithiumcarbonat-Tabletten 450 mg	Zul.-Nr.: 3299.98.99
Nr. 167	Schwarze-Johannisbeerblätter	Zul.-Nr.: 1669.99.99
Nr. 179	Trometamol-Natriumchlorid-Kaliumchlorid-Lösung	Zul.-Nr.: 4799.99.99
Nr. 181	Weißdornblätter mit Blüten	Zul.-Nr.: 1349.99.99
Nr. 188	Acetat-Hämodialyse-Konzentrate	Zul.-Nr.: 1739.99.99
Nr. 189	Saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate	Zul.-Nr.: 1749.99.99
Nr. 190	Basische Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate	Zul.-Nr.: 1759.99.99
Nr. 192	Glucose-Lösung 10 Prozent mit Elektrolyten	Zul.-Nr.: 1779.99.99
Nr. 193	Glucose-Lösung 5 Prozent - Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 3+1	Zul.-Nr.: 1789.99.99
Nr. 194	Glucose-Lösung 5 Prozent - Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1+3	Zul.-Nr.: 1789.98.99
Nr. 195	Glucose-Lösung 5 Prozent - Natriumchlorid-Lösung 0,9 Prozent, 1+1	Zul.-Nr.: 1789.97.99
Nr. 196	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-	Zul.-Nr.: 1809.99.99

	Lösung, 3+1	
Nr. 197	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lösung, 1+3	Zul.-Nr.: 1809.98.99
Nr. 198	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lösung, 1+1	Zul.-Nr.: 1809.97.99
Nr. 199	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lactat-Lösung, 3+1	Zul.-Nr.: 1819.99.99
Nr. 200	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lactat-Lösung, 1+3	Zul.-Nr.: 1819.98.99
Nr. 201	Glucose-Lösung 5 Prozent - Ringer-Lactat-Lösung, 1+1	Zul.-Nr.: 1819.97.99
Nr. 208	(2-Hydroxyethyl)-salicylat - Benzyl-nicotinat-Salbe	Zul.-Nr.: 1869.99.99
Nr. 222	Kürbissamen	Zul.-Nr.: 1559.99.99
Nr. 238	Bromhexinhydrochlorid-Injektions-lösung 2,0 mg/ml	Zul.-Nr.: 2079.99.99
Nr. 239	Bromhexinhydrochlorid-Lösung 0,2 Prozent	Zul.-Nr.: 2079.99.98
Nr. 240	Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg	Zul.-Nr.: 2079.98.97
	Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg	Zul.-Nr.: 2079.97.97
Nr. 253	Natriumhydrogencarbonat für die Hämodialyse	Zul.-Nr.: 4399.99.99
Nr. 261	Calciumchlorid-Lösung 12,9 %	Zul.-Nr.: 1769.98.99
Nr. 264	Kaliumchlorid-Lösung 26,1 %	Zul.-Nr.: 6999.96.99

werden gestrichen.

b) Die Monographien mit den laufenden Nummern 1, 2, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 34, 35, 44, 60, 61, 63, 67, 68, 73, 85, 87, 89, 98, 99, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 114, 121, 123, 127, 128, 131, 132, 133, 136, 140, 154, 155, 158, 159, 160, 161, 162, 165, 166, 172, 178, 183, 184, 191, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 211, 243, 246, 247, 248, 260 und 265 werden wie folgt neu gefasst:

„Lfd. Nr. 1 und 2 Ethanol-Wasser-Gemische 70 % (V/V) und 80 % (V/V)

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ethanol[1)]

2 Darreichungsform

Lösung

3 Herstellungsvorschrift

[1)] Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus dem Wort "Ethanol", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und der Angabe "% (V/V)" zusammen (z.B. "Ethanol 70 % (V/V)").

Das Ethanol-Wasser-Gemisch wird entsprechend den Angaben des Arzneibuchs hergestellt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porenweite, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen keimarmen (Ethanol 70 % (V/V)) bzw. sterilen (Ethanol 80 % (V/V)) Behältnisse filtriert.

4 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 5 beträgt 3 Jahre.

5 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Glas oder Polyethylen.

6 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

6.1 Zulassungsnummern

Ethanol 70 % (V/V): 1999.99.99
Ethanol 80 % (V/V): 1999.98.99

6.2 Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Haut und zur Bereitung von Umschlägen.

6.3 Hinweise

Leicht entzündlich!
Von Zündquellen fern halten!
Dicht verschlossen lagern.
Bei Verschütten der Lösung sind unverzüglich Maßnahmen gegen Brand und Explosion 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.

7 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

7.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Desinfektionsmittel.

7.2 Anwendungsgebiete

Ethanol 70 % (V/V):
Hygienische Händedesinfektion; Kühlumschläge.

Ethanol 80 % (V/V):
Hygienische Händedesinfektion, Hautdesinfektion vor einfachen Injektionen und Punktionen peripherer Gefäße.

7.3 Gegenanzeigen

Ethanol 70 % (V/V) bzw. Ethanol 80 % (V/V) ist nicht zur Desinfektion großflächiger, offener Wunden geeignet.

7.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

7.5 Warnhinweise

Leicht entzündlich!
Von Zündquellen fern halten!
Bei Verschütten der Lösung sind unverzüglich Maßnahmen gegen Brand und Explosion 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.

7.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Ethanol 70 % (V/V):
Zur hygienischen Händedesinfektion werden die Hände mit der Lösung eingerieben und 1 Minute lang mit der Lösung feucht gehalten.

Für Kühlumschläge ist die Lösung mit gleichen Teilen Wasser verdünnt anzuwenden.

Ethanol 80 % (V/V):

Zur hygienischen Händedesinfektion werden die Hände mit der Lösung eingerieben und 30 Sekunden lang mit der Lösung feucht gehalten.
Zur Desinfektion vor einfachen Injektionen und Punktionen peripherer Gefäße wird die Haut mit der Lösung sorgfältig abgerieben und 15 Sekunden lang feucht gehalten.
Für Kühlumschläge ist die Lösung mit gleichen Teilen Wasser verdünnt anzuwenden.

Hinweise:
Die Zeitangaben sind Mindestzeiten. Je nach zusätzlichen Erschwernissen (z.B. feuchte Haut, Verschmutzung der Haut, Risiko des Eingriffs) sind die Einwirkzeiten zu verlängern.
Ethanol 70 % (V/V) bzw. Ethanol 80 % (V/V) wirkt nicht sporenabtötend und ist daher für die Aufbewahrung steriler Instrumente und Spritzen nicht geeignet.

7.7 Nebenwirkungen

Beim Einreiben der Haut mit Ethanol 70 % (V/V) bzw. Ethanol 80 % (V/V) können Rötungen und leichtes Brennen auftreten.

7.8 Hinweis

Dicht verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr.10 - 14 Glucose-Lösungen 5 bis 50 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung[1)]

[1)] Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus dem Wort "Glucose-Lösung", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und dem Zeichen "%" zusammen (z.B. "Glucose-Lösung 5 %").

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirkstoff-konzentration / Bestandteile	5 %	10 %	20 %	40 %	50 %
Wirksamer Bestandteil: Wasserfreie Glucose	50,0 g	100,0 g	200,0 g	400,0 g	500,0 g
Sonstiger Bestandteil: Wasser für Injektionszwecke	jeweils zu 1000,0 ml				

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge wasserfreie Glucose wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt. Die 5 -, 10 - und 20 prozentige Lösung werden durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, die 40 - und 50 prozentige Lösung durch ein Membranfilter von höchstens 0,45 µm nomineller Porengröße, jeweils falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung:	5 %	10 %	20 %	40 %	50 %
der relativen Dichte (AB. 2.2.5)	1,018 bis 1,020	1,036 bis 1,040	1,072 bis 1,079	1,142 bis 1,157	1,176 bis 1,195
oder des Brechungsindexes (AB. 2.2.6)	1,339 bis 1,341	1,346 bis 1,348	1,360 bis 1,363	1,387 bis 1,393	1,400 bis 1,408
sowie des pH-Wertes *) (AB. 2.2.3)	4,5 bis 6,5	4,5 bis 6,5	4,5 bis 6,5	4,5 bis 6,5	4,5 bis 6,5

*) gemessen in der gegebenenfalls mit Wasser für Injektionszwecke auf einen Gehalt von 5 % Substanz verdünnten Lösung, der 0,3 ml einer gesättigten Lösung von Kaliumchlorid R pro 100 ml zugesetzt werden.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Wasserfreie Glucose:
Die Substanz muss der Prüfung auf Pyrogene (AB. 2.6.8) entsprechen.
Je Kilogramm Körpermasse eines Kaninchens werden 10 ml einer Lösung, die 55 mg Substanz je Milliliter in Wasser für Injektionszwecke enthält, injiziert.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung von süßem Geschmack und ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,2 und 6,5.*) (siehe oben).

Relative Dichte (AB. 2.2.5):
Glucose-Lösung 5 % : zwischen 1,018 und 1,020
Glucose-Lösung 10 % : zwischen 1,036 und 1,040

Glucose-Lösung 20 % : zwischen 1,072 und 1,079
Glucose-Lösung 40 % : zwischen 1,142 und 1,157
Glucose-Lösung 50 % : zwischen 1,176 und 1,195;

Brechungsindex (AB. 2.2.6):
Glucose-Lösung 5 % : zwischen 1,339 und 1,341
Glucose-Lösung 10 % : zwischen 1,346 und 1,348
Glucose-Lösung 20 % : zwischen 1,360 und 1,363
Glucose-Lösung 40 % : zwischen 1,387 und 1,393
Glucose-Lösung 50 % : zwischen 1,400 und 1,408

6.2.2 Prüfung auf Identität

A. Entsprechend Identitätsreaktion C. auf „Wasserfreie Glucose" gemäß AB.
B. Die gegebenenfalls mit Wasser auf einen Gehalt von 5 % Glucose verdünnte Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens betragen:

Glucose-Lösung 5 % : 1,0 I.E./ml
Glucose-Lösung 10 % : 2,0 I.E./ml
Glucose-Lösung 20 % : 4,0 I.E./ml
Glucose-Lösung 40 % : 8,0 I.E./ml
Glucose-Lösung 50 % : 10,0 I.E./ml

Prüfung auf Bräunungsstoffe:
Die Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung folgender Zusammensetzung:

Glucose-Lösung 5 %: 0,2 ml Farbreferenzlösung BG,
9,8 ml Salzsäure 1 % RN.
Glucose-Lösung 10 %: 0,4 ml Farbreferenzlösung BG,
9,6 ml Salzsäure 1 % RN.
Glucose-Lösung 20 %: 0,4 ml Farbreferenzlösung BG,
9,6 ml Salzsäure 1 % RN.
Glucose-Lösung 40 %: 0,8 ml Farbreferenzlösung BG,
9,2 ml Salzsäure 1 % RN.

Glucose-Lösung 50 %: 1,0 ml Farbreferenzlösung BG,
9,0 ml Salzsäure 1 % RN.

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural:
Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption (AB. 2.2.25) dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten (max. 0,044 %).

6.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an wasserfreier Glucose.

Bestimmung:
Ein 5,0 g wasserfreier Glucose entsprechendes Volumen Infusionslösung wird mit 0,2 ml Ammoniak-Lösung R 1 versetzt, 30 Minuten stehen gelassen und mit Wasser - falls nötig - zu 100,0 ml verdünnt. Die spezifische Drehung (AB. 2.2.7) der Lösung wird bestimmt und ihr Gehalt berechnet ($[\alpha]_D^{20}$ = + 52,6°).

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

Glucose-Lösung 40 % und 50 %:
Die Füllvolumina in den Behältnissen sollten 500 ml nicht übersteigen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

Glucose-Lösung 5 % :	4999.99.99
Glucose-Lösung 10 % :	4999.98.99
Glucose-Lösung 20 % :	4999.97.99

Glucose-Lösung 40 % : 4999.96.99
Glucose-Lösung 50 % : 4999.95.99

8.2 Art der Anwendung

Glucose-Lösung 5- und 10 %: zur intravenösen Infusion.

Glucose-Lösung 20-, 40- und 50 %: zur zentralvenösen Infusion (Kava-Katheter).

Maximale Infusionsgeschwindigkeit: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 0,25 g Glucose)/kg Körpermasse/Stunde.
Maximale Tagesdosis: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 6 g Glucose)/kg Körpermasse.

Dosierung für Kinder: Siehe Packungsbeilage.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert: 3,2 bis 6,5.
Titrationsazidität bis pH 7,4: < 0,4 mmol/l.

	5 %	10 %	20 %	40 %	50 %
Theoretische Osmolarität (mOsm/l)	278	555	1110	2220	2275
Energiegehalt (kJ/l/kcal/l)	850/ 200	1700/ 400	3400/ 800	6800/ 1600	8500/ 2000

9 Packungsbeilage

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytfreie Kohlenhydratlösung.

9.2 Anwendungsgebiete

Glucose-Lösung 5 %:

- als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente
- Zufuhr freien Wassers.

Glucose-Lösung 10 %:

- Glucosezufuhr zur Energiebereitstellung
- hypoglykämische Zustände
- als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

Glucose-Lösung 20 %:

- Glucosezufuhr zur Energiebereitstellung
- hypoglykämische Zustände
- als Kohlenhydratkomponente in der parenteralen Ernährung.

Glucose-Lösung 40 % und 50 %:

- Glucosezufuhr zur Energiebereitstellung
- hochkalorische Kalorienzufuhr bei Indikationen zur Flüssigkeitseinschränkung
- hypoglykämische Zustände
- als Kohlenhydratkomponente in der parenteralen Ernährung.

9.3 Gegenanzeigen

Glucose-Infusionslösungen dürfen nicht angewendet werden bei:

- erhöhtem Blutzuckerspiegel, der einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- vermindertem Kaliumgehalt des Blutes (Hypokaliämie, ohne gleichzeitige Elektrolytsubstitution)
- stoffwechselbedingter Übersäuerung des Blutes (Azidose), insbesondere bei herabgesetzter Perfusion und unzureichendem Sauerstoffangebot.

Aus der mit der Glucosezufuhr verbundenen Flüssigkeitsaufnahme können weitere Gegenanzeigen resultieren. Hierzu zählen:

- Überwässerung (Hyperhydratationszustände)

- hypotone Dehydratation.

Glucose-Lösung 10 %, 20 %, 40 %, 50 %:
Vorsicht ist geboten bei erhöhter Serumosmolarität, insbesondere bei Verwendung hoch konzentrierter Lösungen und zügiger Infusionsgeschwindigkeit.

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da glucosehaltige Infusionslösungen häufig in Stressstoffwechselsituationen (Postaggressionsstoffwechsel) mit bekannter eingeschränkter Glucoseverwertung angewendet werden, sind - in Abhängigkeit von Stoffwechselzustand und applizierter Menge - häufige Kontrollen der Blutglucosekonzentration notwendig. Darüber hinaus sind, bedingt durch die gegenseitige Beeinflussung, ggf. Kontrollen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status erforderlich.

Glucose-Lösungen dürfen nicht im selben System wie Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.
Aufgrund des Energiegehaltes bei Applikation einer kaliumfreien Lösung ist eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels zu empfehlen.

Glucose-Lösung 20 %, 40 %, 50 %:
Es ist zu beachten, dass die vorgegebene Lösung nur einen Baustein für die parenterale Ernährung darstellt. Für eine vollständige parenterale Ernährung ist die gleichzeitige Substitution mit Proteinbausteinen, Elektrolyten, essenziellen Fettsäuren, Vitaminen und Spurenelementen erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln kann der saure pH-Wert der Glucoselösung u.a. zu Ausfällungen in der Mischung führen.

Erythrozytenkonzentrate dürfen nicht in Glucose-Lösungen aufgeschwemmt werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung mit Einzel- und Tagesgaben, Art und Dauer der Anwendung

9.7.1 Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Glucose und Flüssigkeit.

Erwachsene:
Eine Gesamtflüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte beim Erwachsenen im Rahmen einer parenteralen Ernährung nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Für die Dosierung von Glucose gelten folgende Richtwerte:

Maximale Infusionsgeschwindigkeit: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 0,25 g Glucose)/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 6 g Glucose)/kg Körpermasse.

Unter veränderten Stoffwechselbedingungen (z.B. Postaggressionsstoffwechsel, hypoxische Zustände, Organinsuffizienz) kann die oxidative Verstoffwechselung eingeschränkt sein. Daher ist die Zufuhr ggf. auf 3 g Glucose/kg/Körpermasse/-Tag zu begrenzen.

Kinder:
Die Therapie soll nur unter Verwendung von Glucose-Lösung 20 %, 40 % oder 50 % erfolgen.

Die maximale Tagesdosis für Glucose beträgt:

Frühgeborene	bis zu 18 g/kg Körpermasse und Tag ≅ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*
Neugeborene	bis zu 15 g/kg Körpermasse und Tag ≅ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*
1. - 2. Lebensjahr	bis zu 15 g/kg Körpermasse und Tag ≅ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*
3. - 5. Lebensjahr	bis zu 12 g/kg Körpermasse und Tag ≅ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*

6. - 10. Lebensjahr	bis zu 10 g/kg Körpermasse und Tag ≅ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*
10. - 14. Lebensjahr	bis zu 8 g/kg Körpermasse und Tag ≅ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*

* Hier sind die der jeweiligen Glucose-Konzentration entsprechenden Angaben zu machen.

Bei der Dosisfestlegung ist zu berücksichtigen,dass die folgenden Richtwerte für die Gesamtflüssigkeitszufuhr aller anzuwendenden Infusionslösungen nicht überschritten werden. Der Volumenbedarf (Basisbedarf) beträgt:

1. Lebenstag	50 - 70 ml/kg Körpermasse und Tag
2. Lebenstag	70 - 90 ml/kg Körpermasse und Tag
3. Lebenstag	80 - 100 ml/kg Körpermasse und Tag
4. Lebenstag	100 - 120 ml/kg Körpermasse und Tag
ab 5. Lebenstag	100 - 130 ml/kg Körpermasse und Tag

1. Lebensjahr	100 - 140 ml/kg Körpermasse und Tag
2. Lebensjahr	80 - 120 ml/kg Körpermasse und Tag
3. - 5. Lebensjahr	80 - 100 ml/kg Körpermasse und Tag
6. - 10. Lebensjahr	60 - 80 ml/kg Körpermasse und Tag
10. - 14. Lebensjahr	50 - 70 ml/kg Körpermasse und Tag

9.7.2 Art und Dauer der Anwendung:

Glucose-Lösung 5 % und 10 % :
Zur intravenösen Infusion.

Glucose-Lösung 20 %, 40 % und 50 %:
Zur zentralvenösen Infusion (Kava-Katheter).

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Hyperglykämie, Glucosurie, Hyperosmolarität, hyperglykämischem, hyperosmolarem Koma, Überwässerung und Elektrolytstörungen

führen. Die primäre Therapie der Störungen besteht in einer Reduktion der Glucosezufuhr. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und des Elektrolythaushaltes können mit Insulingabe und Elektrolytzufuhr behandelt werden.

9.9 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen, Dosierungsempfehlungen und Hinweise sind Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytfreie Kohlenhydratlösung.

10.3 Anwendungsgebiete

Glucose-Lösung 5 %:

- als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente
- Zur Zufuhr freien Wassers.

Glucose-Lösung 10 %:
- Glucosezufuhr zur Energiebereitstellung
- hypoglykämische Zustände
- als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

Glucose-Lösung 20 %:

- Glucosezufuhr zur Energiebereitstellung
- hypoglykämische Zustände
- als Kohlenhydratkomponente in der parenteralen Ernährung.

Glucose-Lösung 40 % und 50 %:

- Glucosezufuhr zur Energiebereitstellung
- hochkalorische Kalorienzufuhr bei Indikationen zur Flüssigkeitsrestriktion
- hypoglykämische Zustände
- als Kohlenhydratkomponente in der parenteralen Ernährung.

10.4 Gegenanzeigen

Glucose-Infusionslösungen dürfen nicht angewendet werden bei:

- insulinrefraktärer Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- Hypokaliämie, ohne gleichzeitige Elektrolytsubstitution
- metabolischen Azidosen, insbesondere bei Minderperfusion und unzureichendem Sauerstoffangebot.

Aus der mit der Glucoseapplikation verbundenen Flüssigkeitszufuhr können weitere Gegenanzeigen resultieren. Hierzu zählen:

- Hyperhydratationszustände
- hypotone Dehydratation.

Vorsicht ist geboten bei erhöhter Serumosmolarität, insbesondere bei Verwendung hoch konzentrierter Lösungen und zügiger Infusiosgeschwindigkeit.

10.5 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen, Dosierungsempfehlungen und Hinweise sind Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Erythrozytenkonzentrate dürfen nicht in Glucose-Lösungen aufgeschwemmt werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln kann der saure pH-Wert der Glucoselösung u.a. zu Ausfällungen in der Mischung führen.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Glucose und Flüssigkeit.

Erwachsene:
Eine Gesamtflüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte beim Erwachsenen im Rahmen einer parenteralen Ernährung nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Für die Dosierung von Glucose gelten folgende Richtwerte:

Maximale Infusionsgeschwindigkeit: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 0,25 g Glucose)/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 6 g Glucose)/kg Körpermasse.

Unter veränderten Stoffwechselbedingungen (z.B. Postaggressionsstoffwechsel, hypoxische Zustände, Organinsuffizienz) kann die oxidative Verstoffwechselung eingeschränkt sein. Daher ist die Zufuhr ggf. auf 3 g Glucose/kg Körpermasse/-Tag zu begrenzen.

Kinder:
Die Therapie soll nur unter Verwendung von Glucose-Lösung 20 %, 40 % oder 50 % erfolgen.

Die maximale Tagesdosis für Glucose beträgt:

Frühgeborene	bis zu 18 g/kg Körpermasse und Tag ≙ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*
Neugeborene	bis zu 15 g/kg Körpermasse und Tag ≙ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*
1. - 2. Lebensjahr	bis zu 15 g/kg Körpermasse und Tag ≙ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*
3. - 5. Lebensjahr	bis zu 12 g/kg Körpermasse und Tag ≙ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*
6. - 10. Lebensjahr	bis zu 10 g/kg Körpermasse und Tag ≙ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*

10. - 14. Lebensjahr bis zu 8 g/kg Körpermasse und Tag ≅ bis zu ... ml/kg Körpermasse und Tag*

* Hier sind die der jeweiligen Glucose-Konzentration entsprechenden Angaben zu machen.

Bei der Dosisfestlegung ist zu berücksichtigen,dass die folgenden Richtwerte für die Gesamtflüssigkeitszufuhr aller anzuwendenden Infusionslösungen nicht überschritten werden.

Der Volumenbedarf (Basisbedarf) beträgt:

1. Lebenstag	50 - 70 ml/kg Körpermasse und Tag
2. Lebenstag	70 - 90 ml/kg Körpermasse und Tag
3. Lebenstag	80 - 100 ml/kg Körpermasse und Tag
4. Lebenstag	100 - 120 ml/kg Körpermasse und Tag
ab 5. Lebenstag	100 - 130 ml/kg Körpermasse und Tag

1. Lebensjahr	100 - 140 ml/kg Körpermasse und Tag
2. Lebensjahr	80 - 120 ml/kg Körpermasse und Tag
3. - 5. Lebensjahr	80 - 100 ml/kg Körpermasse und Tag
6. - 10. Lebensjahr	60 - 80 ml/kg Körpermasse und Tag
10. - 14. Lebensjahr	50 - 70 ml/kg Körpermasse und Tag

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Glucose-Lösung 5 % und 10 % :
Zur intravenösen Infusion.

Glucose-Lösung 20 %, 40 % und 50 % :
Zur zentralvenösen Infusion (Kava-Katheter).

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der Arzt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Eine Glucoseintoleranz (Diabetes mellitus, Postaggressionsstoffwechsel) kann unter Glucoseinfusion zu Hyperglykämien bis hin zum hyperosmolaren Koma, das eine hohe Letalität aufweist, führen.
Je älter der Patient ist und je schwerer die Erkrankung bzw. ein Trauma sind, desto häufiger kommt es im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels zu einer Glucoseintoleranz, besonders dann, wenn zusätzlich ein bis dahin nicht erkannter Diabetes mellitus vorliegt.
Bei bereits bekanntem Diabetes mellitus ist darüber hinaus eine sorgfältige Abstimmung mit der meist erforderlichen Insulintherapie vorzunehmen. Der Einsatz einer Insulintherapie, insbesondere während des Postaggressionsstoffwechsels, beinhaltet die Gefahr schwerwiegender Hypoglykämien, da wegen der bestehenden Regulationsstörung häufig schnell wechselnde Blutglucosekonzentrationen auftreten. Eine engmaschige Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist daher erforderlich.
Überdosierung kann zu Hyperglykämie, Glucosurie, Hyperosmolarität, hyperglykämischem, hyperosmolarem Koma, Überwässerung und Elektrolytstörungen führen. Die primäre Therapie der Störungen besteht in einer Reduktion der Glucosezufuhr. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und des Elektrolythaushaltes können mit Insulingabe und Elektrolytzufuhr behandelt werden.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Glucose wird als natürliches Substrat der Zellen im Organismus ubiquitär verstoffwechselt. Sie ist unter physiologischen Bedingungen das wichtigste energieliefernde Kohlenhydrat mit einem Brennwert von ca. 17 kJ bzw. ca. 4 kcal/g. Unter anderem sind Nervengewebe, Erythrozyten und Nierenmark obligat auf die Zufuhr von Glucose angewiesen. Der Normalwert der Glucosekonzentration im Blut wird in nüchternem Zustand mit 50 - 95 mg/100 ml bzw. 2,8 - 5,3 mmol/l angegeben.
Glucose dient einerseits dem Aufbau von Glykogen als Speicherform für Kohlenhydrate und unterliegt andererseits dem glycolytischen Abbau zu Pyruvat bzw. Lactat zur Energiegewinnung in den Zellen. Glucose dient außerdem der Auf-

rechterhaltung des Blutzuckerspiegels und der Biosynthese wichtiger Körperbestandteile.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Die Infusion konzentrierter Glucose-Lösungen kann eine schmerzhafte lokale Reizung der Venen an der Injektionsstelle hervorrufen. Es kann eine Thrombophlebitis auftreten.
Andere toxische Effekte - einschließlich kanzerogener, mutagener und reproduktionstoxischer Wirkungen - sind bei der vorgesehenen Anwendungsart und -dauer unter der Beachtung der Gegenanzeigen und Hinweise nicht zu erwarten.

10.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Bei der Infusion verteilt sich Glucose zunächst im intravasalen Raum, um dann in den Intrazellularraum aufgenommen zu werden.
Glucose wird in der Glykolyse zunächst zu Pyruvat bzw. Lactat metabolisiert. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat vollständig zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert. Lactat kann z.T. wieder in den Glucosestoffwechsel (Cori-Zyklus) eingeschleust werden. Die Endprodukte der vollständigen Oxidation von Glucose werden über die Lunge (Kohlendioxid) und die Nieren (Wasser) eliminiert.

Beim Gesunden wird Glucose praktisch nicht renal eliminiert. Im pathologischen Stoffwechselsituationen (z.B. Diabetes mellitus, Postaggressionsstoffwechsel), die mit Hyperglykämien (Glucosekonzentrationen im Blut über 120 mg/100 ml bzw. 6,7 mmol/l) einhergehen, wird bei Überschreiten der maximalen tubulären Transportkapazität (180 mg/100 ml bzw. 10 mmol/l) Glucose auch über die Nieren ausgeschieden (Glucosurie).

An der hormonellen Regulation des Blutzuckerspiegels sind im Wesentlichen Insulin, Glukagon, Glukokortikoide und Catecholamine beteiligt.
Voraussetzung für eine optimale Utilisation von zugeführter Glucose ist ein normaler Elektrolyt- und Säure-Basen-Status. So kann insbesondere eine Azidose eine Einschränkung der oxidativen Verwertung anzeigen.
Es bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen den Elektrolyten und dem Kohlenhydratstoffwechsel, davon ist besonders Kalium betroffen. Die Verwertung von Glucose geht mit einem erhöhten Kaliumbedarf einher. Bei Nichtbeachtung

dieses Zusammenhanges können erhebliche Störungen im Kaliumstoffwechsel entstehen, die u.a. zu massiven Herzrhythmusstörungen Anlass geben können. Unter pathologischen Stoffwechselbedingungen können Glucoseverwertungsstörungen (Glucoseintoleranzen) auftreten. Dazu zählen in erster Linie der Diabetes mellitus sowie die bei so genannten Stressstoffwechselzuständen (z.B. intra- und postoperativ, schwere Erkrankungen, Verletzungen) hormonell induzierte Herabsetzung der Glucosetoleranz, die auch ohne exogene Substratzufuhr zu Hyperglykämien führen können. Hyperglykämien können - je nach Ausprägung - zu osmotisch bedingten Flüssigkeitsverlusten über die Niere mit konsekutiver hypertoner Dehydratation, hyperosmolaren Störungen bis hin zum hyperosmolaren Koma führen.

Eine übermäßige Glucosezufuhr, insbesondere im Rahmen eines Postaggressionssyndroms, kann zu einer deutlichen Verstärkung der Glucoseutilisationsstörung führen und, bedingt durch die Einschränkung der oxidativen Glucoseverwertung, zur vermehrten Umwandlung von Glucose in Fett beitragen. Dies wiederum kann u.a. mit einer gesteigerten Kohlendioxidbelastung des Organismus (Probleme bei der Entwöhnung vom Respirator), sowie vermehrter Fettinfiltration der Gewebe - insbesondere der Leber - verbunden sein. Besonders gefährdet durch Störungen der Glucosehomöostase sind Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen und Hirnödem. Hier können bereits geringfügige Störungen der Blutglucosekonzentration und der damit verbundene Anstieg der Plasma(Serum)-Osmolarität zu einer erheblichen Verstärkung der zerebralen Schäden beitragen.

10.13 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.
Da glucosehaltige Infusionslösungen häufig in Stressstoffwechselsituationen (Postaggressionsstoffwechsel) mit bekannter eingeschränkter Glucoseutilisation angewandt werden, sind häufige Kontrollen der Blutglucosekonzentrationen notwendig (in Abhängigkeit vom Stoffwechselzustand und applizierter Menge). Darüber hinaus sind, bedingt durch die gegenseitige Beeinflussung, Kontrollen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Status ggf. erforderlich.
Glucose-Lösungen dürfen nicht im selben System wie Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.
Aufgrund des Energiegehaltes bei Applikation einer kaliumfreien Lösung ist eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels zu empfehlen.

Glucose-Lösung 20 %, 40 %, 50 %:
Es ist zu beachten, dass die vorgegebene Lösung nur einen Baustein für die parenterale Ernährung darstellt. Für eine vollständige parenterale Ernährung ist die gleichzeitige Substitution mit Proteinbausteinen, Elektrolyten, essenziellen Fettsäuren, Vitaminen und Spurenelementen erforderlich.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 16 1 M-Kaliumchlorid-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

1 M-Kaliumchlorid-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Kaliumchlorid	74,56 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält: 1 mmol K^+
1 mmol Cl^-

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. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,044 bis 1,049
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,341 bis 1,343
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 4,5 bis 7,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,5 und 7,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Kalium
Entsprechend den Identitätsreaktionen auf Kalium (AB. 2.3.1).
Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 8,8 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Kaliumchorid.
Bestimmung:
2,0 ml des Konzentrats werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 titriert; in der Nähe des Umschlagspunktes wird kräftig geschüttelt.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 7,456 mg Kaliumchlorid.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, ggf. verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

6999.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion nach Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Nicht unverdünnt anwenden.
Theoretische Osmolarität: 2000 mOsm/l.
pH-Wert: 4,5 bis 7,5.
Molare Konzentration: 1 ml enthält 1 mmol K^+
1 mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

1 ml enthält: 1 mmol K^+
1 mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

Kaliummangelzustände, insbesondere bei hypochlorämischer Alkalose.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Erhöhter Kaliumgehalt des Blutes (Ausnahme: Diabetisches Koma).

Relative Gegenanzeige:
Störungen der Nierenfunktion.
Vorsicht bei Hyperchlorämie.

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts sind erforderlich.

Auf intravenöse Anwendung ist zu achten, da eine paravenöse Zufuhr höherkonzentrierter Kaliumlösungen zu Gewebeschädigungen in Form von Nekrosen führen kann.
Die Infusion von Kalium im Rahmen einer Korrekturtherapie sollte grundsätzlich nur mit Hilfe von Infusionspumpen erfolgen.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Kaliumsparende Diuretika und Aldosteron-Antagonisten können zusammen mit Kaliumchlorid zu erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie) führen.
Bei gleichzeitiger Gabe von Suxamethonium und Kalium können erhebliche Hyperkaliämien ausgelöst werden, die sich ihrerseits negativ auf den Herzrhythmus auswirken können.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung erfolgt entsprechend den Analysenwerten des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Status. Ein Kaliumdefizit errechnet sich nach folgender Formel:

Kaliumdefizit (mmol) = kg Körpermasse $\times$ 0,2 $\times$ 2 (4,5 – Serumkalium)

(Das extrazelluläre Volumen errechnet sich aus Körpermasse in kg $\times$ 0,2).

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
20 mmol K^+ pro Stunde (entsprechend ca. 0,3 mmol Kalium/kg Körpermasse/Stunde).

Maximale Tagesdosis:
2 - 3 mmol K^+/kg Körpermasse/Tag.

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann einen erhöhten Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie) zur Folge haben, insbesondere bei gleichzeitiger Azidose oder Niereninsuffizienz. Symptome eines erhöhten Kaliumgehaltes sind Schwäche, Lähmungserscheinungen und vor allem kardiovaskuläre Störungen mit typischen Veränderungen im EKG. Bei schwerer Hyperkaliämie kann es zu Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern und Herzstillstand kommen.

Therapie:
10 %ige Calciumgluconat-Lösung langsam intravenös infundieren, Infusion von Glucose mit Insulin, Diuresesteigerung, Einsatz von Kationenaustauschern, ggf. Azidoseausgleich mit Natriumhydrogencarbonat. Bei vitaler Indikation ist eine Dialyse erforderlich.

9.9 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen können auftreten:

- Azidose
- Hyperchlorämie
- Übelkeit
- Herzrhythmusstörungen bei zu schneller Infusion.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

1 ml enthält: 1 mmol K^+
1 mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

Hypokaliämie, insbesondere bei hypochlorämischer Alkalose.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Hyperkaliämie (Ausnahme: Diabetisches Koma).

Relative Kontraindikation:
Störungen der Nierenfunktion.
Vorsicht bei Hyperchlorämie.

10.5 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen können auftreten:

- Azidose
- Hyperchlorämie
- Übelkeit
- Herzrhythmusstörungen bei zu schneller Infusion.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Kaliumsparende Diuretika und Aldosteron-Antagonisten können zusammen mit Kaliumchlorid zu Hyperkaliämien führen.
Bei gleichzeitiger Gabe von Suxamethonium und Kalium können erhebliche Hyperkaliämien ausgelöst werden, die sich ihrerseits negativ auf den Herzrhythmus auswirken können.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung erfolgt entsprechend den Analysenwerten des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Status. Ein Kaliumdefizit errechnet sich nach folgender Formel:

Kaliumdefizit (mmol) = kg Körpermasse × 0,2 × 2 (4,5 – Serumkalium)

(Das extrazelluläre Volumen errechnet sich aus Körpermasse in kg × 0,2).

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
20 mmol K^+ pro Stunde (entsprechend 0,3 mmol Kalium/kg Körpermasse/Stunde).

Maximale Tagesdosis:
2 - 3 mmol K^+/kg Körpermasse/Tag.

10.10 Art der Anwendung

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:
Hyperkaliämie, insbesondere bei gleichzeitiger Azidose oder Niereninsuffizienz. Symptome einer Hyperkaliämie sind Schwäche, Lähmungserscheinungen und vor allem kardiovaskuläre Störungen mit typischen Veränderungen im EKG.

Bei schwerer Hyperkaliämie kann es zu Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern und Herzstillstand kommen.

Therapie bei Überdosierung:

- 10 %ige Calciumgluconat-Lösung langsam intravenös infundieren
- Infusion von Glucose mit Insulin
- Diuresesteigerung
- Einsatz von Kationenaustauschern
- ggf. Azidoseausgleich mit Natriumhydrogencarbonat
- bei vitaler Indikation Durchführung einer Dialyse.

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

Kalium ist das wichtigste Kation der intrazellulären Flüssigkeit. Kalium ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung des Membranruhepotenzials und somit der normalen elektrischen Erregbarkeit von Nerven und Muskeln. Kaliumverschiebungen zwischen Intra- und Extrazellulärraum erfolgen im Austausch gegen Wasserstoffionen, sodass Kalium eine wichtige Rolle in der Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes zukommt. Bei einer Azidose strömt Kalium aus der Zelle in den Extrazellulärraum. Eine Plasma-Kalium-Konzentration im Normbereich bei gleichzeitiger Azidose ist daher ein Zeichen für einen Kaliummangel.

Kalium ist ein Aktivator vieler Enzyme, es wird bei der Synthese von Proteinen und Glykogen von der Zelle aufgenommen und bei der Glykogenolyse und Proteolyse freigesetzt. Die intrazelluläre Kaliumkonzentration beträgt ca. 150 mmol/l, der Normalwert im Plasma 3,5 - 5,5 mmol/l. Der tägliche Bedarf liegt bei 1 bis 1,5 mmol/kg Körpermasse.

Die Kaliumausscheidung erfolgt zu 90 % mit dem Urin und zu etwa 10 % über den Gastrointestinaltrakt. Zu einem Kaliummangel kann es durch gesteigerte renale Ausscheidung, erhöhte gastrointestinale Verluste (Erbrechen, Diarrhöen, Fisteln) oder unzureichende Zufuhr kommen.

Symptome einer Hypokaliämie (Plasma-Kalium-Konzentration unter 3,5 mmol/l) können sein: Muskelschwäche, metabolische Alkalose, verminderte Konzentrierungsfähigkeit der Niere, intestinale Atonie mit Obstipation bis zum paralytischen Ileus und eine kardiale Symptomatik (Tachykardie, Extrasystolie, Digitalisüberempfindlichkeit).

Eine Hyperkaliämie (Plasma-Kalium-Konzentration über 5,5 mmol/l) kann sich äußern in Muskelschwäche, Müdigkeit, Parästhesien, Verwirrtheit, Neigung zur metabolischen Azidose und in kardialen Symptomen (Bradykardien, Blockierung der Überleitung, Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern und diastolischen Herzstillstand).

10.13 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

Bei der Anwendung des Konzentrats sind Kontrollen des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts erforderlich.

Auf intravenöse Anwendung ist zu achten, da eine paravenöse Zufuhr höherkonzentrierter Kaliumlösungen zu Gewebeschädigungen in Form von Nekrosen führen kann.
Die Infusion von Kalium im Rahmen einer Korrekturtherapie sollte grundsätzlich nur mit Hilfe von Infusionspumpen erfolgen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 20 Magnesiumsulfat $7H_2O$

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Magnesiumsulfat $7H_2O$

2 Darreichungsform

Pulver

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Dicht schließende Dosen aus Polypropylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1199.99.99.

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Auflösen in Wasser.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Salinisches Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation);
zur Darmentleerung vor diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

6.3 Gegenanzeigen

Magnesiumsulfat $7H_2O$ darf nicht angewendet werden bei Darmverschluss und bei eingeschränkter Nierenfunktion. Es sollte nicht angewendet werden bei entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen sowie Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts.

Schwangerschaft und Stillzeit:
Schädliche Wirkungen von Magnesiumsulfat $7H_2O$ während der Schwangerschaft und des Stillens sind nicht bekannt.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Magnesiumsulfat $7H_2O$ kann mit Tetrazyklinen schwer resorbierbare Komplexe bilden, sodass nur ein unzureichender Wirkstoffspiegel erreicht wird.

Die Empfindlichkeit gegenüber herzwirksamen Glykosiden kann aufgrund erhöhter Kaliumverluste verstärkt werden. Der Kaliumverlust kann bei gleichzeitiger Einnahme von harntreibenden Mitteln verstärkt werden.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, trinken Erwachsene 2 bis 3 Esslöffel voll (10 bis 15 g) Magnesiumsulfat $7H_2O$ in ca. 250 ml Wasser gelöst. Für eine rasche Darmentleerung werden 1 bis 2 Esslöffel voll (20 bis 30 g) Magnesiumsulfat $7H_2O$ in ca. 500 ml Wasser gelöst getrunken. Kinder über 6 Jahre erhalten die halbe Dosis.

6.6. Dauer der Anwendung

Magnesiumsulfat $7H_2O$ soll nur kurzfristig angewendet werden.
Eine längerfristige Anwendung führt zu einer Verstärkung der Darmträgheit.

6.7 Überdosierung

Bei Überdosierung von Magnesiumsulfat $7H_2O$ kann es zum Entzug von Wasser mit Elektrolytstörungen und zur Magnesiumvergiftung kommen. Die Therapie hat sich an den Symptomen zu orientieren.

6.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung sehr hoher Dosen oder chronischer Anwendung von Magnesiumsulfat $7H_2O$ kann es - insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion - zu einer Magnesiumvergiftung kommen, die durch zentralnervöse Störungen, Muskelschwäche, Reflexausfälle, Müdigkeit, teilweise Lähmungen, Koma sowie durch Herzrhythmusstörungen gekennzeichnet ist.

Wie bei anderen Abführmitteln kann es bei längerdauernder Anwendung von Magnesiumsulfat $7H_2O$ zu erhöhten Verlusten von Wasser, Kalium und anderen Salzen kommen. Dies kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von harntreibenden Mitteln und Nebennierenrindensteroiden.

Lfd. Nr. 21 Isotonische Natriumchlorid-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Isotonische Natriumchlorid-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Natriumchlorid	9,00 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält:	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Natriumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,004 bis 1,009
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,336
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 4,5 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen und Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, sterile Lösung von schwach salzigem Geschmack und ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,5 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Entotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxin-Konzentration darf höchstens 0,5 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

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

Bestimmung:
10,0 ml der Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol $\cdot$ l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und

geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagpunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 5,844 mg Natriumchlorid.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, ggf. verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1299.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 309 mOsm/l.
pH-Wert: 4,5 bis 7,0.
Titrationsazidität bis pH 7,4: < 0,1 mmol/l.

Molare Konzentration:

1 ml enthält:	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält: 0,154 mmol Na^+
0,154 mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose;
Chloridverluste;
kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
hypotone Dehydratation;
isotone Dehydratation.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände).

Relative Gegenanzeigen:

- verminderter Kaliumgehalt des Blutes (Hypokaliämie)
- erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhrgebieten (z.B. Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es sind Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bisher sind keine bekannt.

9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Die Dosierung richtet sich in der Regel nach dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf (40 ml/kg Körpermasse/Tag bzw. 2 mmol Natrium/kg Körpermasse/Tag).

Es gelten folgende Richtwerte:

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Richtet sich nach der klinischen Situation.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis wird vom Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf bestimmt. Für Erwachsene gilt ein Wert von 3 - 6 mmol Natrium/kg Körpermasse, für Kinder von 3 - 5 mmol Natrium/kg Körpermasse.

Bei hypertoner Dehydratation ist eine zu schnelle Infusionsgeschwindigkeit unbedingt zu vermeiden. (Cave: Anstieg der Plasma-Osmolarität und der Plasma-Natriumkonzentration).

9.7 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung sind:

- Überwässerung
- erhöhter Natrium- und Chloridgehalt des Blutes (Hypernatriämie, Hyperchloramie)
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage.

Therapie bei Überdosierung:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren und eine verringerte Zufuhr der entsprechenden Elektrolyte.

9.8 Nebenwirkungen

Erhöhter Natrium- und Chloridgehalt des Blutes (Hypernatriämie, Hyperchlorämie).

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält: 0,154 mmol Na^+
0,154 mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose;
Chloridverluste;
kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
hypotone Dehydratation;
isotone Dehydratation.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Hyperhydratationszustände.

Relative Kontraindikationen:

- Hypokaliämie

- Hypernatriämie
- Hyperchlorämie
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (z.B. Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).

10.5 Nebenwirkungen

Hypernatriämie, Hyperchlorämie.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bisher sind keine bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln können Inkompatibilitäten auftreten.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben, Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Die Dosierung richtet sich in der Regel nach dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf (40 ml/kg Körpermasse/Tag bzw. 2 mmol Natrium/kg Körpermasse/Tag).

Es gelten folgende Richtwerte:

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Richtet sich nach der klinischen Situation.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis wird vom Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf bestimmt. Für Erwachsene gilt ein Wert von 3 - 6 mmol Natrium/kg Körpermasse, für Kinder von 3 - 5 mmol Natrium/kg Körpermasse.

Bei hypertoner Dehydratation ist eine zu schnelle Infusionsgeschwindigkeit unbedingt zu vermeiden. (Cave: Anstieg der Plasma-Osmolarität und der Plasma-Natriumkonzentraton).

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:

- Überwässerung
- Hypernatriämie, Hyperchlorämie
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte renale Elimination und eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte.

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

10.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Natrium ist das Hauptkation des extrazellulären Flüssigkeitsraumes und reguliert zusammen mit verschiedenen Anionen dessen Größe. Natrium und Kalium sind die Hauptträger bioelektrischer Vorgänge im Organismus.

Der Natriumgehalt und Flüssigkeitsstoffwechsel des Organismus sind eng miteinander gekoppelt. Jede vom Physiologischen abweichende Veränderung der Plasma-Natriumkonzentration beeinflusst gleichzeitig den Flüssigkeitsstatus des Organismus. Unabhängig von der Serumosmolarität bedeutet ein vermehrter Natriumgehalt einen gesteigerten Flüssigkeitsgehalt bzw. ein verminderter Natriumgehalt des Organismus eine Abnahme des Körperwassers.

Der Gesamtnatriumgehalt des Organismus beträgt ca. 80 mmol/kg. Davon befinden sich ca. 97 % extrazellulär und ca. 3 % intrazellulär. Der Tagesumsatz beträgt etwa 100 - 180 mmol (entsprechend 1,5 - 2,5 mmol/kg Körpermasse).

Die Nieren sind der Hauptregulator des Natrium- und Wasserhaushalts. Im Zusammenspiel mit hormonellen Steuerungsmechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, antidiuretisches Hormon) sowie dem hypothetischen natriuretischen Hormon sind sie hauptsächlich für die Volumenkonstanz und Flüssigkeitszusammensetzung des Extrazellulärraums verantwortlich.

Eine 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung entspricht der Plasmaosmolarität. Bei Zufuhr dieser Lösung kommt es zunächst zur Auffüllung des Interstitiums, welches ca. 2/3 des Extrazellulärraums ausmacht. Nur ca. 1/3 des zugeführten Volumens verbleibt intravasal. Die Lösung ist damit nur kurzfristig hämodynamisch wirksam.

Chlorid wird im Tubulussystem gegen Hydrogencarbonat ausgetauscht und ist auf diese Weise an der Regulation des Säuren-Basen-Haushalts beteiligt.

10.11.2 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Bei parenteraler Zufuhr verteilt sich Natriumchlorid vor allem im Extrazellulärraum des Organismus. Die Ionenkonzentration der Extrazellulärflüssigkeit wird über die Regulation der renalen Ausscheidung konstant gehalten. Die Ausscheidung über die Haut ist normalerweise gering.

10.13 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Es sind Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus während der Anwendung erforderlich.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 22 Natriumsulfat-Decahydrat

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Natriumsulfat-Decahydrat

2 Darreichungsform

Pulver

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Dicht schließende Dosen aus Polypropylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1369.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Auflösen in Wasser.

5.3 Hinweis

Nicht über 25 °C lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Salinisches Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation);
zur Darmentleerung vor diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

6.3 Gegenanzeigen

Natriumsulfat-Decahydrat darf nicht angewendet werden bei Darmverschluss. Es sollte nicht angewendet werden bei Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen sowie Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts.

Schwangerschaft und Stillzeit:
Natriumsulfat-Decahydrat sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, da es die bestehende Neigung zur Bildung von Wasseransammlungen (Ödemen) verstärken kann. Schädliche Wirkungen von Natriumsulfat-Decahydrat während des Stillens sind nicht bekannt.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Empfindlichkeit gegenüber herzwirksamen Glykosiden kann aufgrund erhöhter Kaliumverluste verstärkt werden. Der Kaliumverlust kann bei gleichzeitiger Einnahme von harntreibenden Mitteln verstärkt werden.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, trinken Erwachsene 2 bis 4 Teelöffel voll (10 bis 20 g) Natriumsulfat-Decahydrat in ca. 250 ml Wasser gelöst. Für eine rasche Darmentleerung werden 1 bis 2 Esslöffel voll (20 bis 30 g) in ca. 500 ml Wasser gelöst getrunken. Kinder über 6 Jahre erhalten die halbe Dosis.

6.6. Dauer der Anwendung

Natriumsulfat-Decahydrat soll nur kurzfristig angewendet werden.
Eine längerfristige Anwendung führt zu einer Verstärkung der Darmträgheit.

6.7 Überdosierung

Bei Überdosierung von Natriumsulfat-Decahydrat kann es zum Entzug von Wasser mit Elektrolytstörungen kommen. Die Therapie hat sich an den Symptomen zu orientieren.

6.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung sehr hoher Dosen oder chronischer Anwendung von Natriumsulfat-Decahydrat kann es zu erhöhtem Natriumgehalt des Blutes, Wasseransammlungen (Ödemen) und Bluthochdruck kommen.

Wie bei anderen Abführmitteln kann es bei längerdauernder Anwendung zu erhöhten Verlusten von Wasser, Kalium und anderen Salzen kommen. Dies kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von harntreibenden Mitteln und Nebennierenrindensteroiden.

Lfd. Nr. 24 - 26 2-Propanol-Wasser-Gemische

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

2-Propanol[1)]

2 Darreichungsform

Lösung

---

1) Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus dem Wort "2-Propanol", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und der Angabe "% (V/V)" zusammen (z.B. "2-Propanol 60 % (V/V)").

3 Zusammensetzung

Wirkstoff-konzen-tration / Bestandteile	60 % (V/V)	70 % (V/V)	80 % V/V)
Wirksamer Bestandteil: 2-Propanol	52,28 g	62,80 g	74,04 g
Sonstiger Bestandteil: Gereinigtes Wasser	jeweils zu 100,0 ml		

4 Herstellungsvorschrift

2-Propanol wird mit gereinigtem Wasser in dem angegebenen Verhältnis gemischt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porenweite, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen keimarmen (2-Propanol 60 % (V/V)) bzw. sporenfreien (2-Propanol 70 und 80 % (V/V)) Behältnisse filtriert.

5 Eigenschaften und Prüfungen

5.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, farblose, leicht entzündbare Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch.

Relative Dichte (AB. 2.2.5):
2-Propanol 60 % (V/V): 0,901 - 0,904
2-Propanol 70 % (V/V): 0,875 - 0,878
2-Propanol 80 % (V/V): 0,849 - 0,852

5.2 Prüfung auf Identität

A. 0,1 ml Substanz werden nach Zusatz von 2 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R bis zur starken Gelbfärbung tropfenweise mit Iod-Lösung R versetzt. Es entstehen ein gelblich weißer Niederschlag und ein intensiver Geruch nach Jodoform.

B. 1 ml Substanz wird unter Kühlung mit 4 ml Kaliumdichromat-Lösung R und 1 ml Schwefelsäure 96 % R versetzt. Die beim vorsichtigen Erwärmen

entstehenden Dämpfe riechen nach Aceton und färben einen mit 1 Tropfen einer 10 prozentigen Lösung von Salicylaldehyd R in Ethanol 96 % R und 1 Tropfen Natriumhydroxid-Lösung 40 % R imprägnierten Filterpapierstreifen rotbraun.

5.3 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt 3 Jahre.

6 Behältnisse

Dichtschließende Glasbehältnisse.

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummern

2-Propanol 60 % (V/V): 1599.99.99
2-Propanol 70 % (V/V): 1599.98.99
2-Propanol 80 % (V/V): 1599.97.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Haut und zur Bereitung von Umschlägen.

7.3 Hinweise

Leicht entzündlich! Von Zündquellen fern halten! Dicht verschlossen lagern. Bei Verschütten der Lösung sind unverzüglich Maßnahmen gegen Brand und Explosion 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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Desinfektionsmittel.

8.2 Anwendungsgebiete

2-Propanol 60 % (V/V):
Hygienische Händedesinfektion; Kühlumschläge.

2-Propanol 70 % (V/V) und 2-Propanol 80 % (V/V) :
Hygienische und chirurgische Händedesinfektion, Hautdesinfektion vor einfachen Injektionen und Punktionen peripherer Gefäße, Hautdesinfektion vor Operationen und vor Punktionen von Gelenken, Desinfektion talgdrüsenreicher Haut; Kühlumschläge.

8.3 Gegenanzeigen

2-Propanol 60 % (V/V) bzw. 2-Propanol 70 % (V/V) bzw. 2-Propanol 80 % (V/V) ist nicht zur Desinfektion offener Wunden geeignet.

8.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

8.5 Warnhinweise

Leicht entzündlich! Von Zündquellen fern halten!
Bei Verschütten der Lösung sind unverzüglich Maßnahmen gegen Brand und Explosion 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.

8.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

2-Propanol 60 % (V/V):

Zur hygienischen Händedesinfektion werden die Hände mit der Lösung eingerieben und 1 Minute lang feuchtgehalten.
Für Kühlumschläge ist die Lösung mit gleichen Teilen Wasser verdünnt anzuwenden.

2-Propanol 70 % (V/V) :

Zur hygienischen Händedesinfektion werden die Hände mit der Lösung eingerieben und 30 Sekunden lang feuchtgehalten.
Zur chirurgischen Händedesinfektion werden Hände und Unterarme mit der Lösung eingerieben und 5 Minuten lang feucht gehalten.

Zur Desinfektion vor einfachen Injektionen und Punktionen peripherer Gefäße wird die Haut mit der Lösung sorgfältig abgerieben und 15 Sekunden lang feucht gehalten.
Zur Desinfektion vor Operationen und vor Punktionen von Gelenken wird die Haut mit der Lösung sorgfältig abgerieben und 1 Minute lang feucht gehalten.
Zur Desinfektion von talgdrüsenreicher Haut wird die Haut mit der Lösung sorgfältig abgerieben und 10 Minuten lang feucht gehalten.
Für Kühlumschläge ist die Lösung mit gleichen Teilen Wasser verdünnt anzuwenden.

2-Propanol 80 % (V/V):

Zur hygienischen Händedesinfektion werden die Hände mit der Lösung eingerieben und 30 Sekunden lang feucht gehalten.
Zur chirurgischen Händedesinfektion werden Hände und Unterarme mit der Lösung eingerieben und 3 Minuten lang feucht gehalten.
Zur Desinfektion vor einfachen Injektionen und Punktionen peripherer Gefäße wird die Haut mit der Lösung sorgfältig abgerieben und 15 Sekunden lang feucht gehalten.
Zur Desinfektion vor Operationen und vor Punktionen von Gelenken wird die Haut mit der Lösung sorgfältig abgerieben und 1 Minute lang feucht gehalten.
Zur Desinfektion von talgdrüsenhaltiger Haut wird die Haut mit der Lösung sorgfältig abgerieben und 10 Minuten lang feucht gehalten.
Für Kühlumschläge ist die Lösung mit gleichen Teilen Wasser verdünnt anzuwenden.

Hinweise:

Die Zeitangaben sind Mindestzeiten. Je nach zusätzlichen Erschwernissen (z.B. feuchte Haut, Verschmutzung der Haut, Risiko des Eingriffs) sind die Einwirkzeiten zu verlängern.
2-Propanol 60 % (V/V) bzw. 2-Propanol 70 % (V/V) bzw. 2-Propanol 80 % (V/V) wirkt nicht sporenabtötend und ist daher für die Aufbewahrung steriler Instrumente und Spritzen nicht geeignet.

8.7 Nebenwirkungen

Beim Einreiben der Haut mit 2-Propanol 60 % (V/V) bzw. 2-Propanol 70 % (V/V) bzw. 2-Propanol 80 % (V/V) können Rötungen und leichtes Brennen auftreten.

8.8 Hinweis

Dicht verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr. 27 Raffiniertes Rizinusöl

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Raffiniertes Rizinusöl

2 Darreichungsform

Fettes Öl

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 1,5 Jahre.

4 Behältnisse

Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen. Das Fassungsvermögen sollte 100 ml nicht übersteigen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1699.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

5.3 Hinweis

Vor Licht geschützt, in dicht verschlossenen, dem Verbrauch angemessenen, möglichst vollständig gefüllten Behältnissen lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches stimulierendes Abführmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie raffiniertes Rizinusöl nicht einnehmen?

Raffiniertes Rizinusöl darf bei Darmverschluss, akut-entzündlichen Erkrankungen des Darms (z.B. bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Blinddarmentzündung), Bauchschmerzen unbekannter Ursache, Gallenwegserkrankungen sowie bei schwerem Flüssigkeitsmangel im Körper mit Wasser- und Salzverlusten nicht angewendet werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nur unzureichende Angaben vor. Raffiniertes Rizinusöl sollte daher in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 10 Jahren dürfen raffiniertes Rizinusöl nicht einnehmen.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine über die kurzdauernde Anwendung hinausgehende Einnahme stimulierender Abführmittel kann zu einer Verstärkung der Darmträgheit führen. Raffiniertes Rizinusöl sollte nur dann eingesetzt werden, wenn durch eine Ernährungsumstellung oder durch Quellstoffpräparate kein abführender Effekt zu erzielen ist.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Durch welche Arzneimittel wird die Wirkung von raffiniertem Rizinusöl beeinflusst?

Bei andauerndem Gebrauch oder bei Missbrauch ist durch Kaliummangel eine Verstärkung der Wirkung bestimmter, den Herzmuskel stärkender Arzneimittel (Herzglykoside) sowie eine Beeinflussung der Wirkung von Arzneimitteln gegen Herzrhythmusstörungen möglich. Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Anwendung von bestimmten Arzneimitteln, die die Harnausscheidung steigern (Thiaziddiuretika), von Nebennierenrindensteroiden oder Süßholzwurzel verstärkt werden. Durch Einnahme von Antihistaminika kann die abführende Wirkung von raffiniertem Rizinusöl vermindert werden. Die Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen kann gehemmt werden.
Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt raffiniertes Rizinusöl nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da raffiniertes Rizinusöl sonst nicht richtig wirken kann.

Wieviel von raffiniertem Rizinusöl und wie oft sollten Sie es einnehmen?

Soweit nicht anders verordnet:

Erwachsene und Kinder über 10 Jahre nehmen 1/2 bis einen ganzen Esslöffel voll raffiniertes Rizinusöl (5 - 10 ml) als Einzeldosis. Die individuell richtige Dosierung ist die geringste, die erforderlich ist, um einen weichgeformten Stuhl zu erhalten.

Wie und wann sollten Sie raffiniertes Rizinusöl einnehmen?

Raffiniertes Rizinusöl soll morgens auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Wie lange sollten Sie raffiniertes Rizinusöl einnehmen?

Raffiniertes Rizinusöl sollte ohne ärztlichen Rat nicht länger als 2 Wochen eingenommen werden.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn raffiniertes Rizinusöl in zu großen Mengen eingenommen wurde?

Bei versehentlicher oder beabsichtigter Überdosierung können Übelkeit, Erbrechen, schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle mit der Folge von Wasser- und Salzverlusten auftreten. Bei Überdosierung benachrichtigen Sie bitte umgehend einen Arzt. Er wird entscheiden, welche Gegenmaßnahmen (z.B. Zuführen von Flüssigkeit und Elektrolyten) gegebenenfalls erforderlich sind.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von raffiniertem Rizinusöl auftreten?

In seltenen Fällen können Hautausschläge auftreten. In diesem Fall sollten Sie das Arzneimittel nicht weiter einnehmen. Des Weiteren können gelegentlich Magenreizungen, bei höherer Dosierung Übelkeit, Erbrechen, schmerzhafte Darmkrämpfe und schwere Durchfälle auftreten. In diesen Fällen ist eine Dosisreduktion erforderlich. Bei chronischem Gebrauch/Missbrauch können erhöhte Verluste von Wasser und Salzen (Elektrolytverluste), insbesondere von Kalium, auftreten. Dies kann zu Störungen der Herzfunktion und zu Muskelschwäche führen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

6.9 Hinweis

Vor Licht geschützt, in dicht verschlossenen, dem Verbrauch angemessenen, möglichst vollständig gefüllten Behältnissen aufbewahren.

Lfd. Nr. 31 - 34 Ammoniumbituminosulfonat-Salben 20 bis 50 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ammoniumbituminosulfonat-Salbe[1)]

2 Darreichungsform

Salbe

3 Zusammensetzung

Bestandteile \ Wirkstoffkonzentration	20 %	30 %	40 %	50 %
Wirksamer Bestandteil:				
Ammoniumbituminosulfonat	20,0 g	30,0 g	40,0 g	50,0 g
Sonstige Bestandteile:				
Wollwachsalkoholsalbe	72,0 g	63,0 g	54,0 g	45,0 g
Gereinigtes Wasser	8,0 g	7,0 g	6,0 g	5,0 g

4 Herstellungsvorschrift

Ammoniumbituminosulfonat wird unter Erwärmen auf etwa 60 °C mit dem auf gleiche Temperatur abgekühlten, frisch aufgekochten gereinigten Wasser gemischt und unter intensivem Rühren in die auf etwa 60 °C erwärmte Wollwachsalkoholsalbe eingearbeitet. Die Salbe wird bis zum halbfesten Zustand gerührt, um eine Phasentrennung zu vermeiden. Dabei soll so wenig Luft wie möglich eingearbeitet werden. Die fertige Salbe wird in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

[1)] Die Bezeichnung der Salbe setzt sich aus den Worten "Ammoniumbituminosulfonat-Salbe", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und dem Zeichen "%" zusammen (z.B. "Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 20 %").

5 Eigenschaften und Prüfungen

5.1 Aussehen, Eigenschaften

Charakteristisch riechende Salbe, die in dicker Schicht schwarz und in dünner Schicht braun aussieht.

5.2 Prüfung auf Identität

Angefeuchtetes rotes Lackmuspapier wird durch Dämpfe blau gefärbt, die entstehen, wenn 1 g Salbe mit 2 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R erwärmt wird.

5.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Ammoniumbituminosulfonat, ermittelt durch Bestimmung des Gesamtammoniakgehaltes der Salbe, der auf den Gesamtammoniakgehalt der eingesetzten Charge Ammoniumbituminosulfonat bezogen wird.

Bestimmung:
Eine ca. 1 g Ammoniumbituminosulfonat entsprechende Menge Salbe, genau gewogen, wird unter Rühren in 20 ml Wasser von 70 °C suspendiert und in einen Schütteltrichter übergeführt. Es wird zweimal mit jeweils 20 ml warmem Wasser nachgespült. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird vorsichtig unter Vermeidung von Emulsionsbildung mit 40 ml Petroläther R ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit 30 ml Petroläther R ausgeschüttelt.
Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 30 ml Wasser ausgeschüttelt und alle wässrigen Phasen vereint.
Die gesamte wässrige Phase wird erneut mit 30 ml Petroläther R ausgeschüttelt, mit Natriumchlorid-Lösung R zu 250,0 ml aufgefüllt, umgeschüttelt und filtriert, wobei die ersten 20 ml Filtrat verworfen werden. 100,0 ml des klaren Filtrats werden mit 25 ml Formaldehyd-Lösung R versetzt, die zuvor gegen Phenolphthalein-Lösung R 1 neutralisiert wurden. Die Mischung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,05 $mol \cdot l^{-1}$) bis zur schwachen Rosafärbung titriert.

1 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,05 $mol \cdot l^{-1}$) entspricht 0,8515 mg NH_3.

5.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt 3 Jahre.

6 Behältnisse

Salbendosen aus Polypropylen oder Aluminiumtuben mit Innenschutzlack.

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummern

Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 20 %: 5699.97.99
Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 30 %: 5699.96.99
Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 40 %: 5699.95.99
Ammoniumbituminosulfonat-Salbe 50 %: 5699.94.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Haut.

7.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Temperaturen über 30 °C geschützt lagern.

8 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

8.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Mittel zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten.

8.2 Anwendungsgebiete

Furunkel, eiternde einschmelzende Prozesse.

8.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ammoniumbituminosulfonat und andere sulfonierte Schieferölprodukte.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Da kein ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial zur Resorption bei äußerlicher Anwendung am Menschen vorliegt, soll Ammoniumbituminosulfonat-Salbe während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

8.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Keine.

8.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Ammoniumbituminosulfonat kann die Löslichkeit anderer Wirkstoffe verbessern und dadurch deren Aufnahme in die Haut verstärken. Durch Zusatz von Säuren und Salzen in höheren Konzentrationen können Ausfällungen auftreten.

8.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Ammoniumbituminosulfonat-Salbe wird in dicker Schicht auf die Haut aufgetragen. Die behandelte Fläche wird mit einem Verband abgedeckt. Ein Verbandwechsel erfolgt täglich oder jeden zweiten Tag.
Die Anwendungsdauer sollte maximal 3 - 5 Tage betragen.

8.7 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Keine.

8.8 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen treten bei Anwendung von Ammoniumbituminosulfonat-Salbe Reizungen der Haut mit heftigem Jucken, Brennen und Rötung auf. Bei höher konzentrierten Präparaten sind leichte Irritationen üblich, aber nur in seltenen Fällen so stark ausgeprägt, dass die Behandlung abgesetzt werden muss. In seltenen Fällen tritt eine Kontaktallergie auf.

8.9 Hinweis

Vor Temperaturen über 30 °C geschützt aufbewahren.

9 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

9.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

9.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Topisches Antiphlogistikum.

9.3 Anwendungsgebiete

Zur „Reifung" von Furunkeln und abszedierenden einschmelzenden Prozessen.

9.4 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ammoniumbituminosulfonat und andere sulfonierte Schieferölprodukte.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Da kein ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial zur Resorption bei äußerlicher Anwendung am Menschen vorliegt, soll Ammoniumbituminosulfonat-Salbe während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

9.5 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen treten bei Anwendung von Ammoniumbituminosulfonat-Salbe Reizungen der Haut mit heftigem Jucken, Brennen und Rötung auf. Bei höher konzentrierten Präparaten sind leichte Irritationen üblich, aber nur in seltenen Fällen so stark ausgeprägt, dass die Behandlung abgesetzt werden muss. In seltenen Fällen tritt eine Kontaktallergie auf.

9.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Ammoniumbituminosulfonat kann die Löslichkeit anderer Wirkstoffe verbessern und dadurch deren Aufnahme in die Haut verstärken. Durch Zusatz von Säuren und Salzen in höheren Konzentrationen können Ausfällungen auftreten.

9.7 Dosierungsanleitung und Art und Dauer der Anwendung

Ammoniumbituminosulfonat-Salbe wird in dicker Schicht auf die Haut aufgetragen. Die behandelte Fläche wird mit einem Verband abgedeckt. Ein Verbandswechsel erfolgt täglich oder jeden zweiten Tag.
Die Anwendungsdauer sollte maximal 3 - 5 Tage betragen.

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

9.8.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ammoniumbituminosulfonat wirkt schwach antibakteriell und schwach antiphlogistisch. Durch die einsetzende Okklusion und den Wärmestau wird die „Reifung" des entzündlichen Prozesses - z.B. beim Furunkel - beschleunigt.

Ammoniumbituminosulfonat weist weiterhin resorptionsverstärkende sowie phagozytosefördernde und keratoplastische Eigenschaften auf. Es induziert eine Neutrophilenakkumulation und hemmt die durch chemotaktische Faktoren induzierte Migration. Auch verschiedene Funktionen der Entzündungszellen (Enzymfreisetzung, Radikalproduktion) werden gehemmt. Eine Verminderung der Leukotrien-B4-Freisetzung von polymorphkernigen Leukozyten ist nachgewiesen.

9.8.2 Toxikologische Eigenschaften

Bei einer oral an Ratten verabfolgten Dosierung von 7900 mg/kg Körpermasse wurden Intoxikationserscheinungen beobachtet, bestehend aus Sedierung, gefolgt von Ataxie (10000 mg/kg Körpermasse). Die LD_{50} konnte bei Ratten nach oraler Gabe nicht ermittelt werden. Sie liegt wahrscheinlich über 10 g/kg Körpermasse.

Nach einmaliger dermaler Applikation von Ammoniumbituminosulfonat traten bis zur höchsten geprüften Dosis von 21500 mg/kg Körpermasse keine Unverträglichkeitsreaktionen auf. Die Ratten erhielten das Testpräparat einmalig 24 Stunden lang auf die geschorene intakte Rückenhaut (5 x 6 cm, ca. 1/10 der Körperoberfläche). Die Dosierungen betrugen 17800 und 21500 mg/kg Körpermasse. Andere Untersuchungen zur dermalen Toxizität wurden am Kaninchen mit verschiedenen Konzentrationen durchgeführt. Danach besitzt Ammoniumbituminosulfonat leicht irritierende Eigenschaften im niedrigen Konzentrationsbereich und korrosive Eigenschaften bei unverdünnter Anwendung.

Wissenschaftliches Erkenntnismaterial zur subkutanen und chronischen Toxizität liegt für diese Substanz nicht vor. Angaben zur Toxizität bei rektaler und vaginaler Gabe fehlen. Zu Fragen der Mutagenität und Kanzerogenität liegen ebenfalls keine Daten vor. Prüfungen auf sensibilisierende und fotosensibilisierende Eigenschaften wurden zwar mit Natriumbituminosulfonat, hell durchgeführt, für Ammoniumbituminosulfonat fehlen entsprechende Angaben.

9.8.3 Pharmakokinetik

Untersuchungen zur Pharmakokinetik beim Menschen liegen für Ammoniumbituminosulfonat bisher nicht vor. Um Informationen über die quantitativen Verhältnisse bei epidermaler Applikation von ^{35}S-markiertem Ammoniumbituminosulfonat zu gewinnen, wurden Untersuchungen an Miniaturschweinen durchgeführt.

Im Blut der Versuchstiere lagen bereits 15 Minuten nach Applikationsbeginn die Werte über dem Nullwert. Während einer 24-stündigen Anwendung wurden zwischen 7 und 12 Stunden maximale Werte festgestellt, die danach trotz fortgesetzter Applikation weiter abfielen. Die Versuchsschweine nahmen über die Haut 1-3 % der aufgetragenen Radioaktivität auf. Davon wurden innerhalb von 240 Stunden im Mittel 88,2 % mit Harn und Faeces ausgeschieden.

9.9 Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Siehe unter 9.4 "Gegenanzeigen".

9.10 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Temperaturen über 30 °C geschützt lagern.

Lfd. Nr. 35 Arnikatinktur

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Arnikatinktur

2 Darreichungsform

Tinktur

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

5799.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zur Bereitung von Umschlägen und zu Spülungen nach Verdünnen mit Wasser.

5.3 Arzneilich wirksame Bestandteile

Tinktur aus Arnikablüten (1:10 [Verhältnis Droge zu Auszugsmittel])
Auszugsmittel: Ethanol 70 % (V/V)

5.4 Hinweise

Enthält 66 Vol.-% Alkohol.
Dicht verschlossen, vor Licht geschützt lagern.
Nicht zum Einnehmen!

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Tinktur aus Arnikablüten (1:10 [Verhältnis Droge zu Auszugsmittel])
Auszugsmittel: Ethanol 70 % (V/V)

6.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur äußerlichen Behandlung stumpfer Verletzungen und von Muskel- oder Gelenkschmerzen.

6.3 Anwendungsgebiete

Zur äußerlichen Anwendung bei Verletzungs- und Unfallfolgen, z.B. bei Blutergüssen, Verstauchungen, Prellungen, Quetschungen, Ödemen infolge

eines Knochenbruchs, bei rheumatischen Muskel- und Gelenkbeschwerden; Furunkulose und Entzündungen als Folge von Insektenstichen; oberflächliche Venenentzündungen.

Hinweise:
Nicht zum Einnehmen!
Bei länger als 1 bis 2 Wochen anhaltenden, bei unklaren oder bei neu auftretenden Beschwerden sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.4 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Arnika und andere Korbblütler z.B. Kamille, Ringelblumen, Schafgarbe.

Zur Anwendung von Arnikatinktur in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Arnikatinktur darf daher von diesem Personenkreis nicht angewendet werden.

6.5 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Arnikatinktur nur äußerlich anwenden!
Das Arzneimittel darf nicht in die Augen, auf Schleimhäute oder in offene Wunden gebracht werden.

6.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.7 Warnhinweise

Aufgrund des Gehaltes an Alkohol kann häufige Anwendung des Arzneimittels auf der Haut Reizungen oder Entzündungen und Hauttrockenheit verursachen.

6.8 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird Arnikatinktur zur Bereitung von Umschlägen mit Wasser 3- bis 10fach verdünnt.

6.9 Hinweise für den Fall von Anwendungsfehlern

Wenn das Arzneimittel entgegen der Anwendungsvorschrift eingenommen wird, kann es zu Brennen und Kratzen im Mund und Rachen, zu Übelkeit, Erbrechen und Durchfall kommen. Bei schweren Vergiftungen kann es außerdem zu Fieber oder Untertemperatur, zu Nasenbluten und Blutungen im Magen-Darm-Bereich sowie zu Krampfanfällen, zu Störungen des Herzrhythmus, zu Atemlähmung und zum Kreislaufkollaps kommen.
Bereits die Einnahme von 5 bis 7 Esslöffeln voll (70 ml) Arnikatinktur kann zu Vergiftungen führen; in diesen Fällen sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.10 Nebenwirkungen

Längere Anwendung an geschädigter Haut, z.B. bei Verletzungen oder Unterschenkelgeschwüren, ruft häufig Hautentzündungen mit Schwellungen und/oder Bläschenbildung hervor. Ferner können bei längerer Anwendung Ekzeme auftreten.
Beim Auftreten von Nebenwirkungen ist die Behandlung sofort abzubrechen, die betroffenen Stellen sind gründlich mit Wasser abzuspülen, anschließend ist ein Arzt aufzusuchen.

6.11 Hinweis

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 44 Campherspiritus

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Campherspiritus

2 Darreichungsform

Lösung

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

6299.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einreiben in die Haut.

5.3 Wirksame Bestandteile

Campher/Racemischer Campher
Ethanol 66 % (V/V)

5.4 Hinweise

Enthält 66 Vol.-% Alkohol.
Nur zur äußerlichen Anwendung.
Dicht verschlossen und vor Feuer geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Durchblutungsförderndes Mittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Förderung der Hautdurchblutung und Vorbeugung des Wundliegens; zur Unterstützung bei der Therapie von Zerrungen, Prellungen, Verstauchungen, Muskelrheumatismus.

6.3 Gegenanzeigen

Geschädigte Haut, z.B. bei offenen Wunden und Verbrennungen.
Nicht bei Säuglingen und Kleinkindern anwenden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht in die Augen und auf Schleimhäute bringen.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6. Warnhinweise

Aufgrund des Gehaltes an Alkohol kann häufige Anwendung des Arzneimittels auf der Haut Reizungen oder Entzündungen und Hauttrockenheit verursachen.

6.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird Campherspiritus ein - bis mehrmals täglich auf die betroffenen Körperstellen aufgetragen und bis zur Trockne eingerieben.

6.8 Nebenwirkungen

Lokale Reizerscheinungen, evtl. Kontaktekzeme.

6.9 Hinweise

Nur zur äußerlichen Anwendung.
Dicht verschlossen und vor Feuer geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 60 Algeldrat-Tabletten 500 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Algeldrat-Tabletten 500 mg

2 Darreichungsform

Kautabletten

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Ausgangsstoffe

Algeldrat:
Es ist eine Substanz zu verwenden, die ein Säurebindungsvermögen von mindestens 25 mmol Säure pro Gramm aufweist.

3.2 Fertigarzneimittel

3.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiße, nichtüberzogene Tabletten, mit Zusatz von Aromastoffen.

3.2.2 Zerfallszeit (AB. 2.9.1): maximal 10 Minuten.
Prüfmedium: Künstlicher Magensaft R.

3.2.3 Säurebindungsvermögen: mindestens 12,5 mmol Säure pro Tablette.

3.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Algeldrat, entsprechend 223,3 bis 315,0 mg Al_2O_3.

Ist aus der Stabilitätsprüfung zur Ermittlung der Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine niedrigere untere Toleranzgrenze abzuleiten, darf diese 90,0 Prozent nicht unterschreiten.

3.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens 1 Jahr.

4 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Verbundpackstoffen.

Material: Aluminiumfolie von 0,02 mm Dicke mit ca. 6 g/m^2 Heißsiegellack auf PVC-Basis sowie opake Hart-PVC-Tiefziehfolie von 0,2 mm Dicke, einseitig beschichtet mit 40 g/m^2 PVDC.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2199.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen nach Zerkauen.

5.3 Hinweise

Nicht über 25 °C lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe / Wirkungsweise

Arzneimittel zur Neutralisation der Magensäure (Antazidum) und zur Bindung von Phosphat im Darm.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Therapie (Behandlung von Krankheitsanzeichen) bei Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden.

Zur Verminderung der Aufnahme von Phosphat aus dem Darm bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und erhöhten Serumphosphatspiegeln.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Algeldrat-Tabletten 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Algeldrat-Tabletten 500 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie dürfen Algeldrat-Tabletten 500 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen bei:

- zu geringem Phosphatgehalt des Blutes (Hypophosphatämie)
- Stuhlverstopfung
- Verengungen des Dickdarms (Dickdarmstenosen).

Säuglinge dürfen Algeldrat-Tabletten 500 mg nur nach ärztlicher Anweisung erhalten.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance kleiner als 30 ml/min) sollten Algeldrat-Tabletten 500 mg nur zur Verminderung der Phosphatresorption gegeben werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Algeldrat-Tabletten 500 mg dürfen in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da hierfür keine Erfahrungen beim Menschen vorliegen und Tierversuche mit Aluminiumverbindungen schädliche Auswirkungen auf die Nachkommen zeigten.

In der Stillzeit sollen Algeldrat-Tabletten 500 mg nicht eingenommen werden, da Aluminium in die Muttermilch übergeht.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Bei langfristigem Gebrauch von Algeldrat-Tabletten 500 mg sind regelmäßige Kontrollen der Aluminiumblutspiegel erforderlich. Dabei sollten 40 µg/l nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten auch bei kurzfristigem Gebrauch von Algeldrat-Tabletten 500 mg der Aluminiumblutspiegel bestimmt werden. Darüber hinaus sind bei diesen Patienten in regelmäßigen Abständen (etwa halbjährlich) nervenärztliche Untersuchungen (einschließlich Messung der Hirnströme) sowie eventuell Untersuchungen der Knochen sinnvoll, um möglichst frühzeitig eine Aluminiumvergiftung zu erkennen.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel werden in ihrer Wirkung durch Algeldrat-Tabletten 500 mg beeinflusst?

Die Resorption (Aufnahme im Darm) von Tetrazyklinen und den Chinolonderivaten Ciprofloxacin, Norfloxacin und Ofloxacin ist vermindert. Die Minderung kann bis zu 90 % betragen und ist Folge der Bildung nichtresorbierbarer Aluminiumverbindungen (Chelate). Die Resorption anderer Arzneistoffe kann ebenfalls vermindert, aber auch erhöht sein, was normalerweise nicht bedeutsam ist.

Es sollte aber aus Sicherheitsgründen stets zwischen der Einnahme von Algeldrat-Tabletten 500 mg und der Einnahme anderer Arzneimittel ein Abstand von 1 bis 2 Stunden gewahrt bleiben.

Welche Genussmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Die gleichzeitige Einnahme säurehaltiger Getränke (Obstsäfte, Wein etc.) erhöht die unerwünschte Aufnahme von Aluminium im Darm. Deshalb sollte zwischen der Einnahme von Algeldrat-Tabletten 500 mg und der Einnahme der Getränke ebenfalls ein Abstand von 1 bis 2 Stunden eingehalten werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Algeldrat-Tabletten 500 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Algeldrat-Tabletten sonst nicht richtig wirken können!

Wie viel und wie oft sollten Sie von den Algeldrat-Tabletten 500 mg einnehmen?

Zur Behandlung der Beschwerden bei Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden werden bei Bedarf 2 Tabletten bis zu 7-mal täglich eingenommen.

Zur Verminderung der Aufnahme von Phosphat im Darm bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden Algeldrat-Tabletten 500 mg in Abhängigkeit vom Phosphat-Blutgehalt angewendet:

- bei phosphatarmer Ernährung werden 3- bis 4-mal täglich als Einzeldosis bis zu 6 Tabletten eingenommen (entsprechend täglich bis zu 12 g Algeldrat).
- bei Nichteinhaltung einer phosphatarmen Ernährung kann diese Arzneimenge auch heraufgesetzt werden.

Wie und wann sollten Sie Algeldrat-Tabletten 500 mg einnehmen?

Die Tabletten werden gut zerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Bei säurebedingten Beschwerden sollte die Einnahme 1 bis 2 Stunden nach den Mahlzeiten und zur Nacht erfolgen.
Zur Verminderung der Aufnahme von Phosphat werden Algeldrat-Tabletten 500 mg 10 bis 20 Minuten vor den Mahlzeiten eingenommen.

Wie lange sollten Sie Algeldrat-Tabletten 500 mg einnehmen?

Wenn Algeldrat-Tabletten 500 mg zur Verminderung der Aufnahme von Phosphat im Darm genommen werden, ist die Einnahmedauer bei guter Verträglichkeit nicht begrenzt.

Wenn Algeldrat-Tabletten 500 mg zur Behandlung der Krankheitsanzeichen bei Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden eingenommen werden, ist dagegen spätestens nach 2 Wochen Einnahme eine Krankheitsabklärung durch Ihren behandelnden Arzt erforderlich!

6.7 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Was ist zu tun, wenn Algeldrat-Tabletten 500 mg in zu großen Mengen eingenommen wurden (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Es kann zu Stuhlverstopfung kommen, wobei u.U. die Anwendung von Abführmitteln erforderlich sein kann. Sprechen Sie hierüber bitte mit Ihrem behandelnden Arzt.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Algeldrat-Tabletten 500 mg auftreten?

Besonders bei Einnahme hoher Arzneimengen kann es zu Stuhlverstopfung kommen. In Einzelfällen sind bei langdauernder Anwendung Darmverschlüsse beobachtet worden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei langfristiger Einnahme hoher Arzneimengen kann es zur Aluminiumeinlagerung, vor allem in das Nerven- und Knochengewebe und zur Phosphatverarmung des Körpers kommen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Bei Nebenwirkungen sprechen Sie bitte mit Ihrem behandelnden Arzt über entsprechende Gegenmaßnahmen.

6.9 Hinweis

Algeldrat-Tabletten 500 mg nicht über 25 °C aufbewahren.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Angelikawurzel

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Der Gehalt an ätherischem Öl in Angelikawurzeln nimmt in den Behältnissen nach 4 um etwa 0,05 bis 0,1 Prozent absolut 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.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1419.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Verdauungsbeschwerden.
Pflanzliches Arzneimittel zur Appetitanregung.

6.2 Anwendungsgebiete

Appetitlosigkeit; Verdauungsbeschwerden wie leichte, krampfartige Beschwerden im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und Völlegefühl.

Hinweis:
Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern oder periodisch wiederkehren, sollte der Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Zur Anwendung von Angelikawurzel in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Angelikawurzel dürfen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3-mal täglich zur Appetitanregung jeweils eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, bei Verdauungsbeschwerden nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Angelikawurzel 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 Nebenwirkungen

Die in Angelikawurzel enthaltenen Furocumarine machen die Haut lichtempfindlicher und können im Zusammenhang mit UV-Bestrahlung zu Hautentzündungen führen. Für die Dauer der Anwendung von Angelikawurzel oder deren Zubereitungen sollte daher auf längere Sonnenbäder und intensive UV-Bestrahlung verzichtet werden.

6.7 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 63 1 M-Argininhydrochlorid-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

1 M-Argininhydrochlorid-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Argininhydrochlorid	210,7 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält: 1 mmol Arginin-H^+
1 mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Argininhydrochlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,064 bis 1,073
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,373 bis 1,376
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 5,0 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 5,0 und 6,5.

6.2 Prüfung auf Identität

1. Zu 1 ml der Lösung werden 2 ml einer 0,02 %igen Lösung von Hydroxychinolin R in Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R und 1 ml einer 0,1 %igen Lösung von N-Bromsuccinimid zugesetzt. Es entsteht eine rote Färbung.
2. Die Lösung entspricht der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 2,1 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

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

Bestimmung:
Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-VIS-Spektroskopie (AB. 2.2.25).

Untersuchungslösung: 50,0 µl der Lösung werden mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 42,14 µg eines als Standard geeigneten Argininhydrochlorids pro 1,0 ml Wasser.

Kompensationsflüssigkeit: Wasser.

2,0 ml von Untersuchungs- und Referenzlösung werden mit 2 ml einer 0,3 %igen Lösung von Kaliumiodid R versetzt. Die Lösungen werden 15 Minuten lang stehen gelassen und dann jeweils mit 6 ml Farb-Reagenz[1)] versetzt. Nach 15

---

1) Farb-Reagenz: 28,0 g Kaliumhydroxid R und 2,0 g Kaliumnatriumtartrat R werden in Wasser zu 100 ml gelöst. Die Lösung wird gekühlt und in der angegebenen Reihenfolge mit 100 mg 2,4-Dichlor-1-naphthol, 180 ml Ethanol 96 % R und 20 ml Natriumhypochlorit-Lösung (0,475 %ig) versetzt. Nach dem Durchmischen wird die Lösung vor Gebrauch 1 h lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Farb-Reagenz kann in gut verschlossenen Behältnissen für 2 Monate im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Minuten werden jeweils 2 ml Natriumhypochlorit-Lösung (0,19 %ig) zugegeben. Nach wieteren 15 Minuten werden die Absorptionen von Untersuchungs- und Referenzlösung im Maximum bei etwa 520 nm gegen die Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Arginingehaltes erfolgt unter Bezug auf die bekannte Konzentration und Absorption in der Referenzlösung.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, ggf. verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

3899.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion nach Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Nicht unverdünnt anwenden.
Theoretische Osmolarität: 2000 mOsm/l.
pH-Wert: 5,0 bis 6,5.
Molare Konzentration:

1 ml enthält 1 mmol Arginin-H^+
1 mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lösung zur Korrektur des Säuren-Basen-Haushalts.

1 ml enthält: 1 mmol Arginin-H^+
1 mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

Schwere metabolische Alkalosen;
in der Pädiatrie bei erhöhter Konzentration von Ammoniak im Blut (Hyperammonämie) durch schwere angeborene metabolische Defekte.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeigen:

- Azidosen
- erhöhter Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie).

Relative Gegenanzeigen:

- Aminosäurenstoffwechselstörungen
- Niereninsuffizienz.

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine paravenöse Infusion der Lösung kann Nekrosen zur Folge haben.

Kontrollen des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts sind erforderlich.

Eine hypokalämische, metabolische Alkalose erfordert die gleichzeitige Zufuhr von Kalium.

Bei gleichzeitiger Hypochlorämie ist die Substitution des Chloriddefizits erforderlich.

Bei Diabetikern ist die Kontrolle der Blut-Glucose-Konzentration erforderlich.

Um Störungen im Aminosäurenstoffwechsel zu vermeiden, ist die angegebene Dosierung einzuhalten.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

Die Lösung reagiert schwach sauer. Das sollte beim Mischen mit anderen Medikamenten beachtet werden.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Ausmaß der Störung des Säuren-Basen-Status. Als Richtwert für die zu verabreichende Menge gilt:

Basenüberschuss (+ BE) × kg Körpermasse × 0,3 = mmol Argininhydrochlorid.

Es wird empfohlen, zunächst die Hälfte der so berechneten Menge Argininhydrochlorid zu verabreichen, um nach einer erneuten Kontrolle des Säuren-Basen-Status (Blutgasanalyse) ggf. eine Korrektur der ursprünglich berechneten Menge durchführen zu können.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
ca. 1,0 mmol Argininhydrochlorid/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis:
entsprechend dem Korrekturbedarf bis zu 1 mmol Argininhydrochlorid/kg Körpermasse/Tag.

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Azidose, Aminosäurenimbalancen und Elektrolytstörungen führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung und eine entsprechende negative Bilanzierung.

9.9 Nebenwirkungen

Die Verabreichung größerer Mengen Argininhydrochlorid kann zu Aminosäurenimbalancen und Unverträglichkeitsreaktionen (z.B. Übelkeit und Erbrechen) führen. Bei Diabetikern kann die Verabreichung von Argininhydrochlorid zur Erhöhung der Blut-Glucose-Konzentration führen.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lösung zur Korrektur des Säuren-Basen-Haushalts.

1 ml enthält: 1 mmol Arginin-H^+
1 mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

Schwere metabolische Alkalosen;
in der Pädiatrie bei Hyperammonämie durch schwere angeborene metabolische Defekte.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikationen:

- Azidosen
- Hyperkaliämie.

Relative Kontraindikationen:

- Aminosäurenstoffwechselstörungen
- Niereninsuffizienz.

10.5 Nebenwirkungen

Die Applikation größerer Mengen Argininhydrochlorid kann zu Aminosäurenimbalancen und Unverträglichkeitsreaktionen (z.B. Übelkeit und Erbrechen) führen.
Bei Diabetikern kann die Applikation von Argininhydrochlorid zur Erhöhung der Blut-Glucose-Konzentration führen.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Die Lösung reagiert schwach sauer. Das sollte beim Mischen mit anderen Medikamenten beachtet werden.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach dem Ausmaß der Störung des Säuren-Basen-Status. Als Richtwert für die zu applizierende Menge gilt:

Basenüberschuss (+ BE) × kg Körpermasse × 0,3 = mmol Argininhydrochlorid.

Es wird empfohlen, zunächst die Hälfte der so berechneten Menge Argininhydrochlorid zu applizieren, um nach einer erneuten Kontrolle des Säuren-Basen-Status (Blutgasanalyse) ggf. eine Korrektur der ursprünglich berechneten Menge durchführen zu können.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
ca. 1,0 mmol Argininhydrochlorid/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis:
entsprechend dem Korrekturbedarf bis zu 1 mmol Argininhydrochlorid/kg Körpermasse/Tag.

10.10 Art der Anwendung

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Azidose
- Aminosäurenimbalancen
- Elektrolytstörungen.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr
- eine entsprechende negative Bilanzierung.

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

L-Argininhydrochlorid ist das Monohydrochloridsalz der Aminosäure Arginin und dient als Salzsäure-Precursor bei der Behandlung von Alkalosen. Nach Verstoffwechselung der Aminosäure steht Chlorwasserstoff zur Neutralisation von Hydrogencarbonat zur Verfügung. Die Wirkung erstreckt sich überwiegend auf den intrazellulären Flüssigkeitsraum. Arginin wird in der Leber zu Ornithin und Harnstoff abgebaut.

10.13 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

Eine paravenöse Infusion der Lösung kann Nekrosen zur Folge haben.

Kontrollen des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts sind erforderlich.

Eine hypokalämische, metabolische Alkalose erfordert die gleichzeitige Zufuhr von Kalium.

Bei gleichzeitiger Hypochlorämie ist die Substitution des Chloriddefizits erforderlich.

Bei Diabetikern ist die Kontrolle der Blut-Glucose-Konzentration erforderlich.

Um Störungen im Aminosäurenstoffwechsel zu vermeiden, ist die angegebene Dosierung einzuhalten.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 67 Baldriantinktur

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Baldriantinktur

2 Darreichungsform

Tinktur

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

6099.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

5.3 Arzneilich wirksame Bestandteile

Tinktur aus Baldrianwurzel (1:5 [Verhältnis Droge zu Auszugsmittel])
Auszugsmittel: Ethanol 70 % (V/V)

5.4 Warnhinweis

Enthält 66 Vol.-% Alkohol.
Packungsbeilage beachten!

5.5 Hinweis

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Beruhigung.

6.2 Anwendungsgebiete

Unruhezustände, nervös bedingte Einschlafstörungen.

Hinweis:
Wenn die nervös bedingten Einschlafstörungen und/oder die Unruhezustände länger andauern, sollte wie bei allen unklaren Beschwerden ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Baldriantinktur ist von Alkoholkranken nicht anzuwenden.

Wegen des Alkoholgehaltes soll Baldriantinktur von Leberkranken, Epileptikern, Hirnkranken oder Hirngeschädigten nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet werden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Anwendung von Baldriantinktur in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Baldriantinktur soll daher von diesem Personenkreis nicht angewendet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Warnhinweis

Diese Arzneimittel enthält 66 Vol.-% Alkohol.

Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu 1,2 g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirnkranken oder Hirngeschädigten sowie für Schwangere und Kinder.
Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

6.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird zur Beruhigung 2- bis 3-mal täglich 1/2 Teelöffel voll (ca. 1,5 ml) und bei Schlafstörungen eine halbe Stunde vor dem Schlafengehen 1 Teelöffel voll (ca. 3 ml) Baldriantinktur, verdünnt mit etwas Wasser, eingenommen.
Bei nicht ausreichender Wirksamkeit bei Schlafstörungen kann zusätzlich 1 Teelöffel voll vor dem Abendessen eingenommen werden.

6.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Die Einnahme von 10 g und mehr von Baldriantinktur kann - insbesondere bei Kleinkindern - zu einer Alkoholvergiftung führen; in diesem Fall besteht Lebensgefahr, weshalb unverzüglich ein Arzt aufzusuchen ist.

Bei Einnahme des gesamten Flascheninhaltes werden ...g[1)] Alkohol aufgenommen.

6.9 Nebenwirkungen

Bei Einnahme von Baldriantinktur kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändert werden, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

6.10 Hinweis

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 68 Bärentraubenblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Bärentraubenblätter

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

---

1) Die Angabe ist vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend der Packungsgröße zu ergänzen.

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

8299.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses oder Kaltauszuges.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Harnwegserkrankungen.

6.2 Anwendungsgebiete

Entzündliche Erkrankungen der ableitenden Harnwege.

Hinweis:
Bei Blut im Urin, bei Fieber oder beim Anhalten der Beschwerden über 7 Tage hinaus ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Zur Anwendung von Bärentraubenblättern in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse oder Kaltauszüge aus Bärentraubenblättern dürfen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bis zu 4-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses oder Kaltauszuges getrunken:

1 gehäufter Teelöffel voll (ca. 3 g) grob gepulverte Bärentraubenblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) wird entweder mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben oder mit kaltem Wasser (ca. 150 ml) angesetzt, mehrere Stunden unter gelegentlichem Umschwenken ziehengelassen und nach kurzem Erhitzen zum Sieden gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

6.6 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Von Zubereitungen aus Bärentraubenblättern soll pro Tag nicht mehr getrunken werden als in der Dosierungsanleitung angegeben ist oder vom Arzt verordnet wurde. Falls versehentlich etwas mehr als vorgesehen getrunken wurde, hat dies im Allgemeinen keine nachteiligen Folgen.

Die Aufnahme von deutlich darüber hinausgehenden Mengen kann jedoch erhebliche Beschwerden (z.B. Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, aber auch Blut im Urin und Leberschäden) hervorrufen. In diesem

Fall sollte ein Arzt aufgesucht werden, auch wenn noch keine Beschwerden aufgetreten sind.

6.7 Dauer der Anwendung

Zubereitungen aus Bärentraubenblättern sollten ohne ärztlichen Rat nicht länger als jeweils 1 Woche und höchstens 5-mal jährlich eingenommen werden.

6.8 Nebenwirkungen

Bei magenempfindlichen Patienten können nach dem Trinken des Tees Übelkeit und Erbrechen auftreten.

6.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

7 **Fachinformation**

Nach § 11a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Harnwegserkrankungen.

7.3 Anwendungsgebiete

Entzündliche Erkrankungen der ableitenden Harnwege.

Hinweis:
In der Packungsbeilage wird der Patient darauf hingewiesen, dass er bei Blut im Urin, bei Fieber oder beim Anhalten der Beschwerden über 7 Tage hinaus einen Arzt aufsuchen soll.

7.4 Gegenanzeigen

Zur Anwendung von Bärentraubenblättern in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse oder Kaltauszüge aus Bärentraubenblättern dürfen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

7.5 Nebenwirkungen

Bei magenempfindlichen Patienten können nach dem Trinken des Tees Übelkeit und Erbrechen auftreten.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

7.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bis zu 4-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses oder Kaltauszuges getrunken:

1 gehäufter Teelöffel voll (ca. 3 g) grob gepulverte Bärentraubenblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) wird entweder mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben oder mit kaltem Wasser (ca. 150 ml) angesetzt, mehrere Stunden unter gelegentlichem Umschwenken ziehengelassen und nach kurzem Erhitzen zum Sieden gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Zubereitungen aus Bärentraubenblättern sollten ohne ärztlichen Rat nicht länger als jeweils 1 Woche und höchstens 5-mal jährlich eingenommen werden.

7.8 Notfallmaßnahmen, Symptome der Intoxikation

Vergiftungen mit Zubereitungen aus Bärentraubenblättern sind nicht bekannt. In der Gebrauchsinformation wird der Patient auf Folgendes hingewiesen:

Von Zubereitungen aus Bärentraubenblättern soll pro Tag nicht mehr getrunken werden als in der Dosierungsanleitung angegeben ist oder vom Arzt verordnet

wurde. Falls versehentlich etwas mehr als vorgesehen getrunken wurde, hat dies im Allgemeinen keine nachteiligen Folgen.
Die Aufnahme von deutlich darüber hinausgehenden Mengen kann jedoch erhebliche Beschwerden (z.B. Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, aber auch Blut im Urin und Leberschäden) hervorrufen. In diesem Fall sollte ein Arzt aufgesucht werden, auch wenn noch keine Beschwerden aufgetreten sind.

7.9 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, soweit für die therapeutische Verwendung erforderlich

Zubereitungen aus Bärentraubenblättern wirken in vitro antibakteriell gegen Proteus vulgaris, Escherichia coli, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis, Streptococcusstämme sowie gegen Candida albicans.

Die antibakterielle Wirkung wird mit dem aus Arbutin oder aus Arbutin-Ausscheidungsprodukten freigesetzten Aglykon Hydrochinon in Verbindung gebracht.

Bei der Freisetzung können enzymatische Aktivitäten von Harnwegsinfektionen hervorrufenden Mikroorganismen eine Rolle spielen.
Es gibt Hinweise, dass nach Einnahme von Bärentraubenblättertee (1-mal 3 g/150 ml) im Urin überwiegend Hydrochinonglukuronid neben geringen Mengen Hydrochinon auftritt.
Für Hydrochinon ergibt sich aus Tierexperimenten bei oraler Anwendung der Verdacht auf mutagene und schwach kanzerogene Wirkung.

Lfd. Nr. 73 Brombeerblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Brombeerblätter

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Brombeerblätter" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1449.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken sowie zum Spülen oder Gurgeln nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Durchfall.
Pflanzliches Arzneimittel bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum.

6.2 Anwendungsgebiete

Unspezifische, akute Durchfallerkrankungen; leichte Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum.

Hinweis:
Bei Durchfällen, die länger als 2 Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Temperaturerhöhungen einhergehen, sollte ein Arzt aufgesucht werden. Durchfallerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern erfordern grundsätzlich die Rücksprache mit einem Arzt.

Sollten die Beschwerden bei leichten Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum länger als 1 Woche andauern, wiederkehren oder unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei Durchfallerkrankungen muss auf Ersatz von Flüssigkeit und Salzen (Elektrolyten) als wichtigste therapeutische Maßnahme geachtet werden.

Aus der verbreiteten Anwendung von Brombeerblättern als Arzneimittel oder in Lebensmitteln haben sich bisher keine Anhaltspunkte für Risiken ergeben. Zur Anwendung von Brombeerblättern in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei

Kindern unter 12 Jahren liegen jedoch keine ausreichenden Untersuchungen vor. Die Anwendung von Brombeerblättern wird daher nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3-mal täglich zwischen den Mahlzeiten eine Tasse Teeaufguss getrunken oder es wird mit einem lauwarmen Teeaufguss gespült oder gegurgelt. Der Aufguss wird wie folgt bereitet:

2 Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Brombeerblätter 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 85 Eibischblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Eibischblätter

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Eibischblätter" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1469.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Kaltauszuges.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Atemwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum und damit verbundener trockener Reizhusten.

Hinweis:
Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, bei Atemnot, Fieber oder eitrigem oder blutigem Auswurf, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Eibischblättern in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Zubereitungen aus Eibischblättern sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Das Trinken von Kaltauszügen aus Eibischblättern kann die Aufnahme anderer, gleichzeitig eingenommener Arzneimittel im Darm verzögern; es sollte daher ein Abstand von 1/2 bis 1 Stunde vor und nach der Einnahme von Arzneimitteln eingehalten werden.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Kaltauszuges getrunken:

1 gehäufter Teelöffel voll (ca. 1,7 g) Eibischblätter oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) wird mit kaltem Wasser (ca. 150 ml) übergossen, unter öfterem Umrühren 2 bis 3 Stunden stehen gelassen, kurz zum Sieden erhitzt und gleich wieder abgekühlt und dann gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 87 Eichenrinde

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Eichenrinde

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Eichenrinde" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

9099.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken sowie zum Spülen oder Gurgeln und für Umschläge nach Bereitung eines Teeaufgusses. Zur Bereitung von Bädern.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Durchfall.
Pflanzliches Arzneimittel bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum.
Pflanzliches Arzneimittel zur Wundbehandlung.

6.2 Anwendungsgebiete

Innerliche Anwendung bei:
unspezifischen, akuten Durchfallerkrankungen; leichten Entzündungen im Mund- und Rachenbereich sowie im Genital- und Analbereich.

Äußerliche Anwendung:
zur Förderung der Schorfbildung bei entzündlichen Hauterkrankungen.

Hinweise:
Bei Durchfällen, die länger als 2 Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Temperaturerhöhungen einhergehen, sollte ein Arzt aufgesucht werden. Durchfallerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern erfordern grundsätzlich die Rücksprache mit einem Arzt.

Sollten die Beschwerden bei leichten Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum länger als 1 Woche andauern, wiederkehren oder unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.
Bei starker Rötung der Wundränder, bei großflächigen, nässenden oder eitrig infizierten Wunden ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.

6.3 Gegenanzeigen

Innerliche Anwendung:
Keine bekannt.

Äußerliche Anwendung:
Großflächige Hautschäden.

Bäder:
Vollbäder sind nicht anzuwenden bei:

- nässenden, großflächigen Ekzemen und Hautverletzungen
- fieberhaften und infektiösen Erkrankungen
- Herzinsuffizienz Stadium III und IV (NYHA)
- Bluthochdruck Stadium IV (WHO).

Zur Anwendung von Eichenrinde in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor.

Zubereitungen aus Eichenrinde dürfen daher von diesem Personenkreis nicht angewendet werden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei Durchfallerkrankungen muss auf Ersatz von Flüssigkeit und Salzen (Elektrolyten) als wichtigste therapeutische Maßnahme geachtet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Innerliche Anwendung:
Das Trinken von Zubereitungen aus Eichenrinde kann die Aufnahme anderer, gleichzeitig eingenommener Arzneimittel im Darm verzögern; es sollte daher ein Abstand von 1/2 bis 1 Stunde vor und nach Einnahme von Arzneimitteln eingehalten werden.

Äußerliche Anwendung:
Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Durchfallerkrankungen 2-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1/2 Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Eichenrinde oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) wird mit ca. 150 ml Wasser übergossen, für etwa 10 bis 15 Minuten zum Sieden erhitzt und anschließend gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Zum Spülen, Gurgeln und zur Bereitung von Umschlägen wird ein Aufguss in der angegebenen Menge oder dem benötigten Vielfachen wie folgt hergestellt:

2 g Eichenrinde werden mit ca. 100 ml Wasser übergossen, für etwa 10 bis 15 Minuten zum Sieden erhitzt und anschließend durch ein Teesieb gegeben.

Zur Bereitung von Voll- und Teilbädern werden 5 g Eichenrinde auf 1 l Wasser oder ein Vielfaches davon eingesetzt.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 89 Erdrauchkraut

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Erdrauchkraut

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1479.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Verdauungsbeschwerden.

6.2 Anwendungsgebiete

Krampfartige Beschwerden im Bereich der Gallenblase und der Gallenwege sowie des Magen-Darm-Trakts.

Hinweis:
Bei Gallensteinleiden, Verschluss der Gallenwege oder Gelbsucht sowie bei unklaren, länger als 1 Woche andauernden oder wiederkehrenden Beschwerden sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Erdrauchkraut in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Erdrauchkraut sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4-mal täglich vor den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 Teelöffel voll (ca. 1,6 g) Erdrauchkraut 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 98 Gänsefingerkraut

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Gänsefingerkraut

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Gänsefingerkraut" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

9599.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken sowie zum Spülen oder Gurgeln nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Durchfall.
Pflanzliches Arzneimittel bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum.
Pflanzliches Arzneimittel bei Regelbeschwerden.

6.2 Anwendungsgebiete

Leicht schmerzhafte Regelblutungen; zur Unterstützung der Therapie leichter, unspezifischer, akuter Durchfallerkrankungen; leichte Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum.

Hinweise:

Bei Störungen der Regelblutung sollte zur diagnostischen Abklärung zunächst ein Arzt aufgesucht werden.
Bei Durchfällen, die länger als 2 Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Temperaturerhöhungen einhergehen, sollte ein Arzt aufgesucht werden.
Durchfallerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern erfordern grundsätzlich die Rücksprache mit einem Arzt.
Sollten die Beschwerden bei leichten Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum länger als 1 Woche andauern, wiederkehren oder unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei Durchfallerkrankungen muss auf Ersatz von Flüssigkeit und Salzen (Elektrolyten) als wichtigste therapeutische Maßnahme geachtet werden.

Zur Anwendung von Gänsefingerkraut in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Zubereitungen aus Gänsefingerkraut sollen daher von diesem Personenkreis nicht angewendet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3-mal täglich eine Tasse Teeaufguss getrunken oder es wird mit einem lauwarmen Teeaufguss gespült oder gegurgelt. Der Aufguss wird wie folgt bereitet:

3 Teelöffel voll (ca. 2 g) Gänsefingerkraut 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.

6.7 Nebenwirkungen

Beschwerden bei Reizmagen können verstärkt werden.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 99 Samenfreie Gartenbohnenhülsen

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Samenfreie Gartenbohnenhülsen

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Bohnenhülsen" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

8499.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Durchspülung der Harnwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und zur Vorbeugung und Behandlung von Harnsteinen und Nierengrieß.

Hinweis:
Bei Blut im Urin, bei Fieber oder beim Anhalten der Beschwerden über 7 Tage hinaus ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von samenfreien Gartenbohnenhülsen in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Gartenbohnenhülsen sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

Hinweis:
Bei Wasseransammlungen (Ödemen) infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 5-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 Esslöffel voll (ca. 2,5 g) samenfreier Gartenbohnenhülsen 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 103 Hamamelisblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Hamamelisblätter

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

9699.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Spülen oder Gurgeln und für Umschläge nach Bereitung eines Aufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Wundbehandlung.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung bei oberflächlichen Hautverletzungen, bei kleinflächigen Entzündungen der Haut und der Schleimhäute.

Hinweise:
Sollten die Beschwerden bei leichten Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum länger als 1 Woche andauern, wiederkehren oder unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.
Bei starker Rötung der Wundränder, bei großflächigen, nässenden oder eitrig infizierten Wunden ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.

6.3 Gegenanzeigen

Zur Anwendung von Hamamelisblättern in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Zubereitungen aus Hamamelisblättern dürfen daher von diesem Personenkreis nicht angewandt werden.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 1- bis 3-mal täglich mit einem Aufguss gespült oder gegurgelt oder es werden Umschläge bereitet. Der Aufguss wird wie folgt hergestellt:

5 bis 10 g Hamamelisblätter werden mit siedendem Wasser (ca. 250 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten durch ein Teesieb gegeben.

6.6 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.7 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 104 Hamamelisrinde

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Hamamelisrinde

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Hamamelisrinde" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

9799.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Spülen oder Gurgeln und für Umschläge nach Bereitung eines Aufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Wundbehandlung.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung bei oberflächlichen Hautverletzungen, bei kleinflächigen Entzündungen der Haut und der Schleimhäute.

Hinweise:
Sollten die Beschwerden bei leichten Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum länger als 1 Woche andauern, wiederkehren oder unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.
Bei starker Rötung der Wundränder, bei großflächigen, nässenden oder eitrig infizierten Wunden ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.

6.3 Gegenanzeigen

Zur Anwendung von Hamamelisrinde in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Zubereitungen aus Hamamelisrinde dürfen daher von diesem Personenkreis nicht angewandt werden.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 1- bis 3-mal täglich mit einem Aufguss gespült oder gegurgelt oder es werden Umschläge bereitet. Der Aufguss wird wie folgt hergestellt:

5 bis 10 g Hamamelisrinde werden mit siedendem Wasser (ca. 250 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten durch ein Teesieb gegeben.

6.6 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.7 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 105 Hauhechelwurzel

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Hauhechelwurzel

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Hauhechelwurzel" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

9899.99.99

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 Stoff- und Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Durchspülung der Harnwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und zur Vorbeugung und Behandlung von Nierengrieß.

Hinweis:
Bei Blut im Urin, bei Fieber oder beim Anhalten der Beschwerden über 7 Tage hinaus ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Hauhechelwurzel in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Hauhechelwurzel sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

Hinweis:
Bei Wasseransammlungen (Ödemen) infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 6-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:
1 knapper Teelöffel voll (ca. 2 g) Hauhechelwurzel oder die entsprechende Menge in einem oder mehreren Aufgussbeutel(n) wird mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 20 bis 30 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Hinweis:
Auf zusätzliche reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 106 Heidelbeeren

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Heidelbeeren

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Heidelbeeren" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1009.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken sowie zum Spülen oder Gurgeln nach Bereitung eines Teeaufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Durchfall.
Pflanzliches Arzneimittel bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum.

6.2 Anwendungsgebiete

Unspezifische, akute Durchfallerkrankungen; leichte Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum.

Hinweise:
Bei Durchfällen, die länger als 2 Tage andauern oder mit Blutbeimengungen oder Temperaturerhöhungen einhergehen, sollte ein Arzt aufgesucht werden. Durchfallerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern erfordern grundsätzlich die Rücksprache mit einem Arzt.

Sollten die Beschwerden bei leichten Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum länger als 1 Woche andauern, wiederkehren oder unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei Durchfallerkrankungen muss auf Ersatz von Flüssigkeit und Salzen (Elektrolyten) als wichtigste therapeutische Maßnahme geachtet werden.

Aus der verbreiteten Anwendung von Heidelbeeren als Arzneimittel oder in Lebensmitteln haben sich bisher keine Anhaltspunkte für Risiken ergeben. Zur Anwendung von Heidelbeeren in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen jedoch keine ausreichenden Untersuchungen vor. Die Anwendung von Zubereitungen aus Heidelbeeren wird diesem Personenkreis daher nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Durchfallerkrankungen 2- bis 6-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:
1 Esslöffel voll (ca. 10 g) kurz vor Gebrauch zerquetschter Heidelbeeren wird mit ca. 150 ml Wasser übergossen, für etwa 10 bis 15 Minuten zum Sieden erhitzt und anschließend noch heiß durch ein Teesieb gegeben.

Zum Spülen und Gurgeln wird ein Aufguss in der angegebenen Menge oder dem benötigten Vielfachen wie folgt hergestellt:

10 g Heidelbeeren werden mit 100 ml Wasser übergossen, für etwa 10 bis 15 Minuten zum Sieden erhitzt und anschließend noch heiß durch ein Teesieb gegeben.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 107 Hirtentäschelkraut

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Hirtentäschelkraut

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie „Hirtentäschelkraut" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1539.99.99

5.2 Art der Anwendung

Für Umschläge und zum Tränken von Nasentampons nach Bereitung eines Aufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Blutungen.

6.2 Anwendungsgebiete

Innerliche Anwendung:
Zur lokalen Anwendung bei Nasenbluten.

Äußerliche Anwendung:
Oberflächliche, blutende Hautverletzungen.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Hirtentäschelkraut in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Zubereitungen aus Hirtentäschelkraut sollen daher von diesem Personenkreis nicht angewendet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird zur lokalen und äußerlichen Anwendung ein Aufguss aus 3 bis 5 g Hirtentäschelkraut auf 150 ml Wasser hergestellt.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 108 Holunderblüten

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Holunderblüten

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1019.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Atemwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Erkältungskrankheiten.

Hinweise:
Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, bei Atemnot, Fieber oder eitrigem oder blutigem Auswurf sollte eine Arzt aufgesucht werden

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Holunderblüten in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Holunderblüten sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3 - bis 5-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses möglichst heiß getrunken:

2 Teelöffel voll (ca. 3 g) Holunderblüten 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 109 Hopfenzapfen

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Hopfenzapfen

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1029.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Beruhigung.

6.2 Anwendungsgebiete

Befindensstörungen wie Unruhe und Angstzustände, Einschlafstörungen.

Hinweis:
Wenn die Einschlafstörungen und/oder Unruhe und Angstzustände länger andauern, sollte wie bei allen unklaren Beschwerden ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Hopfenzapfen in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Hopfenzapfen sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Unruhe und Angstzuständen 2- bis 3-mal täglich sowie bei Einschlafstörungen vor dem Schlafengehen eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 gehäufter Teelöffel voll (ca. 0,5 g) Hopfenzapfen 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 114 1 M-Kaliumlactat-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

1 M-Kaliumlactat-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Kaliumlactat	128,2 g
als Kaliumlactat-Lösung (50 %)	

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält: 1 mmol K^+
1 mmol $Lactat^-$

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Kaliumlactat-Lösung (50 %) wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,22 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,056 bis 1,065
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,348 bis 1,350
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 5,0 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 5,0 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Kalium
Entsprechend den Identitätsreaktionen auf Kalium (AB. 2.3.1).

Lactat

Entsprechend der Identitätsreaktion auf Lactat (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 8,8 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

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

Bestimmung:
1,0 ml des Konzentrats wird mit 50 ml Wasser, 15,0 ml Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) und 50 ml Acetonitril R versetzt. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) titriert. Das zwischen den beiden potenziometrisch ermittelten Wendepunkten der Titrationskurve (AB. 2.2.20) zugesetzte Volumen wird abgelesen. 1 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 12,82 mg Kaliumlactat.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, ggf. verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

4099.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion nach Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nicht über 25 °C lagern.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Nicht unverdünnt anwenden.
Theoretische Osmolarität: 2000 mOsm/l.
pH-Wert: 5,0 bis 7,0.
Molare Konzentration:
1 ml enthält 1 mmol K^+
1 mmol $Lactat^-$

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

1 ml enthält: 1 mmol K^+
1 mmol $Lactat^-$

9.2 Anwendungsgebiete

Kaliummangelzustände, insbesondere bei azidotischer Stoffwechsellage.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Erhöhter Kaliumgehalt des Blutes (Ausnahme: Diabetisches Koma).

Relative Gegenanzeigen:

- Störungen der Nierenfunktion
- Störungen der Leberfunktion

- Übersäuerung des Blutes durch vermehrte Ansammlung von Milchsäure (Lactatazidose).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts sind erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Kaliumsparende Diuretika und Aldosteron-Antagonisten können zusammen mit Kaliumlactat zu erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie) führen.
Bei gleichzeitiger Gabe von Suxamethonium und Kalium können erhebliche Hyperkaliämien ausgelöst werden, die sich ihrerseits negativ auf den Herzrhythmus auswirken können.

9.6 Warnhinweise

Auf streng intravenöse Anwendung ist zu achten, da eine paravenöse Zufuhr höherkonzentrierter Kaliumlösungen zu Gewebeschädigungen in Form von Nekrosen führen kann.
Die Infusion von Kalium im Rahmen einer Korrekturtherapie sollte grundsätzlich nur mit Hilfe von Infusionspumpen erfolgen.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung erfolgt entsprechend den Analysenwerten des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Status. Ein Kaliumdefizit errechnet sich nach folgender Formel:

Kaliumdefizit (mmol) = kg Körpermasse $\times$ 0,2 $\times$ 2 (4,5 – Serumkalium)

(Das extrazelluläre Volumen errechnet sich aus Körpermasse in kg $\times$ 0,2).

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:

20 mmol K^+ pro Stunde (entsprechend 0,3 mmol Kalium/kg Körpermasse/Stunde).

Maximale Tagesdosis:
2 - 3 mmol K^+/kg Körpermasse/Tag.

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann einen erhöhten Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie) zur Folge haben, insbesondere bei gleichzeitiger Azidose oder Niereninsuffizienz. Symptome eines erhöhten Kaliumgehaltes sind Schwäche, Lähmungserscheinungen und vor allem kardiovaskuläre Störungen mit typischen Veränderungen im EKG. Bei schwerer Hyperkaliämie kann es zu Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern und Herzstillstand kommen.

Therapie:
10 %ige Calciumgluconat-Lösung langsam intravenös infundieren, Infusion von Glucose mit Insulin, Diuresesteigerung, Einsatz von Kationenaustauschern, ggf. Alkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat. Bei vitaler Indikation ist eine Dialyse erforderlich.

9.9 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen können auftreten:

- Alkalose
- Herzrhythmusstörungen bei zu schneller Infusion.

9.10 Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

1 ml enthält: 1 mmol K^+
1 mmol $Lactat^-$

10.3 Anwendungsgebiete

Hypokaliämie, insbesondere bei azidotischer Stoffwechsellage.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Hyperkaliämie (Ausnahme: Diabetisches Koma).

Relative Kontraindikationen:

- Störungen der Nierenfunktion
- Störungen der Leberfunktion
- Lactatazidose.

10.5 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen können auftreten:

- Alkalose
- Herzrhythmusstörungen bei zu schneller Infusion.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Kaliumsparende Diuretika und Aldosteron-Antagonisten können zusammen mit Kaliumlactat zu Hyperkaliämien führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Suxamethonium und Kalium können erhebliche Hyperkaliämien ausgelöst werden, die sich ihrerseits negativ auf den Herzrhythmus auswirken können.

10.7 Warnhinweise

Auf streng intravenöse Anwendung ist zu achten, da eine paravenöse Zufuhr höherkonzentrierter Kaliumlösungen zu Gewebeschädigungen in Form von Nekrosen führen kann.
Die Infusion von Kalium im Rahmen einer Korrekturtherapie sollte grundsätzlich nur mit Hilfe von Infusionspumpen erfolgen.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung erfolgt entsprechend den Analysenwerten des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Status. Ein Kaliumdefizit errechnet sich nach folgender Formel:

Kaliumdefizit (mmol) = kg Körpermasse $\times$ 0,2 $\times$ 2 (4,5 – Serumkalium)

(Das extrazelluläre Volumen errechnet sich aus Körpermasse in kg $\times$ 0,2).

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
20 mmol K^+ pro Stunde (entsprechend 0,3 mmol Kalium/kg Körpermasse/Stunde).

Maximale Tagesdosis:
2 - 3 mmol K^+/kg Körpermasse/Tag.

10.10 Art der Anwendung

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:
Hyperkaliämie, insbesondere bei gleichzeitiger Azidose oder Niereninsuffizienz. Symptome einer Hyperkaliämie sind Schwäche, Lähmungserscheinungen und vor allem kardiovaskuläre Störungen mit typischen Veränderungen im EKG. Bei schwerer Hyperkaliämie kann es zu Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern und Herzstillstand kommen.

Therapie bei Überdosierung:

- 10 %ige Calciumgluconat-Lösung langsam intravenös infundieren
- Infusion von Glucose mit Insulin
- Diuresesteigerung
- Einsatz von Kationenaustauschern
- ggf. Alkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat
- bei vitaler Indikation Durchführung einer Dialyse.

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

Kalium ist das wichtigste Kation der intrazellulären Flüssigkeit. Kalium ist verantwortlich für die Aufrechterhaltung des Membranruhepotenzials und somit der normalen elektrischen Erregbarkeit von Nerven und Muskeln. Kaliumverschiebungen zwischen Intra- und Extrazellulärraum erfolgen im Austausch gegen Wasserstoffionen, sodass Kalium eine wichtige Rolle in der Regulation des Säuren-Basen-Haushaltes zukommt. Bei einer Azidose strömt Kalium aus der Zelle in den Extrazellulärraum. Eine Plasma-Kalium-Konzentration im Normbereich bei gleichzeitiger Azidose ist daher ein Zeichen für einen Kaliummangel.

Kalium ist ein Aktivator vieler Enzyme, es wird bei der Synthese von Proteinen und Glykogen von der Zelle aufgenommen und bei der Glykogenolyse und Proteolyse freigesetzt. Die intrazelluläre Kaliumkonzentration beträgt ca. 150 mmol/l, der Normalwert im Plasma 3,5 - 5,5 mmol/l. Der tägliche Bedarf liegt bei 1 - 1,5 mmol/kg Körpermasse.

Die Kaliumausscheidung erfolgt zu 90 % mit dem Urin und zu etwa 10 % über den Gastrointestinaltrakt. Zu einem Kaliummangel kann es durch gesteigerte

renale Ausscheidung, erhöhte gastrointestinale Verluste (Erbrechen, Diarrhöen, Fisteln) oder unzureichende Zufuhr kommen.

Symptome einer Hypokaliämie (Plasma-Kalium-Konzentration unter 3,5 mmol/l) können sein: Muskelschwäche, metabolische Alkalose, verminderte Konzentrierungsfähigkeit der Niere, intestinale Atonie mit Obstipation bis zum paralytischen Ileus und eine kardiale Symptomatik (Tachykardie, Extrasystolie, Digitalisüberempfindlichkeit).

Eine Hyperkaliämie (Plasma-Kalium-Konzentration über 5,5 mmol/l) kann sich äußern in Muskelschwäche, Müdigkeit, Parästhesien, Verwirrtheit, Neigung zur metabolischen Azidose und in kardialen Symptomen (Bradykardien, Blockierung der Überleitung, Arrhythmien bis hin zum Kammerflimmern und diastolischen Herzstillstand).

Lactat wird oxidiert und wirkt in der Bilanz alkalisierend.

10.13 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.
Bei der Anwendung des Konzentrats sind Kontrollen des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts erforderlich.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Lfd. Nr. 121 Lavendelblüten

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Lavendelblüten

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 2 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1119.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses und zur Bereitung von Bädern.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Beruhigung.
Pflanzliches Arzneimittel bei Verdauungsbeschwerden.

Als Badezusatz.

6.2 Anwendungsgebiete

Innerliche Anwendung bei:
Befindensstörungen wie Unruhezustände, Einschlafstörungen, funktionelle Oberbauchbeschwerden (nervöser Reizmagen, Roemheld-Syndrom, Blähsucht, nervöse Darmbeschwerden).

Hinweis:
Wenn die Einschlafstörungen, Unruhe und Angstzustände oder die Verdauungsbeschwerden länger andauern, sollte wie bei allen unklaren Beschwerden ein Arzt aufgesucht werden.

In der Badetherapie:
zur Behandlung von funktionellen Kreislaufstörungen.

6.3 Gegenanzeigen

Bei Teeaufgüssen:

Keine bekannt.

Als Bad:

Bei größeren Hautverletzungen und akuten Hautkrankheiten, schweren fieberhaften und infektiösen Erkrankungen, Herzinsuffizienz und Bluthochdruck sollen Vollbäder unabhängig vom Inhaltsstoff nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet werden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Lavendelblüten in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Lavendelblüten sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Unruhe und Angstzuständen sowie bei Verdauungsbeschwerden 2- bis 3-mal täglich sowie bei Einschlafstörungen vor dem Schlafengehen eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 bis 2 Teelöffel voll (ca. 0,75 bis 1,5 g) Lavendelblüten oder die entsprechende Menge in einem Aufgussbeutel werden mit siedendem Wasser (ca. 150 ml) übergossen und nach etwa 10 bis 15 Minuten gegebenenfalls durch ein Teesieb gegeben.

Zur Bereitung von Bädern werden 10 bis 50 g Lavendelblüten auf 10 l Wasser oder ein Vielfaches davon eingesetzt.

Hinweis:
Kombinationen mit anderen beruhigend und/oder gegen Blähungen wirksamen Drogen können sinnvoll sein.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 123 Liebstöckelwurzel

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Liebstöckelwurzel

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Der Gehalt an ätherischem Öl in Liebstöckelwurzeln nimmt in den Behältnissen nach 4 um etwa 0,1 Prozent absolut 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.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1569.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Durchspülung der Harnwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und zur Vorbeugung von Nierengrieß.

Bei Blut im Urin, bei Fieber oder beim Anhalten der Beschwerden über 7 Tage hinaus ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Teeaufgüsse aus Liebstöckelwurzeln sollten bei akuten entzündlichen Erkrankungen des Nierenparenchyms sowie bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden.

Hinweis:
Bei Wasseransammlungen (Ödemen) infolge eingeschränkter Herz- und Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Aus der verbreiteten Anwendung von Liebstöckelwurzel als Arzneimittel oder in Lebensmitteln haben sich bisher keine Anhaltspunkte für Risiken ergeben. Zur Anwendung von Liebstöckelwurzel in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen jedoch keine ausreichenden Untersuchungen vor. Das Trinken von Teeaufgüssen aus Liebstöckelwurzel wird diesem Personenkreis daher nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2 - bis 3-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 knapper Teelöffel voll (ca. 2,5 g) Liebstöckelwurzel 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.

Hinweise:
Auf zusätzliche reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.
Bei längerer Anwendung von Liebstöckelwurzel ist auf UV-Bestrahlung sowie intensives Sonnenbaden zu verzichten.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 127 Löwenzahn

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Löwenzahn

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Löwenzahn" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1139.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Verdauungsbeschwerden.

6.2 Anwendungsgebiete

Störungen des Gallenflusses mit Verdauungsbeschwerden wie Blähungen und Völlegefühl, Appetitlosigkeit.

Hinweis:
Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern oder periodisch wiederkehren, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Nicht anzuwenden bei Verschluss der Gallenwege, Darmverschluss und Gallenblasenentzündung.
Nicht anzuwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Löwenzahn.
Bei Gallensteinleiden nur nach Rücksprache mit einem Arzt anwenden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Aus der verbreiteten Anwendung von Löwenzahnwurzel als Arzneimittel oder in Lebensmitteln haben sich bisher keine Anhaltspunkte für Risiken ergeben. Zur Anwendung von Löwenzahn in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen jedoch keine ausreichenden Untersuchungen vor. Das Trinken von Teeaufgüssen aus Löwenzahn wird diesem Personenkreis daher nicht empfohlen.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2 - bis 3-mal täglich zur Appetitanregung jeweils eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, ansonsten nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 Esslöffel voll (ca. 2,5 g) Löwenzahn 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.

6.7 Nebenwirkungen

Wie bei allen bitterstoffhaltigen Drogen können Beschwerden aufgrund eines übermäßig sauren Magensaftes auftreten sowie in seltenen Fällen bei Überempfindlichkeit gegen Löwenzahn Juckreiz und Hautrötungen.

Beim Auftreten dieser Nebenwirkungen sollte das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 128 Mädesüßblüten

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Mädesüßblüten

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie „Mädesüßblüten" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1609.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Atemwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur unterstützenden Behandlung von Erkältungskrankheiten.

Hinweis:
Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, bei Atemnot, Fieber oder eitrigem oder blutigem Auswurf sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Teeaufgüsse aus Mädesüßblüten dürfen nicht getrunken werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Salicylate, gegen andere Entzündungshemmer/-Antirheumatika oder bei Neigung zu Allergien, bei Bronchialasthma sowie spastischen Bronchitiden.

Bei vorgeschädigter Niere oder schweren Leberfunktionsstörungen ist der Teeaufguss nur nach Rücksprache mit einem Arzt zu trinken.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Behandlung erforderlich. Im Verlauf einer Langzeitbehandlung müssen regelmäßig Kontrollen des Blutbildes und des Harnsäurespiegels erfolgen. Bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (ererbte Enzymerkrankung) besteht das Risiko einer hämolytischen Anämie (Abbau der roten Blutkörperchen). Diese Patienten sollen Mädesüßblüten nicht ohne ärztlichen Rat anwenden.

Das Arzneimittel soll in den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft und in der Stillzeit nur nach Rücksprache mit dem Arzt angewendet werden. Im letzten Drittel der Schwangerschaft dürfen Teeaufgüsse aus Mädesüßblüten nicht getrunken werden.

Zur Anwendung von Mädesüßblüten bei Kindern liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Sie sollen deshalb und wegen des möglichen Auftretung eines Reye-Syndroms (Erläuterung unter dem nachfolgenden „Hinweis") bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Hinweis:
Bei Jugendlichen und Kindern über 12 Jahren mit fieberhaften Erkrankungen soll dieses Arzneimittel 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 sein, einer sehr seltenen, aber unter Umständen lebensbedrohlichen Krankheit sein, die unbedingt sofortiger ärztlicher Behandlung bedarf.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die von anderen Salicylaten bekannten Wechselwirkungen können auch bei der Anwendung von Mädesüßblüten auftreten. Insbesondere können die Wirkungen von Arzneimitteln zur Senkung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Antikoagulanzien, z.B. Cumarin-Derivate und Heparin) das Risiko einer Magen-Darm-Blutung bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikoiden (z.B. Prednisolon) oder bei gleichzeitigem Alkoholkonsum wie auch die Wirkung von einzunehmenden blutzuckersenkenden Medikamenten erhöht werden. Die Wirkung von Medikamenten zur Steigerung der Harnsäureausscheidung kann vermindert werden.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3-mal täglich eine Tasse des wie folgt frisch bereiteten Teeaufgusses möglichst heiß getrunken:

1 gestrichener Teelöffel voll (ca. 1,2 g) Mädesüßblüten 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 131 Malvenblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Malvenblätter

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie „Malvenblätter" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1579.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Atemwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Schleimhautreizungen im Mund- und Rachenraum und damit verbundenem trockenen Reizhusten.

Hinweis:
Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, bei Atemnot, Fieber oder eitrigem oder blutigem Auswurf sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Malvenblättern in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Malvenblättern sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 Teelöffel voll (ca. 1,8 g) Malvenblätter 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 132 Mannitol-Lösung 10 Prozent

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Mannitol-Lösung 10 %

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Mannitol	100,0 g
Wasser für Injektionszwecke zu	1000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Mannitol wird in Wasser für Injektionzwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Menbranfilter mit

einem Porendurchmesser von ca. 0,22 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121 °C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung:

der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,032 bis 1,038 oder
des Brechungsindex (AB. 2.2.6): 1,346 bis 1,348 sowie
des pH-Wertes (AB. 2.2.3) der unverdünnten Lösung: 3,6 bis 6,6.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Fertigarzneimittel

6.1.1 Aussehen, Eigenschaften

Mannitol - Lösung 10 % ist eine klare, von Schwebeteilchen praktisch freie, farblose Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch.

6.1.2 Prüfung auf Identität

Mannitol

Entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.

6.1.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene:

Entsprechend AB. 2.6.8: Es werden 10 ml/kg Körpermasse injiziert.

6.1.4 Gehalt

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

Bestimmung: Entsprechend der Gehaltsbestimmung gemäß AB. Es werden 4,0 ml Infusionslösung mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN - Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

4299.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion. Die Verwendung eines Filterinfusionsbestecks wird empfohlen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Bei kühler Lagerung kann es zur Bildung von Kristallen kommen, die sich durch leichtes Erwärmen wieder lösen.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 550 mOsm/l
pH-Wert: 3,6 bis 6,6

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Osmotherapeutikum.

9.2 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe eines akuten Nierenversagens infolge Trauma oder Schock nach vorangegangener Probeinfusion;
Hirndrucksenkung bei intakter Blut-Hirn-Schranke;
Osmotherapie zur Hirnödemprophylaxe und -therapie;
Augeninnendrucksenkung (Glaukom).

9.3 Gegenanzeigen

Nach Probeinfusion (siehe Dosierungsanleitung) anhaltende Harnausscheidungsstörung (Oligourie/Anurie); verminderte Herzleistung (kardiale Dekompensation);
Verlust von Körperwasser (Dehydratationszustände);
Überwässerung (Hyperhydratation);
Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge (Lungenödem);
Gehirnblutungen (intrakranielle Blutungen);
Abflusshindernis im Bereich der ableitenden Harnwege;
erhöhte Serumosmolarität.

Verwendung in der Schwangerschaft:
Es besteht das Risiko der Überdosierung nach Infusion großer Mengen Mannitol-Lösung infolge Überlastung der Nieren in der Spätschwangerschaft.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Mannitol kann Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln eingehen:

- Verstärkung der ototoxischen Effekte von Aminoglykosid-Antibiotika
- Steigerung der Wirkung von Tubocurarin und anderer kompetitiv oder depolarisierend wirkender Muskelrelaxantien
- Herabsetzung der Wirkung von oralen Antikoagulantien.

Mannitol-Lösung vermindert die Serumwerte zahlreicher Elektrolyte. Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithiumpräparaten muss der Lithiumspiegel kontrolliert werden.

9.5 Wichtigste Inkompatibilitäten

Infusionslösungen mit Elektrolyten oder Injektionslösungen anderer Arzneistoffe eignen sich nicht zum Mischen mit Mannitol-Lösung 10 %, da es zu Ausfällungen kommen kann.

9.6 Warnhinweise

Lösung nur zur Osmotherapie geeignet.
Vortestung (Probeinfusion) bei Oligurie/Anurie erforderlich.
Jede osmotische Diurese setzt einen ausreichenden Hydratationszustand voraus.

Vorsicht ist geboten bei gestörter Blut-Hirn-Schranke.

9.7 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung für die Probeinfusion bei Oligurie/Anurie

Die Zufuhr von 0,2 g Mannitol/kg Körpermasse innerhalb von 5 Minuten soll zu einer Mindestharnmenge von 40 bis 50 ml/ Stunde über einen Zeitraum von 2 bis 3 Stunden führen. Eine zweite Probeinfusion ist möglich, wenn das Ergebnis des ersten Tests unzureichend war. Bleibt die Diurese weiterhin aus, dann sind andere therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Richtwerte für die Infusionsgeschwindigkeit:

0,1 bis 0,3 g Mannitol/kg Körpermasse/Stunde entsprechend 1 bis 3 ml Mannitol-Lösung 10 % /kg Körpermasse/Stunde. Die maximale Tagesmenge an Mannitol wird bestimmt durch den Flüssigkeitsbedarf, das Ausmaß an Urinausscheidung und die Art sowie den Schweregrad des zu behandelnden Körperzustandes.

Dosierung für die Senkung des Hirndrucks

Innerhalb von 15 Minuten werden 0,5 bis 1 g Mannitol/kg Körpermasse, entsprechend 5 bis 10 ml Mannitol-Lösung 10 % /kg Körpermasse infundiert. Die Wirkung setzt nach ca. 20 Minuten ein. Es wird empfohlen, Mannitol in kleinen Dosen, intermittierend nach Bedarf und nicht kontinuierlich zuzuführen, um Druckanstiege im Schädel und eine rasche osmotische Anpassung des Gehirns zu vermeiden.

Dosierung für die Augeninnendrucksenkung (Glaukom)

Über 15 bis 30 Minuten werden bis zu 2 g Mannitol/kg Körpermasse, entsprechend bis zu 20 ml Mannitol-Lösung 10 % /kg Körpermasse infundiert

Bei überhöhter Infusionsgeschwindigkeit und Überdosierung besteht die Gefahr einer akuten Volumenbelastung mit Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems.

Art und Dauer der Anwendung

Mannitol-Lösung 10 % :
Zur intravenösen Infusion.

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Symptome der Überdosierung:

Überdosierung führt bei intakter Nierenfunktion zu erhöhter Wasser- und Elektrolyt-Ausscheidung (Na^+, Cl^-, K^+). Durch Natriumchlorid- und Wasserverluste kommt es zu orthostatischen Störungen mit Tachykardie oder Hypotension und einem Abfall des zentralvenösen Drucks. Kaliumverlust führt zu Störungen der neuromuskulären Erregbarkeit: Adynamie, Reflexabschwächung, Verminderung des Muskeltonus, Parästhesien, Magen-Darm-Atonie, Blasenentleerungsstörungen, Beeinträchtigung der Reizbildung und Reizleitung am Herzen (Arrhythmien, ST - Streckensenkung, T - Abflachung, verlängerte QT

- Dauer, TU - Verschmelzungswelle). Bei herabgesetzter Urinausscheidung kann es zum Lungenödem und zur Wasserintoxikation kommen.

Therapie der Überdosierung:

Abbruch der Infusion. Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts und dessen Korrektur. In schweren Fällen sind durch Hämodialyse eine Beseitigung von Mannitol und eine Reduzierung der Osmolarität möglich.

9.9 Nebenwirkungen

Nach schneller Infusion können Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände, Krämpfe sowie Tachykardien auftreten. An der Injektionsstelle kann eine Venenentzündung (Thrombophlebitis) entstehen.
Osmodiuretika wie Mannitol können nur dann ihre Wirkung entfalten, wenn sie mit einer entsprechenden Infusionsgeschwindigkeit (ca. 125 ml in ca. 20 - 40 Minuten) appliziert werden. Dies ist in jedem Fall mit einer akuten Volumenbelastung des Organismus verbunden, die um so schwerwiegender ist, je geringer die Urinproduktion ist. Vor Beginn einer Osmotherapie mit Mannitol ist ein Nierenversagen infolge Flüssigkeits- bzw. Volumenmangels auszuschließen.

Störungen im Wasserhaushalt mit Dehydratation.

Störungen im Elektrolythaushalt mit starken Elektrolytverlusten.

Ausbildung eines Lungenödems bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Akutes Nierenversagen.

Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.

9.10 Hinweis:

Bei kühler Lagerung kann es zur Bildung von Kristallen kommen, die sich durch leichtes Erwärmen wieder lösen.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Osmotherapeutikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe eines akuten Nierenversagens infolge Trauma oder Schock nach vorangegangener Probeinfusion;
Hirndrucksenkung bei intakter Blut-Hirn-Schranke;
Osmotherapie zur Hirnödemprophylaxe und -therapie;
Glaukom.

10.4 Gegenanzeigen

Oligourie/Anurie nach Probeinfusion (siehe Dosierungsanleitung);
kardiale Dekompensation;
Dehydratationszustände;
Hyperhydratation;
Lungenödem;
intrakranielle Blutungen;
Abflusshindernis im Bereich der ableitenden Harnwege;
erhöhte Serumosmolarität.

Verwendung in der Schwangerschaft:
Es besteht das Risiko der Überdosierung nach Infusion großer Mengen Mannitol-Lösung infolge Überlastung der Nieren in der Spätschwangerschaft.

10.5 Nebenwirkungen

Nach schneller Infusion können Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände, Krämpfe sowie Tachykardien auftreten. An der Injektionsstelle kann eine Thrombophlebitis entstehen.

Osmodiuretika wie Mannitol können nur dann ihre Wirkung entfalten, wenn sie mit einer entsprechenden Infusionsgeschwindigkeit (ca. 125 ml in ca. 20 - 40 Minuten) appliziert werden. Dies ist in jedem Fall mit einer akuten Volumenbelastung des Organismus verbunden, die um so schwerwiegender ist, je geringer die Urinproduktion ist. Vor Beginn einer Osmotherapie mit Mannitol ist ein Nierenversagen infolge Flüssigkeits- bzw. Volumenmangels auszuschließen.

Störungen im Wasserhaushalt mit Dehydratation.

Störungen im Elektrolythaushalt mit starken Elektrolytverlusten.

Ausbildung eines Lungenödems bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Akutes Nierenversagen.

Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.

10.6 Warnhinweise

Lösung nur zur Osmotherapie geeignet.
Vortestung (Probeinfusion) bei Oligurie/Anurie erforderlich.
Jede osmotische Diurese setzt einen ausreichenden Hydratationszustand voraus.

10.7 Wichtigste Inkompatibilitäten

Infusionslösungen mit Elektrolyten oder Injektionslösungen anderer Arzneistoffe eignen sich nicht zum Mischen mit Mannitol - Lösung 10 %, da es zu Ausfällungen kommen kann.

10.8 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung für die Probeinfusion bei Oligurie/Anurie

Die Zufuhr von 0,2 g Mannitol/kg Körpermasse innerhalb von 5 Minuten soll zu einer Mindestharnmenge von 40 bis 50 ml/ Stunde über einen Zeitraum von 2 bis 3 Stunden führen. Eine zweite Probeinfusion ist möglich, wenn das Ergebnis des ersten Tests unzureichend war.Bleibt die Diurese weiterhin aus, dann sind andere therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Richtwerte für die Infusionsgeschwindigkeit:

0,1 bis 0,3 g Mannitol/kg Körpermasse/Stunde entsprechend 1 bis 3 ml Mannitol-Lösung 10 % /kg Körpermasse/Stunde.Die maximale Tagesmenge an Mannitol wird bestimmt durch den Flüssigkeitsbedarf, das Ausmaß der Urinausscheidung und die Art sowie den Schweregrad des zu behandelnden Körperzustandes.

Dosierung für die Senkung des Hirndrucks

Innerhalb von 15 Minuten werden 0,5 bis 1 g Mannitol/kg Körpermasse, entsprechend 5 bis 10 ml Mannitol-Lösung 10 % /kg Körpermasse infundiert. Die Wirkung setzt nach ca. 20 Minuten ein. Es wird empfohlen, Mannitol in kleinen Dosen, intermittierend nach Bedarf und nicht kontinuierlich zuzuführen, um Druckanstiege im Schädel und eine rasche osmotische Anpassung des Gehirns zu vermeiden.

Dosierung für die Augeninnendrucksenkung (Glaukom)

Über 15 bis 30 Minuten werden bis zu 2 g Mannitol/kg Körpermasse,
entsprechend bis zu 20 ml Mannitol - Lösung 10 % /kg Körpermasse infundiert

Bei überhöhter Infusionsgeschwindigkeit und Überdosierung besteht die Gefahr einer akuten Volumenbelastung mit Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems.

Art und Dauer der Anwendung

Mannitol-Lösung 10 % :

Zur intravenösen Infusion.
Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

10.9 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:

Überdosierung führt bei intakter Nierenfunktion zu erhöhter Wasser- und Elektrolyt-Ausscheidung (Na^+, Cl^-, K^+). Durch Natriumchlorid- und Wasserverluste kommt es zu orthostatischen Störungen mit Tachykardie oder Hypotension und einem Abfall des zentralvenösen Drucks. Kaliumverlust führt zu Störungen der neuromuskulären Erregbarkeit: Adynamie, Reflexabschwächung, Verminderung des Muskeltonus, Parästhesien, Magen-Darm-Atonie, Blasenentleerungsstörungen, Beeinträchtigung der Reizbildung und Reizleitung am Herzen (Arrhythmien, ST - Streckensenkung, T - Abflachung, verlängerte QT - Dauer, TU - Verschmelzungswelle). Bei herabgesetzter Urinausscheidung kann es zum Lungenödem und zur Wasserintoxikation kommen.

Therapie der Intoxikation:

Abbruch der Infusion. Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts und dessen Korrektur. In schweren Fällen sind durch Hämodialyse eine Beseitigung von Mannitol und eine Reduzierung der Osmolarität möglich.

10.10 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Biover-fügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

Pharmakologische Eigenschaften:

Mannitol ist ein sechswertiger Alkohol, der nur sehr langsam metabolisiert wird. Bei i.v. - Applikation hat Mannitol eine ausgeprägte osmotische und diuretische Wirkung. Es wird zu 90 % glomerulär filtriert und tubulär nicht reabsorbiert. Aufgrund seines osmotischen Drucks hemmt es die Rückresorption von Wasser im proximalen Tubulus und im dünnen Teil der Henleschen Schleife. Die Elektrolytausscheidung wird nur geringfügig gesteigert. Hypertone Mannitol-Lösungen verstärken den Transfer von intrazellulärem Wasser in den Extrazellulärraum. Dadurch erhöht sich das Plasmavolumen, und ein größerer

Anteil des Körperwassers kann renal ausgeschieden werden. Darüber hinaus verstärkt Mannitol die Nierendurchblutung.

Am Hirn führt der sofortige Plasmaexpandereffekt von Mannitol zu einer Reduktion des Hämatokrits und zu einer Zunahme des cerebralen Blutflusses CBF. Nach 10 - 30 Minuten kommt es zu einer osmodiuretischen Wirkung, die zu einer Entwässerung des Hirngewebes mit kurzzeitiger Volumenabnahme und Abnahme des intrakraniellen Druckes ICP führt.

Vor allem bei einer gestörten Blut-Hirn-Schranke kann ein Rebound-Effekt auftreten. Hierbei führt ein Anstieg der extravasalen Mannitolkonzentration zu einer Umkehr des osmotischen Gradienten mit Anstieg des intrakraniellen Druckes. Dieser Effekt tritt vornehmlich durch kontinuierliche Mannitol Infusionen auf.

Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit:

Bei i.v. - Injektion ist Mannitol zu 100 % bioverfügbar. Eine Metabolisierung in der Leber erfolgt nur in geringem Umfang. Mannitol wird rasch über die Nieren ausgeschieden.

10.11 Sonstige Hinweise

Die Kontrolle des Serumionogramms und der Wasserbilanz ist erforderlich. Vorsicht bei Hypervolämie.

Lfd. Nr. 133 Mannitol-Lösung 20 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Mannitol-Lösung 20 %

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Mannitol	200,0 g
Wasser für Injektionszwecke zu	1000,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Mannitol wird in Wasser für Injektionzwecke gelöst und auf das erforderliche Volumen bzw. auf das erforderliche Gewicht aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Menbranfilter mit einem Porendurchmesser von ca. 0,45 µm, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert.

Mannitol-Lösung 20 % ist eine übersättigte Lösung und muß daher warm filtriert und abgefüllt werden.

Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt bei 121° C in gespanntem, gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung:
der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,063 bis 1,073 oder
des Brechungsindex (AB. 2.2.6): 1,360 bis 1,363 sowie
des pH-Wertes (AB. 2.2.3) der unverdünnten Lösung: 3,6 bis 6,6.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Fertigarzneimittel

6.1.1 Aussehen, Eigenschaften

Mannitol-Lösung 20 % ist eine klare, von Schwebeteilchen praktisch freie, farblose Infusionslösung ohne wahrnehmbaren Geruch.

6.1.2 Prüfung auf Identität

Mannitol

Entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.

6.1.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Pyrogene:
Entsprechend AB. 2.6.8: Es werden 10 ml/kg Körpermasse injiziert.

6.1.4 Gehalt

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

Bestimmung: Entsprechend der Gehaltsbestimmung gemäß AB. Es werden 2,0 ml Infusionslösung mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt.

7 Behältnisse

DIN-Behältnisse aus Glas, verschlossen mit DIN-Stopfen aus Butylgummi.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

4299.98.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion. Die Verwendung eines Filterinfusionsbestecks wird empfohlen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Bei kühler Lagerung kann es zur Bildung von Kristallen kommen, die sich durch leichtes Erwärmen wieder lösen.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.

Theoretische Osmolarität: 1100 mOsm/l
pH-Wert: 3,6 bis 6,6

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Osmotherapeutikum.

9.2 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe eines akuten Nierenversagens infolge Trauma oder Schock nach vorangegangener Probeinfusion;
Hirndrucksenkung bei intakter Blut-Hirn-Schranke;
Osmotherapie zur Hirnödemprophylaxe und -therapie;
Augeninnendrucksenkung (Glaukom).

9.3 Gegenanzeigen

Nach Probeinfusion (siehe Dosierungsanleitung) anhaltende Harnausscheidungsstörung (Oligourie/Anurie);
verminderte Herzleistung (kardiale Dekompensation);
Verlust von Körperwasser (Dehydratationszustände);
Überwässerung (Hyperhydratation);

Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge (Lungenödem);
Gehirnblutungen (intrakranielle Blutungen);
Abflusshindernis im Bereich der ableitenden Harnwege;
erhöhte Serumosmolarität.

Verwendung in der Schwangerschaft:

Es besteht das Risiko der Überdosierung nach Infusion großer Mengen Mannitol-Lösung infolge Überlastung der Nieren in der Spätschwangerschaft.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Mannitol kann Wechselwirkungen mit folgenden Arzneimitteln eingehen:

- Verstärkung der ototoxischen Effekte von Aminoglykosid-Antibiotika
- Steigerung der Wirkung von Tubocurarin und anderer kompetitiv oder depolarisierend wirkender Muskelrelaxantien
- Herabsetzung der Wirkung von oralen Antikoagulantien.

Mannitol-Lösung vermindert die Serumwerte zahlreicher Elektrolyte. Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithiumpräparaten muss der Lithiumspiegel kontrolliert werden.

9.5 Wichtigste Inkompatibilitäten

Infusionslösungen mit Elektrolyten oder Injektionslösungen anderer Arzneistoffe eignen sich nicht zum Mischen mit Mannitol-Lösung 20 %, da es zu Ausfällungen kommen kann.

9.6 Warnhinweise

Lösung nur zur Osmotherapie geeignet.
Vortestung (Probeinfusion) bei Oligurie/Anurie erforderlich.
Jede osmotische Diurese setzt einen ausreichenden Hydratationszustand voraus.

Vorsicht ist geboten bei gestörter Blut-Hirn-Schranke.

9.7 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung für die Probeinfusion bei Oligurie/Anurie

Die Zufuhr von 0,2 g Mannitol/kg Körpermasse innerhalb von 5 Minuten soll zu einer Mindestharnmenge von 40 bis 50 ml/ Stunde über einen Zeitraum von 2 bis 3 Stunden führen. Eine zweite Probeinfusion ist möglich, wenn das Ergebnis des ersten Tests unzureichend war.
Bleibt die Diurese weiterhin aus, dann sind andere therapeutische Maßnahmen einzuleiten.
Richtwerte für die Infusionsgeschwindigkeit:

0,1 bis 0,3 g Mannitol/kg Körpermasse/Stunde entsprechend 0,5 bis 1,5 ml Mannitol-Lösung 20 % /kg Körpermasse/Stunde.
Die maximale Tagesmenge an Mannitol wird bestimmt durch den Flüssigkeitsbedarf, das Ausmaß an Urinausscheidung und die Art sowie den Schweregrad des zu behandelnden Körperzustandes.

Dosierung für die Senkung des Hirndrucks

Innerhalb von 15 Minuten werden 0,5 bis 1 g Mannitol/kg Körpermasse, entsprechend 2,5 bis 5 ml Mannitol-Lösung 20 % /kg Körpermasse, infundiert. Die Wirkung setzt nach ca. 20 Minuten ein. Es wird empfohlen, Mannitol in kleinen Dosen, intermittierend nach Bedarf und nicht kontinuierlich zuzuführen, um Druckanstiege im Schädel und eine rasche osmotische Anpassung des Gehirns zu vermeiden.

Dosierung für die Augeninnendrucksenkung (Glaukom)
Über 15 bis 30 Minuten werden bis zu 2 g Mannitol/kg Körpermasse, entsprechend bis zu 10 ml Mannitol-Lösung 20 % /kg Körpermasse infundiert

Bei überhöhter Infusionsgeschwindigkeit und Überdosierung besteht die Gefahr einer akuten Volumenbelastung mit Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems.

Art und Dauer der Anwendung:

Mannitol-Lösung 20 % :
Zur intravenösen Infusion (Kava-Katheter).

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Symptome der Überdosierung:

Überdosierung führt bei intakter Nierenfunktion zu erhöhter Wasser- und Elektrolyt-Ausscheidung (Na^+, Cl^-, K^+). Durch Natriumchlorid- und Wasserverluste kommt es zu orthostatischen Störungen mit Tachykardie oder Hypotension und einem Abfall des zentralvenösen Drucks. Kaliumverlust führt zu Störungen der neuromuskulären Erregbarkeit: Adynamie, Reflexabschwächung, Verminderung des Muskeltonus, Parästhesien, Magen-Darm-Atonie, Blasenentleerungsstörungen, Beeinträchtigung der Reizbildung und Reizleitung am Herzen (Arrhythmien, ST - Streckensenkung, T - Abflachung, verlängerte QT - Dauer, TU-Verschmelzungswelle). Bei herabgesetzter Urinausscheidung kann es zum Lungenödem und zur Wasserintoxikation kommen.

Therapie der Überdosierung:

Abbruch der Infusion. Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts und dessen Korrektur. In schweren Fällen sind durch Hämodialyse eine Beseitigung von Mannitol und eine Reduzierung der Osmolarität möglich.

9.9 Nebenwirkungen

Nach schneller Infusion können Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände, Krämpfe sowie Tachykardien auftreten. An der Injektionsstelle kann eine Venenentzündung (Thrombophlebitis) entstehen.

Osmodiuretika wie Mannitol können nur dann ihre Wirkung entfalten, wenn sie mit einer entsprechenden Infusionsgeschwindigkeit (ca. 125 ml in ca. 20 - 40 Minuten) appliziert werden. Dies ist in jedem Fall mit einer akuten Volumenbelastung des Organismus verbunden, die um so schwerwiegender ist, je

geringer die Urinproduktion ist. Vor Beginn einer Osmotherapie mit Mannitol ist ein Nierenversagen infolge Flüssigkeits- bzw. Volumenmangels auszuschließen.

Störungen im Wasserhaushalt mit Dehydratation.

Störungen im Elektrolythaushalt mit starken Elektrolytverlusten.

Ausbildung eines Lungenödems bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Akutes Nierenversagen.

Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.

9.10 Hinweis:

Bei kühler Lagerung kann es zur Bildung von Kristallen kommen, die sich durch leichtes Erwärmen wieder lösen.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Osmotherapeutikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe eines akuten Nierenversagens infolge Trauma oder Schock nach vorangegangener Probeinfusion;
Hirndrucksenkung bei intakter Blut-Hirn-Schranke;
Osmotherapie zur Hirnödemprophylaxe und -therapie;
Glaukom.

10.4 Gegenanzeigen

Oligourie/Anurie nach Probeinfusion (siehe Dosierungsanleitung);
kardiale Dekompensation;
Dehydratationszustände;
Hyperhydratation;
Lungenödem;
intrakranielle Blutungen;
Abflusshindernis im Bereich der ableitenden Harnwege;
erhöhte Serumosmolarität.

Verwendung in der Schwangerschaft:
Es besteht das Risiko der Überdosierung nach Infusion großer Mengen Mannitol-Lösung infolge Überlastung der Nieren in der Spätschwangerschaft.

10.5 Nebenwirkungen

Nach schneller Infusion können Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen, Verwirrtheitszustände, Krämpfe sowie Tachykardien auftreten. An der Injektionsstelle kann eine Thrombophlebitis entstehen.

Osmodiuretika wie Mannitol können nur dann ihre Wirkung entfalten, wenn sie mit einer entsprechenden Infusionsgeschwindigkeit (ca. 125 ml in ca. 20 - 40 Minuten) appliziert werden. Dies ist in jedem Fall mit einer akuten Volumenbelastung des Organismus verbunden, die um so schwerwiegender ist, je geringer die Urinproduktion ist. Vor Beginn einer Osmotherapie mit Mannitol ist ein Nierenversagen infolge Flüssigkeits- bzw. Volumenmangels auszuschließen.

Störungen im Wasserhaushalt mit Dehydratation.

Störungen im Elektrolythaushalt mit starken Elektrolytverlusten.

Ausbildung eines Lungenödems bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Akutes Nierenversagen.

Überempfindlichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock.

10.6 Warnhinweise

Lösung nur zur Osmotherapie geeignet.
Vortestung (Probeinfusion) bei Oligurie/Anurie erforderlich.
Jede osmotische Diurese setzt einen ausreichenden Hydratationszustand voraus.

10.7 Wichtigste Inkompatibilitäten

Infusionslösungen mit Elektrolyten oder Injektionslösungen anderer Arzneistoffe eignen sich nicht zum Mischen mit Mannitol-Lösung 20 %, da es zu Ausfällungen kommen kann.

10.8 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung für die Probeinfusion bei Oligurie/Anurie

Die Zufuhr von 0,2 g Mannitol/kg Körpermasse innerhalb von 5 Minuten soll zu einer Mindestharnmenge von 40 bis 50 ml/ Stunde über einen Zeitraum von 2 bis 3 Stunden führen. Eine zweite Probeinfusion ist möglich, wenn das Ergebnis des ersten Tests unzureichend war. Bleibt die Diurese weiterhin aus, dann sind andere therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Richtwerte für die Infusionsgeschwindigkeit:

0,1 bis 0,3 g Mannitol/kg Körpermasse/Stunde entsprechend 0,5 bis 1,5 ml Mannitol-Lösung 20 % /kg Körpermasse/Stunde. Die maximale Tagesmenge an Mannitol wird bestimmt durch den Flüssigkeitsbedarf, das Ausmaß der Urinausscheidung und die Art sowie den Schweregrad des zu behandelnden Körperzustandes.

Dosierung für die Senkung des Hirndrucks:

Innerhalb von 15 Minuten werden 0,5 bis 1 g Mannitol/kg Körpermasse, entsprechend 2,5 bis 5 ml Mannitol-Lösung 20 % /kg Körpermasse infundiert. Die Wirkung setzt nach ca. 20 Minuten ein. Es wird empfohlen, Mannitol in kleinen Dosen, intermittierend nach Bedarf und nicht kontinuierlich zuzuführen, um Druck-

anstiege im Schädel und eine rasche osmotische Anpassung des Gehirns zu vermeiden.

Dosierung für die Augeninnendrucksenkung (Glaukom)

Über 15 bis 30 Minuten werden bis zu 2 g Mannitol/kg Körpermasse, entsprechend bis zu 10 ml Mannitol-Lösung 20 % /kg Körpermasse infundiert.

Bei überhöhter Infusionsgeschwindigkeit und Überdosierung besteht die Gefahr einer akuten Volumenbelastung mit Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems.

Art und Dauer der Anwendung

Mannitol-Lösung 20 % :
Zur intravenösen Infusion (Kava-Katheter).

Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

10.9 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Intoxikation:

Überdosierung führt bei intakter Nierenfunktion zu erhöhter Wasser- und Elektrolyt-Ausscheidung (Na^+, Cl^-, K^+). Durch Natriumchlorid- und Wasserverluste kommt es zu orthostatischen Störungen mit Tachykardie oder Hypotension und einem Abfall des zentralvenösen Drucks. Kaliumverlust führt zu Störungen der neuromuskulären Erregbarkeit: Adynamie, Reflexabschwächung, Verminderung des Muskeltonus, Parästhesien, Magen-Darm-Atonie, Blasenentleerungsstörungen, Beeinträchtigung der Reizbildung und Reizleitung am Herzen (Arrhythmien, ST - Streckensenkung, T - Abflachung, verlängerte QT - Dauer, TU - Verschmelzungswelle). Bei herabgesetzter Urinausscheidung kann es zum Lungenödem und zur Wasserintoxikation kommen.

Therapie der Intoxikation:

Abbruch der Infusion. Kontrolle des Wasser- und Elektrolythaushalts und dessen Korrektur. In schweren Fällen sind durch Hämodialyse eine Beseitigung von Mannitol und eine Reduzierung der Osmolarität möglich.

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

Pharmakologische Eigenschaften:

Mannitol ist ein sechswertiger Alkohol, der nur sehr langsam metabolisiert wird. Bei i.v.-Applikation hat Mannitol eine ausgeprägte osmotische und diuretische Wirkung. Es wird zu 90 % glomerulär filtriert und tubulär nicht reabsorbiert. Aufgrund seines osmotischen Drucks hemmt es die Rückresorption von Wasser im proximalen Tubulus und im dünnen Teil der Henleschen Schleife. Die Elektrolytausscheidung wird nur geringfügig gesteigert. Hypertone Mannitol-Lösungen verstärken den Transfer von intrazellulärem Wasser in den Extrazellulärraum. Dadurch erhöht sich das Plasmavolumen, und ein größerer Anteil des Körperwassers kann renal ausgeschieden werden. Darüber hinaus verstärkt Mannitol die Nierendurchblutung.

Am Hirn führt der sofortige Plasmaexpandereffekt von Mannitol zu einer Reduktion des Hämatokrits und zu einer Zunahme des cerebralen Blutflusses CBF. Nach 10 - 30 Minuten kommt es zu einer osmodiuretischen Wirkung, die zu einer Entwässerung des Hirngewebes mit kurzzeitiger Volumenabnahme und Abnahme des intrakraniellen Druckes ICP führt.

Vor allem bei einer gestörten Blut-Hirn-Schranke kann ein Rebound-Effekt auftreten. Hierbei führt ein Anstieg der extravasalen Mannitolkonzentration zu einer Umkehr des osmotischen Gradienten mit Anstieg des intrakraniellen Druckes. Dieser Effekt tritt vornehmlich durch kontinuierliche Mannitol Infusionen auf.

Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit:

Bei i.v.-Injektion ist Mannitol zu 100 % bioverfügbar. Eine Metabolisierung in der Leber erfolgt nur in geringem Umfang. Mannitol wird rasch über die Nieren ausgeschieden.

10.13 Sonstige Hinweise

Die Kontrolle des Serumionogramms und der Wasserbilanz ist erforderlich. Vorsicht bei Hypervolämie.

Lfd. Nr. 136 Myrrhentinktur

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Myrrhentinktur

2 Darreichungsform

Tinktur

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen und Senkrechttropfern aus Polyethylen oder Polypropylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

6699.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Betupfen der Mundschleimhaut und zum Gurgeln und Spülen nach Verdünnung.

5.3 Arzneilich wirksame Bestandteile

Tinktur aus Myrrhe (1:5 [Verhältnis Droge zu Auszugsmittel]).
Auszugsmittel: Ethanol 90 % (V/V).

5.4 Warnhinweis

Enthält 85 Vol.-% Alkohol.
Packungsbeilage beachten!

5.5 Hinweis

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum.

6.2 Anwendungsgebiete

Lokale Behandlung leichter Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut.

Hinweis:
Sollten die Beschwerden länger als 1 Woche andauern, wiederkehren oder unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Myrrhentinktur ist von Alkoholkranken nicht anzuwenden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Myrrhentinktur in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Myrrhentinktur soll daher von diesem Personenkreis nicht angewendet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden die betroffenen Schleimhautstellen 2 - bis 3 mal täglich mit der Tinktur betupft bzw. es werden zum Gurgeln oder Spülen 5 - 10 Tropfen Tinktur in ein Glas Wasser gegeben.

6.7 Hinweise für den Fall von Anwendungsfehlern oder Überdosierung

Eine Einnahme größerer Mengen von Myrrhentinktur kann insbesondere bei Kleinkindern zu einer Alkoholvergiftung führen. In diesem Fall besteht Lebensgefahr, weshalb unverzüglich ein Arzt aufzusuchen ist.

Bei Einnahme des gesamten Flascheninhalts werden ... g[1)] Alkohol aufgenommen.

6.8 Nebenwirkungen

Bei unverdünnter Anwendung der Tinktur können vorübergehend ein leichtes Brennen und eine Geschmacksirritation auftreten.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr.140 1M-Natriumlactat-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

1M-Natriumlactat-Lösung

---

1) Die Angabe ist vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend der Packungsgröße zu ergänzen.

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:	
Natriumlactat	112,1 g
als Natriumlactat-Lösung (50 %)	
Sonstiger Bestandteil:	
Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:
1 ml enthält: 1 mmol Na^+
1 mmol $Lactat^-$

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Natriumlactat-Lösung (50 %) wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,052 bis 1,061
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,348 bis 1,350
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 5,5 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 5,5 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Lactat
Entsprechend der Identitätsreaktion auf Lactat (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 2,0 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

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

Bestimmung:

1,0 ml des Konzentrats wird mit 50 ml Wasser, 15,0 ml Salzsäure (0,1 mol· l^{-1}) und 50 ml Acetonitril R versetzt. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol· l^{-1}) titriert. Das zwischen den beiden potenziometrisch ermittelten Wendepunkten der Titrationskurve (AB. 2.2.20) zugesetzte Volumen wird abgelesen. 1 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol· l^{-1}) entspricht 11,21 mg Natriumlactat.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, ggf. verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

4499.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion nach Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nicht über 25 °C lagern.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Nicht unverdünnt anwenden.
Theoretische Osmolarität: 2000 mOsm/l.
pH-Wert: 5,5 bis 7,0.
Molare Konzentration:
1 ml enthält 1 mmol Na^+
1 mmol $Lactat^-$

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

1 ml enthält: 1 mmol Na^+
1 mmol $Lactat^-$

9.2 Anwendungsgebiete

Metabolische Azidose bei ungestörter Lactatverwertung.

9.3 Gegenanzeigen

1M-Natriumlactat-Lösung soll nicht angewendet werden bei:

- erhöhtem Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- Alkalose
- schweren Leberfunktionstörungen
- Übersäuerung des Blutes durch vermehrte Ansammlung von Milchsäure (Lactatazidose).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Säuren-Basen-Status, des Serumionogramms und der Wasserbilanz sind erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosis für die parenterale Anwendung richtet sich nach dem Ausmaß der Störung des Säuren-Basen-Status (Basendefizit). Als Richtwert für die zu verabreichende Menge gilt:

Basendefizit (- BE) × kg Körpermasse × 0,3 = mmol Natriumlactat.

Es wird empfohlen, zunächst die Hälfte der so berechneten Menge Natriumlactat zu verabreichen, um nach einer erneuten Kontrolle des Säuren-Basen-Status (Blutgasanalyse) ggf. eine Korrektur der ursprünglich berechneten Menge durchführen zu können.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Bis ca. 1,5 mmol Natriumlactat/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis:
Entsprechend dem Korrekturbedarf.

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann führen zu:

- Blutdruckabfall bei zu schneller Infusion
- Hyperosmolarität
- Überwässerungszustände (Hyperhydratation)
- Elektrolytstörungen
- Alkalose.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung und eine entsprechende negative Bilanzierung.

9.9 Nebenwirkungen

Erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie), Auslösung von Panikattacken bei Psychiatrie-Patienten.

9.10 Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

1 ml enthält: 1 mmol Na^+
1 mmol $Lactat^-$

10.3 Anwendungsgebiete

Metabolische Azidose bei ungestörter Lactatverwertung.

10.4 Gegenanzeigen

Hypernatriämie; Alkalose; schwere Leberfunktionsstörungen; Lactatazidose.

10.5 Nebenwirkungen

Hypernatriämie; Auslösung von Panikattacken bei Psychiatrie-Patienten.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosis für die parenterale Anwendung richtet sich nach dem Ausmaß der Störung des Säuren-Basen-Status (Basendefizit). Als Richtwert für die zu applizierende Menge gilt:

Basendefizit (- BE) × kg Körpermasse × 0,3 = mmol Natriumlactat.

Es wird empfohlen, zunächst die Hälfte der so berechneten Menge Natriumlactat zu applizieren, um nach einer erneuten Kontrolle des Säuren-Basen-Status (Blutgasanalyse) ggf. eine Korrektur der ursprünglich berechneten Menge durchführen zu können.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Bis ca. 1,5 mmol Natriumlactat/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis:
Entsprechend dem Korrekturbedarf.

10.10 Art der Anwendung

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Blutdruckabfall bei zu schneller Infusion
- Hyperosmolarität
- Hyperhydratation
- Elektrolytstörungen
- Alkalose.

Therapie bei Überdosierung:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung und eine entsprechende negative Bilanzierung.

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

Natriumlactat wird oxidiert und wirkt in der Bilanz alkalisierend. Die Wirkung erstreckt sich auf den Intrazellulärraum und setzt protrahiert ein.

10.13 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

Kontrollen des Säuren-Basen-Status, des Serumionogramms und der Wasserbilanz sind erforderlich.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C lagern.

Lfd. Nr. 154 Queckenwurzelstock

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Queckenwurzelstock

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1169.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Durchspülung der Harnwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und zur Vorbeugung von Nierengrieß.

Hinweis:
Bei Blut im Urin, bei Fieber oder beim Anhalten der Beschwerden über 7 Tage hinaus, ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Queckenwurzelstock in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Queckenwurzelstock sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

Hinweis:
Bei Wasseransammlungen (Ödemen) infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2- bis 3-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

2 Teelöffel voll (ca. 3 g) Queckenwurzelstock 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.

Hinweis:
Auf zusätzliche reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 155 Ratanhiatinktur

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ratanhiatinktur

2 Darreichungsform

Tinktur

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Braunglasflaschen mit Verschlusskappen und Konusdichtungen aus Polyethylen und Senkrechttropfern aus Polyethylen oder Polypropylen.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

7199.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Betupfen der Mundschleimhaut und zum Gurgeln und Spülen nach Verdünnung.

5.3 Arzneilich wirksame Bestandteile

Tinktur aus Ratanhiawurzel (1:4 - 5 [Verhältnis Droge zu Auszugsmittel].
Auszugsmittel: Ethanol 70 % (V/V).

5.4 Warnhinweis

Enthält 65 Vol.-% Alkohol.
Packungsbeilage beachten!

5.5 Hinweis

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum.

6.2 Anwendungsgebiete

Lokale Behandlung leichter Entzündungen der Mund- und Rachenschleimhaut.

Hinweis:
Sollten die Beschwerden länger als 1 Woche andauern, wiederkehren und unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Ratanhiatinktur ist von Alkoholkranken nicht anzuwenden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Ratanhiatinktur in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Ratanhiatinktur soll daher von diesem Personenkreis nicht angewendet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden die betroffenen Schleimhautstellen 2- bis 3-mal täglich mit der Tinktur betupft bzw. Es werden zum Gurgeln oder Spülen 5 - 10 Tropfen Tinktur in ein Glas Wasser gegeben.

6.7 Hinweise für den Fall von Anwendungsfehlern oder Überdosierung

Eine Einnahme von 10 g und mehr dieses Arzneimittels kann - insbesondere bei Kleinkindern - zu einer Alkoholvergiftung führen. In diesem Fall besteht Lebensgefahr, weshalb unverzüglich ein Arzt aufzusuchen ist.
Bei Einnahme des gesamten Flascheninhalts werden ... g[1)] Alkohol aufgenommen.

6.8 Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen können allergische Schleimhautreaktionen auftreten.

6.9 Hinweis

Dicht verschlossen, vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 158 Riesengoldrutenkraut

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Riesengoldrutenkraut

---

1) Die Angabe ist vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend der Packungsgröße zu ergänzen.

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1639.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Durchspülung der Harnwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und zur Vorbeugung und Behandlung von Harnsteinen und Nierengrieß.

Hinweis:
Bei Blut im Urin, bei Fieber oder beim Anhalten der Beschwerden über 7 Tage hinaus ist ein Arzt aufzusuchen.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendug und Warnhinweise

Zur Anwendung von Riesengoldrutenkraut in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Riesengoldrutenkraut sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

Hinweis:

Bei Wasseransammlungen (Ödemen) infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 4-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

2 Teelöffel voll (ca. 2,5 g) Riesengoldrutenkraut 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.

Hinweis:

Auf zusätzliche reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 159 Ringelblumenblüten

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ringelblumenblüten

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1209.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Spülen des Mund- und Rachenraumes und für Umschläge nach Bereitung eines Aufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Entzündungen im Mund- und Rachenraum.
Pflanzliches Arzneimittel zur Wundbehandlung.

6.2 Anwendungsgebiete

Innerliche, lokale Anwendung:
Entzündliche Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut.

Äußerliche Anwendung:
Zur Behandlung von Wunden, auch mit schlechter Heilungstendenz, und von Unterschenkelgeschwüren.

Hinweis:

Sollten die Beschwerden bei leichten Schleimhautentzündungen im Mund- und Rachenraum länger als 1 Woche andauern, wiederkehren oder unklare Beschwerden auftreten, ist ein Arzt aufzusuchen.
Bei starker Rötung der Wundränder, bei großflächigen, nässenden oder eitrig infizierten Wunden, ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Ringelblumenblüten in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Zubereitungen aus Ringelblumenblüten sollen von diesem Personenkreis daher nicht angewendet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird zur Anwendung im Mundbereich 2 bis 3-mal täglich mit einem noch warmen Aufguss gespült oder gegurgelt. Zur Anwendung bei Wunden werden 2 bis 3-mal täglich mit einem Aufguss Umschläge bereitet. Der Aufguss wird wie folgt hergestellt:

1 bis 2 Teelöffel voll (ca. 0,8 bis 1,6 g) Ringelblumenblüten 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 160 Ringer-Lactat-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ringer-Lactat-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Natriumchlorid	6,02 g
Kaliumchlorid	0,41 g
Calciumchlorid $2H_20$	0,26 g
Natriumlactat	3,14 g
als Natriumlactat-Lösung (50 %)	

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält:

0,131	mmol Na^+
5,5	µmol K^+
1,8	µmol Ca^{++}
0,112	mmol Cl^-
0,028	mmol $Lactat^-$

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid $2H_20$ und Natriumlactat-Lösung (50 %) werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,003 bis 1,009
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,336
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 5,0 bis 7,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 5,0 bis 7,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Kalium
2 ml Infusionslösung werden mit 1 ml Natriumtetraphenylborat-Lösung R versetzt. Es entsteht eine Trübung oder ein weißer Niederschlag.

Calcium
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Calcium (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

Lactat
Entsprechend der Identitätsreaktion auf Lactat (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 0,5 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Natrium, Kalium, Calcium, Gesamtchlorid und Lactat.

Bestimmung des Natriums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung R (200 ppm Na) hergestellt.
Die Absorption wird bei 589,0 nm bestimmt unter Verwendung einer Natrium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Kaliums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösung: 1,144 g zuvor 3 Stunden lang bei 100 bis 105 °C getrocknetes Kaliumchlorid R werden in Wasser zu 1000,0 ml gelöst (600 µg K/ml).
Diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

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

Bestimmung des Calciums:
Komplexometrische Titration mit fotometrischer Endpunktsbestimmung:
50,0 ml Infusionslösung werden nach Zusatz von 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 40 % R und etwa 50 mg Calconcarbonsäure-Verreibung R mit Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) titriert.
1 ml Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) entspricht 1,470 mg $CaCl_2$ $2H_20$.

Bestimmung des Gesamtchlorids:
10,0 ml Infusionslösung werden mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Lactats:
25,0 ml Infusionslösung werden mit 10,0 ml Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) und 50 ml Acetonitril R versetzt. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) titriert. Das zwischen den beiden potenziometrisch ermittelten Wendepunkten der Titrationskurve (AB. 2.2.20) zugesetzte Volumen wird abgelesen.
1 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 8,911 mg Lactat.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

4899.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 279 mOsm/l.
pH-Wert: 5,0 bis 7,5.
Titrationsazidität bis pH 7,4: < 0,3 mmol/l.
Molare Konzentration:

1 ml enthält:	0,131	mmol Na^+
	5,5	µmol K^+
	1,8	µmol Ca^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,028	mmol $Lactat^-$

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält:	0,131	mmol Na^+
	5,5	µmol K^+
	1,8	µmol Ca^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,028	mmol $Lactat^-$

9.2 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei leichter Azidose;
als kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
isotone Dehydratation;
hypotone Dehydratation;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände).

Relative Gegenanzeigen:

- erhöhter Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie)
- erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit Lösungen entstehen, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.

Hinsichtlich weiterer Unverträglichkeiten sind die Angaben in den Packungsbeilagen der zuzumischenden Arzneimittel zu beachten.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Überwässerung, Störungen im Elektrolythaushalt, Hyperosmolarität und zur Induktion einer alkalotischen Stoffwechsellage führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren und eine verringerte Zufuhr der entsprechenden Elektrolyte.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält:	0,131	mmol Na^+
	5,5	µmol K^+
	1,8	µmol Ca^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,028	mmol $Lactat^-$

10.3 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei leichter Azidose;
als kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
isotone Dehydratation;
hypotone Dehydratation;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Hyperhydratationszustände.

Relative Kontraindikationen:

- Hyperkaliämie
- Hypernatriämie
- Hyperchlorämie
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zur Hyperkaliämie.

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit Lösungen entstehen, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.

Hinsichtlich weiterer Unverträglichkeiten sind die Angaben in den Packungsbeilagen der zuzumischenden Arzneimittel zu beachten.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Überwässerung
- Störungen im Elektrolythaushalt
- Hyperosmolarität
- Induktion einer alkalotischen Stoffwechsellage.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr
- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte.

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

Ringer-Lactat-Lösung ist eine in ihren wichtigsten Kationen der Plasmazusammensetzung angepasste, isotone Elektrolytlösung, die zur Korrektur von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes angewendet wird. Die Zufuhr von Elektrolyten dient der Wiederherstellung bzw. Erhaltung normaler osmotischer Verhältnisse im Extra- und Intrazellulärraum. Lactat wird oxidiert und wirkt in der Bilanz alkalisierend. Aufgrund des Anteils an metabolisierbaren Anionen besteht eine zusätzliche Partialindikation bei Tendenzen zur azidotischen Stoffwechsellage. Bei Zufuhr von Ringer-Lactat-Lösung kommt es zunächst zur Auffüllung des Interstitiums, welches ca. 2/3 des Extrazellulärraumes ausmacht. Nur ca. 1/3 des zugeführten Volumens verbleibt intravasal. Die Lösung ist damit nur kurzfristig hämodynamisch wirksam.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.
Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 161 Rosmarinblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Rosmarinblätter

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Der Gehalt an ätherischem Öl in Rosmarinblättern nimmt in den Behältnissen nach 4 um etwa 0,1 Prozent absolut 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.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1219.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses und zur Bereitung von Bädern.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Verdauungsbeschwerden.
Als Badezusatz.

6.2 Anwendungsgebiete

Innerliche Anwendung bei:
Verdauungsbeschwerden.

Äußerliche Anwendung bei:
rheumatischen Erkrankungen zur unterstützenden Therapie;
Kreislaufbeschwerden.

Hinweis:

Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern oder periodisch wiederkehren, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Bei Teeaufgüssen:
Zur Anwendung von Rosmarinblättern in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Rosmarinblättern dürfen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

Als Bad:
Bei größeren Hautverletzungen und akuten Hautkrankheiten, schweren fieberhaften und infektiösen Erkrankungen, Herzinsuffizienz und Bluthochdruck sollen Vollbäder unabhängig vom Inhaltsstoff nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet werden.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird bei Verdauungsbeschwerden 2- bis 3-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 Teelöffel voll (ca. 2 g) Rosmarinblätter 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.

Zur äußerlichen Anwendung wird zunächst ein Aufguss aus 50 g Rosmarinblättern und 1 l Wasser hergestellt, der dann zu einem Vollbad verdünnt wird.

6.6 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.7 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 162 Ruhrkrautblüten

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ruhrkrautblüten

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie „Ruhrkrautblüten" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1649.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Verdauungsbeschwerden.

6.2 Anwendungsgebiete

Verdauungsbeschwerden wie Blähungen und Völlegefühl.

Hinweis:
Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern oder periodisch wiederkehren, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Nicht anzuwenden bei Verschluss der Gallenwege und bei Gallenblasenentzündung. Bei Gallensteinleiden nur nach Rücksprache mit einem Arzt anzuwenden.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Ruhrkrautblüten sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 4-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

2 Teelöffel voll (ca. 0,8 g) Ruhrkrautblüten 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 165 Schafgarbenkraut

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Schafgarbenkraut

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1249.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Trinken nach Bereitung eines Teeaufgusses und zur Bereitung von Sitzbädern.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei Verdauungsbeschwerden und zur Appetitanregung. Als Badezusatz.

6.2 Anwendungsgebiete

Innerliche Anwendung bei:
Appetitlosigkeit; Verdauungsstörungen wie leichten, krampfartigen Beschwerden im Magen-Darm-Bereich.

Sitzbäder bei:
schmerzhaften Krampfzuständen psychovegetativen Ursprungs im kleinen Becken der Frau (Pelvipathia vegetativa).

Hinweis:
Bei Beschwerden, die länger als 1 Woche andauern oder periodisch wiederkehren, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Schafgarbe und andere Korbblütler, z.B. Arnika, Kamille, Ringelblumen.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Schafgarbenkraut in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Zubereitungen aus Schafgarbenkraut sollen von diesem Personenkreis daher nicht angewendet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3-mal täglich zur Appetitanregung jeweils eine halbe Stunde vor den Mahlzeiten, bei Verdauungsbeschwerden nach den Mahlzeiten eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

1 Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Schafgarbenkraut 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.

Für Sitzbäder werden 100 g Schafgarbenkraut auf 20 l Wasser eingesetzt.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 166 Schlüsselblumenblüten

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Schlüsselblumenblüten

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie „Schlüsselblumenblüten" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1659.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Atemwege.

6.2 Anwendungsgebiete

Katarrhe der Atemwege.

Hinweis:
Bei Beschwerden, die länger als 3 Tage anhalten, bei Atemnot, Fieber oder eitrigem oder blutigem Auswurf sollte ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Bekannte Allergie gegen Primeln.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Schlüsselblumenblüten in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Teeaufgüsse aus Schlüsselblumenblüten sollen daher von diesem Personenkreis nicht getrunken werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 2 - bis 3-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:
1 Teelöffel voll (ca. 1,3 g) Schlüsselblumenblüten 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.

6.7 Nebenwirkungen

Vereinzelt können Magenbeschwerden und Übelkeit auftreten.

6.8 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 172 Stiefmütterchenkraut

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Stiefmütterchenkraut

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Qualitätsvorschrift

Die Droge muss der Monographie "Stiefmütterchenkraut" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

3.2 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

1679.99.99

5.2 Art der Anwendung

Für Umschläge nach Bereitung eines Aufgusses.

5.3 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt lagern.

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur äußerlichen Anwendung bei Hauterkrankungen.

6.2 Anwendungsgebiete

Leichte seborrhoische Hauterkrankungen/Milchschorf bei Kindern.

Hinweis:
Bei andauernden, wiederkehrenden sowie großflächigen, nässenden oder eitrig infizierten Hauterkrankungen ist die Rücksprache mit einem Arzt erforderlich.

6.3 Gegenanzeigen

Keine bekannt.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Zur Anwendung von Stiefmütterchenkraut in Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Zubereitungen aus Stiefmütterchenkraut sollen von diesem Personenkreis daher nicht angewendet werden.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden 3-mal täglich mit einem Aufguss Umschläge bereitet. Der Aufguss wird wie folgt hergestellt:
1 gehäufter Teelöffel voll (ca. 1,5 g) Stiefmütterchenkraut 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.

6.7 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.8 Hinweise

Nicht zur innerlichen Anwendung.
Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 178 3M-Trometamol-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

3M-Trometamol-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Trometamol	363,3 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:
1 ml enthält: 3 mmol Trometamol.

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Trometamol wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,086 bis 1,095
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,384 bis 1,387
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 10,0 bis 11,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 10,0 und 11,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Die Platte wird vor der Verwendung mit Methanol R gewaschen.

Untersuchungslösung: 0,1 ml des Konzentrats werden mit Wasser zu 10 ml verdünnt.

Referenzlösung: 3,63 mg eines als Standard geeigneten Trometamols pro 1 ml Wasser.

Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 10 Volumteilen Ammoniak-Lösung R 1 und 90 Volumteilen Isopropylalkohol R über eine Laufstrecke von 10 cm. Die Platte wird bei 100 bis 105 °C getrocknet und anschließend mit einer 0,5 %igen Lösung von Kaliumpermanganat R in einer 1-prozentigen Lösung von Natriumcarbonat R besprüht. Nach etwa 10 min wird im Tageslicht ausgewertet. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt einen Fleck, der in Bezug auf Lage, Größe und Färbung annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht.

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):

Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 10,9 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

93,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Trometamol.

Bestimmung:
0,50 ml des Konzentrats werden mit Wasser zu 20 ml verdünnt. Nach Zusatz von 0,2 ml Methylrot-Lösung R wird mit Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) bis zum Farbumschlag von Gelb nach Rot titriert.
1 ml Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 12,11 mg Trometamol.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, ggf. verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

4699.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion nach Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Nicht unverdünnt anwenden.

Theoretische Osmolarität: 3000 mOsm/l.
pH-Wert: 10,0 bis 11,5.
Molare Konzentration: 1 ml enthält 3 mmol Trometamol.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel zur Therapie der Azidose.

Molare Konzentration: 1 ml enthält 3 mmol Trometamol.

9.2 Anwendungsgebiete

Stoffwechselbedingte Übersäuerung des Blutes (metabolische Azidosen), insbesondere bei erhöhtem Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie).
Alkalisierung des Harns bei Intoxikationen mit schwachen Säuren (z.B. Barbiturate, Acetylsalicylsäure).

9.3 Gegenanzeigen

3 M-Trometamol-Lösung soll nicht angewendet werden bei:

- Alkalosen
- Niereninsuffizienz
- erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie)
- der Erstversorgung Neugeborener.

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Trometamol nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Säuren-Basen-Status, der Plasma-Kalium-Konzentration und der Blut-Glucose-Konzentration sind erforderlich.

Bei der Therapie schwerer Azidosen mit Trometamol sollte die Möglichkeit zur Beatmung bestehen.

Die Lösung ist stark alkalisch und darf nicht unverdünnt angewendet werden. Bei Verabreichung über periphere Venen sollte die Trometamolkonzentration in der Infusionslösung 0,3 mol/l nicht überschreiten.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Trometamol verstärkt die blutzuckersenkende Wirkung oraler Antidiabetika.

Die Alkalisierung des Harns führt zu einer beschleunigten Elimination saurer Arzneistoffe und zur verzögerten Elimination basischer Arzneistoffe.

Da es sich um eine stark alkalische Lösung handelt, sind Mischungen mit anderen Medikamenten nicht angezeigt.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosis für die parenterale Anwendung richtet sich nach dem Ausmaß der Störung des Säuren-Basen-Status (Basendefizit). Als Richtwert für die zu verabreichende Menge gilt:

Basendefizit (- BE) × kg Körpermasse × 0,3 = mmol Trometamol.

Es wird empfohlen, zunächst die Hälfte der so berechneten Menge Trometamol zu verabreichen, um nach einer erneuten Kontrolle des Säuren-Basen-Status (Blutgasanalyse) ggf. eine Korrektur der ursprünglich berechneten Menge durchführen zu können.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
ca. 1 mmol Trometamol/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis:
ca. 5 mmol Trometamol/kg Körpermasse/Tag.

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann führen zu:

- Alkalose
- Elektrolytstörungen
- Atemdepression
- Hypoglykämie.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung und eine entsprechende negative Bilanzierung.

9.9 Nebenwirkungen

Atemdepression;
Hyperkaliämie (initial) mit sekundärer Hypokaliämie;
Hypoglykämie;
Erbrechen;
erniedrigter Blutdruck (Hypotonie);
Gewebsnekrosen bei paravenöser Applikation.

Da Lösungen von Trometamol einen stark alkalischen pH-Wert aufweisen, sind Reizungen der Venenwand mit Phlebitis und nachfolgender Thrombose möglich.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe
Azidose-Therapeutikum.

Molare Konzentration: 1 ml enthält 3 mmol Trometamol.

10.3 Anwendungsgebiete

Metabolische Azidosen, insbesondere bei Hypernatriämie.
Alkalisierung des Harns bei Intoxikationen mit schwachen Säuren (z.B. Barbiturate, Acetylsalicylsäure).

10.4 Gegenanzeigen

Alkalosen,
Niereninsuffizienz,
Hyperkaliämie,
Erstversorgung Neugeborener.

10.5 Nebenwirkungen

Atemdepression, Hyperkaliämie (initial) mit sekundärer Hypokaliämie, Hypoglykämie, Erbrechen, Hypotonie, Gewebsnekrosen bei paravenöser Applikation.

Da Lösungen von Trometamol einen stark alkalischen pH-Wert aufweisen, sind Reizungen der Venenwand mit Phlebitis und nachfolgender Thrombose möglich.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Trometamol verstärkt die blutzuckersenkende Wirkung oraler Antidiabetika.

Die Alkalisierung des Harns führt zu einer beschleunigten Elimination saurer Arzneistoffe und zur verzögerten Elimination basischer Arzneistoffe.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Da es sich um eine stark alkalische Lösung handelt, sind Mischungen mit anderen Medikamenten nicht angezeigt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosis für die parenterale Anwendung richtet sich nach dem Ausmaß der Störung des Säuren-Basen-Status (Basendefizit). Als Richtwert für die zu applizierende Menge gilt:

Basendefizit (- BE) × kg Körpermasse × 0,3 = mmol Trometamol.

Es wird empfohlen, zunächst die Hälfte der so berechneten Menge Trometamol zu applizieren, um nach einer erneuten Kontrolle des Säuren-Basen-Status (Blutgasanalyse) ggf. eine Korrektur der ursprünglich berechneten Menge durchführen zu können.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
ca. 1 mmol Trometamol/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis:
ca. 5 mmol Trometamol/kg Körpermasse/Tag.

10.10 Art der Anwendung

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Alkalose
- Elektrolytstörungen
- Atemdepression
- Hypoglykämie.

Therapie bei Überdosierung:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung und eine entsprechende negative Bilanzierung.

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

Trometamol ist eine organische Base, die im Organismus als Wasserstoffionen-Akzeptor dient. Dabei entsteht Hydrogencarbonat, und Kohlensäure wird beseitigt.
Nichtionisiertes Trometamol penetriert die Zellwand und ist auch intrazellulär als Puffer wirksam. Dies kann durch Kaliumverschiebungen vom Intrazellulärraum in den Extrazellulärraum zu einer initialen Hyperkaliämie mit nachfolgender Hypokaliämie führen.

Die Substanz wird praktisch nicht metabolisiert. Trometamol-H^+ wird über die Nieren ausgeschieden. Es wirkt als mildes osmotisches Diuretikum. Der Harn ist alkalisch, kalium- und hydrogencarbonatreich. Da Trometamol erst nach einigen Tagen vollständig ausgeschieden ist (HWZ bei Gesunden 5,6 Stunden, bei eingeschränkter Nierenfunktion kann sie deutlich verlängert sein), besteht bei wiederholter Gabe die Gefahr der Kumulation. Trometamol führt zu einer Hypoglykämie; in der Literatur wird als Wirkmechanismus die Freisetzung eiweißgebundenen Insulins diskutiert.

10.13 Sonstige Hinweise

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Trometamol nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden.

Kontrollen des Säuren-Basen-Status, der Plasma-Kalium-Konzentration und der Blut-Glucose-Konzentration sind erforderlich.

Bei der Therapie schwerer Azidosen mit Trometamol sollte die Möglichkeit zur Beatmung bestehen.

Die Lösung ist stark alkalisch und darf nicht unverdünnt angewendet werden. Bei Verabreichung über periphere Venen sollte die Trometamolkonzentration in der Infusionslösung 0,3 mol/l nicht überschreiten.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd.Nr. 183 - 184 Xylitol-Lösungen 5 und 10 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Xylitol-Lösung[1)]

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirkstoff-konzen-tration / Bestandteile	5 %	10 %
Wirksamer Bestandteil: Xylitol	50,0 g	100,0 g
Sonstiger Bestandteil: Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml	

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Xylitol wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

---

1) Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten "Xylitol-Lösung", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und dem Zeichen "%" zusammen (z.B. "Xylitol-Lösung 5 %").

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung:	5%	10%
der relativen Dichte (AB. 2.2.5)	1,014 bis 1,019	1,031 bis 1,036
oder		
des Brechungsindexes (AB. 2.2.6)	1,339 bis 1,341	1,346 bis 1,348
sowie		
des pH-Wertes (AB. 2.2.3) *)	4,6 bis 6,6	4,5 bis 6,6

*) gemessen in der gegebenenfalls mit Wasser für Injektionszwecke auf einen Gehalt von 5 % Substanz verdünnten Lösung, der 0,3 ml einer gesättigten Lösung von Kaliumchlorid R pro 100 ml zugesetzt werden.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Fertigarzneimittel

6.1.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose (AB. 2.2.2) Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,6 und 6,6;

Relative Dichte (AB. 2.2.5):
Xylitol-Lösung 5 %: zwischen 1,014 und 1,019,
Xylitol-Lösung 10 %: zwischen 1,031 und 1,036;

Brechungsindex (AB. 2.2.6):
Xylitol-Lösung 5 %: zwischen 1,339 und 1,341,
Xylitol-Lösung 10 %: zwischen 1,346 und 1,348.

6.1.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Die Infusionslösung wird mit Wasser zu einer Konzentration von 2,5 mg Xylitol pro 1,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 2,5 mg eines als Standard geeigneten Xylitols pro 1,0 ml Wasser.

Auf die Platte werden getrennt 2 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 11 Volumteilen Wasser, 14 Volumteilen konzentrierter Ammoniak-Lösung R und 75 Volumteilen Ethanol 96 % R über eine Laufstrecke von 10 cm.

Die Platte wird an der Luft trocknen gelassen und mit einer 0,2-prozentigen Lösung von Natriumperiodat R besprüht. Nach einer nochmaligen Trockenzeit von 15 Minuten bei Raumtemperatur wird mit einer 2-prozentigen Lösung von Methylenbisdimethylanilin R in einer Mischung von 20 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 80 Volumteilen Aceton R besprüht. Die Auswertung erfolgt im Tageslicht.

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.

6.1.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxin-Konzentration darf höchstens betragen

Xylitol-Lösung 5 % : 2,0 I.E./ml
Xylitol-Lösung 10 % : 4,0 I.E./ml

6.1.4 Gehalt

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

Bestimmung: Ein 0,250 g Xylitol entsprechendes Volumen der Infusionslösung wird mit Wasser zu 500,0 ml verdünnt (Lösung A). 0,45 g Natriumperiodat R werden in 50 ml Schwefelsäure 10 % R gelöst und mit Wasser zu 250,0 ml verdünnt (Lösung B).

10,0 ml Lösung A und 20,0 ml Lösung B werden in einem Iodzahlkolben mit aufgesetztem Trichter 15 Minuten im Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zusatz von 1 g Kaliumiodid R wird der Iodzahlkolben verschlossen und vor Licht geschützt stehen gelassen. Nach 5 Minuten wird mit Natriumthiosulfat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) titriert. Gegen Ende der Titration wird 1 ml Stärke-Lösung R zugesetzt. Unter den gleichen Bedingungen wird ein Blindversuch durchgeführt. Aus der Differenz des Verbrauchs an Natriumthiosulfat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) im Blindversuch und im Hauptversuch wird der Gehalt berechnet.

1 ml Natriumthiosulfat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 1,901 mg $C_5H_{12}O_5$.

6.1.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

Xylitol-Lösung 5 % : 5099.99.99
Xylitol-Lösung 10 % : 5099.98.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 0,125 g Xylitol)/kg Körpermasse/Stunde.
Maximale Tagesdosis: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 3 g Xylitol)/kg Körpermasse.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert: 3,6 bis 6,6.
Titrationsazidität bis pH 7,4: < 0,2 mmol/l.

	5 %	10 %
Theoretische Osmolarität (mOsm/l)	329	658
Energiegehalt (kJ/l/kcal/l)	850/200	1700/400

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytfreie Kohlenhydratlösung.

9.2 Anwendungsgebiete

Xylitol-Lösung 5 %:

- als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente
- im Rahmen des Konzeptes der hypokalorischen peripher-venösen Ernährung: Kohlenhydratzufuhr zur teilweisen Deckung des Energieumsatzes, geeignet bei Glucoseverwertungsstörungen und zur Proteineinsparung im Postaggressions-stoffwechsel.

Xylitol-Lösung 10 %:

- Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente
- Kohlenhydratzufuhr zur Energiebereitstellung, insbesondere bei Glucoseverwertungsstörungen.

9.3 Gegenanzeigen

Xylitol-Infusionslösungen dürfen nicht angewendet werden bei:

- insulinrefraktärer Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- Hypokaliämie, ohne gleichzeitige Elektrolytsubstitution
- metabolischen Azidosen, insbesondere bei Minderperfusion und unzureichendem Sauerstoffangebot.

Aus der mit der Xylitolzufuhr verbundenen Flüssigkeitsaufnahme können weitere Gegenanzeigen resultieren. Hierzu zählen:

- Hyperhydratationszustände
- hypotone Dehydratation.

Es liegen noch keine ausreichenden Daten über die Verträglichkeit von Xylitol bei Niereninsuffizienz und in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Eine Anwendung von Xylitol ist bei diesen Patienten bis zum Vorliegen neuer Erkenntnisse nicht zu empfehlen.
Über die Verträglichkeit von Xylitol bei Kindern liegen ebenfalls noch keine ausreichenden Daten vor. Eine Anwendung von Xylitol ist bei diesen Patienten bis zum Vorliegen neuer Erkenntnisse für den Routineeinsatz nicht zu empfehlen.
Vorsicht ist geboten bei erhöhter Serumosmolarität, insbesondere bei Verwendung von Xylitol-Lösung 10 % und zügiger Infusionsgeschwindigkeit.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da xylitolhaltige Infusionslösungen häufig in Stressstoffwechselsituationen (Postaggressionsstoffwechsel) mit bekannter eingeschränkter Glucoseverwertung angewendet werden, sind - in Abhängigkeit von Stoffwechselzustand und applizierter Menge - häufige Kontrollen der Blutglucosekonzentration not-

wendig. Darüber hinaus sind, bedingt durch die gegenseitige Beeinflussung, ggf. Kontrollen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status erforderlich.

Aufgrund des Energiegehaltes bei Applikation einer kaliumfreien Lösung ist eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels zu empfehlen.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln kann der saure pH-Wert der Xylitol-Lösung u.a. zu Ausfällungen in der Mischung führen.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung mit Einzel- und Tagesgaben, Art und Dauer der Anwendung:

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Kohlenhydraten und Flüssigkeit. Eine Gesamtflüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag im Rahmen einer parenteralen Ernährung sollte nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Für die Dosierung von Xylitol bei Erwachsenen gelten folgende Richtwerte:

Maximale Infusionsgeschwindigkeit: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 0,125 g Xylitol)/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis: bis zu ... ml Infusionslösung (entspr. bis zu 3 g Xylitol)/kg Körpermasse.

Art und Dauer der Anwendung:
Zur intravenösen Infusion.
Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Hyperglykämie, Glucosurie, Xyliturie, Hyperosmolarität, hyperglykämischem und gleichzeitig hyperosmolarem Koma, Oxalatkristall-ablagerungen, Überwässerung und Elektrolytstörungen führen. Die primäre Therapie der Störungen besteht in einer Reduktion der Xylitolzufuhr. Störungen

des Kohlenhydratstoffwechsels und des Elektrolythaushaltes können mit Insulingabe und Elektrolytzufuhr behandelt werden.

9.9 Nebenwirkungen
Bei Beachtung der Gegenanzeigen und Dosierungsempfehlungen sind Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytfreie Kohlenhydratlösung.

10.3 Anwendungsgebiete

Xylitol-Lösung 5 %:

- als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente
- im Rahmen des Konzeptes der hypokalorischen peripher-venösen Ernährung: Kohlenhydratzufuhr zur teilweisen Deckung des Energieumsatzes, geeignet bei Glucoseverwertungsstörungen und zur Proteineinsparung im Postaggressions-stoffwechsel.

Xylitol-Lösung 10 %:

- als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente
- Kohlenhydratzufuhr zur Energiebereitstellung, insbesondere bei Glucoseverwertungsstörungen.

10.4 Gegenanzeigen

Xylitol-Infusionslösungen dürfen nicht angewendet werden bei:

- insulinrefraktärer Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht

- Hypokaliämie, ohne gleichzeitige Elektrolytsubstitution
- metabolischen Azidosen, insbesondere bei Minderperfusion und unzureichendem Sauerstoffangebot.

Aus der mit der Xylitolzufuhr verbundenen Flüssigkeitsaufnahme können weitere Gegenanzeigen resultieren. Hierzu zählen:

- Hyperhydratationszustände
- hypotone Dehydratation.

Es liegen noch keine ausreichenden Daten über die Verträglichkeit von Xylitol bei Niereninsuffizienz und in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Eine Anwendung von Xylitol ist bei diesen Patienten bis zum Vorliegen neuer Erkenntnisse nicht zu empfehlen.
Über die Verträglichkeit von Xylitol bei Kindern liegen ebenfalls noch keine ausreichenden Daten vor. Eine Anwendung von Xylitol ist bei diesen Patienten bis zum Vorliegen neuer Erkenntnisse für den Routineeinsatz nicht zu empfehlen.
Vorsicht ist geboten bei erhöhter Serumosmolarität, insbesondere bei Verwendung von Xylitol-Lösung 10 % und zügiger Infusionsgeschwindigkeit.

10.5 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Gegenanzeigen, Dosierungsempfehlungen und Hinweise sind Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln kann der saure pH-Wert der Xylitol-Lösung u.a. zu Ausfällungen in der Mischung führen.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Kohlenhydraten und Flüssigkeit. Eine Gesamtflüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag im Rahmen einer parenteralen Ernährung sollte nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Für die Dosierung von Xylitol bei Erwachsenen gelten folgende Richtwerte:

Maximale Infusionsgeschwindigkeit: bis zu ... ml Infusionslösung (entsprechend bis zu 0,125 g Xylitol)/kg Körpermasse/Stunde.

Maximale Tagesdosis: bis zu ... ml Infusionslösung (entspr. bis zu 3 g Xylitol)/kg Körpermasse.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.
Über die Dauer der Behandlung entscheidet der Arzt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Überdosierung kann zu Hyperglykämie, Glucosurie, Xyliturie, Hyperosmolarität, hyperglykämischem und gleichzeitig hyperosmolarem Koma, Oxalatkristallablagerungen, Überwässerung und Elektrolytstörungen führen. Die primäre Therapie der Störungen besteht in einer Reduktion der Xylitolzufuhr. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und des Elektrolythaushaltes können mit Insulingabe und Elektrolytzufuhr behandelt werden.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik

Das Pentit Xylitol kommt in kleineren Mengen in zahlreichen Nahrungsbestandteilen, wie z.B. Früchten, Gemüse oder Pilzen vor. Es ist ein normales Intermediärprodukt im Glucuronsäure-Xylulose-Zyklus und wird über den Pentosephosphatzyklus in den Glucosestoffwechsel eingeschleust. Die Reaktionen des Pentosephosphatzyklus sind von vitaler Bedeutung, da sie unter anderem Pentose als Baustein der Nukleinsäuren liefern. Daher gilt Xylitol als der einzige Zucker-

austauschstoff, bei dem weder angeborene noch erworbene Stoffwechseldefekte bekannt sind.
Xylitol wird zu etwa 70 bis 80 % in der Leber verstoffwechselt. Der restliche Umsatz verteilt sich auf Niere, Erythrozyten, Lunge und Fettgewebe. Der Brennwert von Xylitol beträgt ca. 4,06 kcal/g. Bei exogener Zufuhr wird Xylitol in einem ersten Stoffwechselschritt insulinunabhängig in die Leberzelle aufgenommen und durch eine NAD-abhängige Polyoldehydrogenase zu D-Xylulose dehydriert. Dieser Schritt ist zugleich geschwindigkeitsbestimmend für den gesamten Xylitolumsatz, der nach Phosphorylierung der D-Xylulose über die Reaktionen des Pentosephosphatzyklus weiterläuft. Bei intravenöser Zufuhr beträgt die Kapazität des Menschen zur Xylitolverwertung ca. 0,3 bis 0,4 g/kg Körpermasse und Stunde. Dabei entsteht z.T. Glucose, deren Verwertung insulinabhängig erfolgt. Nach Stresssituationen, wie z.B. Operationen, Erkrankungen, Trauma und Sepsis, kommt es in allen Geweben mit gesteigerter Proteinsyntheserate zu einem vermehrten Substratumsatz im Pentosephosphatzyklus, wobei die Umsatzrate von Xylitol nahezu verdoppelt wird, wohingegen die Utilisation von Glucose wegen der in diesen Situationen herabgesetzten Insulinwirksamkeit deutlich absinkt. Bedingt durch die unterschiedliche Metabolisierung von Xylitol führt dieses Substrat bei äquikalorischer Applikation in Stressstoffwechselzuständen zu deutlich geringeren Anstiegen des Blutglucosespiegels.

Darüber hinaus führt Xylitol in der Leber zu einer verstärkten endogenen Fettoxydation und einer Hemmung der Gluconeogenese aus Aminosäuren.

Bei der Synthetisierung von Glucose aus Xylitol resultiert eine positive Energiebilanz in einer Größenordnung von 2,4 Mol ATP/Mol Glucose, d.h. beim Abbau von Xylitol zu Glucose wird Energie frei, sodass im Postaggressionsstoffwechsel im Gegensatz zu anderen Substraten, die in der Gluconeogenese verstoffwechselt werden, keine energetische Belastung der Leber resultiert.

Im Postaggressionsstoffwechsel führt die exogene Zufuhr von Xylitol in einer Größenordnung der empfohlenen maximalen Zufuhrraten zu dosisabhängigen Steady-state-Konzentrationen im Plasma. Die Ausscheidung über den Urin ist ebenfalls dosisabhängig und beträgt unter den oben genannten Voraussetzungen ca. 5 bis 8 % der zugeführten Menge.

Zu einem geringen Anteil kann Xylitol über Glycolat in den Oxalatstoffwechsel eingeschleust werden, welches Literaturberichten zufolge bei hohen Dosierungen

zu Oxalatkristallablagerungen, insbesondere in Niere und Gehirn, führen kann. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosisrichtlinien ist bei intakter Nierenfunktion keine vermehrte Oxalatbildung zu erwarten.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Die Infusion von Xylitol-Lösungen in hohen Konzentrationen kann zu Gewebereizungen führen.

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

10.12.3 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Xylitol dringt im Gegensatz zu Glucose rasch passiv in die Zellen ein und hat daher ein großes Verteilungsvolumen. Die totale Clearance nimmt mit steigender Dosierung ab.

10.13 Sonstige Hinweise

Da xylitolhaltige Infusionslösungen häufig in Stressstoffwechselsituationen (Postaggressionsstoffwechsel) mit bekannter eingeschränkter Glucoseutilisation angewandt werden, sind häufige Kontrollen der Blutglucosekonzentrationen notwendig (in Abhängigkeit vom Stoffwechselzustand und applizierter Menge). Darüber hinaus sind, bedingt durch die gegenseitige Beeinflussung, Kontrollen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status ggf. erforderlich.

Aufgrund des Energiegehaltes bei Applikation einer kaliumfreien Lösung ist eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels zu empfehlen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 191 0,5 M-Calciumchlorid-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

0,5 M-Calciumchlorid-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat.

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Calciumchlorid $2H_2O$	73,5 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält: 0,5 mmol Ca^{++}

1 mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Calciumchlorid $2H_2O$ wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von ca. 0,22 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. V. 6.4): 1,042 bis 1,047
  oder
- des Brechungsindexes (AB .V. 6.5): 1,344 bis 1,347

sowie

- des pH-Wertes (AB. V. 6.3.1): 5,0 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. V. 6.3.1) zwischen 5,0 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

1. Die Lösung entspricht der Identitätsreaktion a) auf Calcium (AB. V. 3.1.1).

2. Die Lösung entspricht der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. V. 3.1.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. V. 2.1.9):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 14,7 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Calciumchlorid $2H_2O$.

Bestimmung:
5,0 ml werden mit Wasser zu 50 ml verdünnt. Das Calcium wird nach "Komplexometrische Titration" (AB. V. 3.5.4) bestimmt.
1 ml 0,1 M-Natriumedetat-Lösung entspricht 14,70 mg $CaCl_2\ 2H_2O$.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. VI. 2.1, ggf. verschlossen mit Gummistopfen nach AB. VI. 2.3.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1769.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion nach Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Nicht unverdünnt anwenden.
Theoretische Osmolarität: 1500 mOsm/l.
pH-Wert: 5,0 bis 7,0.
Molare Konzentration:
1 ml enthält 0,5 mmol Ca^{++}
1 mmol Cl^{-}

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

9.2 Anwendungsgebiete

Calciummangelzustände, insbesondere bei hypochlorämischer alkalotischer Stoffwechsellage.

9.3 Gegenanzeigen

Erhöhter Calcium- oder Chloridgehalt des Blutes (Hyperkalzämie oder Hyperchlorämie); Azidosen; schwere Niereninsuffizienz; erhöhte Ausscheidung von Calcium im Urin (Hyperkalzurie); Ablagerung von Calciumsalzen in der Niere (Nephrokalzinose).
Vorsicht ist geboten bei Patienten, die mit Digitalis-Glykosiden behandelt werden.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts sind erforderlich.

Aufgrund der gewebereizenden Wirkung von Calciumchlorid ist auf eine intravenöse Anwendung zu achten.

Langsam infundieren, um ein eventuelles Auftreten von Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall bis hin zur Bewusstlosigkeit sowie Herzrhythmusstörungen zu vermeiden.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

0,5 M-Calciumchlorid-Lösung darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.
Bei Patienten, die mit Digitalis-Glykosiden behandelt werden, kann es zu Anzeichen einer Digitalis-Überdosierung kommen.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem individuellen Bedarf, der vor der Anwendung zu bestimmen ist.

Das Infusionslösungskonzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zur intravenösen Infusion verwendet werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Eine Überdosierung durch zu schnelle Infusion kann Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Vasodilatation und Blutdruckabfall, Bradykardie und Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand zur Folge haben. Eine zu rasche oder übermäßige Infusion kann auch zu einem erhöhten Calciumgehalt des Blutes führen (Gesamtplasmacalciumkonzentration > 3 mmol/l bzw. ionisierter Calciumanteil > 1,1 mmol).
Symptome einer Hyperkalzämie können sein:

- zerebrale Störungen (z.B. Mattigkeit, Lethargie, Verwirrtheit)
- gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Stuhlverstopfung, Neigung zu Geschwüren)
- kardiale Störungen (z.B. Tachykardie- und Arrhythmieneigung, Bluthochdruck, EKG-Veränderungen (QT-Verkürzung))
- renale Störungen (z.B. vermehrte Harnausscheidung, gesteigerter Durst, Verminderung der Konzentrierungsfähigkeit, Neigung zur Ablagerung von Calciumsalzen in der Niere)
- Reflexabschwächung.

Die hyperkalzämische Krise (Plasmakonzentration > 4 mmol/l) ist durch folgende, sich rasch entwickelnde Symptome charakterisiert: Erbrechen, Koliken, Atonie bis hin zum Darmverschluss infolge Lähmung der Darmmuskulatur, allgemeine Muskelschwäche, Bewusstseinsstörungen, anfangs vermehrte, später häufig verminderte bis vollständig fehlende Harnausscheidung.

Therapie:
Sofortiges Abbrechen der Infusion.
Insbesondere bei hochgradig erhöhtem Calciumgehalt des Blutes besteht die Notwendigkeit einer akuten Senkung des Serum-Calciumspiegels.

Gegenmaßnahmen bei noch ausreichender Nierenfunktion:

Forcierte Diurese bei gleichzeitiger Flüssigkeitssubstitution mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung unter strenger Kontrolle der Wasserbilanz und des Elektrolythaushalts.

Gegenmaßnahmen bei gestörter Nierenfunktion:
Hämodialyse gegen ein calciumfreies Dialysat.

9.9 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung können lokal ein Wärmegefühl und bei höheren Konzentrationen Venenwandreizungen und -entzündungen auftreten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.
1 ml enthält: 0,5 mmol Ca^{++}
1 mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

Calciummangelzustände, insbesondere bei hypochlorämischer alkalotischer Stoffwechsellage.

10.4 Gegenanzeigen

Hyperkalzämie, Hyperchlorämie, Azidosen; schwere Niereninsuffizienz, Hyperkalzurie, Nephrokalzinose.
Vorsicht ist geboten bei digitalisierten Patienten.

10.5 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung können lokal ein Wärmegefühl und bei höheren Konzentrationen Venenwandreizungen und -entzündungen auftreten.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei digitalisierten Patienten können Anzeichen einer Digitalisintoxikation auftreten.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

0,5 M-Calciumchlorid-Lösung darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach dem individuellen Bedarf, der vor der Anwendung zu bestimmen ist.

Das Infusionslösungskonzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zur intravenösen Infusion verwendet werden.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Eine Überdosierung durch zu schnelle Infusion kann Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Vasodilatation und Blutdruckabfall, Bradykardie und Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand zur Folge haben. Eine zu rasche oder übermäßige Infusion kann auch zu einem erhöhten Calciumgehalt des Blutes führen (Gesamt-Plasmacalciumkonzentration > 3 mmol/l bzw. ionisierter Calciumanteil > 1,1 mmol).
Symptome einer Hyperkalzämie können sein:

- zerebrale Störungen (z.B. Mattigkeit, Lethargie, Verwirrtheit)
- gastrointestinale Störungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Stuhlverstopfung, Neigung zu Geschwüren)

- kardiale Störungen (z.B. Tachykardie- und Arrhythmieneigung, Bluthoch druck, EKG-Veränderungen (QT-Verkürzung))
- renale Störungen (z.B. vermehrte Harnausscheidung, gesteigerter Durst, Verminderung der Konzentrationsfähigkeit, Neigung zu Ablagerung von Calciumsalzen in der Niere)
- Reflexabschwächung.

Die hyperkalzämische Krise (Plasmakonzentration > 4 mmol/l) ist durch folgende, sich rasch entwickelnde Symptome charakterisiert: Erbrechen, Koliken, Atonie bis hin zum Darmverschluss infolge Lähmung der Darmmuskulatur, allgemeine Muskelschwäche, Bewusstseinsstörungen, anfangs vermehrte, später häufig verminderte bis vollständig fehlende Harnausscheidung.

Therapie:
Sofortiges Abbrechen der Infusion.
Insbesondere bei hochgradig erhöhtem Calciumgehalt des Blutes besteht die Notwendigkeit einer akuten Senkung des Serum-Calciumspiegels.

Gegenmaßnahmen bei noch ausreichender Nierenfunktion:
Forcierte Diurese bei gleichzeitiger Flüssigkeitssubstitution mit isotonischer Natriumchlorid-Lösung unter strenger Kontrolle der Wasserbilanz und des Elektrolythaushalts.

Gegenmaßnahmen bei gestörter Nierenfunktion:
Hämodialyse gegen ein calciumfreies Dialysat.

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

Das Gesamtkörper-Calcium beträgt ca. 2,5 % der Körpermasse; davon befinden sich etwa 99 % in den Knochen und Zähnen. Im Plasma liegen ca. 50 % des Calciums in ionisierter Form vor, die übrigen 50 % sind protein- und komplexgebunden. Zwischen den einzelnen Fraktionen besteht ein labiler Gleichgewichtszustand der vor allem vom pH-Wert und der Proteinkonzentration des Plasmas abhängig ist. Nur das ionisierte Calcium ist biologisch wirksam.
Intestinale Resorption, Austausch zwischen Extrazellulärraum und Knochen sowie die renale Ausscheidung werden durch Parathormon, Calcitonin und 1,25-Dihydroxicholecalciferol beeinflusst.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen bei entsprechender Indikation keine Bedenken.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Kontrollen des Serumionogramms und des Säuren-Basen-Haushalts sind erforderlich.
Aufgrund der gewebereizenden Wirkung von Calciumchlorid ist auf eine intravenöse Anwendung zu achten.
Langsam infundieren, um ein eventuelles Auftreten von Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall bis hin zur Bewusstlosigkeit sowie Herzrhythmusstörungen zu vermeiden.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 202 - 204 Natriumchlorid-Lösungen 5,85 %, 10 % und 20 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Natriumchlorid-Lösung[1)]

2 Darreichungsform

Infusionslösungskonzentrat

[1)] Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten "Natriumchlorid-Lösung", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und dem Zeichen "%" zusammen (z.B. "Natriumchlorid-Lösung 5,85 %").

3 Zusammensetzung

Wirkstoff-Konzentration / Bestandteile	5,85 %	10 %	20 %
Wirksamer Bestandteil: Natriumchlorid	58,44 g	100,0 g	200,0g
Sonstiger Bestandteil: Wasser für Injektionszwecke	jeweils zu1000,0 ml		

	5,85 %	10 %	20 %
Molare Konzentration/ml	1 mmol Na^+ 1 mmol Cl^-	1,71 mmol Na^+ 1,71 mmol Cl^-	3,42 mmol Na^+ 3,42 mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Natriumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung:	5,85 %	10 %	20 %
der relativen Dichte (AB. 2.2.5)	1,038 bis 1,043	1,065 bis 1,071	1,129 bis 1,134
oder			
des Brechungsindexes (AB. 2.2.6)	1,342 bis 1,344	1,348 bis 1,350	1,364 bis 1,366
sowie			
des pH-Wertes (AB. 2.2.3)	4,5 bis 7,0	4,5 bis 7,0	4,5 bis 7,0

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,5 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium
Entsprechend den Identitätsreaktionen auf Natrium (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 3,6 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

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

Bestimmung:
Ein 1,0 g Natriumchlorid entsprechendes Volumen der Lösung wird mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. 10,0 ml dieser Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol $\cdot l^{-1}$) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol $\cdot l^{-1}$) wird unter Zusatz von 2 ml Ammonium-eisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol $\cdot l^{-1}$) entspricht 5,844 mg Natriumchlorid.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, ggf. verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

Natriumchlorid-Lösung	5,85 %:	1299.98.99
Natriumchlorid-Lösung	10 %:	1299.97.99
Natriumchlorid-Lösung	20 %:	1299.96.99

8.2 Art der Anwendung

Zur zentralvenösen Infusion nach Zusatz zu Infusionslösungen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Nicht unverdünnt anwenden.
pH-Wert: 4,5 bis 7,0

	5,85 %	10 %	20 %
Titrations-azidität bis pH 7,4	< 0,3 mmol/l	< 0,3 mmol/l	< 0,3 mmol/l
Theore-tische Osmolarität	2000 mOsm/l	3422 mOsm/l	6844 mOsm/l
Molare Konzen-tration/ml	1 mmol Na^+ 1 mmol Cl^-	1,71 mmol Na^+ 1,71 mmol Cl^-	3,42 mmol Na^+ 3,42 mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

	5,85 %	10 %	20 %
1 ml enthält:	1 mmol Na^+ 1 mmol Cl^-	1,71 mmol Na^+ 1,71 mmol Cl^-	3,42 mmol Na^+ 3,42 mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

Verminderter Natriumgehalt des Blutes (Hyponatriämie);
verminderter Chloridgehalt des Blutes (Hypochlorämie);

hypotone Hyperhydratation.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Überwässerungszustände (isotone, hypertone Hyperhydratationszustände).

Relative Gegenanzeigen:

- verminderter Kaliumgehalt des Blutes (Hypokaliämie)
- erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (z.B. Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es sind Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Zur spezifischen Korrektur bestehender Defizite kann als grober Anhaltspunkt folgende Formel dienen:

Na^+ Defizit (mmol) = (Na^+ Soll - Na^+ Ist) × kg Körpermasse × 0,2.

(Das extrazelluläre Volumen errechnet sich aus Körpermasse in Kilogramm × 0,2).

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Richtet sich nach der klinischen Situation.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis wird vom Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf bestimmt. Für Erwachsene gilt ein Richtwert von 3 - 6 mmol Natrium/kg Körpermasse, für Kinder von 3 - 5 mmol Natrium/kg Körpermasse.

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung sind:

- Überwässerung
- erhöhter Natrium- und Chloridgehalt des Blutes (Hypernatriämie, Hyperchlorämie)
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage.

Eine zu schnelle Verabreichung einer hypertonen Lösung kann zu akuter Volumenbelastung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und hypertoner Krise führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren und eine entsprechende negative Bilanzierung.

9.9 Nebenwirkungen

Erhöhter Natrium- oder Chloridgehalt des Blutes.

Bei zu schneller Infusion, insbesondere bei konzentrierten Lösungen, kann es aufgrund der hohen Elektrolytkonzentration und der damit verbundenen osmotischen Belastung zu akuten Volumenproblemen sowie zu osmotischer Harnausscheidung und Durchfall kommen.

Aufgrund der hohen Osmolarität können die hoch konzentrierten Lösungen bei schneller und unverdünnter Verabreichung zur Venenreizung mit nachfolgender Venenwandentzündung und Thrombophlebitis führen.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytkonzentrat.

	5,85 %	10 %	20 %
1 ml enthält:	1 mmol Na^+ 1 mmol Cl^-	1,71 mmol Na^+ 1,71 mmol Cl^-	3,42 mmol Na^+ 3,42 mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

Hyponatriämie; Hypochlorämie; hypotone Hyperhydratation.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Isotone, hypertone Hyperhydratation.

Relative Kontraindikationen:

- Hypokaliämie
- Hypernatriämie
- Hyperchlorämie

- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhrgebieten (z.B. Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

10.5 Nebenwirkungen

Hypernatriämie; Hyperchlorämie.

Bei zu schneller Infusion, insbesondere bei konzentrierten Lösungen, kann es aufgrund der hohen Elektrolytkonzentration und der damit verbundenen osmotischen Belastung zu akuten Volumenproblemen sowie zu osmotischer Diurese und Durchfall kommen.

Aufgrund der hohen Osmolarität können die hoch konzentrierten Lösungen bei schneller und unverdünnter Verabreichung zur Venenreizung mit nachfolgender Venenwandentzündung und Thrombophlebitis führen.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln können Inkompatibilitäten auftreten.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Zur spezifischen Korrektur bestehender Defizite kann als grober Anhaltspunkt folgende Formel dienen:

Na^+ Defizit (mmol) = (Na^+ Soll - Na^+ Ist) × kg Körpermasse × 0,2.

(Das extrazelluläre Volumen errechnet sich aus Körpermasse in Kilogramm × 0,2).

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Richtet sich nach der klinischen Situation.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis wird vom Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf bestimmt. Für Erwachsene gilt ein Richtwert von 3 - 6 mmol Natrium/kg Körpermasse, für Kinder von 3 - 5 mmol Natrium/kg Körpermasse.

Das Konzentrat darf nicht unverdünnt, sondern nur als Zusatz zu Infusionslösungen verwendet werden.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Die Symptome einer Überdosierung sind:

- Überwässerung
- Hypernatriämie, Hyperchlorämie
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage.

Eine zu schnelle Verabreichung einer hypertonen Lösung kann zu akuter Volumenbelastung, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und hypertoner Krise führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren und eine entsprechende negative Bilanzierung.

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

10.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Natrium ist das Hauptkation des extrazellulären Flüssigkeitsraumes und reguliert zusammen mit verschiedenen Anionen dessen Größe. Natrium und Kalium sind die Hauptträger bioelektrischer Vorgänge im Organismus.

Der Natriumgehalt und Flüssigkeitsstoffwechsel des Organismus sind eng miteinander gekoppelt. Jede vom Physiologischen abweichende Veränderung der Plasma-Natrium-Konzentration beeinflusst gleichzeitig den Flüssigkeitsstatus des Organismus. Unabhängig von der Serumosmolarität bedeutet ein vermehrter Natriumgehalt einen gesteigerten Flüssigkeitsgehalt bzw. ein verminderter Natriumgehalt des Organismus eine Abnahme des Körperwassers.

Der Gesamtnatriumgehalt des Organismus beträgt ca. 80 mmol/kg, davon befinden sich ca. 97 % extrazellulär und ca. 3 % intrazellulär. Der Tagesumsatz beträgt etwa 100 - 180 mmol (entsprechend 1,5 - 2,5 mmol/kg Körpermasse).

Die Nieren sind der Hauptregulator des Natrium- und Wasserhaushaltes. Im Zusammenspiel mit hormonellen Steuerungsmechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, antidiuretisches Hormon) sowie dem hypothetischen natriuretischen Hormon sind sie hauptsächlich für die Volumenkonstanz und Flüssigkeitszusammensetzung des Extrazellulärraumes verantwortlich.

10.11.2 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Bei parenteraler Zufuhr verteilt sich Natriumchlorid im gesamten Organismus. Die Ionenkonzentration der Extrazellulärflüssigkeit wird über die Regulation der renalen Ausscheidung konstant gehalten. Die Ausscheidung über die Haut ist normalerweise gering.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Es sind Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus während der Anwendung erforderlich.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 205 Ringer-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ringer-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Natriumchlorid	8,60 g
Kaliumchlorid	0,30 g
Calciumchlorid $2H_20$	0,33 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält:	147	mmol Na^+
	4	mmol K^+
	2,25	mmol Ca^{++}
	156	mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Calciumchlorid $2H_20$ werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse

filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,004 bis 1,009
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,336
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 5,0 bis 7,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 5,0 und 7,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Kalium
2 ml Infusionslösung werden mit 1 ml Natriumtetraphenylborat-Lösung R versetzt. Es entsteht eine Trübung oder ein weißer Niederschlag.

Calcium
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Calcium (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 0,5 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Natrium, Kalium, Calcium und Gesamtchlorid.

Bestimmung des Natriums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung R (200 ppm Na) hergestellt. Die Emissionsintensität wird bei 589 nm gemessen.

Bestimmung des Kaliums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methoe I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösung: 1,144 g zuvor 3 Stunden lang bei 100 bis 105 °C getrocknetes Kaliumchlorid R werden in Wasser zu 1000,0 ml gelöst (600 µg K/ml).
Diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen. Die Emissionsintensität wird bei 766,5 nm gemessen.

Bestimmung des Calciums:
Komplexometrische Titration mit fotometrischer Endpunktsbestimmung:
50,0 ml Infusionslösung werden nach Zusatz von 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 40 % R und etwa 50 mg Calconcarbonsäure-Verreibung R mit Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) titriert.
1 ml Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) entspricht 1,470 mg $CaCl_2$ $2H_20$.

Bestimmung des Gesamtchlorids:
10,0 ml Infusionslösung werden mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis

zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 3,545 mg Chlorid.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1829.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 307 mOsm/l.
pH-Wert: 5,0 bis 7,5.
Titrationsazidität bis pH 7,4: < 0,1 mmol/l.
Molare Konzentration:

1 ml enthält	147	mmol Na^+
	4	mmol K^+
	2,25	mmol Ca^{++}
	156	mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält	147	mmol Na^+
	4	mmol K^+
	2,25	mmol Ca^{++}
	156	mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

- Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose oder Chloridverlusten;
- als kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
- isotone Dehydratation;
- hypotone Dehydratation;
- als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände).

Relative Gegenanzeigen:

- erhöhter Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie)
- erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Bei Behandlung der hypertonen Dehydratation ist eine zu schnelle Infusion unbedingt zu vermeiden (Achtung: Anstieg der Plasmaosmolarität und der Plasmanatriumkonzentration).

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit Lösungen entstehen, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.

Hinsichtlich weiterer Unverträglichkeiten sind die Angaben in den Packungsbeilagen der zuzumischenden Arzneimittel zu beachten.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.
Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung
Überdosierung kann zu Überwässerung, Störungen im Elektrolythaushalt, Hy-

perosmolarität und zur Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren und eine verringerte Zufuhr der entsprechenden Elektrolyte.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält	147	mmol Na^+
	4	mmol K^+
	2,25	mmol Ca^{++}
	156	mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose oder Chloridverlusten;
als kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
isotone Dehydratation;
hypotone Dehydratation;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen
Absolute Kontraindikation:
Hyperhydratationszustände.

Relative Kontraindikationen:

- Hyperkaliämie
- Hypernatriämie
- Hyperchlorämie
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu Hyperkaliämie.

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit Lösungen entstehen, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.

Hinsichtlich weiterer Unverträglichkeiten sind die Angaben in den Packungsbeilagen der zuzumischenden Arzneimittel zu beachten.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte nicht überschritten werden.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Überwässerung
- Störungen im Elektrolythaushalt
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr
- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte.

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

Ringer-Lösung ist eine in ihren wichtigsten Kationen der Plasmazusammensetzung angepasste Elektrolytlösung, die zur Korrektur von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes angewendet wird. Die Zufuhr von Elektrolyten dient der Wiederherstellung bzw. Erhaltung normaler osmotischer Verhältnisse im Extra- und Intrazellulärraum. Aufgrund des hohen applizierten Chloridanteils besteht ein leicht azidotischer Effekt. Bei der Zufuhr von Ringer-Lösung kommt es zunächst zur Auffüllung des Interstitiums, welches ca. 2/3 des Extrazellulärraumes ausmacht. Nur ca. 1/3 des zugeführten Volumens verbleibt intravasal. Die Lösung ist damit nur kurzfristig hämodynamisch wirksam.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Bei hypertoner Dehydratation ist eine zu schnelle Infusion unbedingt zu vermeiden. (Cave: Anstieg der Plasmaosmolarität und der Plasmanatriumkonzentration.)

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr.: 206 Ringer-Acetat-Lösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ringer-Acetat-Lösung

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Natriumchlorid	6,0 g
Kaliumchlorid	0,40 g
Calciumchlorid $2H_20$	0,134 g
Magnesiumchlorid $6H_2O$	0,203 g
Natriumacetat $3H_2O$	3,70 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält:	0,130	mmol Na^+
	5,4	µmol K^+
	0,9	µmol Ca^{++}
	1	µmol Mg^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,027	mmol $Acetat^-$

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid $2H_20$, Magnesiumchlorid $6H_2O$ und Natriumacetat $3H_2O$ werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,003 bis 1,008
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,336
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 6,0 bis 8,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 6,0 und 8,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Kalium
2 ml Infusionslösung werden mit 1 ml Natriumtetraphenylborat-Lösung R versetzt. Es entsteht eine Trübung oder ein weißer Niederschlag.

Calcium
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Calcium (AB. 2.3.1).

Magnesium
5 ml Infusionslösung geben mit 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 R und 0,4 ml Titangelb-Lösung R eine rote Färbung.

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

Acetat
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Acetat (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 0,5 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Gesamtchlorid und Acetat.

Bestimmung des Natriums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung R (200 ppm Na) hergestellt.

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

Bestimmung des Kaliums:

Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.

Referenzlösung: 1,144 g zuvor 3 Stunden lang bei 100 bis 105 °C getrocknetes Kaliumchlorid R werden in Wasser zu 1000,0 ml gelöst (600 µg K/ml).

Diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.

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

Bestimmung des Calciums:

Komplexometrische Titration mit fotometrischer Endpunktsbestimmung:

50,0 ml Infusionslösung werden nach Zusatz von 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 40 % R und etwa 50 mg Calconcarbonsäure-Verreibung R mit Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) titriert.

1 ml Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) entspricht 1,470 mg $CaCl_2$ $2H_20$.

Bestimmung des Magnesiums:

Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.23, Methode I) bestimmt.

Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Magnesium-Lösung (100 ppm Mg) R hergestellt.

Die Absorption wird bei 285,2 nm bestimmt unter Verwendung einer Magnesium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Gesamtchlorids:

10,0 ml Infusionslösung werden mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis

zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 3,545 mg Chlorid.
Bestimmung des Acetats:
20,0 ml Infusionslösung werden mit 10,0 ml Salzsäure (0, 1 mol · l^{-1}) versetzt. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) titriert. Das zwischen den beiden potenziometrisch ermittelten Wendepunkten der Titrationskurve (AB. 2.2.20) zugesetzte Volumen wird abgelesen.
1 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 5,904 mg Acetat.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1839.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 276 mOsm/l.
pH-Wert: 6,0 bis 8,0.

Molare Konzentration:

1 ml enthält	0,130	mmol Na^+
	5,4	µmol K^+
	0,9	µmol Ca^{++}
	1	µmol Mg^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,027	mmol $Acetat^-$

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält:	0,130	mmol Na^+
	5,4	µmol K^+
	0,9	µmol Ca^{++}
	1	µmol Mg^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,027	mmol $Acetat^-$

9.2 Anwendungsgebiete:

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei leichter Azidose;
als kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
isotone Dehydratation;
hypotone Dehydratation;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände).

Relative Gegenanzeigen:

- erhöhter Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie)
- erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit Lösungen entstehen, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.
Hinsichtlich weiterer Unverträglichkeiten sind die Angaben in den Packungsbeilagen der zuzumischenden Arzneimittel zu beachten.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Überwässerung, Störungen im Elektrolythaushalt, Hyperosmolarität und zur Induktion einer alkalotischen Stoffwechsellage führen.
Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren und eine verringerte Zufuhr der entsprechenden Elektrolyte.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält:	0,130	mmol Na^+
	5,4	µmol K^+
	0,9	µmol Ca^{++}
	1	µmol Mg^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,027	mmol $Acetat^-$

10.3 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei leichter Azidose;
als kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
isotone Dehydratation;
hypotone Dehydratation;
alsTrägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Hyperhydratationszustände.

Relative Kontraindikationen:

- Hyperkaliämie
- Hypernatriämie
- Hyperchlorämie
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu Hyperkaliämie.

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit Lösungen entstehen, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.
Hinsichtlich weiterer Unverträglichkeiten sind die Angaben in den Packungsbeilagen der zuzumischenden Arzneimittel zu beachten.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Überwässerung
- Störungen im Elektrolythaushalt
- Hyperosmolarität
- Induktion einer alkalotischen Stoffwechsellage.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr
- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte.

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

Ringer-Acetat-Lösung ist eine in ihren wichtigsten Kationen der Plasmazusammensetzung angepasste, isotone Elektrolytlösung, die zur Korrektur von Stö-

rungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes angewendet wird. Die Zufuhr von Elektrolyten dient der Wiederherstellung bzw. Erhaltung normaler osmotischer Verhältnisse im Extra- und Intrazellulärraum. Acetat wird oxidiert und wirkt in der Bilanz alkalisierend. Aufgrund des Anteils an metabolisierbaren Anionen besteht eine zusätzliche Partialindikation bei Tendenzen zur azidotischen Stoffwechsellage. Bei Zufuhr von Ringer-Acetat-Lösung kommt es zunächst zur Auffüllung des Interstitiums, welches ca. 2/3 des Extrazellulärraumes ausmacht. Nur ca. 1/3 des zugeführten Volumens verbleibt intravasal. Die Lösung ist damit nur kurzfristig hämodynamisch wirksam.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 207 Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Natriumchlorid	6,0 g
Kaliumchlorid	0,40 g
Calciumchlorid $2H_20$	0,134 g
Magnesiumchlorid $6H_20$	0,203 g
Natriumlactat	3,05 g
als Natriumlactat-Lösung (50 %)	

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält:	0,130	mmol Na^+
	5,4	µmol K^+
	0,91	µmol Ca^{++}
	1	µmol Mg^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,027	mmol $Lactat^-$

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid $2H_20$, Magnesiumchlorid $6H_20$ und Natriumlactat-Lösung (50 %) werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,004 bis 1,008
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,336

sowie

- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 5,0 bis 7,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 5,0 bis 7,5.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Kalium
2 ml Infusionslösung werden mit 1 ml Natriumtetraphenylborat-Lösung R versetzt. Es entsteht eine Trübung oder ein weißer Niederschlag.

Calcium
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Calcium (AB. 2.3.1).

Magnesium
5 ml Infusionslösung geben mit 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 R und 0,4 ml Titangelb-Lösung R eine rote Färbung.

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

Lactat
Entsprechend der Identitätsreaktion auf Lactat (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 0,5 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Gesamtchlorid und Lactat.
Bestimmung des Natriums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung R (200 ppm Na) hergestellt.
Die Absorption wird bei 589,0 nm bestimmt unter Verwendung einer Natrium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Kaliums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösung: 1,144 g zuvor 3 Stunden lang bei 100 bis 105 °C getrocknetes Kaliumchlorid R werden in Wasser zu 1000,0 ml gelöst (600 µg K/ml).
Diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.
Die Absorption wird bei 766,5 nm bestimmt unter Verwendung einer Kalium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Calciums:
Komplexometrische Titration mit fotometrischer Endpunktsbestimmung:
50,0 ml Infusionslösung werden nach Zusatz von 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 40 % R und etwa 50 mg Calconcarbonsäure-Verreibung R mit Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) titriert.
1 ml Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) entspricht 1,470 mg $CaCl_2\ 2H_20$.

Bestimmung des Magnesiums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.23, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.

Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Magnesium-Lösung (100 ppm Mg) R hergestellt.
Die Absorption wird bei 285,2 nm bestimmt unter Verwendung einer Magnesium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Gesamtchlorids:
10,0 ml Infusionslösung werden mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Lactats:
25,0 ml Infusionslösung werden mit 10,0 ml Salzsäure (0,1 mol · $^{-1}$) und 50 ml Acetonitril R versetzt. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) titriert. Das zwischen den beiden potenziometrisch ermittelten Wendepunkten der Titrationskurve (AB. 2.2.20) zugesetzte Volumen wird abgelesen.
1 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 8,911 mg Lactat.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1849.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 276 mOsm/l.
pH-Wert: 5,0 bis 7,5.
Titrationsazidität bis pH 7,4: < 0,3 mmol/l.

Molare Konzentration:

1 ml enthält	0,130	mmol Na^+
	5,4	µmol K^+
	0,91	µmol Ca^{++}
	1	µmol Mg^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,027	mmol $Lactat^-$

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält:	0,130	mmol Na^+
	5,4	µmol K^+
	0,91	µmol Ca^{++}
	1	µmol Mg^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,027	mmol $Lactat^-$

9.2 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei leichter Azidose;
als kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
isotone Dehydratation;
hypotone Dehydratation;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände).

Relative Gegenanzeigen:

- erhöhter Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie)
- erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit Lösungen entstehen, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.

Hinsichtlich weiterer Unverträglichkeiten sind die Angaben in den Packungsbeilagen der zuzumischenden Arzneimittel zu beachten.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Überwässerung, Störungen im Elektrolythaushalt, Hyperosmolarität und zur Induktion einer alkalotischen Stoffwechsellage führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren und eine verringerte Zufuhr der entsprechenden Elektrolyte.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolytlösung.

1 ml enthält:	0,130	mmol Na^+
	5,4	µmol K^+
	0,91	µmol Ca^{++}
	1	µmol Mg^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,027	mmol $Lactat^-$

10.3 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei leichter Azidose;
als kurzfristiger intravasaler Volumenersatz;
isotone Dehydratation;
hypotone Dehydratation;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Hyperhydratationszustände.

Relative Kontraindikationen:

- Hyperkaliämie
- Hypernatriämie
- Hyperchlorämie
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu Hyperkaliämie.

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Wechselwirkungen sind nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit Lösungen entstehen, die anorganisches Phosphat oder Carbonat enthalten.

Hinsichtlich weiterer Unverträglichkeiten sind die Angaben in den Packungsbeilagen der zuzumischenden Arzneimittel zu beachten.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die maximale Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Maximale Tagesdosis:
Die maximale Tagesdosis ergibt sich aus dem Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Überwässerung
- Störungen im Elektrolythaushalt
- Hyperosmolarität
- Induktion einer alkalotischen Stoffwechsellage.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr
- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte.

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

Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann ist eine in ihren wichtigsten Kationen der Plasmazusammensetzung angepasste, isotone Elektrolytlösung, die zur Korrektur von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes angewendet wird. Die Zufuhr von Elektrolyten dient der Wiederherstellung bzw. Erhaltung normaler osmotischer Verhältnisse im Extra- und Intrazellulärraum. Lactat wird oxidiert und wirkt in der Bilanz alkalisierend. Aufgrund des Anteils an metabolisierbaren Anionen besteht eine zusätzliche Partialindikation bei Tendenzen zur azidotischen Stoffwechsellage.

Bei Zufuhr von Ringer-Lactat-Lösung nach Hartmann kommt es zunächst zur Auffüllung des Interstitiums, welches ca. 2/3 des Extrazellulärraumes ausmacht. Nur ca. 1/3 des zugeführten Volumens verbleibt intravasal. Die Lösung ist damit nur kurzfristig hämodynamisch wirksam.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 211 Folsäure-Tabletten 5 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Folsäure-Tabletten 5 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Folsäure	5,0 mg

Sonstige Bestandteile:

Lactose $1H_20$	97,1 mg
Talkum	10,0 mg
Cellulosepulver	6,0 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1,0 mg
Magnesiumstearat	0,9 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden gesiebt. Folsäure, Lactose $1H_2O$ und Cellulosepulver werden bis zur Homogenität gemischt. Anschließend werden zunächst hochdisperses Siliciumdioxid und dann Magnesiumstearat untergemischt. Die fertige Pressmasse wird zu Tabletten mit einer Masse von 120 mg verpresst. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

Hinweise:

Der Wassergehalt der Folsäure ist bei der Einwaage zu berücksichtigen. Der Ausgleich für eine konstante Tablettenmasse wird mit der Menge an Lactose 1 H_2O berücksichtigt.

Pressmischung und Bulkware sind dicht verschlossen und vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozesskontrollen

Überprüfung

- der Tablettenmasse (AB. 2.9.5): 120 mg ± 9 mg
  sowie
- des Tablettenabriebs (AB. 2.9.7): höchstens 0,25 % (25 U/min; 4 Minuten).

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

6.1.1 Lactose $1H_20$

Direkt tablettierbare Lactose:
Teilchengröße maximal 25 Prozent < 63 µm
maximal 10 Prozent > 400 µm.

6.1.2 Cellulosepulver

Teilchengröße 100 Prozent < 100 µm.

6.1.3 Hochdisperses Siliciumdioxid

Es ist ein hochdisperses Siliciumdioxid pyrolytischer Herstellung mit einer BET-Oberfläche von 200 ± 25 m^2/g zu verwenden.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Gelbe bis orangenfarbige, nichtüberzogene Tabletten.

6.2.2 Wirkstofffreisetzung (AB. 2.9.3)

Innerhalb von 45 Minuten müssen mindestens 75 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Folsäure freigesetzt sein.

Prüfflüssigkeit: 500 ml Wasser; 37 ± 0,5 °C
Apparatur: Blattrührer
Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min

Die Bestimmung der gelösten Folsäure erfolgt nach Vornahme der erforderlichen Anpassungen mit Hilfe der unter Ziffer 6.2.6 beschriebenen Flüssigchromatographie.

Die Forderung ist erfüllt, wenn:

- jede von 6 geprüften Tabletten mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Folsäure freisetzt (Stufe 1)
  oder
- der sich aus 12 geprüften Tabletten (die 6 Tabletten aus Stufe 1 und 6 weitere Tabletten) ergebende Mittelwert der freigesetzten Menge an Folsäure mindestens 75 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge beträgt und gleichzeitig keine der geprüften Tabletten weniger als 60 Prozent der deklarierten Menge freisetzt (Stufe 2).

6.2.3 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben.

6.2.4 Prüfung auf Identität

Entsprechend der Identitätsprüfung B (AB.) für Folsäure.
Zur Bereitung der Untersuchungslösung wird eine 0,5 mg Folsäure entsprechende Menge Prüfsubstanz unter Rühren 10 Minuten lang mit 1 ml einer Mischung von 1 Volumteil konzentrierter Ammoniak-Lösung R und 9 Volumteilen Methanol extrahiert. Die Lösung wird zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit verwendet.

6.2.5 Prüfung auf Reinheit

Freie Amine:
4-Aminobenzoylglutaminsäure: höchstens 2,0 Prozent
4-Aminobenzoesäure: höchstens 0,5 Prozent.

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB. 2.2.29). Die zu verwendenden Lösungen sind vor Licht zu schützen.

Untersuchungslösung: Eine 5,0 mg Folsäure entsprechende Menge Prüfsubstanz wird unter Rühren 10 Minuten lang mit 50,0 ml mobiler Phase extrahiert. Die Lösung wird zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit verwendet.

Referenzlösung: 0,5 µg einer als Standard geeigneten 4-Aminobenzoesäure und 2,0 µg einer als Standard geeigneten 4-Aminobenzoylglutaminsäure pro 1,0 ml mobiler Phase.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 20 cm Länge und 4,6 mm innerem Durchmesser gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (10 µm)
- Phosphat-Pufferlösung pH 5,5 R als mobile Phase bei einer Durchflussrate von 2 ml je Minute
- einem Spektralfotometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 269 nm.

Im Chromatogramm der Referenzlösung treten in der Reihenfolge ihrer Retentionszeiten die Peaks der 4-Aminobenzoylglutaminsäure und der 4-Aminobenzoesäure auf. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn die Auflösung zwischen den beiden Peaks mindestens 3,0 beträgt. Die Flächen der Peaks von 4-Aminobenzoylglutaminsäure und 4-Aminobenzoesäure im Chromatogramm der Untersuchungslösung dürfen nicht größer sein als diejenigen im Chromatogramm der Referenzlösung.

6.2.6 Gehalt

90,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Folsäure.

Bestimmung:
Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB. 2.2.29). Die zu verwendenden Lösungen sind vor Licht zu schützen.

Untersuchungslösung: Eine 20,0 mg Folsäure entsprechende Menge Prüfsubstanz wird unter Rühren 10 Minuten lang mit 100,0 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 $mol \cdot l^{-1}$) extrahiert. Die Lösung wird zentrifugiert. 5,0 ml der überstehenden Flüssigkeit werden mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt.

Referenzlösung: 5,0 ml einer 0,020%igen Lösung einer als Standard geeigneten Folsäure in Natriumhydroxid-Lösung (0,1 $mol \cdot l^{-1}$) werden mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 20 cm Länge und 4,6 mm innerem Durchmesser gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (10 µm)
- einer Mischung von 93 Volumteilen Phosphat-Pufferlösung pH 6,0 R 2 und 7 Volumteilen Acetonitril R als mobile Phase bei einer Durchflussrate von 2 ml je Minute
- einem Spektralfotometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 283 nm.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe des Chromatogramms der Referenzlösung.

6.2.7 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 2 Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus
- Braunglas, mit Verschlüssen aus Polyethylen oder Polypropylen
- Verbundpackstoff
  Material: Aluminiumfolie von 0,02 mm Dicke mit ca. 6 g/m^2 Heißsiegellack auf PVC-Basis sowie opake Hart-PVC-Tiefziehfolie von 0,2 mm Dicke, einseitig beschichtet mit 40 g/m^2 PVDC.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1909.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Vitamine.

9.2 Anwendungsgebiete

Therapie von Folsäuremangelzuständen, die diätetisch nicht behoben werden können.

9.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Folsäure-Tabletten 5 mg nicht anwenden?

Der durch Folsäure hervorgerufene Anstieg der jungen roten Blutkörperchen (Retikulozyten) kann einen Vitamin-B_{12}-Mangel maskieren. Wegen der Gefahr

irreversibler neurologischer Störungen ist vor Therapie einer Blutarmut infolge gestörter Entwicklung der roten Blutkörperchen (Megaloblastenanämie) sicherzustellen, dass diese nicht auf einem Vitamin-B_{12}-Mangel beruht. Die Ursache einer Megaloblastenanämie muss vor Therapiebeginn abgeklärt werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Es sind keine Risiken bekannt.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen Sie beachten?

Auch bei lebensbedrohlicher Megaloblastenanämie muss wegen der Gefahr bleibender Schäden des Nervensystems vor Therapiebeginn ein eventueller Vitamin-B_{12}-Mangel ausgeschlossen werden (Sicherstellung von Serum- und Erythrozyten-Proben und Bestimmung des Vitamin-B_{12}-Gehaltes).

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Folsäure - Tabletten 5 mg ?

Die Gabe von Folsäure kann die Blutspiegel von Mitteln gegen Anfallsleiden (Antikonvulsiva, z.B. Phenytoin , Phenobarbital, Primidon) senken und dadurch u.U. die Krampfbereitschaft erhöhen.

Bei Gabe hoher Dosen kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Folsäure-Tabletten 5 mg und gleichzeitig verabreichte Hemmstoffe der Folsäure (Folsäureantagonisten), wie z.B. bestimmte Arzneistoffe gegen bakterielle Infektionen oder Malaria (Trimethoprim, Proguanil, Pyrimethamin) und Methotrexat (Wirkstoff u.a. zur Behandlung von Tumoren), gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluorouracil (Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren) können schwere Durchfälle auftreten.

Chloramphenicol (Wirkstoff zur Behandlung von Infektionen) kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Folsäure-Tabletten 5 mg verhindern und

sollte deshalb nicht an Patienten mit schweren Folsäuremangelerscheinungen verabreicht werden.

9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Folsäure-Tabletten 5 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Folsäure-Tabletten 5 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wie viel Folsäure - Tabletten 5 mg sollten Sie einnehmen und wie oft?

Je nach Bedarf 1 bis 3 Tabletten pro Tag (entsprechend 5 - 15 mg Folsäure).

Die Tabletten werden unzerkaut zu den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Wie lange sollten Sie Folsäure - Tabletten 5 mg anwenden?

Die Dauer der Behandlung ist vom Ausmaß des Folsäuremangels abhängig und richtet sich nach dem klinischen Bild sowie gegebenenfalls nach den entsprechenden labordiagnostischen Messgrößen und wird vom Arzt für jeden Patienten bestimmt.

9.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Sie Folsäure-Tabletten 5 mg in zu großen Mengen eingenommen haben (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Bei gelegentlicher höherer Dosierung sind keine Überdosierungserscheinungen zu erwarten.
Bei Patienten mit Anfallsleiden kann es jedoch zu einer Zunahme der Krampfbereitschaft kommen.
Bei hohen Dosierungen (über 15 mg pro Tag und länger als 4 Wochen) können Magen-Darm-Störungen, Schlafstörungen, Erregung oder Depressionen auftreten.

In diesen Fällen sollten Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.

9.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Folsäure-Tabletten 5 mg auftreten?

In Einzelfällen können Unverträglichkeitsreaktionen z.B. in Form von Hautrötungen (Erythem), Juckreiz (Pruritus), Luftnot (Bronchospasmus), Übelkeit oder Kreislaufkollaps (anaphylaktischem Schock) auftreten.
Bei sehr hohen Dosierungen kann es zu Magen-Darm-Störungen, Schlafstörungen, Erregung oder Depressionen kommen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Bitte informieren Sie Ihren Arzt über aufgetretene Nebenwirkungen, damit er diese gegebenenfalls gezielt behandeln kann.

9.9 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Vitamine.

10.3 Anwendungsgebiete

Therapie von Folsäuremangelzuständen, die diätetisch nicht behoben werden können.

10.4 Gegenanzeigen

Der durch Folsäure hervorgerufene Retikulozytenanstieg kann einen Vitamin-B_{12}-Mangel maskieren. Wegen der Gefahr irreversibler neurologischer Störungen ist vor Therapie einer Megaloblastenanämie sicherzustellen, dass diese nicht auf einem Vitamin-B_{12}-Mangel beruht. Die Ursache einer Megaloblastenanämie muss vor Therapiebeginn abgeklärt werden.

10.5 Nebenwirkungen

In Einzelfällen können allergische Reaktionen, z.B. als Erythem, Pruritus, Bronchospasmus, Übelkeit oder anaphylaktischer Schock auftreten.

Bei sehr hohen Dosen werden selten gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Erregung oder Depressionen beobachtet.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Unter antikonvulsiver Therapie kann es zu einer Zunahme der Krampfbereitschaft kommen.

Bei Gabe hoher Dosen kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Folsäure und gleichzeitig verabreichte Folsäureantagonisten, wie z.B. Chemotherapeutika (Trimethoprim, Proguanil, Pyrimethamin) und Zytostatika (Methotrexat), gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen.

Zusammen mit Fluorouracil verabreicht, können hohe Folsäure-Dosen zu schweren Durchfällen führen.

Chloramphenicol kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Folsäure verhindern und sollte deshalb nicht an Patienten mit schweren Folsäuremangelerscheinungen verabreicht werden.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Je nach Bedarf 1 bis 3 Folsäure-Tabletten 5 mg pro Tag (entsprechend 5 - 15 mg Folsäure).

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut zu den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Die Dauer der Behandlung ist vom Ausmaß des Folsäuremangels abhängig und richtet sich nach dem klinischen Bild und gegebenenfalls nach den entsprechenden labordiagnostischen Parametern.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:
Eine Überdosierung von Folsäure äußert sich nach chronischer Gabe sehr hoher Dosen (über 15 mg Folsäure pro Tag länger als 4 Wochen) in folgenden Symptomen: bitterer Geschmack, Appetitlosigkeit, Nausea, Flatulenz, Alpträume, Erregung, Depressionen. Unter antiepileptischer Therapie (vor allem mit Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon) kann die Häufigkeit und Stärke epileptischer Anfälle zunehmen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Es sind keine besonderen Maßnahmen notwendig.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Folsäure ist nicht als solche wirksam, sondern dient in reduzierter Form (Tetrahydrofolsäure) als Carrier von C_1-Gruppen. Damit hat Folsäure eine zentrale Stel-

lung im Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen. Die in der normalen ungekochten Nahrung verbreitet vorkommenden Folsäure-Polyglutamate werden nach Hydrolyse und Reduktion sowie Methylierung gut und vollständig resorbiert. Die empfohlene Tageszufuhr mit der Nahrung liegt für den gesunden Erwachsenen bei 300 µg/Tag, berechnet als Gesamtfolat, entsprechend 120 µg Folsäure. Dabei wird vorausgesetzt, dass bei intaktem enterohepatischem Kreislauf die mit der Gabe sezernierte Folsäure praktisch quantitativ resorbiert wird.

Die Gesamtkörpermenge an Folat im menschlichen Organismus liegt zwischen 5 und 10 mg. Hauptspeicherorgan ist die Leber. Die Körperreserven an Folsäure sind relativ gering. Wird keine Folsäure mit der Nahrung zugeführt, kommt es nach 4 - 5 Monaten zur Manifestation einer megaloblastischen Anämie.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:
Bislang sind keine akuten Intoxikationen durch Folsäure bei Mensch und Tier bekannt geworden.

Chronische Toxizität:
Studien zur chronischen Toxizität von Folsäure am Tier liegen nicht vor.

Überdosierung beim Menschen kann vereinzelt Schlafstörungen, gastrointestinale Symptome und mentale Veränderungen, wie Erregung oder Depressionen hervorrufen (Siehe auch Ziffern 10.5 und 10.11).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:
In physiologischen Dosierungen sind keine mutagenen Effekte zu erwarten. Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potenzial von Folsäure liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität:
Kontrollierte Studien an Schwangeren mit Tagesdosen bis 5 mg Folsäure haben keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos oder Fetus ergeben. Folsäure-Supplementierung kann das Risiko von Neuralrohrdefekten vermindern.

10.12.3 Pharmakokinetik

Therapeutisch kommt Folsäure entweder parenteral oder peroral zur Anwendung.

Nach i.m.-Gabe von 1,5 mg Folsäure, Mononatriumsalz werden innerhalb der ersten Stunde maximale Serumkonzentrationen erreicht. Der anschließende Konzentrationsabfall erfolgt rasch, sodass nach 12 Stunden die Basiswerte wieder erreicht werden.
Innerhalb der ersten 6 Stunden werden nach parenteraler Verabreichung etwa 80 % und in den darauf folgenden 4 Std. weitere 17 % renal ausgeschieden.

Peroral zugeführte Folsäure wird nahezu vollständig resorbiert, die aus den Flächen unter den Serum-Konzentrations-Zeitprofilen (AUC ng h/ml) nach i.m.- versus peroraler Gabe abgeleitete Bioverfügbarkeit liegt bei 80 - 87 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1,6 Stunden erreicht.

10.13 Sonstige Hinweise

Auch bei lebensbedrohlicher Megaloblasten-Anämie muss wegen der Gefahr irreversibler neurologischer Störungen vor Therapiebeginn ein eventueller Vitamin-B_{12}-Mangel ausgeschlossen werden (Sicherstellung von Serum- und Erythrozyten-Proben und Bestimmung des Vitamin-B_{12}-Gehaltes).
Für die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sind keine Risiken bekannt.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 243 Ethanol 70% (V/V) und 80% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon)

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ethanol, vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon)[1)]

[1)] Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten "Ethanol", "vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon)", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und der Angabe "% (V/V)" zusammen (z.B. "Ethanol 70% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon").

2 Darreichungsform

Lösung

3 Zusammensetzung

Bestandteile \ Wirkstoffkonzentration	70% (V/V)	80% (V/V)
Wirksamer Bestandteil: Ethanol 96% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon)	65,9 g	77,6 g
Sonstiger Bestandteil: Gereinigtes Wasser	jeweils zu 100,0 ml	

4 Herstellungsvorschrift

Ethanol 96% (V/V), vergällt mit Butan-2-on, wird mit gereinigtem Wasser im angegebenen Verhältnis gemischt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porenweite, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen keimarmen (Ethanol 70 % (V/V)) bzw. sterilen (Ethanol 80 % (V/V)) Behältnisse filtriert.

5 Eigenschaften und Prüfungen

5.1 Ausgangsstoffe

5.1.1 Ethanol 96% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon).

C_2H_6O M_r 46,07

Ethanol, vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon), hat eine relative Dichte d_{20}^{20} von höchstens 0,809, entsprechend mindestens 95,1 Prozent (V/V) bzw. mindestens 92,6 Prozent (m/m) Ethylalkohol und 1 Prozent (V/V) Butan-2-on. Die Herstellung des Ethylalkohols darf nur aus landwirtschaftlichen Rohstoffen erfolgen.

5.1.1.1 Eigenschaften

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

5.1.1.2 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 2,5-prozentigen 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.

5.1.1.3 Prüfung auf Reinheit

Aussehen: Die Substanz muss klar (AB. 2.2.1) und farblos (AB. 2.2.2, 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 Natriumhydroxid-Lösung (0,01 $mol \cdot l^{-1}$) bis zum ersten Umschlag von Grün nach Violett titriert.

Berechnung des Säuregehaltes/100 ml:

$$mg = \frac{\text{Verbrauch an NaOH (0,01 mol·l}^{-1}\text{) in ml} \cdot 0{,}6 \cdot 100}{\text{Alkoholgehalt der Probe in Vol.\%}}$$

Flüchtige Bestandteile:

Acetaldehyd (einschliesslich Acetal): höchstens 6 mg/100 ml.
Methanol: höchstens 50 mg/100 ml.
Butan-2-on: mindestens 800 mg/100 ml.
Sonstige Nebenbestandteile: höchstens 40 mg/100 ml.

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Gaschromatographie (AB. 2.2.28).

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 Minute,
- 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 Minuten durchgeführt. Eine erneute Einspritzung soll erst nach 90 Minuten 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 5.1.1.2.

5.2.3 Relative Dichte (AB. 2.2.5)

Ethanol 70% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon): 0,884 bis 0,888.
Ethanol 80% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon): 0,858 bis 0,862.

5.2.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 6 beträgt 3 Jahre.

6 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Glas oder Polyethylen.

7 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

7.1 Zulassungsnummern

Ethanol 70% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon): 2109.99.99
Ethanol 80% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon): 2109.98.99

7.2 Art der Anwendung

Zum Auftragen auf die Haut und zur Bereitung von Umschlägen.

7.3 Hinweise

Nur zur äußeren Anwendung.
Leicht entzündlich! Von Zündquellen fern halten!
Dicht verschlossen lagern.
Bei Verschütten der Lösung sind unverzüglich Maßnahmen gegen Brand und Explosion 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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Desinfektionsmittel.

8.2 Anwendungsgebiete

Ethanol 70% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon):
Hygienische Händedesinfektion; Kühlumschläge.

Ethanol 80% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon):
Hygienische Händedesinfektion, Hautdesinfektion vor einfachen Injektionen und Punktionen peripherer Gefäße; Kühlumschläge.

8.3 Gegenanzeigen

Mit Butan-2-on (Ethylmethylketon) vergälltes Ethanol ist nicht zur Desinfektion großflächiger, offener Wunden geeignet.

8.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln
Keine bekannt.

8.5 Warnhinweise
Leicht entzündlich! Von Zündquellen fern halten!

Bei Verschütten der Lösung sind unverzüglich Maßnahmen gegen Brand und Explosion 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.

8.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Ethanol 70% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon):
Zur hygienischen Händedesinfektion werden die Hände mit der Lösung eingerieben und 1 Minute lang feuchtgehalten.
Für Kühlumschläge ist die Lösung mit gleichen Teilen Wasser verdünnt anzuwenden.

Ethanol 80% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon):
Zur hygienischen Händedesinfektion werden die Hände mit der Lösung eingerieben und 30 Sekunden lang feuchtgehalten.
Zur Desinfektion vor einfachen Injektionen und Punktionen peripherer Gefäße wird die Haut mit der Lösung sorgfältig abgerieben und 15 Sekunden lang feuchtgehalten.
Für Kühlumschläge ist die Lösung mit gleichen Teilen Wasser verdünnt anzuwenden.

Hinweise:
Die Zeitangaben sind Mindestzeiten. Je nach zusätzlichen Erschwernissen (z.B. feuchte Haut, Verschmutzung der Haut, Risiko des Eingriffs) sind die Einwirkzeiten zu verlängern.
Ethanol 70% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon) bzw. Ethanol 80% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon) wirkt nicht sporenabtötend und ist daher für die Aufbewahrung steriler Instrumente und Spritzen nicht geeignet.

8.7 Nebenwirkungen

Beim Einreiben der Haut mit Ethanol 70% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon) bzw. Ethanol 80% (V/V), vergällt mit Butan-2-on (Ethylmethylketon) können Rötungen und leichtes Brennen auftreten.

8.8 Hinweis

Dicht verschlossen aufbewahren.

Lfd. Nr. 246 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg und 400 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ibuprofen-Filmtabletten [1)]

2 Darreichungsform

Filmtabletten

3 Eigenschaften und Prüfungen

3.1 Aussehen, Eigenschaften

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg:
Überzogene Tabletten ohne Bruchkerbe.
Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg:
Überzogene Tabletten mit Bruchkerbe.

Gleichförmigkeit der Masse der Tablettenhälften (AB. 2.9.5):
Höchstzulässige Abweichung von der Durchschnittsmasse: 7,5 %.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB: 2.9.3)

Innerhalb von 30 Minuten müssen mindestens 70 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge an Ibuprofen freigesetzt sein.

Prüfflüssigkeit: 900 ml Pufferlösung pH 7,2 R; 37 ± 0,5 °C
Apparatur: Drehkörbchen

[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").

Umdrehungsgeschwindigkeit: 150 U/min.

Die Forderung ist erfüllt, wenn:

- jede von 6 geprüften Filmtabletten mindestens 75 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge an Ibuprofen freisetzt (Stufe 1) oder
- der sich aus 12 geprüften Filmtabletten (die 6 Filmtabletten aus Stufe 1 und 6 weitere Filmtabletten) ergebende Mittelwert der freigesetzten Menge an Ibuprofen mindestens 70 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge beträgt und gleichzeitig keine der geprüften Filmtabletten weniger als 55 Prozent der deklarierten Menge freisetzt (Stufe 2).

3.3 Prüfung auf Reinheit

4-Isobutylacetophenon: höchstens 0,3 Prozent.

3.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Filmtablette deklarierten Menge an Ibuprofen.

3.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt mindestens 1 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 (zur Behandlung von Schmerzen): 2129.97.99
Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen): 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 (zur Behandlung von Schmerzen): Apothekenpflichtig.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen): Verschreibungspflichtig.

6 Packungsbeilage

6.1 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung von Schmerzen)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.
- Dieses Arzneimittel ist auch ohne Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, müssen / muß Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder nach 4 Tagen keine Besserung eintritt, müssen Sie auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1.1 *Was sind Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / ist (frei gewählte Bezeichnung)) und wofür werden sie / wird es angewendet?*

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg sind / (frei gewählte Bezeichnung) ist ein schmerzstillendes, fiebersenkendes und entzündungshemmendes Arzneimittel (nichtsteroidales Antiphlogistikum / Analgetikum)

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg werden / (frei gewählte Bezeichnung) wird angewendet bei:

- leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen
- Fieber.

6.1.2 *Was müssen Sie vor der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) beachten?*

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg dürfen / (frei gewählte Bezeichnung) darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Ibuprofen oder einem der sonstigen Bestandteile von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) sind
- wenn Sie in der Vergangenheit mit Asthmaanfällen, Nasenschleimhaut-Schwellungen oder Hautreaktionen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern reagiert haben
- bei Magen- oder Darmgeschwüren
- in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft.

Kinder

Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg dürfen / (frei gewählte Bezeichnung) darf nicht eingenommen werden von Kindern unter 6 Jahren, da diese Dosisstärke aufgrund des Wirkstoffgehaltes in der Regel hier nicht geeignet ist.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) ist erforderlich:

- bei einer angeborenen Blutbildungsstörung (akute intermittierende Porphyrie)

- bei bestimmten Erkrankungen des Immunsystems (systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenosen)
- bei Magen-Darm-Beschwerden und früher aufgetretenen Magen-Darm-Geschwüren oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn)
- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Bluthochdruck oder Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz)
- wenn Sie an Allergien (z.B. Hautreaktionen auf andere Mittel, Asthma, Heuschnupfen), chronischen Schleimhautschwellungen oder chronischen, die Atemwege verengenden Atemwegserkrankungen leiden; Ihr Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ist dann erhöht
- bei gleichzeitiger Anwendung von mehr als 15 mg Methotrexat pro Woche.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) sollten Sie möglichst keinen Alkohol trinken.

Schwangerschaft

Wird während einer längeren Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel sollte(n) Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nur nach Rücksprache mit dem Arzt angewendet werden. In den letzten drei Monaten der Schwangerschaft dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / darf (frei gewählte Bezeichnung) wegen eines erhöhten Risikos von Komplikationen für Mutter und Kind bei der Geburt nicht angewendet werden.

Stillzeit

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine 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

bei leichten bis mäßig starken Schmerzen oder Fieber eine Unterbrechung des Stillens nicht erforderlich sein.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Bei kurzfristiger Einnahme der für Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) empfohlenen Dosen ist keine Beeinträchtigung zu erwarten.

Worauf müssen Sie noch achten?

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Wichtige Informationen über bestimmte Bestandteile von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung)

(Hier sind ggf. Erläuterungen zu geben, die für bestimmte Hilfsstoffe entsprechend der „Richtlinie 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln“ (Amtsblatt der Europ. Gemeinsch. Nr. L 113 vom 30.04.1992, S. 8) und der „Guideline on the excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use“ (Regelungen für Humanarzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band 3 B) gefordert sind).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung der nachfolgend genannten Arzneistoffe bzw. Präparategruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) beeinflußt werden.

⇒ Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen): Lassen Sie den Lithiumspiegel zur Sicherheit kontrollieren
- blutgerinnungshemmende Mittel: Lassen Sie die Blutgerinnung kontrollieren
- Ciclosporin (Mittel zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen und zur Rheumabehandlung): Nierenschädigende Wirkung verstärkt
- Methotrexat (Mittel zur Behandlung von Krebserkrankungen bzw. von bestimmten rheumatischen Erkrankungen): Nebenwirkungen verstärkt
- Glukokortikoide (Arzneimittel, die Kortison oder kortisonähnliche Stoffe enthalten), Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antiphlogistika / Analgetika (entzündungs- und schmerzhemmende Mittel): Risiko für Magen-Darm-Geschwüre und -Blutungen erhöht, außer wenn die Wirkstoffe nur auf der Haut aufgetragen werden.
- Kaliumsparende Diuretika (bestimmte entwässernde Mittel): Erhöhung der Kaliumspiegel im Blut möglich: Lassen Sie den Kaliumspiegel kontrollieren.

⇒ Abschwächung der Wirkung:

- Entwässernde (Diuretika) und blutdrucksenkende (Antihypertonika) Arzneimittel
- ACE-Hemmer (Mittel zur Behandlung von Herzschwäche und zur Blutdrucksenkung): Zusätzlich erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen.

⇒ Sonstige mögliche Nebenwirkungen:

- Zidovudin (Mittel gegen retrovirale Erreger): Erhöhtes Risiko für Gelenk- und Blutergüsse bei HIV-positiven Blutern
- Probenicid oder Sulfinpyrazon (Mittel zur Behandlung von Gicht): Verzögerung der Ausscheidung von Ibuprofen
- Sulfonylharnstoffe (Mittel zur Senkung des Blutzuckers): Kontrolle der Blutzuckerwerte.

6.1.3 *Wie sind / ist Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (freigewählte Bezeichnung) einzunehmen?*

Nehmen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (freigewählte Bezeichnung) immer genau nach Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

Filmtabletten mit 200 mg Ibuprofen:

Alter bzw. (Körpermasse)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Kinder 6 - 9 Jahre (ca. 20 - 29 kg)	1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	bis 3 Filmtabletten (entsprechend bis 600 mg Ibuprofen)
Kinder 10 - 12 Jahre (ca. 30 - 43 kg)	1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	3 - 4 Filmtabletten (entsprechend 600 - 800 mg Ibuprofen)
Kinder 13 - 14 Jahre (ca. 44 - 52 kg)	1 - 2 Filmtabletten (entsprechend 200 - 400 mg Ibuprofen)	3 - 5 Filmtabletten (entsprechend 600 - 1000 mg Ibuprofen)
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1 - 2 Filmtabletten (entsprechend 200- 400 mg Ibuprofen)	4 - 6 Filmtabletten (entsprechend 800- 1200 mg Ibuprofen)

Filmtabletten mit 400 mg Ibuprofen:

Alter bzw. (Körpermasse)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Kinder 6 - 9 Jahre (ca. 20 - 29 kg)	½ Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	Bis 1 ½ Filmtabletten (entsprechend bis 600 mg Ibuprofen)
Kinder 10 - 12 Jahre (ca. 30 - 43 kg)	½ Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	1 ½ - 2 Filmtabletten (entsprechend 600 - 800 mg Ibuprofen)
Kinder 13 - 14 Jahre (ca. 44 - 52 kg)	½ - 1 Filmtablette (entsprechend 200-400 mg Ibuprofen)	1 ½ -2 ½ Filmtabletten (entsprechend 600 - 1000 mg Ibuprofen)
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	½ - 1 Filmtablette (entsprechend 200-400 mg Ibuprofen)	2 - 3 Filmtabletten (entsprechend 800 - 1200 mg Ibuprofen)

Wenn Sie die maximale Einzeldosis eingenommen haben, warten Sie mindestens 4 Stunden bis zur nächsten Einnahme.

Nehmen Sie die Filmtabletten bitte unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) ein. Dies fördert den Wirkungseintritt. Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) während der Mahlzeiten einzunehmen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) zu stark oder zu schwach ist.
Nehmen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 4 Tage ein.

6.1.4 *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

Wie alle Arzneimittel können Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / kann (frei gewählte Bezeichnung) Nebenwirkungen haben. Die Aufzählung der folgenden unerwünschten Wirkungen umfasst alle bekannt gewordenen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Ibuprofen, auch solche unter hochdosierter Langzeittherapie bei Rheumapatienten. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1200 mg Ibuprofen (= 6 bzw. 3 Filmtabletten Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung).

Bei der Beurteilung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: Bei mehr als 1 von 10 Behandelten	**Häufig:** Bei mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich: Bei mehr als 1 von 1000 Behandelten	**Selten:** Bei mehr als 1 von 10000 Behandelten
Sehr selten: Bei 1 oder weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle	

Verdauungstrakt:

Häufig:
Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Durchfall, Verstopfung.

Sehr selten:
Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch. Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort den Arzt informieren.

Nervensystem:

Häufig:
Kopfschmerzen, Schwindel.
Gelegentlich:

Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Sehr selten:
Psychotische Reaktionen sowie Depressionen.

Niere:

Gelegentlich:
Verminderung der Harnausscheidung und Ansammlung von Wasser im Körper. Diese Zeichen können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein. Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.

Sehr selten:
Nierengewebsschädigung (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie.
Erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut.

Leber:

Sehr selten:
Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie.

Herz/Kreislauf:

Sehr selten:
Bluthochdruck, Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz). Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.
Vermehrte Wassereinlagerung im Gewebe mit Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit Bluthochdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion.

Blut:

Sehr selten:
Störung der Blutbildung. 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. Jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln sollte unterbleiben.

Haut:

Sehr selten:
Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme).
Haarausfall.

Immunsystem:

Sehr selten:
Anzeichen einer Hirnhautentzündung (aseptische Meningitis) wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinstrübung. Ein erhöhtes Risiko scheint für Patienten zu bestehen, die bereits an bestimmten Erkrankungen des Immunsystems (systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenosen) leiden.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich:
Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (eventuell mit Blutdruckabfall).

Sehr selten:

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Anzeichen hierfür können sein: Schwellungen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf mit Einengungen der Luftwege, Atemnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum lebensbedrohlichen Schock. Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sonstige Nebenwirkungen:

Gelegentlich:
Sehstörungen. In diesem Fall ist umgehend der Arzt zu informieren, und Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) dürfen / darf nicht mehr eingenommen werden.

Sehr selten:
Ohrgeräusche (Tinnitus), Hörstörungen;
Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis). Wenn während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 bzw. 400 mg / (freigewählte Bezeichnung) Zeichen einer Infektion (z. B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte unverzüglich ein Arzt zu Rate gezogen werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

6.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.2.1 *Was sind / ist Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) und wofür werden sie / wird es angewendet?*

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) sind / ist ein entzündungshemmendes und schmerzstillendes Arzneimittel (nichtsteroidales Antiphlogistikum / Analgetikum).

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg werden / (freigewählte Bezeichnung) wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- akuten Gelenkentzündungen (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Gelenkentzündungen, insbesondere rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Bechterew-Krankheit (Spondylitis ankylosans) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen)
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

6.2.2 *Was müssen Sie vor der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/ (freigewählte Bezeichnung) beachten?*

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg dürfen / (frei gewählte Bezeichnung) darf nicht eingenommen werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- bei ungeklärten Blutbildungsstörungen
- bei Magen- oder Darmgeschwüren
- bei Blutungen im Magen-Darm-Trakt (gastrointestinalen Blutungen), Hirnblutung (zerevaskulärer Blutung) oder anderen aktiven Blutungen
- im letzten Drittel der Schwangerschaft
- von Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) ist erforderlich:

- bei bestimmten angeborenen Blutbildungsstörungen (z.B. akute intermittierende Porphyrie)
- bei bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenose)
- bei Magen-Darm-Beschwerden sowie Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck oder Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz)
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) sollten Sie möglichst keinen Alkohol trinken.

Kinder und Jugendliche sowie ältere Patienten

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen andere Ibuprofen-Zubereitungen mit geringerer Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

Bei älteren Patienten ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

Schwangerschaft

Wird während einer längeren Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel sollte(n) Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nur nach Rücksprache mit dem Arzt angewendet werden. In den letzten drei Monaten der Schwan-

gerschaft dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / darf (frei gewählte Bezeichnung) wegen eines erhöhten Risikos von Komplikationen für Mutter und Kind bei der Geburt nicht angewendet werden.

Stillzeit

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Patienten, die an Heuschnupfen, chronischen Nasenschleimhautschwellungen (sog. Nasenpolypen), chronischen, die Atemwege verengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma) leiden, sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Schmerz- und Rheumamittel aus der Gruppe der nichtsteroidalen Analgetika / Antiphlogistika dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen und direkter ärztlicher Kontrolle anwenden. Für die beschriebenen Patienten besteht bei Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten / (frei gewählte Bezeichnung) ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen). Diese können sich äußern als Asthma-Anfälle (sog. Analgetika-Asthma), Haut- und Schleimhautschwellungen (sog. Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria).
Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren (z.B. mit Hautausschlag und Juckreiz), da für sie bei der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Ibuprofen, der Wirkstoff von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung oder zur Senkung des Blutzuckers einnehmen, sollten vorsichtshalber Kontrollen der Blutgerinnung bzw. der Blutzuckerwerte erfolgen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) und Lithiumpräparaten (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen) oder bestimmten Mitteln zur Entwässerung (kaliumsparenden Diuretika) ist eine Kontrolle der Lithium- und Kaliumkonzentration im Blut nötig (siehe Wechselwirkungen).
Bei längerdauernder Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.
Bei Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) vor operativen Eingriffen ist der Arzt oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Da bei der Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen. Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt!

Wichtige Informationen über bestimmte Bestandteile von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung)

(Hier sind ggf. Erläuterungen zu geben, die für bestimmte Hilfsstoffe entsprechend der „Richtlinie 92/27/EWG des Rates vom 31. März 1992 über die Etikettierung und die Packungsbeilage von Humanarzneimitteln“ (Amtsbl. Der Europ. Gemeinschaft Nr. L 113 vom 30.04.1992, S. 8) und der „Guideline on the excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use“ (Regelungen für Humanarzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft, Band 3 B) gefordert sind).

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) und Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft), Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen) oder Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Erkrankungen) kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (freigewählte Bezeichnung) können / kann die Wirkung von entwässernden und blutdrucksenkenden Arzneimitteln (Diuretika und Antihypertensiva) abschwächen.

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) können / kann die Wirkung von ACE-Hemmern (Mittel zur Behandlung von Herzschwächen und Bluthochdruck) abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) und kaliumsparenden Entwässerungsmitteln (bestimmte Diuretika) kann zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) mit anderen entzündungs- und schmerzhemmenden Mitteln aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit Glukokortikoiden erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt (siehe „Nebenwirkungen“).

Die Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) innerhalb 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner unerwünschten Wirkungen führen.

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin (Mittel, das zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen, aber auch in der Rheumabehandlung eingesetzt wird) wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nichtsteroidaler Antiphlogistika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon (Mittel zur Behandlung von Gicht) enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern. Dadurch kann es zu einer Anreicherung von Ibuprofen im Körper mit Verstärkung seiner unerwünschten Wirkungen kommen.

Es gibt Einzelfallberichte über Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Behandlung eine Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nichtsteroidalen Antiphlogistika und Sulfonylharnstoffen (Mittel zur Senkung des Blutzuckers) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Welche Genußmittel, Speisen und Getränke sollten Sie vermeiden?

Während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) sollte möglichst kein Alkohol getrunken werden.

6.2.3 *Wie sind Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / ist (frei gewählte Bezeichnung) einzunehmen?*

Ibuprofen wird in Abhängigkeit vom Alter bzw. Körpermasse dosiert.
Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt zwischen 1200 und 2400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis sollte höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

Zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahren liegt zur Dosierung kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor, daher kann eine begründete Dosierungsempfehlung derzeit nicht gegeben werden. Auf

der Basis der Richtlinien zur Dosierung bei Schmerz und Fieber kann eine Tagesdosierung von 30 mg Ibuprofen pro kg Körpermasse auch zur Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Kindern angewendet werden. Die Tagesgesamtdosis sollte auf 3 - 4 Einzelgaben über den Tag verteilt werden.

Alter	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1 - 2 Filmtabletten (entsprechend 400 - 800 mg Ibuprofen)	3 - 6 Filmtabletten (entsprechend 1200 - 2400 mg Ibuprofen)

Nehmen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) und nicht auf nüchternen Magen ein. Wenn Sie einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (freigewählte Bezeichnung) während der Mahlzeiten einzunehmen.

Wie lange sollten Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) anwenden?

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) über einen längeren Zeitraum erforderlich sein. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Nehmen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nach den Anweisungen des Arztes bzw. nach der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung ein. Wenn Sie das Gefühl haben, keine ausreichende Schmerzlinderung zu spüren, dann erhöhen Sie nicht selbständig die Dosierung, sondern fragen Sie Ihren Arzt. Falls Sie die Einnahme einmal vergessen haben, nehmen Sie bei der nächsten Gabe nicht mehr als die übliche empfohlene Menge ein.

Was ist zu tun, wenn Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) in zu großen Mengen angewendet wurde (Überdosierung)?

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Des Weiteren sind Blutungen im Magen-Darm-Trakt und Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich. Ferner kann es zu

Blutdruckabfall, verminderter Atmung (Atemdepression) und zur blauroten Färbung von Haut und Schleimhäuten (Zyanose) kommen.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel (Antidot).

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

6.2.4 *Welche Nebenwirkungen sind möglich?*

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Geschwüre, Schleimhautdefekte, Magenschleimhautentzündungen) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Häufig können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Durchfall, Verstopfung und geringfügige Blutverluste im Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können.

Gelegentlich kann es zu folgenden Nebenwirkungen kommen:

- Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch. Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl und / oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort den Arzt informieren.
- Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit und Müdigkeit.

Selten auftretende Nebenwirkungen sind:

- vermehrte Wassereinlagerung im Gewebe mit Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit Bluthochdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion

- nephrotisches Syndrom (Wasseransammlung im Körper (Ödeme) und starke Eiweißausscheidung im Harn)
- entzündliche Nierenerkrankung (interstitielle Nephritis), die mit einer akuten Nierenfunktionsstörung einhergehen kann; Verminderung der Harnausscheidung, Ansammlung von Wasser im Körper (Ödeme) sowie allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein.
  Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.
- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen, Hautjucken sowie Asthma-Anfällen (eventuell mit Blutdruckabfall)
- Sehstörungen
  In diesem Fall ist umgehend der Arzt zu informieren, und Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) dürfen / darf nicht mehr eingenommen werden.

In Einzelfällen können vorkommen:

- Entzündung der Speiseröhre
- Ausbildung von membranartigen Verengungen in Dünn- und Dickdarm
- schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme)
- Nierengewebeschädigung (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie
- erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut
- Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie
- Bluthochdruck, Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz).

  Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.

- Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose).

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. Jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln sollte unterbleiben

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Anzeichen hierfür können sein: Schwellungen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf mit Einengung der Luftwege, Atemnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum lebensbedrohlichem Schock. Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.
- Ohrgeräusche (Tinnitus), Hörstörungen
- Psychotische Reaktionen, Depressionen
- Haarausfall
- Symptome einer Hirnhautentzündung (aseptische Meningitis) wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifheit oder Bewusstseinstrübung. Ein erhöhtes Risiko scheint für Patienten zu bestehen, die bereits an bestimmten Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenosen) leiden.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter entzündungshemmender Arzneimittel (nichtsteroidaler Antiphlogistika; zu diesen gehören / gehört auch Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung), eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) Zeichen einer Infektion (z.B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte unverzüglich ein Arzt zu Rate gezogen werden.

Befolgen Sie die oben bei bestimmten Nebenwirkungen aufgeführten Verhaltensmaßregeln!

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

7 Fachinformation

7.1 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung von Schmerzen)

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.1.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg: Apothekenpflichtig.
Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung von Schmerzen): Apothekenpflichtig.

7.1.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Schmerzstillendes und fiebersenkendes Arzneimittel aus der Gruppe der entzündungshemmenden Substanzen (nichtsteroidales Antiphlogistikum / Analgetikum).

7.1.3 Anwendungsgebiete

Leichte bis mäßig starke Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen; Fieber.

7.1.4 Gegenanzeigen

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg sind / (frei gewählte Bezeichnung) ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Asthmaanfällen, Nasenschleimhautentzündungen oder Hautreaktionen nach der Einnahme vom Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit
- Magen- oder Darmgeschwüren
- Schwangerschaft im letzten Drittel
- Kindern unter 6 Jahren.

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei Patienten mit:

- akuter intermittierender Porphyrie
- systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease)
- Magen-Darm-Beschwerden und früher aufgetretenen Magen-Darm-Geschwüren oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn
- Bluthochdruck und / oder Herzinsuffizienz
- vorgeschädigter Niere
- schweren Leberfunktionsstörungen
- Allergien (z.B. Hautreaktionen auf andere Mittel, Asthma, Heuschnupfen), chronischen Nasenschleimhautschwellungen oder chronischen, die Atemwege verengenden Atemwegserkrankungen

sowie

- bei gleichzeitiger Einnahme von mehr als 15 mg Methotrexat.

Sollte von ärztlicher Seite eine längerfristige Therapie mit Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) für erforderlich gehalten werden, sind regelmäßig die Leberwerte, die Nierenfunktion sowie das Blutbild zu kontrollieren.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Über die Sicherheit der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) in der Schwangerschaft liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Da der Einfluss auf die Prostaglandinsynthesehemmung auf die Schwangerschaft ungeklärt ist, sollte(n) Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Im letzten Schwangerschaftsdrittel dürfen / darf Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nicht angewendet werden. Aufgrund des Wirkmechanismus könnte es zu einer Hemmung der Wehentätigkeit,

vorzeitigem Verschluß des Ductus arteriosus Botalli, verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind und verstärkter Ödembildung bei der Mutter kommen.

Ibuprofen und seine 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 bei Schmerzen oder Fieber eine Unterbrechung des Stillens im Allgemeinen nicht erforderlich sein.
Sollte im Einzelfall eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen (mehr als 1200 mg Ibuprofen pro Tag = 6 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 3 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg) verordnet werden, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Bei kurzfristiger Einnahme der für Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) empfohlenen Dosen ist keine Beeinträchtigung zu erwarten.

7.1.5 Nebenwirkungen

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Geschwüre, Schleimhautdefekte, Magenschleimhautentzündungen) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer. Die Häufigkeitsangaben, die über sehr seltene Meldungen hinausgehen, beziehen sich auf die kurzzeitige Anwendung bis zu Tagesdosen von maximal 1200 mg Ibuprofen (6 Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 3 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	bei mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	bei mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	bei mehr als 1 von 1.000 Behandelten
Selten:	bei mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten:	bei 1 oder weniger von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

Verdauungstrakt :

Häufig:
Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Durchfall, Verstopfung.

Sehr selten:
Magen-Darm-Geschwüre, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch. Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, Bluterbrechen, Blut im Stuhl oder eine Schwarzfärbung des Stuhls auftreten, so wird der Patient aufgefordert, Ibuprofen 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Nervensystem:

Häufig:
Kopfschmerzen, Schwindel.

Gelegentlich:
Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit oder Müdigkeit.

Sehr selten:
Psychotische Reaktionen sowie Depressionen.

Niere:

Gelegentlich:
Verminderung der Harnausscheidung und Ansammlung von Wasser im Körper. Diese Zeichen können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein. Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, wird der Patient angewiesen, Ibuprofen 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) abzusetzen und sofort Kontakt mit dem Arzt aufzunehmen.

Sehr selten:
Nierengewebsschädigung (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie; erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut.

Leber:

Sehr selten:
Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie.

Herz / Kreislauf:

Sehr selten:
Bluthochdruck, Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz). Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so wird der Patient angewiesen, Ibuprofen 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) abzusetzen und sofort Kontakt mit dem Arzt aufzunehmen. Vermehrte Wassereinlagerung im Gewebe mir Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit Bluthochdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion.

Blut:

Sehr selten:
Störungen der Blutbildung. Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. In diesen Fällen wird der Patient angewiesen, das Arzneimittel sofort abzusetzen, jegliche Selbstmedikation mit schmerz- oder fiebersenkenden Arzneimitteln zu unterlassen und den Arzt aufzusuchen.

Haut:

Sehr selten:
Schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme); Haarausfall.

Immunsystem:

Sehr selten:
Anzeichen einer Hirnhautentzündung (aseptische Meningitis) wie starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit oder Bewusstseinstrübung. Ein erhöhtes Risiko scheint für Patienten zu bestehen, die bereits an bestimmten Erkrankungen des Immunsystems (systemischer Lupus erythematodes und Mischkollagenosen) leiden.

Überempfindlichkeitsreaktionen:

Gelegentlich:
Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (eventuell mit Blutdruckabfall).

Sehr selten:
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Anzeichen hierfür können sein: Schwellungen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf mit Einengung der Luftwege, Atemnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis zum lebensbedrohlichen Schock. Beim Auftreten dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sonstige Nebenwirkungen:

Gelegentlich:
Sehstörungen. In diesem Fall wird der Patient angewiesen, umgehend den Arzt zu informieren und Ibuprofen 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten:
Ohrgeräusche (Tinnitus), Hörstörungen;
Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis). Wenn während der Einnahme von Ibuprofen 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) Zeichen einer Infektion (z.B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, wird der Patient angewiesen, unverzüglich den Arzt zu Rate zu ziehen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse / antibiotische Therapie vorliegt.

7.1.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Wirkung der nachfolgend genannten Arzneistoffe bzw. Arzneistoffgruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Ibuprofen 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) bis hin zu einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko verstärkt werden:

- Lithium (Kontrolle des Lithiumspiegels)
- Blutgerinnungshemmende Mittel (Kontrolle der Blutgerinnung)
- Ciclosporin (Verstärkung der nierenschädigenden Wirkung)
- Methotrexat (Verstärkung der Nebenwirkungen)
- Glucokortikoide, nichtsteroidale Antiphlogistika / Analgetika (Erhöhung des Risikos für Magen-Darm-Geschwüre und Magen-Darm-Blutungen, außer bei kutaner Anwendung
- Kaliumsparende Diuretika (Kontrolle der Kaliumspiegel wegen Erhöhung der Serumkaliumspiegel).

Die Wirkung der nachfolgend genannten Arzneistoffe bzw. Arzneistoffgruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Ibuprofen 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) abgeschwächt werden:

- Diuretika
- Antihypertonika
- ACE-Hemmer (zusätzlich erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen).

Sonstige mögliche Wechselwirkungen:

- Zidovudin (Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Hämarthrosen und Hämatome bei HIV-positiven Hämophilie-Patienten bei gleichzeitiger Behandlung).
- Probenicid und Sulfinpyrazon (verzögerte Ausscheidung von Ibuprofen)
- Sulfonylharnstoff (Kontrolle der Blutzuckerwerte).

7.1.7 Warnhinweise

Keine.

7.1.8 Wichtigste Inkompatiblitäten

Bisher sind keine bekannt.

7.1.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Ibuprofen wird in Abhängigkeit von Alter und Körpermasse dosiert. Im Allgemeinen beträgt die Tagesgesamtdosis bis zu 20 - 30 mg pro kg Körpermasse, verteilt auf mehrere Einzelgaben.

Filmtabletten mit 200 mg Ibuprofen:

Alter bzw. (Körpermasse)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Kinder 6 - 9 Jahre (ca. 20 - 29 kg)	1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	Bis 3 Filmtabletten (entsprechend bis 600 mg Ibuprofen)
Kinder 10 - 12 Jahre (ca. 30 - 43 kg)	1 Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	3 - 4 Filmtabletten (entsprechend 600 - 800 mg Ibuprofen)
Kinder 13 - 14 Jahre (ca. 44 - 52 kg)	1 - 2 Filmtabletten (entsprechend 200-400 mg Ibuprofen)	3 - 5 Filmtabletten (entsprechend 600-1000 mg Ibuprofen)
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1 - 2 Filmtabletten (entsprechend 200 - 400 mg Ibuprofen)	4 - 6 Filmtabletten (entsprechend 800 - 1200 mg Ibuprofen)

Filmtabletten mit 400 mg Ibuprofen:

Alter bzw. (Körpermasse)	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Kinder 6 - 9 Jahre (ca. 20 - 29 kg)	½ Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	Bis 1 ½ Filmtabletten (entsprechend bis 600 mg Ibuprofen)
Kinder 10 - 12 Jahre (ca. 30 - 43 kg)	½ Filmtablette (entsprechend 200 mg Ibuprofen)	1 ½ - 2 Filmtabletten (entsprechend 600-800 mg Ibuprofen)
Kinder 13 - 14 Jahre (ca. 44 - 52 kg)	½ - 1 Filmtablette (entsprechend 200 -400 mg Ibuprofen)	1 ½ -2 ½ Filmtabletten (entsprechend 600 - 1000 mg Ibuprofen)
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	½ - 1 Filmtablette (entsprechend 200 -400 mg Ibuprofen)	2 - 3 Filmtabletten (entsprechend 800 - 1200 mg Ibuprofen)

7.1.10 Art und Dauer der Anwendung

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) werden / wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit unabhängig von der Mahlzeit eingenommen.
Für Patienten, die einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) während der Mahlzeiten einzunehmen.

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) gegen Schmerzen oder Fieber sollen / soll ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 4 Tage lang eingenommen werden.

7.1.11 Notfallmaßnahme, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:
Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit, sowie

Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es zu Blutdruckabfall, Atemdepressionen und Zyanose kommen.
Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen und Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Ein Antidot existiert nicht.

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

7.1.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ibuprofen ist ein nichtsteriodales Antiphlogistikum / Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung 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 kollageninduzierte Plättchenaggregation.

7.1.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

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

b) Chronische Toxizität

Die subchronische und chronische Toxität von Ibuprofen zeigte sich im Tierversuch in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. Die ulzerogene 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. Da diese Reaktionen mit der systemischen Wirkung von Ibuprofen erklärt werden müssen, steht die größere Anfälligkeit des Hundes mit dem hohen, lang anhaltenden Plasmaspiegel bei dieser Spezies im Zusammenhang.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

d) Reproduktionstoxizität

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

7.1.12.3 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 Metabolite vollständig hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Leber- und Nierenkranken 1,8 - 3,5 Stunden, die Plasmaproteinbindung etwa 99 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach 1 - 2 Stunden erreicht.

7.1.13 Sonstige Hinweise

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombinationen mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

7.1.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

7.2 Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg (zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen)

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

7.2.1 Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

7.2.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Phenylpropionsäurederivat.
Nichtsteroidales Antiphlogistikum / Analgetikum

7.2.3 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen)
- entzündlich weichteilrheumatischen Erkrankungen
- schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen.

7.2.4 Gegenanzeigen

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg sind / (frei gewählte Bezeichnung) ist kontraindiziert:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ibuprofen oder einen der sonstigen Teile des Arzneimittels
- bei ungeklärten Blutbildungsstörungen
- bei Magen- oder Darmgeschwüren
- bei gastrointestinalen, zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen

- im letzten Drittel der Schwangerschaft
- bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren.

Besondere Vorsicht ist erforderlich:

- bei akuter intermittierender Porphyrie
- bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenosen (mixed connective tissue disease)
- bei Magen-Darm-Beschwerden oder Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre oder bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist. Für diese Altersgruppe stehen andere Ibuprofen-Zubereitungen mit geringerer Wirkstoffkonzentration zur Verfügung.

Bei älteren Patienten ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Schmerz- und Rheumamittel aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika / Analgetika dürfen Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) und direkter ärztlicher Kontrolle anwenden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria.

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Ibuprofen kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Über die Sicherheit 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 nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.
Im letzten Schwangerschaftsdrittel sind / ist Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) kontraindiziert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus könnte es zu einer Hemmung der Wehentätigkeit, vorzeitigem Verschluß des Ductus arteriosus Botalli, verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind und verstärkter Ödembildung bei der Mutter kommen.

Der Wirkstoff Ibuprofen und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

7.2.5 Nebenwirkungen

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Geschwüre, Schleimhautdefekte, Magenschleimhautentzündungen) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Häufig können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Verstopfung und geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich kann es zu folgenden Nebenwirkungen kommen:

- gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch.
  Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.
- Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit und Müdigkeit.

Selten auftretende Nebenwirkungen sind:

- Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz
- Nephrotisches Syndrom
- Interstitielle Nephritis, die mit einer akuten Niereninsuffizienz einhergehen kann.
  Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.
- Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken sowie Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall)
- Sehstörungen
  Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) nicht mehr einzunehmen.

In Einzelfällen können vorkommen:

- Ösophagitis
- Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen
- schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme
- Nierengewebsschädigungen (Papillennekrosen)
- erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Blut
- Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie.
  Bei längerdauernder Gabe sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.
- arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz
- Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber,

Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.
Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

- schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock.
  Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.
- Tinnitus
- Psychotische Reaktionen, Depression
- Alopezie
- in Einzelfällen wurde unter der Anwendung von Ibuprofen die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinstrübung beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (SLE, mixed connective tissue disease) zu sein.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse / antibiotische Therapie vorliegt.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Da bei der Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

7.2.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen.

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) können / kann die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen.

Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) können / kann die Wirkung mit ACE-Hemmern abschwächen.
Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

Die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ibuprofen-Film-tabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika oder mit Glukokortikoiden erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Die Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nichtsteroidaler Antiphlogistika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Ibuprofen nicht ausgeschlossen werden.

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ibuprofen verzögern.

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

Klinische Untersuchungen haben Wechselwirkungen zwischen nichtsteroidalen Antiphlogistika und oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) gezeigt. Obwohl Wechselwirkungen zwischen Ibuprofen und Sulfonylharnstoffen bisher nicht beschrieben sind, wird vorsichtshalber bei gleichzeitiger Einnahme eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

7.2.7 Warnhinweise

Keine.

7.2.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

7.2.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Ibuprofen wird in Abhängigkeit von Alter bzw. Körpermasse dosiert.
Der empfohlene Dosisbereich für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren liegt zwischen 1200 und 2400 mg Ibuprofen pro Tag. Die maximale Einzeldosis sollte höchstens 800 mg Ibuprofen betragen.

Zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen bei Kindern liegt zur Dosierung kein ausreichendes Erkenntnismaterial vor, daher kann eine begründete Dosisempfehlung derzeit nicht gegeben werden. Auf der Basis der Richtlinien zur Dosierung bei Schmerz und Fieber kann eine Tagesdosierung von 30 mg Ibuprofen pro kg Körpermasse auch zur Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Kindern angewendet werden. Die Tagesgesamtdosis sollte auf 3 – 4 Einzelgaben über den Tag verteilt werden.

Alter:	Einzeldosis:	Tagesgesamtdosis:
Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene	1 - 2 Filmtabletten (entsprechend 400 - 800 mg Ibuprofen)	3 - 6 Filmtabletten (entsprechend 1200 - 2400 mg Ibuprofen)

7.2.10 Art und Dauer der Anwendung

Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg/ (frei gewählte Bezeichnung) werden / wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternden Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.
Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Ibuprofen-Filmtabletten 400 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

7.2.11 Notfallsmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit (bei Kindern auch myoklonische Krämpfe) sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Des Weiteren sind gastrointestinale Blutungen und Funktionsstörungen von Leber und Nieren möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

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

7.2.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ibuprofen ist ein nichtsteriodales Antiphlogistikum / Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung 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 kollageninduzierte Plättchenaggregation.

7.2.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

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

b) Chronische Toxizität

Die subchronische und chronische Toxität von Ibuprofen zeigte sich im Tierversuch in Form von Läsionen und Ulzera im Magen-Darm-Trakt. Die ulzerogene 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. Da diese Reaktionen mit der systemischen Wirkung von Ibuprofen erklärt werden müssen, steht die größere Anfälligkeit des Hundes mit dem hohen, lang anhaltenden Plasmaspiegel bei dieser Spezies im Zusammenhang.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

d) Reproduktionstoxizität

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

7.2.12.3 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 Metabolite vollständig hauptsächlich renal (90 %), aber auch biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden und Leber- und Nierenkranken 1,8 - 3,5 Stunden, die Plasmaproteinbindung etwa 99 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler Gabe nach 1 - 2 Stunden erreicht.

7.2.13 Sonstige Hinweise

Bei längerdauernder Gabe von Ibuprofen-Filmtabletten 200 mg bzw. 400 mg / (frei gewählte Bezeichnung) ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei längerem hochdosierten, nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombinationen mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

7.2.14 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

Hartgelatinekapseln, an deren Außenseite kein Pulver haften darf.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. 2.9.3).

Innerhalb von 20 Minuten müssen mindestens 80 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge an Indometacin freigesetzt sein.
Prüfflüssigkeit: 750 ml einer Mischung von 1 Volumteil Pufferlösung pH 7,2 R und 4 Volumteilen Wasser; 37 ± 0,5 °C
Apparatur: Drehkörbchen
Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min

Die Forderung ist erfüllt, wenn:

- jede von 6 geprüften Kapseln mindestens 85 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge an Indometacin freisetzt (Stufe 1)
  oder
- der sich aus 12 geprüften Kapseln (die 6 Kapseln aus Stufe 1 und 6 weitere Kapseln) ergebende Mittelwert der freigesetzten Menge an Indometacin mindestens 80 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge beträgt und gleichzeitig keine der geprüften Kapseln weniger als 65 Prozent der deklarierten Menge freisetzt (Stufe 2).

3.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der pro Kapsel deklarierten Menge an Indometacin.

Ist aus der Stabilitätsprüfung zur Ermittlung der Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine niedrigere untere Toleranzgrenze abzuleiten, darf diese 90,0 Prozent nicht unterschreiten.

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Schmerzstillendes und entzündungshemmendes Arzneimittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Akute Gelenkentzündungen (akute Arthritiden), einschließlich Gichtanfall; chronische Gelenkentzündungen (chronische Arthritiden), insbesondere chronisch verlaufende Entzündungen mehrerer Gelenke (rheumatoide Arthritis/chronische Polyarthritis);
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;
schmerzhafte Menstruationsbeschwerden (primäre Dysmenorrhoe);
Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall oder entzündlich-peritumoralem Ödem.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Indometacin-Kapseln 50 mg nicht einnehmen?

Sie dürfen Indometacin-Kapseln 50 mg nicht einnehmen bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Indometacin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- ungeklärten Blutbildungsstörungen
- Geschwüren im Magen und Darm.

Wann dürfen Sie Indometacin-Kapseln 50 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Indometacin-Kapseln 50 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie dürfen Indometacin-Kapseln 50 mg nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Abständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle einnehmen:

- bei bestimmten angeborenen Blutbildungsstörungen (induzierbare Porphyrien)
- bei Magen-Darm-Beschwerden oder bei Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre oder Darmentzündungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck und/oder Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz)

- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Wird während einer längeren Einnahme von Indometacin-Kapseln 50 mg eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel sollten Indometacin-Kapseln 50 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden. In den letzten drei Monaten der Schwangerschaft dürfen Indometacin-Kapseln 50 mg wegen eines erhöhten Risikos von schwerwiegenden Komplikationen für Mutter und insbesondere das Kind (u.a. mögliche lebensbedrohliche Nieren- oder Darmschäden) bei der Geburt nicht angewendet werden.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Der Wirkstoff Indometacin und seine 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 normalerweise nicht erforderlich sein. Wird eine längere Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 14 Jahren dürfen Indometacin-Kapseln 50 mg nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.
Bei älteren Patienten ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (sog. Nasenpolypen), chronischen, die Atemwege verengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma) oder chronischen Atemwegsinfektionen leiden, sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Schmerz- und

Rheumamittel aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika dürfen Indometacin-Kapseln 50 mg nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen und direkter ärztlicher Kontrolle einnehmen. Für besagte Patienten besteht bei Einnahme von Indometacin-Kapseln 50 mg ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen). Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), örtliche Haut- und Schleimhautschwellung (sog. Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria). Das Gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe überempfindlich (allergisch) reagieren, wie z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung oder zur Senkung des Blutzuckers einnehmen, sollten vorsichtshalber der Gerinnungsstatus bzw. die Blutzuckerwerte kontrolliert werden.

Indometacin kann vorübergehend die Blutplättchenaggregation hemmen. Patienten mit einer Gerinnungsstörung sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Indometacin-Kapseln 50 mg und Lithiumpräparaten (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Störungen) oder speziellen Mitteln zur Entwässerung (kaliumsparenden Diuretika) ist eine Kontrolle der Lithium- und Kaliumkonzentration im Blut nötig (siehe "Wechselwirkungen").

Bei länger dauernder Gabe von Indometacin-Kapseln 50 mg ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei Einnahme von Indometacin-Kapseln 50 mg vor operativen Eingriffen ist der Arzt oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

<u>Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?</u>

Da bei der Anwendung von Indometacin-Kapseln 50 mg zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell genug reagieren. Fahren Sie in diesen Fällen nicht selbst Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie dann keine

Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt! Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln (z.B. Schlaf- oder Beruhigungsmitteln).

Worauf müssen Sie noch achten?

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Indometacin-Kapseln 50 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin-Kapseln 50 mg und Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft), Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen) oder Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Störungen) kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen.

Indometacin-Kapseln 50 mg können die Wirkung von Diuretika (entwässernde Mittel) und Antihypertonika (blutdrucksenkende Mittel) abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von Indometacin-Kapseln 50 mg und kaliumsparenden Diuretika (bestimmte Entwässerungsmittel) kann zu einer Erhöhung der Kaliumkonzentration im Blut führen.

Indometacin-Kapseln 50 mg können die Wirkung von ACE-Hemmern (Arzneimittel zur Behandlung von Herzschwäche und zur Blutdrucksenkung) abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Indometacin-Kapseln 50 mg und anderen entzündungs- und schmerzhemmenden Mitteln dieser Art (nichtsteroidale Antiphlogistika und Analgetika) oder Glukokortikoiden erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt (siehe "Nebenwirkungen").

Die Gabe von Indometacin-Kapseln 50 mg innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner unerwünschten Wirkungen führen.

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Indometacin und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine entsprechende Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Bei Kombination mit Probenecid (Arzneimittel zur Behandlung der Gicht) wird die Indometacin-Ausscheidung verzögert. Dadurch kann es zu einer Anreicherung von Indometacin im Körper mit einer Verstärkung seiner unerwünschten Wirkungen kommen. Bei Kombination mit Penicillinen wird deren Ausscheidung verzögert. Durch Furosemid (Medikament zur Entwässerung) wird die Indometacin-Ausscheidung beschleunigt.

Indometacin-Kapseln 50 mg sollten nicht gleichzeitig mit Triamteren (Arzneimittel zur Entwässerung und zur Blutdrucksenkung) angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht.

Indometacin-Kapseln 50 mg sollten auch nicht gleichzeitig mit Diflunisal (Schmerzmittel bei Gelenkentzündungen und degenerativen Gelenkerkrankungen) eingenommen werden, da sonst mit einem deutlichen Anstieg der Indometacinkonzentration im Blut zu rechnen ist (tödliche Magen-Darm-Blutungen wurden beschrieben).

Nichtsteroidale Antirheumatika (wie Indometacin) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Gabe von Indometacin berichtet, die eine Dosisanpassung der blutzuckersenkenden Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Welche Genussmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Einnahme von Indometacin-Kapseln 50 mg sollte Alkoholgenuss möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Indometacin-Kapseln 50 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Indometacin-Kapseln 50 mg sonst nicht richtig wirken können!

Wie viel und wie oft sollten Sie Indometacin-Kapseln 50 mg einnehmen?

Dosierung bei Jugendlichen und Erwachsenen:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Krankheit dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50 - 150 mg Indometacin pro Tag, verteilt auf 1 - 3 Einzelgaben.

Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene erhalten 1- bis 3-mal täglich eine Kapsel (entsprechend 50 - 150 mg Indometacin).

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg Indometacin erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

Dosierung bei Kindern:

Indometacin-Kapseln 50 mg sind für Kinder unter 14 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Wie und wann sollten Sie Indometacin-Kapseln 50 mg einnehmen?

Nehmen Sie Indometacin-Kapseln 50 mg unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen ein. Wenn Sie einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Indometacin-Kapseln 50 mg während der Mahlzeiten einzunehmen.

Wie lange sollten Sie Indometacin-Kapseln 50 mg einnehmen?

Über die Dauer der Einnahme entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei Menstruationsbeschwerden (primäre Dysmenorrhö) richtet sich die Behandlungsdauer nach dem jeweiligen Beschwerdebild. Die Behandlung mit Indometacin-Kapseln 50 mg sollte jedoch wenige Tage nicht überschreiten. Bestehen die Beschwerden über diesen Zeitraum hinaus, ist Rücksprache mit dem Arzt zu halten.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Indometacin-Kapseln 50 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Nehmen Sie Indometacin-Kapseln 50 mg nach den Anweisungen des Arztes bzw. der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung ein. Wenn Sie das Gefühl haben, keine ausreichende Schmerzlinderung zu spüren, dann erhöhen Sie nicht selbständig die Dosierung, sondern fragen Sie Ihren Arzt. Falls Sie die Einnahme einmal vergessen haben, nehmen Sie bei der nächsten Gabe nicht mehr als die übliche empfohlene Menge ein.

Was ist zu tun, wenn Indometacin-Kapseln 50 mg in zu großen Mengen angewendet wurde (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Krämpfe

auftreten. Des Weiteren können Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es zu Blutungen im Magen-Darm-Trakt sowie zu Funktionsstörungen der Leber und der Nieren kommen. Ein spezifisches Gegenmittel (Antidot) existiert nicht.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Indometacin-Kapseln 50 mg benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Indometacin-Kapseln 50 mg auftreten, und welche Gegenmaßnahmen sind gegebenenfalls zu ergreifen?

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Magenschleimhautentzündungen, Schleimhautdefekte, Geschwüre) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Verdauungstrakt

Mit dem Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können, ist häufig zu rechnen.

Gelegentlich kann es zu Verdauungsstörungen, Blähungen, Bauchkrämpfen, Appetitlosigkeit sowie zu Magen- oder Darmgeschwüren (unter Umständen mit Blutungen und Durchbruch), in seltenen Fällen zu blutigem Erbrechen, Blut im Stuhl oder blutigem Durchfall kommen.

Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, eine Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Stuhl auftreten, so müssen Sie Indometacin-Kapseln 50 mg absetzen und den Arzt sofort informieren.

In Einzelfällen wurde berichtet über:

Mundschleimhautentzündung, Zungenentzündung, Ösophagusläsionen (Schädigung der Speiseröhre), Beschwerden im Unterbauch (z.B. unspezifische, blutende, z. T. auch ulzerierende Dickdarmentzündungen, Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulzerosa (bestimmte, mit Geschwüren einhergehende Dickdarmentzündungen)), Verstopfung, Darmverengung.

Nervensystem und Sinnesorgane

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Benommenheit treten häufig auf.
Gelegentlich sind Schwindel, Schläfrigkeit und leichte Ermüdbarkeit sowie Erschöpfung und Depression zu beobachten.

Selten wurde berichtet über:
Verwirrtheit, Angstzustände, psychische Störungen, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, Muskelschwäche, Krämpfe, Parästhesien und vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma.

Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie, Morbus Parkinson und psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter der Gabe von Indometacin-Kapseln 50 mg möglich.
Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie notwendig werden. Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

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

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Indometacin werden selten Netzhautschäden (Pigmentdegeneration der Retina) und Hornhaut-Trübungen beobachtet.
Verschwommensehen kann ein Anzeichen dafür sein und erfordert eine gründliche augenärztliche Untersuchung. Da sich diese Veränderungen aber auch ohne erkennbare Zeichen (asymptomatisch) entwickeln können, sind bei Patienten unter Langzeittherapie regelmäßige augenärztliche Untersuchungen ratsam.
Bei Auftreten entsprechender Veränderungen wird ein Absetzen des Arzneimittels empfohlen. Zumeist heilen diese Schäden dann folgenlos ab.

Selten wurde über das Auftreten von Doppelbildern berichtet.

Haut

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken beobachtet worden, selten Nesselsucht oder Haarausfall.

Hautausschläge mit Rötung und Blasenbildung (Ekzeme, Erytheme), Lichtüberempfindlichkeit, kleinfleckige Hautblutungen (Purpura) und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) kommen in Einzelfällen vor.

Niere

Vereinzelt treten Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose) auf, die mit akuter Nierenfunktionsstörung (Niereninsuffizienz), Eiweiß im Harn (Proteinurie) und/oder Blut im Harn (Hämaturie) einhergehen können.

In Einzelfällen ist die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms möglich (Wasseransammlung im Körper (Ödeme) und starke Eiweißausscheidung im Harn).

Verminderung der Harnausscheidung, Ansammlung von Wasser im Körper (Ödeme) sowie allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein.

Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Indometacin-Kapseln 50 mg absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.

Leber

Gelegentlich kann eine Erhöhung der Leberenzymwerte im Blut (Serumtransaminasen) auftreten.

Selten ist mit Leberschäden zu rechnen (Leberentzündung mit oder ohne Gelbsucht, in Einzelfällen sehr schwer verlaufend, auch ohne Voranzeichen).

Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Blut

In seltenen Fällen kann es zu Störungen der Blutbildung kommen (Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie). 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. Jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- und fiebersenkenden Arzneimitteln sollte unterbleiben.
Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Herz-Kreislauf-System

In Einzelfällen wurde berichtet über: Herzklopfen, Schmerzen in der Brust und Bluthochdruck.

Vereinzelt kann es zu Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) kommen.

Sonstige

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als: Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Atemwege, Atemnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen und Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock. Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Selten kann es, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion, zum Auftreten von Ödemen (z.B. periphere Ödeme) kommen.

In Einzelfällen wurde über eine Hyperglykämie (erhöhter Blutzuckerspiegel), Glukosurie (Zuckerausscheidung im Harn) und Vaginalblutungen (Blutungen aus der Scheide) berichtet.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter entzündungshemmender Arzneimittel (nichtsteroidaler Antiphlogistika (zu diesen gehört auch Indometacin)) eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.
Wenn während der Anwendung von Indometacin-Kapseln 50 mg Zeichen einer Infektion (z.B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte daher unverzüglich der Arzt zu Rate gezogen werden.

Befolgen Sie die oben bei bestimmten Nebenwirkungen aufgeführten Verhaltensmaßregeln!

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

7 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arylessigsäurederivat.
Nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Akute Arthritiden (einschließlich Gichtanfall);
chronische Arthritiden, insbesondere rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis);
Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und andere entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenleiden;

Reizzustände bei Arthrosen und Spondylarthrosen;
Weichteilrheumatismus;
Schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen;
primäre Dysmenorrhoe;
Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall oder entzündlich-peritumoralem Ödem.

7.4 Gegenanzeigen

Indometacin-Kapseln 50 mg dürfen nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Indometacin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- ungeklärten Blutbildungsstörungen
- Magen- und Darmgeschwüren
- Schwangerschaft im letzten Drittel (s.a. "Sonstige Hinweise")
- Kinder unter 14 Jahren.

Indometacin-Kapseln 50 mg dürfen nur unter strenger ärztlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- im ersten und zweiten Drittel der Schwangerschaft (s.a. "Sonstige Hinweise")
- während der Stillzeit (s.a. "Sonstige Hinweise")
- bei induzierbaren Porphyrien.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Beschwerden oder bei Hinweisen auf Magen - oder Darmgeschwüre oder Darmentzündungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei älteren Patienten.

Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere nichtsteroidale Antiphlogistika/Analgetika dürfen Indometacin nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) und direkter ärztlicher Kontrolle anwenden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria. Das Gleiche gilt auch für Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, wie z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.

Indometacin kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

7.5 Nebenwirkungen

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Gastritiden, Erosionen, Ulzera) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Gastrointestinaltrakt

Mit dem Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können, ist häufig zu rechnen.

Gelegentlich kann es zu Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfen, Inappetenz sowie zu gastrointestinalen Ulzera (unter Umständen mit Blutungen und Durchbruch), in seltenen Fällen zu Hämatemesis, Malaena oder blutigem Durchfall kommen.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

In Einzelfällen wurde berichtet über:

aphthöse Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z.B. unspezifische, blutende, z. T. auch ulzerierende Colititiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa), Obstipation.

In Einzelfällen sind diaphragmaartige intestinale Strukturen beschrieben.

Nervensystem und Sinnesorgane

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Benommenheit treten häufig auf.

Gelegentlich sind Schwindel, Schläfrigkeit und leichte Ermüdbarkeit sowie Erschöpfung und Depression zu beobachten.

Selten wurde berichtet über: Verwirrtheit, Angstzustände, psychische Störungen, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, Muskelschwäche, Krämpfe, Parästhesien und vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma.

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Indometacin werden selten Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen beobachtet. Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein und 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 des Arzneimittels empfohlen. Zumeist sind diese Veränderungen dann reversibel.

Selten wurde über das Auftreten von Doppelbildern berichtet.

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

Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie, Morbus Parkinson und psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter Gabe von Indometacin möglich.

Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie notwendig werden.

Haut

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken beobachtet worden, selten Urtikaria oder Alopezie.

Bullöse Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Fotosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura) und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) kommen in Einzelfällen vor.

Niere

Vereinzelt treten Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose) auf, die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können.
In Einzelfällen kann es zu einem nephrotischen Syndrom kommen.
Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Leber

Gelegentlich tritt eine Erhöhung der Leberenzyme im Blut (Serumtransaminasen) auf.

Selten ist mit Leberschäden zu rechnen (Hepatitis mit oder ohne Ikterus, in Einzelfällen fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome). Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Blut

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

Kardiovaskuläres System

In Einzelfällen wurde berichtet über: Palpitationen, Schmerzen in der Brust und Bluthochdruck. Vereinzelt kann es zu Herzinsuffizienz kommen.

Systemische Reaktionen und andere Organsysteme

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als: Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Atemwege, Atemnot bis zum Asthmaanfall, Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock.
Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Selten kann es, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion, zum Auftreten von Ödemen (z.B. periphere Ödeme) kommen.

In Einzelfällen wurde über Hyperglykämie, Glukosurie und Vaginalblutungen berichtet.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika.
Wenn während der Anwendung von Indometacin Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit Digoxin- oder Lithiumpräparaten kann den Digoxin- bzw. Lithiumspiegel im Serum erhöhen.

Indometacin kann die Wirkung von Diuretika und Antihypertonika abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von Indometacin und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen, daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.

Indometacin kann die Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko einer auftretenden Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

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

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

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Indometacin und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine entsprechende Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

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

Indometacin sollte nicht gleichzeitig mit Triamteren angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht.

Indometacin sollte auch nicht gleichzeitig mit Diflunisal eingenommen werden, da sonst mit einem deutlichen Anstieg der Indometacinplasmaspiegel zu rechnen ist (letale gastrointestinale Hämorrhagien wurden beschrieben).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (wie Indometacin) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Gabe von Indometacin berichtet, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation

erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung bei Jugendlichen und Erwachsenen:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Tagesdosisbereich liegt zwischen 50 - 150 mg Indometacin.

Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene erhalten 1- bis 3-mal täglich eine Kapsel (entsprechend 50 - 150 mg Indometacin).

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg Indometacin erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

Dosierung bei Kindern:

Indometacin-Kapseln 50 mg sind für Kinder unter 14 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Indometacin-Kapseln 50 mg werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich, Indometacin-Kapseln 50 mg während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei primärer Dysmenorrhö richtet sich die Behandlungsdauer nach dem jeweiligen Beschwerdebild. Die Behandlung mit Indometacin sollte jedoch wenige Tage nicht überschreiten. Bestehen die Beschwerden über diesen Zeitraum hinaus, ist deren Abklärung durch einen Arzt erforderlich.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Indometacin-Kapseln 50 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Krämpfe auftreten. Des Weiteren können Abdominalbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es zu Blutungen im Magen-Darm-Trakt sowie zu Funktionsstörungen der Leber und der Nieren kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

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

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

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

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität:

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Indometacin.
In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial des Indometacins gefunden.

Reproduktionstoxikologie:

Das embryonale Potenzial 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 Resorption. Nach 30 bis 120 Minuten 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 - 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 - 11 Stunden auf. Die Plasmakonzetration von Indometacin ist im steady state bei der empfohlenen Dosierung durchschnittlich 1,4-mal so hoch wie nach der ersten Dosis. Die Biotransformation von Indometacin führt entweder zu

einem enterohepatisch als Indometacin recyclisierbaren Esterglukuronid oder unter Wirkungsverlust zu O-demethylierten bzw. N-deacyclierten Metaboliten, die sowohl renal als auch mit den Fäzes ausgeschieden werden. Etwa 60 % einer oralen Dosis werden im Urin unverändert oder metabolisiert (26 % als Indometacin und seine Glukuronide) wiedergefunden, 33 % in den Fäzes (1,5 % als Indometacin).

7.13 Sonstige Hinweise

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Über die Sicherheit 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 nicht angewendet werden.

Im letzten Schwangerschaftsdrittel ist Indometacin kontraindiziert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus kann es zu einer Hemmung der Wehentätigkeit, vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli, verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind und verstärkter Ödembildung bei der Mutter kommen. Weiterhin sind bei der Anwendung von Indometacin im letzten Trimenon Nierenschäden beim Feten beschrieben, die Oligohydramnie und perinatale Sterblichkeit zur Folge haben. Zusätzlich wurde über fetale Schäden in Form einer nekrotisierenden Enterokolitis berichtet.

Indometacin und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens normalerweise nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Da bei der Anwendung von Indometacin zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum

Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken von Alkohol und anderen zentralwirksamen Arzneimitteln.

Bei längerdauernder Gabe von Indometacin ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

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

Weiße, nicht überzogene Tabletten.

3.2 Wirkstofffreisetzung (AB. 2.9.3).

Innerhalb von 20 Minuten müssen mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Indometacin freigesetzt sein.
Prüfflüssigkeit: 750 ml einer Mischung von 1 Volumteil Pufferlösung pH 7,2 R und 4 Volumteilen Wasser; 37 ± 0,5 °C
Apparatur: Drehkörbchen
Umdrehungsgeschwindigkeit: 100 U/min

Die Forderung ist erfüllt, wenn:

- jede von 6 geprüften Tabletten mindestens 85 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Indometacin freisetzt (Stufe 1)
  oder
- der sich aus 12 geprüften Tabletten (die 6 Tabletten aus Stufe 1 und 6 weitere Tabletten) ergebende Mittelwert der freigesetzten Menge an Indometacin mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge beträgt und gleichzeitig keine der geprüften Tabletten weniger als 65 Prozent der deklarierten Menge freisetzt (Stufe 2).

3.3 Gehalt

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

Ist aus der Stabilitätsprüfung zur Ermittlung der Haltbarkeitsdauer des Arzneimittels eine niedrigere untere Toleranzgrenze abzuleiten, darf diese 90,0 Prozent nicht unterschreiten.

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Schmerzstillendes und entzündungshemmendes Arzneimittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Akute Gelenkentzündungen (akute Arthritiden), einschließlich Gichtanfall; chronische Gelenkentzündungen (chronische Arthritiden), insbesondere chronisch verlaufende Entzündungen mehrerer Gelenke (rheumatoide Arthritis/chronische Polyarthritis);
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;
schmerzhafte Menstruationsbeschwerden (primäre Dysmenorrhoe);
Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall oder entzündlichperitumoralem Ödem.

6.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Indometacin-Tabletten 50 mg nicht einnehmen?

Sie dürfen Indometacin-Tabletten 50 mg nicht einnehmen bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Indometacin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- ungeklärten Blutbildungsstörungen
- Geschwüren im Magen und Darm.

Wann dürfen Sie Indometacin- Tabletten 50 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt einnehmen?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Indometacin-Tabletten 50 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht einnehmen dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Sie dürfen Indometacin-Tabletten 50 mg nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Abständen oder in verminderter Dosis) und unter ärztlicher Kontrolle einnehmen:

- bei bestimmten angeborenen Blutbildungsstörungen (induzierbare Porphyrien)
- bei Magen-Darm-Beschwerden oder bei Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre oder Darmentzündungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck und/oder Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz)
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen

- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft beachten?

Wird während einer längeren Einnahme von Indometacin-Tabletten 50 mg eine Schwangerschaft festgestellt, so ist der Arzt zu benachrichtigen. Im ersten und zweiten Schwangerschaftsdrittel sollten Indometacin-Tabletten 50 mg nur nach Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden. In den letzten drei Monaten der Schwangerschaft dürfen Indometacin-Tabletten 50 mg wegen eines erhöhten Risikos von schwerwiegenden Komplikationen für Mutter und insbesondere das Kind (u.a. mögliche lebensbedrohliche Nieren- oder Darmschäden) bei der Geburt nicht angewendet werden.

Was müssen Sie in der Stillzeit beachten?

Der Wirkstoff Indometacin und seine 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 normalerweise nicht erforderlich sein. Wird eine längere Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Kinder unter 14 Jahren dürfen Indometacin-Tabletten 50 mg nicht einnehmen, da der Wirkstoffgehalt zu hoch ist.
Bei älteren Patienten ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich.

6.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (sog. Nasenpolypen), chronischen, die Atemwege verengenden (obstruktiven) Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma) oder chronischen Atemwegsinfektionen leiden, sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Schmerz- und Rheumamittel aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika dürfen

Indometacin-Tabletten 50 mg nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen und direkter ärztlicher Kontrolle einnehmen. Für besagte Patienten besteht bei Einnahme von Indometacin-Tabletten 50 mg ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen). Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), örtliche Haut- und Schleimhautschwellung (sog. Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria). Das Gleiche gilt für Patienten, die auch auf andere Stoffe überempfindlich (allergisch) reagieren, wie z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.

Wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel zur Hemmung der Blutgerinnung oder zur Senkung des Blutzuckers einnehmen, sollten vorsichtshalber der Gerinnungsstatus bzw. die Blutzuckerwerte kontrolliert werden.

Indometacin kann vorübergehend die Blutplättchenaggregation hemmen. Patienten mit einer Gerinnungsstörung sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Indometacin-Tabletten 50 mg und Lithiumpräparaten (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Störungen) oder speziellen Mitteln zur Entwässerung (kaliumsparenden Diuretika) ist eine Kontrolle der Lithium- und Kaliumkonzentration im Blut nötig (siehe "Wechselwirkungen").

Bei länger dauernder Gabe von Indometacin-Tabletten 50 mg ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei Einnahme von Indometacin-Tabletten 50 mg vor operativen Eingriffen ist der Arzt oder Zahnarzt zu befragen bzw. zu informieren.

<u>Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?</u>

Da bei der Anwendung von Indometacin-Tabletten 50 mg zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell genug reagieren. Fahren Sie in diesen Fällen nicht selbst Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie dann keine Werkzeuge oder

Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt! Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln (z.B. Schlaf- oder Beruhigungsmitteln).

Worauf müssen Sie noch achten?

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

6.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Indometacin-Tabletten 50 mg und was müssen Sie beachten, wenn Sie zusätzlich andere Arzneimittel einnehmen?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin-Tabletten 50 mg und Digoxin (Mittel zur Stärkung der Herzkraft), Phenytoin (Mittel zur Behandlung von Krampfanfällen) oder Lithium (Mittel zur Behandlung geistig-seelischer Störungen) kann die Konzentration dieser Arzneimittel im Blut erhöhen.

Indometacin-Tabletten 50 mg können die Wirkung von Diuretika (entwässernde Mittel) und Antihypertonika (blutdrucksenkende Mittel) abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von Indometacin-Tabletten 50 mg und kaliumsparenden Diuretika (bestimmte Entwässerungsmittel) kann zu einer Erhöhung der Kaliumkonzentration im Blut führen.

Indometacin-Tabletten 50 mg können die Wirkung von ACE-Hemmern (Mittel zur Behandlung von Herzschwäche und zur Blutdrucksenkung) abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

Die gleichzeitige Verabreichung von Indometacin-Tabletten 50 mg und anderen entzündungs- und schmerzhemmenden Mitteln dieser Art (nichtsteroidale Antiphlogistika und Analgetika) oder Glukokortikoiden erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt (siehe "Nebenwirkungen").

Die Gabe von Indometacin-Tabletten 50 mg innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner unerwünschten Wirkungen führen.

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Indometacin und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine entsprechende Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Bei Kombination mit Probenecid (Mittel zur Behandlung der Gicht) wird die Indometacin-Ausscheidung verzögert. Dadurch kann es zu einer Anreicherung von Indometacin im Körper mit einer Verstärkung seiner unerwünschten Wirkungen kommen. Bei Kombination mit Penicillinen wird deren Ausscheidung verzögert. Durch Furosemid (bestimmtes Mittel zur Entwässerung) wird die Indometacin-Ausscheidung beschleunigt.

Indometacin-Tabletten 50 mg sollten nicht gleichzeitig mit Triamteren (Arzneimittel zur Entwässerung und zur Blutdrucksenkung) angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht.

Indometacin-Tabletten 50 mg sollten auch nicht gleichzeitig mit Diflunisal (Schmerzmittel bei Gelenkentzündungen und degenerativen Gelenkerkrankungen) eingenommen werden, da sonst mit einem deutlichen Anstieg der Indometacinkonzentration im Blut zu rechnen ist (tödliche Magen-Darm-Blutungen wurden beschrieben).

Nichtsteroidale Antirheumatika (wie Indometacin) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Gabe von Indometacin berichtet, die eine Dosisanpassung der blutzuckersenkenden Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Welche Genussmittel, Speisen und Getränke sollten Sie meiden?

Während der Einnahme von Indometacin-Tabletten 50 mg sollte Alkoholgenuss möglichst vermieden werden.

6.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Indometacin-Tabletten 50 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Indometacin-Tabletten 50 mg sonst nicht richtig wirken können!

Wieviel und wie oft sollten Sie Indometacin-Tabletten 50 mg einnehmen?

Dosierung bei Jugendlichen und Erwachsenen:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Krankheit dosiert.

Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen 50 - 150 mg Indometacin pro Tag, verteilt auf 1 - 3 Einzelgaben.

Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene erhalten 1- bis 3-mal täglich eine Tablette (entsprechend 50 - 150 mg Indometacin).

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg Indometacin erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

Dosierung bei Kindern:

Indometacin-Tabletten 50 mg sind für Kinder unter 14 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

Wie und wann sollten Sie Indometacin- Tabletten 50 mg einnehmen?

Nehmen Sie Indometacin-Tabletten 50 mg unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen ein. Wenn Sie einen empfindlichen Magen haben, empfiehlt es sich, Indometacin-Tabletten 50 mg während der Mahlzeiten einzunehmen.

Wie lange sollten Sie Indometacin-Tabletten 50 mg einnehmen?

Über die Dauer der Einnahme entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei Menstruationsbeschwerden (primäre Dysmenorrhö) richtet sich die Behandlungsdauer nach dem jeweiligen Beschwerdebild. Die Behandlung mit Indometacin-Tabletten 50 mg sollte jedoch wenige Tage nicht überschreiten. Bestehen die Beschwerden über diesen Zeitraum hinaus, ist Rücksprache mit dem Arzt zu halten.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Indometacin-Tabletten 50 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

6.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Nehmen Sie Indometacin-Tabletten 50 mg nach den Anweisungen des Arztes bzw. der in der Packungsbeilage angegebenen Dosierungsanleitung ein. Wenn Sie das Gefühl haben, keine ausreichende Schmerzlinderung zu spüren, dann erhöhen Sie nicht selbständig die Dosierung, sondern fragen Sie Ihren Arzt. Falls Sie die Einnahme einmal vergessen haben, nehmen Sie bei der nächsten Gabe nicht mehr als die übliche empfohlene Menge ein.

Was ist zu tun, wenn Indometacin-Tabletten 50 mg in zu großen Mengen angewendet wurde (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Krämpfe

auftreten. Des Weiteren können Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es zu Blutungen im Magen-Darm-Trakt sowie zu Funktionsstörungen der Leber und der Nieren kommen. Ein spezifisches Gegenmittel (Antidot) existiert nicht.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Indometacin-Tabletten 50 mg benachrichtigen Sie bitte Ihren Arzt. Dieser kann entsprechend der Schwere einer Vergiftung über die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden.

6.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Indometacin-Tabletten 50 mg auftreten, und welche Gegenmaßnahmen sind gegebenenfalls zu ergreifen?

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und von Patient zu Patient unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Magenschleimhautentzündungen, Schleimhautdefekte, Geschwüre) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Verdauungstrakt

Mit dem Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Blutarmut verursachen können, ist häufig zu rechnen.

Gelegentlich kann es zu Verdauungsstörungen, Blähungen, Bauchkrämpfen, Appetitlosigkeit sowie zu Magen- oder Darmgeschwüren (unter Umständen mit Blutungen und Durchbruch), in seltenen Fällen zu blutigem Erbrechen, Blut im Stuhl oder blutigem Durchfall kommen.

Sollten stärkere Schmerzen im Oberbauch, eine Schwarzfärbung des Stuhls oder Blut im Stuhl auftreten, so müssen Sie Indometacin-Tabletten 50 mg absetzen und den Arzt sofort informieren.

In Einzelfällen wurde berichtet über:

Mundschleimhautentzündung, Zungenentzündung, Ösophagusläsionen (Schädigung der Speiseröhre), Beschwerden im Unterbauch (z.B. unspezifische, blutende, z. T. auch ulzerierende Dickdarmentzündungen, Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulzerosa (bestimmte, mit Geschwüren einhergehende Dickdarmentzündungen)), Verstopfung, Darmverengung.

Nervensystem und Sinnesorgane

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Benommenheit treten häufig auf.

Gelegentlich sind Schwindel, Schläfrigkeit und leichte Ermüdbarkeit sowie Erschöpfung und Depression zu beobachten.

Selten wurde berichtet über:
Verwirrtheit, Angstzustände, psychische Störungen, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, Muskelschwäche, Krämpfe, Parästhesien und vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma.

Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie, Morbus Parkinson und psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter der Gabe von Indometacin-Tabletten 50 mg möglich. Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie notwendig werden. Setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung.

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

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Indometacin werden selten Netzhautschäden (Pigmentdegeneration der Retina) und Hornhaut-Trübungen beobachtet. Verschwommensehen kann ein Anzeichen dafür sein und erfordert eine gründliche augenärztliche Untersuchung. Da sich diese Veränderungen aber auch ohne erkennbare Zeichen (asymptomatisch) entwickeln können, sind bei Patienten unter Langzeittherapie regelmäßige augenärztliche Untersuchungen ratsam.
Bei Auftreten entsprechender Veränderungen wird ein Absetzen des Arzneimittels empfohlen. Zumeist heilen diese Schäden dann folgenlos ab.

Selten wurde über das Auftreten von Doppelbildern berichtet.

Haut

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken beobachtet worden, selten Nesselsucht oder Haarausfall.

Hautausschläge mit Rötung und Blasenbildung (Ekzeme, Erytheme), Lichtüberempfindlichkeit, kleinfleckige Hautblutungen (Purpura) und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) kommen in Einzelfällen vor.

Niere

Vereinzelt treten Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose) auf, die mit akuter Nierenfunktionsstörung (Niereninsuffizienz), Eiweiß im Harn (Proteinurie) und/oder Blut im Harn (Hämaturie) einhergehen können.

In Einzelfällen ist die Entwicklung eines nephrotischen Syndroms möglich (Wasseransammlung im Körper (Ödeme) und starke Eiweißausscheidung im Harn).

Verminderung der Harnausscheidung, Ansammlung von Wasser im Körper (Ödeme) sowie allgemeines Unwohlsein können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein.

Sollten die genannten Symptome auftreten oder sich verschlimmern, so müssen Sie Indometacin-Tabletten 50 mg absetzen und sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen.

Leber

Gelegentlich kann eine Erhöhung der Leberenzymwerte im Blut (Serumtransaminasen) auftreten.

Selten ist mit Leberschäden zu rechnen (Leberentzündung mit oder ohne Gelbsucht, in Einzelfällen sehr schwer verlaufend, auch ohne Voranzeichen). Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Blut

In seltenen Fällen kann es zu Störungen der Blutbildung kommen (Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie). 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. Jegliche Selbstbehandlung mit schmerz- und fiebersenkenden Arzneimitteln sollte unterbleiben.
Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Herz-Kreislauf-System

In Einzelfällen wurde berichtet über: Herzklopfen, Schmerzen in der Brust und Bluthochdruck.

Vereinzelt kann es zu Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) kommen.

Sonstige

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als: Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Atemwege, Atemnot bis zum Asthmaanfall, Herzjagen und Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock. Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Selten kann es, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion, zum Auftreten von Ödemen (z.B. periphere Ödeme) kommen.

In Einzelfällen wurde über eine Hyperglykämie (erhöhter Blutzuckerspiegel), Glukosurie (Zuckerausscheidung im Harn) und Vaginalblutungen (Blutungen aus der Scheide) berichtet.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung bestimmter entzündungshemmender Arzneimittel (nichtsteroidaler Antiphlogistika (zu diesen

gehört auch Indometacin)) eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden.

Wenn während der Anwendung von Indometacin-Tabletten 50 mg Zeichen einer Infektion (z.B. Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, Fieber) neu auftreten oder sich verschlimmern, sollte unverzüglich der Arzt zu Rate gezogen werden.

Befolgen Sie die oben bei bestimmten Nebenwirkungen aufgeführten Verhaltensmaßregeln!

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

7 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arylessigsäurederivat.
Nichtsteroidales Antiphlogistikum/Analgetikum.

7.3 Anwendungsgebiete

Akute Arthritiden (einschließlich Gichtanfall);
chronische Arthritiden, insbesondere rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis);
Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und andere entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenleiden;
Reizzustände bei Arthrosen und Spondylarthrosen;

Weichteilrheumatismus;
schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen oder Operationen;
primäre Dysmenorrhoe;
Tumorschmerzen, insbesondere bei Skelettbefall oder entzündlich-peritumoralem Ödem.

7.4 Gegenanzeigen

Indometacin-Tabletten 50 mg dürfen nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Indometacin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- ungeklärten Blutbildungsstörungen
- Magen- und Darmgeschwüren
- Schwangerschaft im letzten Drittel (s.a. "Sonstige Hinweise")
- Kinder unter 14 Jahren.

Indometacin-Tabletten 50 mg dürfen nur unter strenger ärztlicher Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- im ersten und zweiten Drittel der Schwangerschaft (s.a. "Sonstige Hinweise")
- während der Stillzeit (s.a. "Sonstige Hinweise")
- bei induzierbaren Porphyrien.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Magen-Darm-Beschwerden oder bei Hinweisen auf Magen- oder Darmgeschwüre oder Darmentzündungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) in der Vorgeschichte
- bei Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz
- bei vorgeschädigter Niere
- bei schweren Leberfunktionsstörungen
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen
- bei älteren Patienten.

Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen

andere nichtsteroidale Antiphlogistika/Analgetika dürfen Indometacin nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) und direkter ärztlicher Kontrolle anwenden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria. Das Gleiche gilt auch für Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, wie z.B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.

Indometacin kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen.
Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

7.5 Nebenwirkungen

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Gastritiden, Erosionen, Ulzera) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Gastrointestinaltrakt

Mit dem Auftreten von Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und geringfügigen Magen-Darm-Blutverlusten, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können, ist häufig zu rechnen.

Gelegentlich kann es zu Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfen, Inappetenz sowie zu gastrointestinalen Ulzera (unter Umständen mit Blutungen und Durchbruch), in seltenen Fällen zu Hämatemesis, Malaena oder blutigem Durchfall kommen.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

In Einzelfällen wurde berichtet über:
aphthöse Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z.B. unspezifische, blutende, z. T. auch ulzerierende Colititiden oder Verstärkung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa), Obstipation.

In Einzelfällen sind diaphragmaartige intestinale Strukturen beschrieben.

Nervensystem und Sinnesorgane

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Benommenheit treten häufig auf.

Gelegentlich sind Schwindel, Schläfrigkeit und leichte Ermüdbarkeit sowie Erschöpfung und Depression zu beobachten.

Selten wurde berichtet über:
Verwirrtheit, Angstzustände, psychische Störungen, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, Muskelschwäche, Krämpfe, Parästhesien und vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma.

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Indometacin werden selten Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen beobachtet. Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein und 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 des Arzneimittels empfohlen. Zumeist sind diese Veränderungen dann reversibel.

Selten wurde über das Auftreten von Doppelbildern berichtet.

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

Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie, Morbus Parkinson und psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter Gabe von Indometacin möglich.

Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie notwendig werden.

Haut

Gelegentlich sind Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken beobachtet worden, selten Urtikaria oder Alopezie.

Bullöse Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Fotosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura) und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) kommen in Einzelfällen vor.

Niere

Vereinzelt treten Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose) auf, die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können.
In Einzelfällen kann es zu einem nephrotischen Syndrom kommen. Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Leber

Gelegentlich tritt eine Erhöhung der Leberenzyme im Blut (Serumtransaminasen) auf.

Selten ist mit Leberschäden zu rechnen (Hepatitis mit oder ohne Ikterus, in Einzelfällen fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome). Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Blut

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

Kardiovaskuläres System

In Einzelfällen wurde berichtet über: Palpitationen, Schmerzen in der Brust und Bluthochdruck. Vereinzelt kann es zu Herzinsuffizienz kommen.

Systemische Reaktionen und andere Organsysteme

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als: Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Atemwege, Atemnot bis zum Asthmaanfall, Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock. Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Selten kann es, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion, zum Auftreten von Ödemen (z.B. periphere Ödeme) kommen.

In Einzelfällen wurde über Hyperglykämie, Glukosurie und Vaginalblutungen berichtet.

In Einzelfällen ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika.
Wenn während der Anwendung von Indometacin Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit Digoxin- oder Lithiumpräparaten kann den Digoxin- bzw. Lithiumspiegel im Serum erhöhen.

Indometacin kann die Wirkung von Diuretika und Antihypertonika abschwächen.

Die gleichzeitige Gabe von Indometacin und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.

Indometacin kann die Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko einer auftretenden Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

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

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

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Indometacin und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine entsprechende Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

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

Indometacin sollte nicht gleichzeitig mit Triamteren angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht.

Indometacin sollte auch nicht gleichzeitig mit Diflunisal eingenommen werden, da sonst mit einem deutlichen Anstieg der Indometacinplasmaspiegel zu rechnen ist (letale gastrointestinale Hämorrhagien wurden beschrieben).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (wie Indometacin) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Gabe von Indometacin berichtet, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

7.7 Warnhinweise

Keine.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Dosierung bei Jugendlichen und Erwachsenen:

Indometacin wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Der empfohlene Tagesdosisbereich liegt zwischen 50 - 150 mg Indometacin.

Jugendliche über 14 Jahre und Erwachsene erhalten 1- bis 3-mal täglich eine Tablette (entsprechend 50 - 150 mg Indometacin).

Die Tageshöchstdosis kann in besonderen Fällen kurzfristig auf 200 mg Indometacin erhöht werden; diese Dosis sollte jedoch nicht überschritten werden.

Dosierung bei Kindern:

Indometacin-Tabletten 50 mg sind für Kinder unter 14 Jahren wegen des zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Indometacin-Tabletten 50 mg werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen, empfiehlt es sich, Indometacin-Tabletten 50 mg während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei primärer Dysmenorrhö richtet sich die Behandlungsdauer nach dem jeweiligen Beschwerdebild. Die Behandlung mit Indometacin sollte jedoch wenige Tage nicht überschreiten. Bestehen die Beschwerden über diesen Zeitraum hinaus, ist deren Abklärung durch einen Arzt erforderlich.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Indometacin-Tabletten 50 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome, Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:
Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Krämpfe auftreten. Des Weiteren können Abdominalbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es zu Blutungen im Magen-Darm-Trakt sowie zu Funktionsstörungen der Leber und der Nieren kommen.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

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

7.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

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

7.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

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

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität:

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur Mutagenität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Indometacin. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial des Indometacins gefunden.

Reproduktionstoxikologie:

Das embryonale Potenzial 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 Resorption. Nach 30 bis 120 Minuten 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 - 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 - 11 Stunden auf. Die Plasmakonzentration von Indometacin ist im steady state bei der empfohlenen Dosierung durchschnittlich 1,4-mal so hoch wie nach der ersten Dosis. Die Biotransformation von Indometacin führt entweder zu einem enterohepatisch als Indometacin recyclisierbaren Esterglukuronid oder unter Wirkungsverlust zu O-demethylierten bzw. N-deacyclierten Metaboliten, die sowohl renal als auch mit den Fäzes ausgeschieden werden. Etwa 60 % einer oralen Dosis werden im Urin

unverändert oder metabolisiert (26 % als Indometacin und seine Glukuronide) wiedergefunden, 33 % in den Fäzes (1,5 % als Indometacin).

7.13 Sonstige Hinweise

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Über die Sicherheit 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 nicht angewendet werden.

Im letzten Schwangerschaftsdrittel ist Indometacin kontraindiziert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus kann es zu einer Hemmung der Wehentätigkeit, vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli, verstärkter Blutungsneigung bei Mutter und Kind und verstärkter Ödembildung bei der Mutter kommen. Weiterhin sind bei der Anwendung von Indometacin im letzten Trimenon Nierenschäden beim Feten beschrieben, die Oligohydramnie und perinatale Sterblichkeit zur Folge haben. Zusätzlich wurde über fetale Schäden in Form einer nekrotisierenden Enterokolitis berichtet.

Indometacin und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens normalerweise nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Da bei der Anwendung von Indometacin zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Fähigkeit zum Fahren eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken von Alkohol und anderen zentralwirksamen Arzneimitteln.

Bei längerdauernder Gabe von Indometacin ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei längerem hochdosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

7.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd.Nr. 260 Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Bupivacainhydrochlorid $1H_2O$	0,264 g

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid	0,84 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Bupivacainhydrochlorid $1H_2O$ und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,002 bis 1,006
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,336
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 4,0 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,0 und 6,5; relative Dichte (AB. 2.2.5) zwischen 1,002 und 1,006; Brechungsindex (AB. 2.2.6) zwischen 1,334 und 1,336.

6.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %.

Referenzlösung: 2,64 mg eines als Standard geeigneten Bupivacainhydrochlorids $1H_2O$ pro 1 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 mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R angesprüht. 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.

6.3 Prüfung auf Reinheit

2,6-Dimethylanilin: höchstens 400 ppm.

Ein 30 mg wasserfreiem Bupivacainhydrochlorid entsprechendes Volumen Injektionslösung wird mit Methanol R zu 15 ml verdünnt. 2 ml der Lösung werden mit 1 ml einer frisch bereiteten Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd R (10 g · l^{-1}) in Methanol R und 2 ml Essigsäure 96 % R versetzt. Nach 10 Minuten darf die Lösung nicht stärker gefärbt (AB. 2.2.2, Methode II) sein als eine gleichzeitig und in gleicher Weise hergestellte Referenzlösung, zu deren Herstellung 2 ml einer Lösung von 2,6-Dimethylanilin R (8 mg · l^{-1}) in Methanol R verwendet werden.

Prüfung auf Bakterien-Endoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 6,6 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

93,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. 2.2.25).

Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird mit Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) zu einer Konzentration von 0,75 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O pro 1,0 ml verdünnt.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 263 nm gegen Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Bupivacainhydrochlorids 1 H_2O in Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) mit einer Konzentration von 0,528 mg pro 1,0 ml.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Ampullen

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2089.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur periduralen und perineuralen Injektion.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert: 4,0 bis 6,5.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel vom Säureamid-Typ zur örtlichen Betäubung mit Langzeitwirkung.

9.2 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade.

9.3 Gegenanzeigen

Wann darf Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % nicht angewendet werden?

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akutem Versagen der Herzleistung
- zur Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie).

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Wann darf Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden darf. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Gefäßverschlüssen
- bei Arteriosklerose (Gefäßverkalkung)
- bei Nervenschädigung durch Zuckerkrankheit
- zur Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet.

Was muss in der Schwangerschaft beachtet werden?

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % in der Frühschwangerschaft sollte nur unter strengster Nutzen/Risiko-Abschätzung erfolgen, da im Tierversuch fruchtschädigende Wirkungen beobachtet worden sind und mit einer Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % am Menschen während der Frühschwangerschaft keine Erfahrungen vorliegen.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % konnte bei fünf Frauen in einem Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze < 0,02 µg/ml, maximale maternale Serumspiegel von 0,45 $\pm$ 0,06 µg/ml).

Eine Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % unter der Geburt ist kontraindiziert, wenn massive Blutungen drohen oder bereits vorhanden sind (beispielsweise bei tiefer Implantation der Plazenta oder nach vorzeitiger Plazentalösung).

Was muss bei Kindern berücksichtigt werden?

Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Gewicht und Alter zu berechnen.

Was muss bei älteren Menschen berücksichtigt werden?

Vornehmlich bei älteren Patienten kann ein plötzlicher arterieller Blutdruckabfall als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % auftreten.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusionanlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der periduralen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzien, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen

der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Was muss im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden?

Bei Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund

der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.
Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Narkotika wie z.B. Ether beschrieben.
Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

Welche anderen Arzneimittel werden in ihrer Wirkung durch Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % beeinflusst?

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % verlängert.

9.6 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihr Arzt Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % nicht anders verordnet hat.

Wie viel wird von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % angewendet? Wie oft wird die Lösung angewendet?

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.
Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einzeitiger Anwendung (1 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % enthält 2,5 mg Bupivacainhydrochlorid):

Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Brachialplexus-Blockade	15 - 40 ml

Intercostal-Blockade, pro Segment	4 - 8 ml
Nervus cutan. femoris lateralis-Blockade	10 - 15 ml
Nervus femoralis-Blockade	5 - 10 ml
Nervus ischiadicus-Blockade	10 - 20 ml
Nervus mandibularis-Blockade	2 - 5 ml
Nervus maxillaris-Blockade	2 - 5 ml
Nervus medianus-Blockade	5 ml
Nervus obturatorius-Blockade	15 - 20 ml
Nervus phrenicus-Blockade	5 ml
Nervus radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml
Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Psoas-Kompartiment-Blockade	20 - 40 ml
Sakral-Blockade	15 - 40 ml
Stellatum-Blockade	5 - 10 ml
Trigeminus-Blockade	1 - 5 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10 - 30 ml.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid/kg Körpermasse. Das bedeutet z.B. für einen 75 kg schweren Patienten eine Höchstgabe von 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 60 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %.
Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

Wie und wann wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % angewendet?

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Für die kontinuierliche Periduralanästhesie kann für den Lumbalbereich eine Dosierung von 4 - 8 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % pro Stunde und für den Thorakalbereich von 2 - 4 ml pro Stunde injiziert werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer raschen Toleranzentwicklung gegenüber diesem Arzneimittel zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

9.8 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % versehentlich in zu großen Mengen oder in ungeeigneter Art und Weise angewendet wurde?

Neurologische Symptome in Form von Ohrgeräuschen (Tinnitus) oder unwillkürlichen, wiederholten Augenbewegungen (Nystagmus) bis hin zu generalisierten Krämpfen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 2,2 - 4 µg Bupivacain/ml Blutplasma angesehen.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation
Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation
Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, bechleunigte Atmung

schwere Intoxikation Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod.

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation
Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung.

mittelschwere Intoxikation
beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation

starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig, mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstofftherapie darf nicht bereits beim Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %). Zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht; bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen

- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet;die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein; als Untergrenze werden 2,2 µg/ml Blutplasma angegeben.

  Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

9.9 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % auftreten?

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 1,2 - 2 µg Bupivacain pro ml auftreten können, sind verursacht durch die Art der Anwendung, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System.

Durch die Art der Anwendung verursacht sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Lösungsmengen
- durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß
- durch unbeabsichtigte Injektion in den Spinalkanal (intrathekal) bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain während einer Epiduralanästhesie ist über einen Fall von maligner Hyperthermie berichtet worden.
Epidural angewendetes Bupivacain hemmt die Thrombozytenaggregation.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

9.10 Hinweise

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert der Lösung: 4,0 bis 6,5.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lokalanästhetikum mit Langzeitwirkung vom Säureamid-Typ (Carbonsäureamid des Anilins).

10.3 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade.

10.4 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % ist kontraindiziert:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren kardialen Überleitungsstörungen
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- zur Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei obliterativer Gefäßerkrankung
- bei Arteriosklerose
- bei diabetischer Neuropathie
- zur Injektion in ein infiziertes Gebiet.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % in der Frühschwangerschaft sollte nur unter strengster Nutzen/Risiko-Abschätzung erfolgen, da im Tierversuch fruchtschädigende Wirkungen beobachtet worden sind und mit einer Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % am Menschen während der Frühschwangerschaft keine Erfahrungen vorliegen.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % konnte bei fünf Frauen im einem Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze < 0,02 µg/ml, maximale maternale Serumspiegel von 0,45 ± 0,06 µg/ml).

Eine Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % unter der Geburt ist kontraindiziert, wenn massive Blutungen drohen oder bereits vorhanden sind (beispielsweise bei tiefer Implantation der Plazenta oder nach vorzeitiger Plazentalösung).

10.5 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Plasmaspiegels von 1,2 - 2 µg/ml auftreten können, sind methodisch, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Volumina
- durch akzidentelle intravasale Injektion
- durch akzidentelle intrathekale Injektion bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain während einer Periduralanästhesie ist über einen Fall von maligner Hyperthermie berichtet worden.
Epidural angewendetes Bupivacain hemmt die Thrombozytenaggregation.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Es ist zu beachten, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Gleichzeitige Applikation von Vasokonstriktoren führt zu einer längeren Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Bupivacainhydrochlorid-Lösung ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.
Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika, Chloroform, Ether und Thiopental beschrieben.
Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.
Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Bupivacainhydrochlorid-Lösung verlängert.

10.7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren

- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der periduralen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Antikoagulanzien (wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe vor der Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % durchgeführt werden.
Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.
Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Bei Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anä-

sthesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einzeitiger Anwendung (1 ml Bupivacainhydrchlorid-Lösung 0,25 % enthält 2,5 mg Bupivacainhydrochlorid):

Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Brachialplexus-Blockade	15 - 40 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	4 - 8 ml
Nervus cutan. femoris lateralis-Blockade	10 - 15 ml
Nervus femoralis-Blockade	5 - 10 ml
Nervus ischiadicus-Blockade	10 - 20 ml
Nervus mandibularis-Blockade	2 - 5 ml
Nervus maxillaris-Blockade	2 - 5 ml
Nervus medianus-Blockade	5 ml
Nervus obturatorius-Blockade	15 - 20 ml
Nervus phrenicus-Blockade	5 ml
Nervus radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml

Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Psoas-Kompartiment-Blockade	20 - 40 ml
Sakral-Blockade	15 - 40 ml
Stellatum-Blockade	5 - 10 ml
Trigeminus-Blockade	1 - 5 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10 - 30 ml.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid/kg Körpermasse. Das bedeutet z.B. für einen 75 kg schweren Patienten eine Höchstgabe von 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 60 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 %.
Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit obliterativer Gefäßerkrankung, Arteriosklerose oder diabetischer Neuropathie ist die Dosis um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

Art der Anwendung:

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Für die kontinuierliche Periduralanästhesie kann für den Lumbalbereich eine Dosierung von 4 - 8 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % pro Stunde und für den Thorakalbereich von 2 - 4 ml pro Stunde injiziert werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Neurologische Symptome in Form von Tinnitus oder unwillkürlichen, wiederholten Augenbewegungen (Nystagmus) bis hin zu generalisierten Krämpfen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 2,2 - 4 µg Bupivacain pro ml Blutplasma angesehen.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation
Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen,Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation
Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von

Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

schwere Intoxikation
Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma,Tod.

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation
Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung

mittelschwere Intoxikation
beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation
starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25%
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig, mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstofftherapie darf nicht bereits beim Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein

Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)

- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht; bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet; die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein; als Untergrenze werden 2,2 µg/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

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

10.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bupivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und lang anhaltender reversibler Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens. Es wird angenommen, dass die Wirkung durch Abdichten der Na^+-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Bupivacainhydrochlorid-Injektionslösung hat einen pH von 4,0 - 6,5 und einen pKa-Wert von 8,1. Das Verhältnis von dissoziierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt. Der Wirkstoff diffundiert zunächst durch die Nervenmembran zum Nerven in seiner basischen Form, wirkt aber als Bupivacain-Kation erst nach Reprotonierung. Bei niedrigen pH-Werten, z. B. im

entzündlich veränderten Gewebe, liegen nur geringe Anteile in der basischen Form vor, sodass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.
Bupivacainhydrochlorid wirkt negativ chronotrop und negativ dromotrop.
Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

10.11.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Systemtoxizität:
Die Prüfung der akuten Toxizität von Bupivacain im Tierversuch ergab bei der Maus eine LD_{50} (i.v.) zwischen 6,4 und 10,4 mg/kg Körpermasse. Bei der Ratte liegen die Werte zwischen 5,6 und 6,0 mg/kg Körpermasse. Der Abstand zur therapeutischen Dosis (2 mg/kg Körpermasse) ist damit relativ gering.
Toxisch bedingte ZNS-Reaktionen wurden bereits bei 2,2 µg Bupivacain/ml beobachtet, bei kontinuierlicher Infusion lagen die gemessenen Plasmaspiegel über 4 µg Bupivacain/ml.

Lokale Toxizität:
Die Prüfung der lokalen Toxizität von Bupivacain hat bei verschiedenen Tierspezies eine reversible Gewebetoxizität ergeben.

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Bupivacain beim Tier (Ratte) ergaben muskuläre Faseratrophien. Eine komplette Regeneration der Kontraktilität wurde jedoch beobachtet. Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen nicht vor.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Eine ausreichende Mutagenitätsprüfung von Bupivacain liegt nicht vor. Eine vorläufige Untersuchung an Lymphozyten von Patienten, die mit Bupivacain behandelt wurden, verlief negativ.
Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Bupivacain wurden nicht durchgeführt.

d) Reproduktionstoxizität

Bupivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht auch im Feten pharmakologisch wirksame Konzentrationen. Kontrollierte Studien über mögliche Effekte von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % auf den Embryo/Fetus während einer Exposition von Frauen in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Im Tierversuch ist bei Dosierungen, die dem fünf- bzw. neunfachen der Humandosis entsprachen bzw. einer Gesamtdosis von 400 mg, eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen exponierter Ratten sowie embryoletale Effekte beim Kaninchen nachgewiesen worden. Eine Studie an Rhesusaffen gab Hinweise auf eine veränderte postnatale Verhaltensentwicklung nach Bupivacain-Exposition zum Geburtszeitpunkt.

Hinweise:
Nach Gabe von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % unter der Geburt kann es zu neurophysiologischen Beeinträchtigungen des Neugeborenen kommen.
Im Zusammenhang mit einer Anwendung bei der Parazervikalblockade ist von fetalen Bradykardien und von Todesfällen berichtet worden.

10.11.3 Pharmakokinetik

Bupivacainhydrochlorid ist sehr lipophil (im Vergleich zu Mepivacain oder Lidocain) und hat einen pKa-Wert von 8,1. Es wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (92 % bis 96 %). Die Plasma-Halbwertzeit bei Erwachsenen beträgt 1,5 bis 5,5 Stunden, die Plasma-Clearance 0,58 l/min. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydrolysierung, werden die Stoffwechselprodukte (Säurekonjugate) renal ausgeschieden. Nur 5 bis 6 % werden unverändert eliminiert.

10.12 Sonstige Hinweise

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Siehe "Gegenanzeigen".

Anwendung bei älteren Menschen:

Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % auftreten.

Anwendung bei Kindern:
Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 265 Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 %

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:	
Mepivacainhydrochlorid	1,0 g
Sonstige Bestandteile:	
Natriumchlorid	0,68 g
0,1 N-Natriumhydroxid-Lösung zum Einstellen des pH-Wertes	
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Mepivacainhydrochlorid und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) auf 5,9 ± 0,5 eingestellt. Anschließend wird mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,002 bis 1,006
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,338
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 4,5 bis 6,8.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,5 und 6,8; relative Dichte (AB. 2.2.5) zwischen 1,002 und 1,006; Brechungsindex (AB. 2.2.6) zwischen 1,334 und 1,338.

6.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % wird zu gleichen Teilen mit Methanol R verdünnt.

Referenzlösung: 5 mg eines als Standard geeigneten Mepivacainhydrochlorids pro 1 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 mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R angesprüht. 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.

6.3 Prüfung auf Reinheit

2,6-Dimethylanilin: höchstens 400 ppm.

Ein 30 mg Mepivacainhydrochlorid entsprechendes Volumen Injektionslösung wird mit Methanol R zu 15 ml verdünnt. 2 ml der Lösung werden mit 1 ml einer frisch bereiteten Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd R (10 g· l^{-1}) in Methanol R und 2 ml Essigsäure 96 % R versetzt. Nach 10 Minuten darf die Lösung nicht stärker gefärbt (AB. 2.2.2, Methode II) sein als eine gleichzeitig und in gleicher Weise hergestellte Referenzlösung, zu deren Herstellung 2 ml einer Lösung von 2,6-Dimethylanilin R (8 mg· l^{-1}) in Methanol R verwendet werden.

Prüfung auf Bakterien-Endoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 8,0 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

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

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. 2.2.25).

Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird mit Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) zu einer Konzentration von 0,20 mg Mepivacainhydrochlorid pro 1,0 ml verdünnt.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 263 nm gegen Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Mepivacainhydrochlorids in Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) mit einer Konzentration von 0,20 mg pro 1,0 ml.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Ampullen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2179.98.99

8.2 Art der Anwendung

Zur epiduralen und perineuralen Injektion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert: 4,5 bis 6,8.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel vom Säureamid-Typ zur örtlichen Betäubung.

9.2 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade.

9.3 Gegenanzeigen

Wann darf Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % nicht angewendet werden?

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akutem Versagen der Herzleistung
- zur Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie).

Hinweis:
Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % ist aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration nicht geeignet für zahnmedizinische Eingriffe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Wann darf Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden darf. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Gefäßverschlüssen
- bei Arteriosklerose (Gefäßverkalkung)
- bei Nervenschädigung durch Zuckerkrankheit
- zur Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet.

Was muss in der Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Die Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % in der Frühschwangerschaft sollte nur erfolgen, sofern sie absolut notwendig ist.
Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % in der Geburtshilfe bei drohenden starken Blutungen oder tiefer Einnistung des Mutterkuchens.
Als mögliche Komplikation des Einsatzes von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % in der Geburtshilfe ist das Auftreten eines arteriellen Blutdruckabfalls bei der Mutter anzusehen.
Nach Parazervikalblockade mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % unter der Geburt wurden Vergiftungssymptome bei den Neugeborenen beobachtet: gehäuft Bradykardien (20 - 30 % bei Feten ohne Risikofaktoren, 60 % bei Feten mit Risikofaktoren), bei einigen Zwischenfällen tonisch-klonische Krämpfe, Atemstillstand, Hypotonie, Mydriasis mit fehlender Lichtreaktion. Die geburtshilfliche Anwendung der Parazervikalblockade ist daher kontraindiziert. Für die geburtshilfliche Periduralanästhesie stellt Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % aus pharmakokinetischen Gründen (Gefahr der systemischen Kumulation) nicht das Mittel der Wahl dar.

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Mepivacainhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich sein,

kann das Stillen ca. 24 Stunden nach Ende der Behandlung wieder aufgenommen werden.

Was muss bei Kindern berücksichtigt werden?

Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen. Als Maximaldosis gelten 5 bis 6 mg Mepivacainhydrochlorid pro kg Körpermasse.

Was muss bei älteren Menschen berücksichtigt werden?

Vornehmlich bei älteren Patienten kann ein plötzlicher arterieller Blutdruckabfall als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % auftreten.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der Anwendung des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege und zur

Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzien, wie z.B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden.
Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z.B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

<u>Was muss im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden?</u>

Bei Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

<u>Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % ?</u>

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten können.

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % .

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Narkotika wie z.B. Ether beschrieben.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

Welche anderen Arzneimittel werden in ihrer Wirkung durch Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % beinflusst?

Die Wirkung nicht depolarisierter Muskelrelaxanzien wird durch Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % verlängert.

9.6 Wichtigste Imkompatibititäten

Bisher sind keine bekannt.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihr Arzt Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % nicht anders verordnet hat.

Wie viel wird von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % angewendet? Wie oft wird die Lösung angewendet?

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie

erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einmaliger Anwendung (1 ml Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % enthält 10 mg Mepivacainhydrochlorid):

Fraktur-Reposition	5 - 20 ml
Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Hautquaddeln	0,1 - 2 ml
Nervus cutan. femoris lateralis-Blockade	10 ml
Nervus femoralis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus medianus-Blockade	3 - 5 ml
Nervus obturatorius-Blockade	10 - 15 ml
Nervus phrenicus-Blockade	10 - 15 ml
Nervus radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Oberst'sche Anästhesie, pro Nerv	1 - 2 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	6 - 10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml
Pudendus-Blockade, pro Seite	7 - 10 ml
Sakral-Blockade	10 - 30 ml

Tonsillektomie, pro Tonsille	5 - 10 ml
Wundversorgung	bis zu 30 ml
intravenöse Regionalanästhesie	bis 40 ml

Bei der Periduralanästhesie ist altersabhängig zu dosieren, für den Lumbalbereich gelten folgende Richtwerte:

5-jährige: 0,5 ml/Segment
10-jährige: 0,9 ml/Segment
15-jährige: 1,3 ml/Segment
20-jährige: 1,5 ml/Segment
40-jährige: 1,3 ml/Segment
60-jährige: 1,0 ml/Segment
80-jährige: 0,7 ml/Segment

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung:

- HNO-Bereich: 200 mg Mepivacainhydrochlorid (3 mg/kg Körpermasse)
- Periduralanästhesie und periphere Blockaden: 400 mg Mepivacainhydrochlorid (6 mg/kg Körpermasse)
- Intercostalblockade: 300 mg Mepivacainhydrochlorid (4 mg/kg Körpermasse)
- Plexusanästhesie: 500 mg Mepivacainhydrochlorid (7 mg/kg Körpermasse).

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

<u>Wie und wann wird Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % angewendet?</u>

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird sie in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird die Lösung in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Eine wiederholte Anwendung kann aufgrund einer raschen Toleranzentwicklung gegenüber diesem Arzneimittel zu Wirkungseinbußen führen.
Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

9.8 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % versehentlich in zu großen Mengen oder in ungeeigneter Art und Weise angewendet wurde?

Neurologische Symptome bis hin zu generalisierten zerebralen Krampfanfällen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 5 - 6 µg Mepivacain/ml Blutplasma angesehen.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation
Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich,Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation
Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit,Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

schwere Intoxikation
Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation
Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung

mittelschwere Intoxikation
beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation
starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 %
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig, mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstofftherapie darf nicht bereits beim Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht; bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und gegebenenfalls ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet; die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein; als Untergrenze werden 5 µg/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

9.9 Nebenwirkungen

<u>Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % auftreten?</u>

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Mepivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, bestimmte Organsysteme betreffende Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 - 6 µg Mepivacain pro ml auftreten können, sind verursacht durch die Art der Anwendung, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System.

Durch die Art der Anwendung verursacht sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Lösungsmengen
- durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß
- durch unbeabsichtigte Injektion in den Spinalkanal (intrathekal) bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:
In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:
Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

9.10 Hinweise

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert der Lösung: 4,5 bis 6,8.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ (Carbonsäureamid des Anilins).

10.3 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade.

10.4 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % ist kontraindiziert bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- schweren kardialen Überleitungsstörungen
- akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe.

Hinweis:
Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % ist aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration nicht geeignet für zahnmedizinische Eingriffe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie zu beachten, wie z. B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei obliterativer Gefäßerkrankung
- bei Arteriosklerose
- bei diabetischer Neuropathie
- zur Injektion in ein infiziertes Gebiet.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % in der Frühschwangerschaft sollte nur erfolgen, sofern sie absolut notwendig ist. Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % in der Geburtshilfe bei drohenden starken Blutungen oder tiefer Implantation der Plazenta. Als mögliche Komplikation des Einsatzes von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % in der Geburtshilfe ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension bei der Mutter anzusehen.
Nach Parazervikalblockade mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % unter der Geburt wurden Vergiftungssymptome bei den Neugeborenen beobachtet: gehäuft Bradykardien (20 - 30 % bei Feten ohne Risikofaktoren, 60 % bei Feten mit Risikofaktoren), bei einigen Zwischenfällen tonisch-klonische Krämpfe, Atemstillstand, Hypotonie, Mydriasis mit fehlender Lichtreaktion. Die geburtshilfliche Anwendung der Parazervikalblockade ist daher kontraindiziert. Für die geburtshilfliche Periduralanästhesie stellt Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % aus pharmakokinetischen Gründen (Gefahr der systemischen Kumulation) nicht das Mittel der Wahl dar.

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Mepivacainhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich sein, kann das Stillen ca. 24 Stunden nach Ende der Behandlung wieder aufgenommen werden.

10.5 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Mepivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 - 6 µg Mepivacain pro ml auftreten können, sind methodisch, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Volumina
- durch akzidentelle intravasale Injektion
- durch akzidentelle intrathekale Injektion bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:
In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:
Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Gleichzeitige Applikation von Vasokonstriktoren führt zu einer längeren Wirkdauer von Mepivacainhydrochlorid.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika, Chloroform, Ether und Thiopental beschrieben.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

Die Wirkung nicht depolarisierter Muskelrelaxanzien wird durch Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % verlängert.

10.7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten

- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehen der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der Anwendung des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege, zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Antikoagulanzien (wie z.B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Anästhesie zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe vor der Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % durchgeführt werden.
Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Bei Anwendung von Mepivacainhydrochlorid muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

10.9 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.
Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien (empfohlene Dosen für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einzeitiger Anwendung; 1 ml Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % enthält 10 mg Mepivacainhydrochlorid):

Fraktur-Reposition	5 - 20 ml
Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Hautquaddeln	0,1 - 2 ml
Nervus cutan. femoris lateralis-Blockade	10 ml
Nervus femoralis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus medianus-Blockade	3 - 5 ml
Nervus obturatorius-Blockade	10 - 15 ml
Nervus phrenicus-Blockade	10 - 15 ml
Nervus radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Oberst'sche Anästhesie, pro Nerv	1 - 2 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	6 - 10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml

Pudendus-Blockade, pro Seite	7 - 10 ml
Sakral-Blockade	10 - 30 ml
Tonsillektomie, pro Tonsille	5 - 10 ml
Wundversorgung	bis zu 30 ml
intravenöse Regionalanästhesie	bis 40 ml.

Bei der Periduralanästhesie ist altersabhängig zu dosieren, für den Lumbalbereich gelten folgende Richtwerte:

5-jährige: 0,5 ml/Segment
10-jährige: 0,9 ml/Segment
15-jährige: 1,3 ml/Segment
20-jährige: 1,5 ml/Segment
40-jährige: 1,3 ml/Segment
60-jährige: 1,0 ml/Segment
80-jährige: 0,7 ml/Segment.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung:

- HNO-Bereich: 200 mg Mepivacainhydrochlorid (3 mg/kg Körpermasse)
- Periduralanästhesie und periphere Blockaden: 400 mg Mepivacainhydrochlorid (6 mg/kg Körpermasse).
- Intercostalblockade: 300 mg Mepivacainhydrochlorid (4 mg/kg Körpermasse)
- Plexusanästhesie: 500 mg Mepivacainhydrochlorid (7 mg/kg Körpermasse)

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit obliterativer Gefäßerkrankung, Arteriosklerose oder diabetischer Neuropathie ist die Dosis um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich (verkleinerter Periduralraum durch gestauten Plexus venosus intravertebralis).

Art der Anwendung:

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird sie in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird die Lösung in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.
Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.
Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.
Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Neurologische Symptome bis hin zu generalisierten zerebralen Krampfanfällen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 5 - 6 µg Mepivacain/ml Blutplasma angesehen.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation

Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation
Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

schwere Intoxikation
Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod.

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation
Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung.

mittelschwere Intoxikation
beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe.

schwere Intoxikation
starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 %
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstofftherapie darf noch nicht

beim Verschwinden der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht; bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und gegebenenfalls ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet; die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein. Als Untergrenze werden 5 µg/ml angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

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

10.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Mepivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und reversibler Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens. Es wird angenommen, dass die Wirkung durch Abdichten der Na^+-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Mepivacainhydrochlorid-Injektionslösung 1 % hat einen pH von 4,5 - 6,8 und einen pK_a-Wert von 7,6. Das Verhältnis von dissoziierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt.
Der Wirkstoff diffundiert zunächst in seiner basischen Form durch die Nervenmembran zum Nerven, wirkt aber als Mepivacain-Kation erst nach Reprotonierung. Bei niedrigen pH-Werten, z. B. im entzündlich veränderten Gewebe, liegen nur geringe Anteile in der basischen Form vor, sodass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.
Mepivacainhydrochlorid wirkt negativ chronotrop und negativ dromotrop.
Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

10.11.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Mepivacain im Tierversuch ergab bei der Maus nach i.v.-Applikation eine LD_{50} zwischen 31 mg/kg Körpermasse und 43 mg/kg Körpermasse und bei der Ratte zwischen 30 mg/kg Körpermasse und 36 mg/kg Körpermasse.
Als kritische Schwellendosis beim Menschen wird ein Plasmaspiegel von 5 bis 6 µg/ml angesehen - eine Konzentration bei der mit systemtoxischen Reaktionen zu rechnen ist.

Lokale Toxizität:

Die Prüfung der lokalen Toxozität von Mepivacain bei verschiedenen Tierspezies bei Dosierungen bis zu 32 mg ergab keine Hinweise auf irreversible Gewebeschäden.

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität:

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Mepivacain beim Tier (Kaninchen, Affe, Ratte) ergaben keine Anzeichen für muskuläre Faseratrophien oder andere Läsionen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

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

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Mepivacain liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität:

Mepivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Die embryo-fetale Konzentration im Verhältnis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,46 bis 2,7 µg.

Ein Anstieg auf das Zweifache an kongenitalen Anomalien wurde bei Neugeborenen von 82 Müttern beobachtet, die während der ersten vier Monate der Schwangerschaft mit Mepivacain behandelt wurden. Die Frequenz lag jedoch nicht über derjenigen von 224 Frauen, die zu verschiedenen Zeitpunkten der gesamten Schwangerschaft mit dem Lokalanästhetikum behandelt wurden.
Bei Gabe von Mepivacain unter der Geburt (Epiduralanästhesie) ist über fetale Depression, fetale Intoxikationserscheinungen, verminderten Muskeltonus und Minderung der Muskelkraft in den ersten 8 Stunden nach der Geburt berichtet worden.
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Mepivacain bei der Parazervikalblockade ist über fetale Bradykardien und Todesfälle berichtet worden.
Mepivacain verursachte im Tierversuch (Ratte) bei Dosen von 10 bzw. 4 mg nach i.p.-Applikation partielle bis schwere Spermatogeneseschäden.
Nach Injektion von 6 ml Mepivacain/kg Körpermasse bei trächtigen Ratten zeigten sich bei deren Nachkommen Verhaltensanomalien.

10.11.3 Pharmakokinetik

Mepivacainhydrochlorid ist lipophil und hat einen pK_a-Wert von 7,6. Es wird an Plasmaproteine gebunden (65 % - 78 %). Die Plasma-Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 2 - 3 Stunden; die Plasma-Clearance ist 0,78 l/min. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydroxylierung und Dealkylierung, werden die Stoffwechselprodukte (m- und p-Hydroxymepivacain, Pipecolylxylidid) renal ausgeschieden.

10.12 Sonstige Hinweise

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Siehe "Gegenanzeigen".

Anwendung bei älteren Menschen:
Plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 1 % kann vornehmlich bei älteren Patienten auftreten.

Anwendung bei Kindern:
Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung vom Alter und Gewicht zu berechnen. Als Maximaldosis gelten 5 - 6 µg Mepivacainhydrochlorid pro kg Körpermasse.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine."

c) Nach der laufenden Nummer 273 werden folgende Monographien eingefügt:

„Lfd. Nr. 274 Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels
Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %

2 Darreichungsform
Lösung

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

Ambroxolhydrochlorid	0,3 g

Sonstiger wirksamer Bestandteil:

Benzoesäure	0,125 g

Weitere Bestandteile:

Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend)	50,0 g
Glycerol 85%	10,0 g
Natriumcyclamat	0,8 g
Wasserfreie Citronensäure	0,5 g
Natriumhydroxid-Lösung 8,5% zur Einstellung auf pH-Wert 3,5	q.s.
Gereinigtes Wasser	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge erforderlichen Mengen Sorbitol-Lösung 70 % und Glycerol 85 % werden mit etwa einem Drittel der benötigten Menge Wasser gemischt und die Mischung unter Rühren kurz aufgekocht. In der heißen Lösung werden dann die erforderlichen Mengen Benzoesäure, wasserfreie Citronensäure und Ambroxolhydrochlorid gelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung auf ca. 30 bis 40 °C wird die erforderliche Menge Natriumcyclamat gelöst und der größte Teil des noch fehlenden Wassers zugegeben. Durch Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % wird der pH-Wert auf 3,5 eingestellt. Abschließend wird die Lösung mit dem restlichen Wasser auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse gebracht und dann in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,148 bis 1,150
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 3,4 bis 3,6.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare (AB. 2.2.1), farblose bis höchstens schwach gelbstichige Lösung; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,4 und 3,7; relative Dichte (AB. 2.2.5) zwischen 1,147 bis 1,150.

6.2 Prüfung auf Identität

1. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF_{254} R.

   Untersuchungslösung: Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % wird zu gleichen Teilen mit Methanol R verdünnt.

   Referenzlösung: 15 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids, 6,25 mg einer als Standard geeigneten Benzoesäure sowie 2,5 g Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend) und 0,5 g Glycerol 85 % werden in Methanol R zu 10 ml gelöst.

   Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 82 Volumteilen 1-Butanol R, 6 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 12 Volumteilen Wasser über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft erfolgt die Auswertung im ultravioletten Licht bei 254 nm. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt u.a. Flecke, die in Bezug auf Lage und Intensität annähernd den Flecken des Ambroxolhydrochlorids und der Benzoesäure im Chromatogramm der Referenzlösung entsprechen.

2. 5 ml Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Ambroxolhydrochlorid sowie höchstens 110,0 Prozent und mindestens eine Menge an Benzoesäure, die ausreicht, die Anforderungen an die "Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konservierung" (AB. 5.1.3) zu erfüllen.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie (AB. 2.2.29). Untersuchungslösung: 2,0 g Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % werden in Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 6,0 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids sowie 2,0 mg einer als Standard geeigneten Benzoesäure werden zunächst mit 1 ml Acetonitril R versetzt und nach ca. zweiminütigem Umschwenken mit Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösung b: 5,0 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids werden in 0,2 ml Methanol R gelöst, mit 0,04 ml einer Mischung von 1,0 ml Formaldehyd-Lösung R und 99 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang auf 60 °C erwärmt. Die Lösung wird im Stickstoffstrom zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird in Wasser zu 20,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4,6 mm innerem Durchmesser, gepackt mit cyanopropylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm)
- einer Lösung von 0,34 % Tetrabutylammoniumhydrogensulfat R und 0,68 % Kaliumdihydrogenphosphat R in Wasser, die mit festem Natriummonohydrogenphosphat R auf einen pH-Wert von 3,5 eingestellt wird, als Eluent A und Acetonitril als Eluent B als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1 ml je Minute. Das Eluentenverhältnis wird für die ersten 2 Minuten konstant bei 0 % Eluent B und dann während der folgenden 9 Minuten stufenlos auf 20 % Eluent B verändert
- einem Spektrofotometer mit Wellenlängenschaltung oder einem Dioden-Array-Detektor mit multipler Wellenlängenaufzeichnung als Detektor bei einer Wellenlänge von 246 nm für Ambroxol und die Referenzlösung b sowie 230 nm für Benzoesäure.

Die Säule wird mit der mobilen Phase mit 20 % Eluent B bei einer Durchflussrate von 1 ml je Minute etwa 30 Minuten äquilibriert und vor jeder neuen Injektion mindestens 5 Minuten mit der mobilen Phase in der Ausgangszusammensetzung gespült. 20 µl Referenzlösung b werden eingespritzt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn im Chromatogramm 2 Hauptpeaks auftreten, deren Auflösung mindestens 6,0 beträgt.

Je 20 µl Untersuchungslösung und Referenzlösung a werden jeweils 3-mal getrennt eingespritzt. Die drei Flächenwerte jedes Peaks dieser Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Ambroxolhydrochlorid und Benzoesäure nach der Methode des externen Standards berechnet.

$$\text{mg Ambroxolhydrochlorid pro ml Saft} = \frac{F_U \times E_R \times \rho}{E_U \times F_R}$$

F_U = Fläche des Ambroxolpeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_R = Fläche des Ambroxolpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a

E_U = Einwaage an Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % für die Untersuchungslösung in g

E_R = Einwaage an Standard Ambroxolhydrochlorid für die Referenzlösung a in mg

ρ = relative Dichte von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %

mg Benzoesäure pro ml Saft =

$$\frac{F_U \times E_R \times \rho}{E_U \times F_R}$$

F_U = Fläche des Benzoesäurepeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_R = Fläche des Benzoesäurepeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a

E_U = Einwaage an Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % für die Untersuchungslösung in g

E_R = Einwaage an Standard Benzoesäure für die Referenzlösung a in mg

ρ = relative Dichte von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Braunglas-Gewindeflaschen mit Schraubkappen aus Polypropylen und Gießringen aus Polyethylen sowie Messlöffeln mit einer Einteilung von 2,5 und 5 ml, die eine CE-Kennzeichnung gemäß Medizinproduktegesetz tragen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2309.99.98

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.

Vor Licht geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel zur Schleimlösung bei Atemwegserkrankungen mit zähem Schleim (Expektorans).

9.2 Anwendungsgebiete

Zur schleimlösenden Therapie bei akuten und chronischen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge mit zähem Schleim.

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % darf bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

9.3 Gegenanzeigen

<u>Wann dürfen Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nicht anwenden?</u>

Sie dürfen Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ambroxolhydrochlorid, den Wirkstoff von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %, oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hinweis:
Dieses Arzneimittel ist ungeeignet für Personen mit Fructose-Unverträglichkeit (hereditäre Fructoseintoleranz).

Wann dürfen Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht anwenden dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung leiden, darf Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.

Bei einigen seltenen Erkrankungen der Bronchien, die mit übermäßiger Sekretansammlung einhergehen (z.B. malignes Ziliensyndrom) sollte Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit besonderer Vorsicht, d.h. unter ärztlicher Kontrolle, angewendet werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % sollte während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine Besonderheiten zu beachten.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % ?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % und hustenstillenden Mitteln (Antitussiva) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Welche anderen Mittel werden von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % beeinflusst?

Die gleichzeitige Einnahme von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % und antibakteriell wirksamen Substanzen (Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin, Doxycyclin) kann zu einem verbesserten Übertritt der Antibiotika in das Lungengewebe führen.

9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % sonst nicht richtig wirken kann.

Wie viel und wie oft sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % einnehmen?

Kinder bis zu 2 Jahren:
Es wird 2-mal täglich je 1/2 Messlöffel voll mit 2,5 ml Saft eingenommen (= 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren:
Es wird 3 mal täglich je 1/2 Messlöffel voll mit 2,5 ml Saft eingenommen (= 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren:

Es wird 2 - bis 3-mal täglich je 1 Messlöffel voll mit 5 ml Saft eingenommen (= 30-45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:
Normalerweise werden während der ersten 2 - 3 Tage 3-mal täglich je 2 Messlöffel mit 5 ml Saft (= 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach 2-mal täglich je 2 Messlöffel voll mit 5 ml Saft (= 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

Hinweise:
Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung leiden, müssen die Einnahmeabstände von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % vergrößert oder die Dosis vermindert werden.
Dieses Arzneimittel enthält in 1 ml 0,35 g Sorbitol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Anwendung pro Messlöffel (5 ml) 1,75 g Sorbitol (ca. 0,15 Broteinheiten) zugeführt.

Wie und wann sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % einnehmen?

Der Saft wird nach den Mahlzeiten mit Hilfe des beigefügten Messlöffels eingenommen.

Hinweis:
Die schleimlösende Wirkung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % wird durch Flüssigkeitszufuhr verbessert.

Wie lange sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % anwenden?

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte vom behandelnden Arzt entschieden werden.

Nehmen Sie Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 - 5 Tage lang ein.

9.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler
Was ist zu tun, wenn Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % in großen Mengen angewendet wurde (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Vergiftungserscheinungen sind bei Überdosierung von Ambroxolhydrochlorid nicht beobachtet worden. Es ist über kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.

Bei versehentlicher oder beabsichtigter extremer Überdosierung können vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Setzen Sie sich mit einem Arzt in Verbindung. Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei extremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine Therapie entsprechend den auftretenden Erscheinungen der Überdosierung.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zu wenig Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % eingenommen oder die Einnahme vergessen haben?

Wenn Sie einmal vergessen haben, Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % einzunehmen oder zu wenig eingenommen haben, setzen Sie bitte beim nächsten Mal die Einnahme von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 %, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % keine Besonderheiten zu beachten.

9.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % auftreten?

In seltenen Fällen können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit und Bauchschmerzen), Unverträglichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) an der Haut und Schleimhaut (z.B. Schwellung, Ausschlag, Rötung, Juckreiz), Atemnot, Gesichtsschwellung, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost.

Auf Grund des Gehaltes an Sorbitol können bei Einnahme dieses Arzneimittels Magenbeschwerden (Magenverstimmung) und Durchfall auftreten.

Ferner können nach Gabe von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % in seltenen Fällen Trockenheit des Mundes und der Atemwege, vermehrter Speichelfluss, vermehrte Sekretion der Nase, Darmträgheit und erschwertes Wasserlassen auftreten.

In Einzelfällen können plötzliche heftige Überempfindlichkeitsreaktionen, verbunden mit schweren Kreislaufstörungen, auftreten (anaphylaktischer Schock). In diesem Fall muss sofort ein Arzt zu Hilfe gerufen werden.

In einem Fall ist über das Auftreten einer allergischen Hautentzündung (Kontaktdermatitis) berichtet worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind oder die Ihnen schwerwiegend erscheinen, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion darf Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nicht nochmals eingenommen werden. Informieren Sie Ihren Arzt, damit der über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

9.9 Hinweis

Vor Licht geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Benzylamin-Derivat, Broncho-Sekretolytikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

10.4 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol. Es ist ungeeignet für Personen mit hereditärer Fructoseintoleranz.

Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollte Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung darf Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.
Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % darf bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % sollte während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.

10.5 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen können Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit und Bauchschmerzen) sowie allergische Reaktionen (z.B. Hautausschlag, Gesichtsschwellungen, Atemnot, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost) auftreten. Ferner wurde nach Gabe von Ambroxol in seltenen Fällen über Trockenheit des Mundes und der Atemwege, Sialorrhoe, Rhinorrhoe, Obstipation und Dysurie berichtet.

Auf Grund des Gehaltes an Sorbitol können bei Einnahme dieses Arzneimittels Magenbeschwerden und Durchfall auftreten.

In Einzelfällen wurde über das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks berichtet, weiterhin liegt ein Einzelfallbericht einer allergischen Kontaktdermatitis vor.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.
Es ist über eine verstärkte Penetration der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Erythromycin in das Bronchialsekret berichtet worden, wenn diese zusammen mit Ambroxol verabreicht wurden. Diese Interaktion wird beim Doxycyclin bereits therapeutisch genutzt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Für Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % werden folgende Dosierungen empfohlen:

Kinder bis zu 2 Jahren:
2-mal täglich je 1/2 Messlöffel voll mit 2,5 ml Saft einnehmen (= 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren:
3-mal täglich je 1/2 Messlöffel voll mit 2,5 ml Saft einnehmen (= 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) .

Kinder von 6 bis 12 Jahren:
2- bis 3-mal täglich je 1 Messlöffel voll mit 5 ml Saft einnehmen (= 30 - 45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:
Normalerweise werden während der ersten 2 - 3 Tage 3-mal täglich je 2 Messlöffel voll mit 5 ml Saft (= 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach 2-mal täglich je 2 Messlöffel voll mit 5 ml Saft (= 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), eingenommen.

Hinweise:
Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung müssen die Einnahmeabstände von Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % vergrößert oder die Dosis vermindert werden.
Dieses Arzneimittel enthält in 1 ml 0,35 g Sorbitol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Anwendung pro Messlöffel (5 ml) 1,75 g Sorbitol (ca. 0,15 Broteinheiten) zugeführt.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Der Saft wird nach den Mahlzeiten mit Hilfe des beigefügten Messlöffels eingenommen.
Über die Dauer der Anwendung sollte je nach Indikation und Krankheitsverlauf individuell entschieden werden.

Ohne ärztlichen Rat sollte Ambroxolhydrochlorid-Saft 0,3 % nicht länger als 4 - 5 Tage eingenommen werden.

Hinweis:
Die schleimlösende Wirkung von Ambroxol wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:
Intoxikationen sind bei Überdosierung von Ambroxol nicht beobachtet worden. Es ist über kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.
Ambroxol wurde bei parenteraler Gabe bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu 25 mg/kg/Tag gut vertragen.
In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen können bei extremer Überdosierung vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei extremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine symptomatische Therapie.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ambroxol ist ein aktiver N-Desmethyl-Metabolit des Bromhexins. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden jedoch sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden. Im Tierversuch steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleimes gefördert werden.
Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Synthese und Sekretion von Surfactant ("Surfactant-Aktivierung") nach Ambroxol-Gabe berichtet, ferner wurden Hinweise für eine Erhöhung der Permeabilität der Gefäß-Bronchialschranke gefunden.
Durchschnittlich tritt die Wirkung bei oraler Verabreichung nach 30 Minuten ein und hält je nach Höhe der Einzeldosis 6 - 12 Stunden an.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:
Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Da die LD_{50} für Ambroxol bei der Ratte 13,5 g/kg Körpermasse beträgt, kann man auch für den Menschen auf eine sehr geringe Toxizität schließen. Siehe auch Punkt 10.11 "Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel".

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität:
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an zwei Tierspezies zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial:

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Ambroxol.
Ambroxol wurde bisher keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; Anhaltspunkte über mutagene Wirkungen liegen dennoch nicht vor.

Reproduktionstoxizität:
Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte bzw. Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg/Tag bzw. 200 mg/kg/Tag keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg/Tag beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg/Tag nicht beobachtet.
Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht beim Tier in die Muttermilch über. Mit der Anwendung beim Menschen bis zur 28. Schwangerschaftswoche und während der Stillzeit liegen bisher keine Erfahrungen vor.

10.12.3 Pharmakokinetik

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. T_{max} nach oraler Gabe beträgt 1 - 3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-pass-Metabolismus um ca. 1/3 vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metaboliten (z.B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85 % (80 - 90 %). Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7 - 12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seiner Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.
Die Ausscheidung erfolgt zu 90 % renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10 % der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.
Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten.
Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20 - 40 % verringert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für die Metaboliten von Ambroxol verlängert.
Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

10.13 Sonstige Hinweise

Keine.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 275 Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg

2 Darreichungsform

Tabletten

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:	
Ambroxolhydrochlorid	30,0 mg
Sonstige Bestandteile:	
Lactose $1H_20$	132,0 mg
Maisstärke	66,0 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Ausgangsstoffe werden gesiebt. Ambroxolhydrochlorid, Maisstärke und Lactose $1H_2O$ werden bis zur Homogeni-

tät gemischt. Anschließend werden zunächst hochdisperses Siliciumdioxid und dann Magnesiumstearat untergemischt. Die fertige Pressmasse wird zu Tabletten mit einer Masse von 230 mg verpresst. Die Tabletten werden in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

Hinweis:
Pressmasse und Bulkware sind vor Licht geschützt zu lagern.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der Tablettenmasse: 230 mg ± 17,25 mg
  sowie
- des Tablettenabriebs: höchstens 0,25 % (25 U/min;4 Minuten).

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Weiße, nichtüberzogene Tabletten mit Bruchkerbe.

6.2 Gleichförmigkeit der Masse der Tablettenhälften (AB. 2.9.5)

Höchstzulässige Abweichung von der Durchschnittsmasse: 7,5 %.

6.3 Wirkstofffreisetzung (AB. 2.9.3)

Innerhalb von 15 Minuten müssen mindestens 75 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge Ambroxolhydrochlorid freigesetzt sein.

Prüfflüssigkeit: 900 ml 0,1 N-Salzsäure; 37 ± 0,5 °C
Apparatur: Blattrührer
Umdrehungsgeschwindigkeit: 50 U/min

Die Bestimmung des gelösten Ambroxolhydrochlorids erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. 2.2.25) im Absorptionsmaximum bei etwa 313 nm gegen

die Prüfflüssigkeit als Kompensationsflüssigkeit. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer Referenzlösung aus einem als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorid in der Prüfflüssigkeit.

Die Forderung ist erfüllt, wenn:

- jede von 6 geprüften Tabletten mindestens 80 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge an Ambroxolhydrochlorid freisetzt (Stufe 1)
  oder
- der sich aus 12 geprüften Tabletten (die 6 Tabletten aus Stufe 1 + 6 weitere Tabletten) ergebende Mittelwert der freigesetzten Menge an Ambroxolhydrochlorid mindestens 75 Prozent der pro Tablette deklarierten Menge beträgt und gleichzeitig keine der geprüften Tabletten weniger als 60 Prozent der deklarierten Menge freisetzt (Stufe 2).

6.4 Prüfsubstanz

20 Tabletten werden gewogen und gründlich zerrieben.

6.5 Prüfung auf Identität

1. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF_{254} R.

   Untersuchungslösung: Eine etwa 30 mg Ambroxolhydrochlorid entsprechende Menge Prüfsubstanz wird unter Rühren etwa 10 Minuten lang mit 10 ml Methanol R extrahiert. Die Lösung wird filtriert.

   Referenzlösung: 3 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids pro 1 ml Methanol R.

   Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 70 Volumteilen Hexan R, 20 Volumteilen Ethylacetat R, 10 Volumteilen 1-Propanol R und 1 Volumteil konzentrierter Ammoniak-Lösung R 1 über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft erfolgt die Auswertung im ultravioletten Licht bei 254 nm. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt einen Fleck, der in Bezug auf Lage und Intensität der

Fluoreszenzlösung annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht.

2. Eine etwa 30 mg Ambroxolhydrochlorid entsprechende Menge Prüfsubstanz wird unter Rühren etwa 10 Minuten lang mit 10 ml Wasser extrahiert. Die Lösung wird filtriert. 5 ml des Filtrats geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.6 Gehalt

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

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie (AB. 2.2.29).

Untersuchungslösung: 100,0 mg Prüfsubstanz werden mit 4 ml Acetonitril R versetzt und 1 Minute lang im Ultraschallbad behandelt. Die Mischung wird anschließend mit 80 ml Wasser versetzt, 10 Minuten lang im Ultraschallbad behandelt und mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Der Ansatz wird durch ein Filter aus regenerierter Cellulose filtriert. Das klare Filtrat wird verwendet.

Referenzlösung a: 6,0 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids werden in Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösung b: 5,0 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids werden in 0,2 ml Methanol R gelöst, mit 0,04 ml einer Mischung von 1,0 ml Formaldehyd-Lösung R und 99 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang auf 60 °C erwärmt. Die Lösung wird im Stickstoffstrom zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird in Wasser zu 20,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4,6 mm innerem Durchmesser, gepackt mit cyanopropylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm)
- einer Mischung von 975 Volumteilen einer Lösung von 0,34 % Tetrabutylammoniumhydrogensulfat R und 0,68 % Kaliumdihydrogenphosphat R in Wasser, die mit festem Natriummonohydrogenphosphat R auf einen pH-Wert von 3,5 eingestellt wird, und 25 Volumteilen Acetonitril R als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1 ml je Minute

- einem Spektrofotometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 246 nm.

Die Säule wird mit der mobilen Phase bei einer Durchflussrate von 1 ml je Minute etwa 30 Minuten äquilibriert.

20 µl Referenzlösung b werden eingespritzt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn im Chromatogramm 2 Hauptpeaks auftreten, deren Auflösung mindestens 4,0 beträgt.

Je 20 µl Untersuchungslösung und Referenzlösung a werden jeweils 3-mal getrennt eingespritzt. Die drei Flächenwerte jedes Peaks dieser Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Ambroxolhydrochlorid nach der Methode des externen Standards berechnet.

$$\text{mg Ambroxolhydrochlorid pro Tablette} = \frac{F_U \times 2 \times E_R \times mittl.Masse}{E_U \times F_R}$$

F_U = Fläche des Ambroxolpeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_R = Fläche des Ambroxolpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a

E_U = Einwaage an Prüfsubstanz für die Untersuchungslösung in mg

E_R = Einwaage an Standard für die Referenzlösung a in mg

mittlere Masse = Tablettendurchschnittsmasse aus der Prüfung auf Gleichförmigkeit der Masse.

6.7 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 2 Jahre.

7 Behältnisse

Dichtschließende Behältnisse aus Verbundpackstoffen. Material: Aluminiumfolie von 0,02 mm Dicke mit ca. 6 g/m^2 Heißsiegellack auf PVC-Basis sowie opake

Hart-PVC-Tiefziehfolie von 0,2 mm Dicke, einseitig beschichtet mit 40 g/m^2 PVDC.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2309.99.97

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel zur Schleimlösung bei Atemwegserkrankungen mit zähem Schleim (Expektorans).

9.2 Anwendungsgebiete

Zur schleimlösenden Therapie bei akuten und chronischen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge mit zähem Schleim.

Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg dürfen bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

9.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nicht anwenden?

Sie dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ambroxolhydrochlorid, den Wirkstoff von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg, oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht anwenden dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung leiden, dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.

Bei einigen seltenen Erkrankungen der Bronchien, die mit übermäßiger Sekretansammlung einhergehen (z.B. malignes Ziliensyndrom), sollten Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit besonderer Vorsicht, d.h. unter ärztlicher Kontrolle, angewendet werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg sollten während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.

Was ist bei Kindern zu berücksichtigen?

Amboxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg sind aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts nicht geeignet für Kinder unter 6 Jahren. Hierfür stehen Arzneimittel in Form von Saft mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine Besonderheiten zu beachten.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg ?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg und hustenstillenden Mitteln (Antitussiva) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Welche anderen Mittel werden von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg beeinflusst?

Die gleichzeitige Einnahme von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg und antibakteriell wirksamen Substanzen (Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin, Doxycyclin) kann zu einem verbesserten Übertritt der Antibiotika in das Lungengewebe führen.

9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg sonst nicht richtig wirken können.

Wie viel und wie oft sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg einnehmen?

Kinder von 6 bis 12 Jahren:

Es werden 2- bis 3-mal täglich je 1/2 Tablette mit je 15 mg Ambroxolhydrochlorid eingenommen (= 30 - 45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:
Normalerweise werden während der ersten 2 - 3 Tage 3-mal täglich je 1 Tablette zu 30 mg Ambroxolhydrochlorid (= 60 - 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach 2-mal täglich je 1 Tablette zu 30 mg Ambroxolhydrochlorid (= 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

Hinweis:
Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung leiden, müssen die Einnahmeabstände von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg vergrößert oder die Dosis vermindert werden.

Wie und wann sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg einnehmen?

Die Tabletten werden nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. Wasser, Tee oder Saft) eingenommen.

Hinweis:
Die schleimlösende Wirkung von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg wird durch Flüssigkeitszufuhr verbessert.

Wie lange sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg anwenden?

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte vom behandelnden Arzt entschieden werden.

Nehmen Sie Amboxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 - 5 Tage lang ein.

9.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg in großen Mengen angewendet wurde (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Vergiftungserscheinungen sind bei Überdosierung von Ambroxolhydrochlorid nicht beobachtet worden. Es ist über kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.

Bei versehentlicher oder beabsichtigter extremer Überdosierung können vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Setzen Sie sich mit einem Arzt in Verbindung. Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei extremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine Therapie entsprechend den auftretenden Erscheinungen der Überdosierung.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zu wenig Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg eingenommen oder die Einnahme vergessen haben?

Wenn Sie einmal vergessen haben, Amboxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg einzunehmen oder zu wenig eingenommen haben, setzen Sie bitte beim nächsten Mal die Einnahme von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg keine Besonderheiten zu beachten.

9.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg auftreten?

In seltenen Fällen können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit und Bauchschmerzen), Unverträglichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) an der Haut und Schleimhaut (z.B. Schwellung, Ausschlag, Rötung, Juckreiz), Atemnot, Gesichtsschwellung, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost.

Ferner können nach Gabe von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg in seltenen Fällen Trockenheit des Mundes und der Atemwege, vermehrter Speichelfluss, vermehrte Sekretion der Nase, Darmträgheit und erschwertes Wasserlassen auftreten.

In Einzelfällen können plötzliche heftige Überempfindlichkeitsreaktionen, verbunden mit schweren Kreislaufstörungen, auftreten (anaphylaktischer Schock). In diesem Fall muss sofort ein Arzt zu Hilfe gerufen werden.

In einem Fall ist über das Auftreten einer allergischen Hautentzündung (Kontaktdermatitis) berichtet worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind oder die Ihnen schwerwiegend erscheinen, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nicht nochmals eingenommen werden. Informieren Sie Ihren Arzt, damit der über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

9.9 Hinweis

Vor Licht geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Benzylamin-Derivat, Broncho-Sekretolytikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

10.4 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol.
Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z. B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollten Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.
Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg dürfen bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg sollten während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.

10.5 Nebenwirkungen
In seltenen Fällen können Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit und Bauchschmerzen) sowie allergische Reaktionen (z.B. Hautausschlag, Gesichtsschwellungen, Atemnot, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost) auftreten. Ferner wurde nach Gabe von Ambroxol in seltenen Fällen über Trockenheit des Mundes und der Atemwege, Sialorrhoe, Rhinorrhoe, Obstipation und Dysurie berichtet.

In Einzelfällen wurde über das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks berichtet, weiterhin liegt ein Einzelfallbericht einer allergischen Kontaktdermatitis vor.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Es ist über eine verstärkte Penetration der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Erythromycin in das Bronchialsekret berichtet worden, wenn diese zusammen mit Ambroxol verabreicht wurden. Diese Interaktion wird beim Doxycyclin bereits therapeutisch genutzt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Für Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg werden folgende Dosierungen empfohlen:

Kinder von 6 bis 12 Jahren:
2- bis 3-mal täglich je 1/2 Tablette mit je 15 mg Ambroxolhydrochlorid einnehmen (= 30 - 45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).
Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:
Normalerweise werden während der ersten 2 - 3 Tage 3-mal täglich je 1 Tablette (= 60 - 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach 2-mal täglich je 1 Tablette mit je 30 mg Ambroxolhydrochlorid (= 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

Hinweis:
Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung müssen die Einnahmeabstände von Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg vergrößert oder die Dosis vermindert werden.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden nach den Mahlzeiten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. Wasser, Tee oder Saft) eingenommen.
Über die Dauer der Anwendung sollte je nach Indikation und Krankheitsverlauf individuell entschieden werden.

Ohne ärztlichen Rat sollten Ambroxolhydrochlorid-Tabletten 30 mg nicht länger als 4 - 5 Tage eingenommen werden.

Hinweis:
Die schleimlösende Wirkung von Ambroxol wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:
Intoxikationen sind bei Überdosierung von Ambroxol nicht beobachtet worden. Es ist über kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.
Ambroxol wurde bei parenteraler Gabe bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu 25 mg/kg/Tag gut vertragen.
In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen können bei extremer Überdosierung vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei extremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine symptomatische Therapie.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ambroxol ist ein aktiver N-Desmethyl-Metabolit des Bromhexins. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden jedoch sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden. Im Tierversuch steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleims gefördert werden.
Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Synthese und Sekretion von Surfactant ("Surfactant-Aktivierung") nach Ambroxol-Gabe berichtet, ferner wurden Hinweise für eine Erhöhung der Permeabilität der Gefäß-Bronchialschranke gefunden.

Durchschnittlich tritt die Wirkung bei oraler Verabreichung nach 30 Minuten ein und hält je nach Höhe der Einzeldosis 6 - 12 Stunden an.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:
Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Da die LD_{50} für Ambroxol bei der Ratte 13,5 g/kg Körpermasse beträgt, kann man auch für den Menschen auf eine sehr geringe Toxizität schließen. Siehe auch Punkt 10.11 "Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel".

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität:
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an zwei Tierspezies zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial:
Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Ambroxol.
Ambroxol wurde bisher keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; Anhaltspunkte über mutagene Wirkungen liegen dennoch nicht vor.

Reproduktionstoxizität:
Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte bzw. Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg/Tag bzw. 200 mg/kg/Tag keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg/Tag beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg/Tag nicht beobachtet.

Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht beim Tier in die Muttermilch über. Mit der Anwendung beim Menschen bis zur 28. Schwangerschaftswoche und während der Stillzeit liegen bisher keine Erfahrungen vor.

10.12.3 Pharmakokinetik

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. T_{max} nach oraler Gabe beträgt 1 - 3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-pass-Metabolismus um ca. 1/3 vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metaboliten (z.B. Di-

bromanthranilsäure, Glukuronide). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85 % (80 - 90 %). Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7 - 12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seiner Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt zu 90% renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10 % der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.
Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten.
Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20 - 40 % verringert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für die Metaboliten von Ambroxol verlängert.
Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

10.13 Sonstige Hinweise

Keine.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 276 Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 %

2 Darreichungsform

Lösung

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil:	
Ambroxolhydrochlorid	1,5 g
Sonstiger wirksamer Bestandteil:	
Benzoesäure	0,125 g
Weitere Bestandteile:	
Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend)	30,0 g
Glycerol 85 %	10,0 g
Wasserfreie Citronensäure	0,5 g
Natriumcyclamat	0,12 g
Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % zur Einstellung auf pH-Wert 3,5	q.s.
Gereinigtes Wasser	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge erforderlichen Mengen Sorbitol-Lösung 70 % und Glycerol 85 % werden mit etwa einem Drittel der benötigten Menge Wasser gemischt und die Mischung unter Rühren kurz aufgekocht. In der heißen Lösung werden dann die erforderlichen Mengen Benzoesäure, wasserfreie Citronensäure und Ambroxolhydrochlorid gelöst. Nach dem Abkühlen der Lösung auf ca. 30 bis 40 °C wird die erforderliche Menge Natriumcyclamat gelöst und der größte Teil des noch fehlenden Wassers zugegeben. Durch Zugabe von Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % wird der pH-Wert auf 3,5 eingestellt. Abschließend wird die Lösung mit dem restlichen Wasser auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse gebracht und dann in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,100 bis 1,105
  sowie

- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 3,4 bis 3,6.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare (AB. 2.2.1), farblose bis höchstens schwach gelbstichige Lösung; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,4 und 3,7; relative Dichte (AB. 2.2.5) zwischen 1,100 bis 1,110.

6.2 Prüfung auf Identität

1. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF_{254} R.

   Untersuchungslösung: Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % werden zu gleichen Teilen mit Methanol R verdünnt.

   Referenzlösung: 75 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids, 6,25 mg einer als Standard geeigneten Benzoesäure sowie 1,5 g Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend) und 0,5 g Glycerol 85 % werden in Methanol R zu 10 ml gelöst.

   Auf die Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 82 Volumteilen 1-Butanol R, 6 Volumteilen Essigsäure 98 % R und 12 Volumteilen Wasser über eine Laufstrecke von 15 cm. Nach dem Trocknen der Platte an der Luft erfolgt die Auswertung im ultravioletten Licht bei 254 nm. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt u.a. Flecke, die in Bezug auf Lage und Intensität annähernd den Flecken des Ambroxolhydrochlorids und der Benzoesäure im Chromatogramm der Referenzlösung entsprechen.

2. 5 ml Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % geben die Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.3 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Ambroxolhydrochlorid sowie höchstens 110,0 Prozent und mindestens eine Menge an Benzoesäure, die ausreicht, die Anforderungen an die "Prüfung auf ausreichende antimikrobielle Konservierung" (AB. 5.1.3) zu erfüllen.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigkeitschromatographie (AB. 2.2.29).

Untersuchungslösung: 1,50 g Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % werden in Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösung a: 20,0 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids sowie 2,0 mg einer als Standard geeigneten Benzoesäure werden zunächst mit 1 ml Acetonitril R versetzt und nach ca. zweiminütigem Umschwenken mit Wasser zu 50,0 ml gelöst.

Referenzlösung b: 5,0 mg eines als Standard geeigneten Ambroxolhydrochlorids werden in 0,2 ml Methanol R gelöst, mit 0,04 ml einer Mischung von 1,0 ml Formaldehyd-Lösung R und 99 ml Wasser versetzt und 5 Minuten lang auf 60 °C erwärmt. Die Lösung wird im Stickstoffstrom zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird in Wasser zu 20,0 ml gelöst.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit:

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 4,6 mm innerem Durchmesser, gepackt mit cyanopropylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm)
- einer Lösung von 0,34 % Tetrabutylammoniumhydrogensulfat R und 0,68 % Kaliumdihydrogenphosphat R in Wasser, die mit festem Natriummonohydrogenphosphat R auf einen pH-Wert von 3,5 eingestellt wird, als Eluent A und Acetonitril als Eluent B als mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1 ml je Minute. Das Eluentenverhältnis wird für die ersten 2 Minuten konstant bei 0 % Eluent B und dann während der folgenden 9 Minuten stufenlos auf 20 %
  Eluent B verändert
- einem Spektrofotometer mit Wellenlängenschaltung oder einem Dioden-Array-Detektor mit multipler Wellenlängenaufzeichnung als Detektor bei einer Wellenlänge von 310 nm für Ambroxol und 230 nm für Benzoesäure bzw. 246 nm für die Referenzlösung b.

Die Säule wird mit der mobilen Phase mit 20 % Eluent B bei einer Durchflussrate von 1 ml je Minute etwa 30 Minuten äquilibriert und vor jeder neuen Injektion mindestens 5 Minuten mit der mobilen Phase in der Ausgangszusammensetzung gespült. 20 µl Referenzlösung b werden eingespritzt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn im Chromatogramm 2 Hauptpeaks auftreten, deren Auflösung mindestens 6,0 beträgt.

Je 20 µl Untersuchungslösung und Referenzlösung a werden jeweils 3-mal getrennt eingespritzt. Die drei Flächenwerte jedes Peaks dieser Lösungen werden gemittelt. Aus den Mittelwerten wird der Gehalt an Ambroxolhydrochlorid und Benzoesäure nach der Methode des externen Standards berechnet.

$$\text{mg Ambroxolhydrochlorid pro ml Tropfen} = \frac{F_U \times E_R \times \rho}{E_U \times F_R}$$

F_U = Fläche des Ambroxolpeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_R = Fläche des Ambroxolpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a

E_U = Einwaage an Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % für die Untersuchungslösung in g

E_R = Einwaage an Standard Ambroxolhydrochlorid für die Referenzlösung a in mg

ρ = relative Dichte von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 %

mg Benzoesäure pro ml Tropfen =

$$\frac{F_U \times E_R \times \rho}{E_U \times F_R}$$

F_U = Fläche des Benzoesäurepeaks im Chromatogramm der Untersuchungslösung

F_R = Fläche des Benzoesäurepeaks im Chromatogramm der Referenzlösung a

E_U = Einwaage an Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % für die Unter suchungslösung in g

E_R = Einwaage an Standard Benzoesäure für die Referenzlösung a in mg

ρ = relative Dichte von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 %

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Braunglas-Gewindeflaschen mit Schraubkappen aus Polypropylen und Senkrechttropfern aus Polyethylen sowie Messgefäßen mit einer Einteilung von 0,5, 1 und 2 ml, die eine CE-Kennzeichnung gemäß Medizinproduktegesetz tragen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2309.99.96

8.2 Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Vor Licht geschützt lagern.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel zur Schleimlösung bei Atemwegserkrankungen mit zähem Schleim (Expektorans).

9.2 Anwendungsgebiete

Zur schleimlösenden Therapie bei akuten und chronischen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge mit zähem Schleim.

Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % dürfen bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

9.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nicht anwenden?

Sie dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ambroxolhydrochlorid, den Wirkstoff von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 %, oder einen der sonstigen Bestandteile.

Wann dürfen Sie Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Sie Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht anwenden dürfen. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung leiden, dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.

Bei einigen seltenen Erkrankungen der Bronchien, die mit übermäßiger Sekretansammlung einhergehen (z.B. malignes Ziliensyndrom), sollten

Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit besonderer Vorsicht, d.h. unter ärztlicher Kontrolle, angewendet werden.

Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten?

Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % sollten während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Es sind keine Besonderheiten zu beachten.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % ?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % und hustenstillenden Mitteln (Antitussiva) kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.

Welche anderen Mittel werden von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % beeinflusst?

Die gleichzeitige Einnahme von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % und antibakteriell wirksamen Substanzen (Amoxicillin, Cefuroxim, Erythromycin, Doxycyclin) kann zu einem verbesserten Übertritt der Antibiotika in das Lungengewebe führen.

9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihnen Ihr Arzt Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nicht anders verordnet hat. Bitte halten Sie sich an die Anwendungsvorschriften, da Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % sonst nicht richtig wirken können.

Wie viel und wie oft sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % einnehmen?

Kinder bis zu 2 Jahren:
Es werden 2-mal täglich je 1/2 ml Lösung, entsprechend
... Tropfen, eingenommen (= 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren:
Es werden 3-mal täglich je 1/2 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen, eingenommen (= 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren:
Es werden 2 - bis 3-mal täglich je 1 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen, eingenommen (= 30 - 45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:
Normalerweise werden während der ersten 2 - 3 Tage 3-mal täglich je 2 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen (= 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach 2-mal täglich je 2 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen (= 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag) eingenommen.

Hinweise:
Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung leiden, müssen die Einnahmeabstände von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % vergrößert oder die Dosis vermindert werden.
Dieses Arzneimittel enthält in 1 ml 0,21 g Sorbitol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Anwendung pro Milliliter ca. 0,02 Broteinheiten zugeführt.

Wie und wann sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % einnehmen?

Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % werden mit Hilfe des beigefügten Messgefäßes nach den Mahlzeiten in Flüssigkeit (z.B. Wasser, Tee oder Saft) verdünnt eingenommen.

Hinweis:
Die schleimlösende Wirkung von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % wird durch Flüssigkeitszufuhr verbessert.

Wie lange sollten Sie Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % anwenden?

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung und sollte vom behandelnden Arzt entschieden werden.

Nehmen Sie Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % ohne ärztlichen Rat nicht länger als 4 - 5 Tage ein.

9.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % in großen Mengen angewendet wurde (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Vergiftungserscheinungen sind bei Überdosierung von Ambroxolhydrochlorid nicht beobachtet worden. Es ist über kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.

Bei versehentlicher oder beabsichtigter extremer Überdosierung können vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Setzen Sie sich mit einem Arzt in Verbindung. Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei extremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine Therapie entsprechend den auftretenden Erscheinungen der Überdosierung.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie zu wenig Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % eingenommen oder die Einnahme vergessen haben?
Wenn Sie einmal vergessen haben, Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % einzunehmen oder zu wenig eingenommen haben, setzen Sie bitte beim nächsten Mal die Einnahme von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 %, wie in der Dosierungsanleitung beschrieben, fort.

Was müssen Sie beachten, wenn Sie die Behandlung unterbrechen oder vorzeitig beenden wollen?

Hier sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % keine Besonderheiten zu beachten.

9.8 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % auftreten?

In seltenen Fällen können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit und Bauchschmerzen), Unverträglichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) an der Haut und Schleimhaut (z.B. Schwellung, Ausschlag, Rötung, Juckreiz), Atemnot, Gesichtsschwellung, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost.

Ferner können nach Gabe von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % in seltenen Fällen Trockenheit des Mundes und der Atemwege, vermehrter Speichelfluss, vermehrte Sekretion der Nase, Darmträgheit und erschwertes Wasserlassen auftreten.

In Einzelfällen können plötzliche heftige Überempfindlichkeitsreaktionen, verbunden mit schweren Kreislaufstörungen, auftreten (anaphylaktischer Schock). In diesem Fall muss sofort ein Arzt zu Hilfe gerufen werden.

In einem Fall ist über das Auftreten einer allergischen Hautentzündung (Kontaktdermatitis) berichtet worden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind oder die Ihnen schwerwiegend erscheinen, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Bei den ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nicht nochmals eingenommen werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, damit dieser über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche weitere Maßnahmen entscheiden kann.

9.9 Hinweis

Vor Licht geschützt aufbewahren.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Benzylamin-Derivat, Broncho-Sekretolytikum.

10.3 Anwendungsgebiete

Sekretolytische Therapie bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und -transport einhergehen.

10.4 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel darf nicht gegeben werden bei Überempfindlichkeit gegen Ambroxol.
Bei gestörter Bronchomotorik und größeren Sekretmengen (z.B. beim seltenen malignen Ziliensyndrom) sollten Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % wegen eines möglichen Sekretstaus nur mit Vorsicht verwendet werden.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung dürfen Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nur mit besonderer Vorsicht (d.h. in größeren Einnahmeabständen oder in verminderter Dosis) angewendet werden.
Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % dürfen bei Kindern unter 2 Jahren nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % sollten während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Drittels, und in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen über den Einsatz am Menschen vorliegen.

10.5 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen können Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit und Bauchschmerzen) sowie allergische Reaktionen (z.B. Hautausschlag, Gesichtsschwellungen, Atemnot, Temperaturanstieg mit Schüttelfrost) auftreten. Ferner wurde nach Gabe von Ambroxol in seltenen Fällen über Trockenheit des Mundes und der Atemwege, Sialorrhoe, Rhinorrhoe, Obstipation und Dysurie berichtet.

In Einzelfällen wurde über das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks berichtet, weiterhin liegt ein Einzelfallbericht einer allergischen Kontaktdermatitis vor.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei kombinierter Anwendung von Ambroxol mit Antitussiva kann aufgrund des eingeschränkten Hustenreflexes ein gefährlicher Sekretstau entstehen, sodass die Indikation zu dieser Kombinationsbehandlung besonders sorgfältig gestellt werden sollte.
Es ist über eine verstärkte Penetration der Antibiotika Amoxicillin, Cefuroxim und Erythromycin in das Bronchialsekret berichtet worden, wenn diese zusammen mit Ambroxol verabreicht wurden. Diese Interaktion wird beim Doxycyclin bereits therapeutisch genutzt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten
Bisher keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Für Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % werden folgende Dosierungen empfohlen:

Kinder bis zu 2 Jahren:
2-mal täglich je 1/2 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen, einnehmen (= 15 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 2 bis 5 Jahren:
3-mal täglich je 1/2 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen, einnehmen (= 22,5 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder von 6 bis 12 Jahren:
2 - bis 3-mal täglich je 1 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen, einnehmen (= 30-45 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene:
Normalerweise werden während der ersten 2 - 3 Tage 3-mal täglich je 2 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen (= 90 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag), danach 2-mal täglich je 2 ml Lösung, entsprechend ... Tropfen, eingenommen (= 60 mg Ambroxolhydrochlorid/Tag).

Hinweise:
Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder einer schweren Lebererkrankung müssen die Einnahmeabstände von Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % vergrößert oder die Dosis vermindert werden.
Dieses Arzneimittel enthält in 1 ml 0,21 g Sorbitol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Anwendung pro Milliliter ca. 0,02 Broteinheiten zugeführt.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Die Tropfen werden mit Hilfe des beigefügten Messgefäßes nach den Mahlzeiten in Flüssigkeit (z.B. Wasser, Tee oder Saft) verdünnt eingenommen.
Über die Dauer der Anwendung sollte je nach Indikation und Krankheitsverlauf individuell entschieden werden.
Ohne ärztlichen Rat sollten Ambroxolhydrochlorid-Tropfen 1,5 % nicht länger als 4 - 5 Tage eingenommen werden.

Hinweis:
Die schleimlösende Wirkung von Ambroxol wird durch Flüssigkeitszufuhr unterstützt.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:
Intoxikationen sind bei Überdosierung von Ambroxol nicht beobachtet worden. Es ist über kurzzeitige Unruhe und Durchfall berichtet worden.
Ambroxol wurde bei parenteraler Gabe bis zu einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag und bei oraler Gabe bis zu 25 mg/kg/Tag gut vertragen.
In Analogie zu vorklinischen Untersuchungen können bei extremer Überdosierung vermehrte Speichelsekretion, Würgereiz, Erbrechen und Blutdruckabfall auftreten.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Akutmaßnahmen, wie Auslösen von Erbrechen und Magenspülung, sind nicht generell angezeigt und nur bei extremer Überdosierung zu erwägen. Empfohlen wird eine symptomatische Therapie.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ambroxol ist ein aktiver N-Desmethyl-Metabolit des Bromhexins. Obgleich sein Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig aufgeklärt ist, wurden jedoch sekretolytische und sekretomotorische Effekte in verschiedenen Untersuchungen gefunden. Im Tierversuch steigert es den Anteil des serösen Bronchialsekretes. Durch die Verminderung der Viskosität und die Aktivierung des Flimmerepithels soll der Abtransport des Schleimes gefördert werden.
Darüber hinaus wurde eine Steigerung der Synthese und Sekretion von Surfactant ("Surfactant-Aktivierung") nach Ambroxol-Gabe berichtet, ferner wurden Hinweise für eine Erhöhung der Permeabilität der Gefäß-Bronchialschranke gefunden.
Durchschnittlich tritt die Wirkung bei oraler Verabreichung nach 30 Minuten ein und hält je nach Höhe der Einzeldosis 6 - 12 Stunden an.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Da die LD_{50} für Ambroxol bei der Ratte 13,5 g/kg Körpermasse beträgt, kann man auch für den Menschen auf eine sehr geringe Toxizität schließen. Siehe auch Punkt 10.11 "Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel".

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität:
Untersuchungen zur chronischen Toxizität an zwei Tierspezies zeigten keine substanzbedingten Veränderungen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial:
Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Ambroxol.
Ambroxol wurde bisher keiner ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; Anhaltspunkte über mutagene Wirkungen liegen dennoch nicht vor.

Reproduktionstoxizität:
Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratte bzw. Kaninchen haben bis zu einer Dosis von 3 g/kg/Tag bzw. 200 mg/kg/Tag keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben. Die peri- und postnatale Entwicklung von Ratten war erst oberhalb einer Dosis von 500 mg/kg/Tag beeinträchtigt. Fertilitätsstörungen wurden bei Ratten bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg/Tag nicht beobachtet.
Ambroxol überwindet die Plazentaschranke und geht beim Tier in die Muttermilch über. Mit der Anwendung beim Menschen bis zur 28. Schwangerschaftswoche und während der Stillzeit liegen bisher keine Erfahrungen vor.

10.12.3 Pharmakokinetik

Ambroxol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. T_{max} nach oraler Gabe beträgt 1 - 3 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ambroxol ist bei oraler Gabe durch einen First-pass-Metabolismus um ca. 1/3 vermindert. Es entstehen dabei nierengängige Metaboliten (z.B. Dibromanthranilsäure, Glukuronide). Die Bindung an Plasmaproteine beträgt ca. 85 % (80 - 90 %). Die terminale Halbwertszeit im Plasma liegt bei 7 - 12 Stunden. Die Plasmahalbwertszeit der Summe aus Ambroxol und seiner Metaboliten beträgt ca. 22 Stunden.

Die Ausscheidung erfolgt zu 90 % renal in Form der in der Leber gebildeten Metaboliten. Weniger als 10 % der renalen Ausscheidung ist dem unveränderten Ambroxol zuzuordnen.

Aufgrund der hohen Proteinbindung und des hohen Verteilungsvolumens sowie der langsamen Rückverteilung aus Gewebe ins Blut ist keine wesentliche Elimination von Ambroxol durch Dialyse oder forcierte Diurese zu erwarten. Bei schweren Lebererkrankungen wird die Clearance von Ambroxol um 20 - 40 % verringert. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Eliminationshalbwertszeit für die Metaboliten von Ambroxol verlängert. Ambroxol ist liquor- und plazentagängig und tritt in die Muttermilch über.

10.13 Sonstige Hinweise

Keine.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 277 Brennnesselblätter

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Brennnesselblätter

2 Darreichungsform

Tee

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Geklebte Blockbodenbeutel bzw. Seitenfaltenbeutel aus einseitig glattem, gebleichtem Natronkraftpapier 50 g/m^2, gefüttert mit gebleichtem Pergamyn 40 g/m^2.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2479.99.99

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 Stoff- oder Indikationsgruppe

Pflanzliches Arzneimittel zur Durchspülung der Harnwege. Pflanzliches Arzneimittel bei Muskel- oder Gelenkschmerzen.

6.2 Anwendungsgebiete

Zur Durchspülung der ableitenden Harnwege und zur Vorbeugung und Behandlung von Nierengrieß; zur unterstützenden Behandlung rheumatischer Beschwerden.

Hinweise:
Bei Blut im Urin, bei Fieber oder beim Anhalten der Beschwerden über 7 Tage hinaus ist ein Arzt aufzusuchen.

Ebenso sollte bei akuten rheumatischen Beschwerden, die z.B. mit Rötung, Schwellung oder Überwärmung von Gelenken einhergehen, sowie andauernden Beschwerden ein Arzt aufgesucht werden.

6.3 Gegenanzeigen

Aus der verbreiteten Anwendung von Brennnesselblättern als Lebensmittel haben sich bisher keine Anhaltspunkte für Risiken in Schwangerschaft und Stillzeit ergeben. Ergebnisse experimenteller Untersuchungen liegen jedoch nicht vor. Teeaufgüsse aus Brennnesselblättern sollen deshalb in Schwangerschaft und Stillzeit nicht getrunken werden.
Zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern liegen keine ausreichend dokumentierten Untersuchungen vor. Brennnesselblätter sollen deshalb bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Hinweis:
Bei Ödemen infolge eingeschränkter Herz- oder Nierentätigkeit ist eine Durchspülungstherapie nicht angezeigt.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, wird 3- bis 4-mal täglich eine Tasse des wie folgt bereiteten Teeaufgusses getrunken:

4 Teelöffel voll (ca. 2,8 g) Brennnesselblätter 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.

Hinweis:
Auf zusätzlich reichliche Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

6.6 Nebenwirkungen

Keine bekannt.

6.7 Hinweis

Vor Licht und Feuchtigkeit geschützt aufbewahren.

Lfd. Nr. 278 Bupivacainhydrochlorid-Lösungen 0,5 % und 0,75 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Bupivacainhydrochlorid-Lösung [1)]

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

Wirkstoffkonzentration / Bestandteile	0,5 %	0,75 %
Wirksamer Bestandteil: Bupivacainhydrochlorid $1H_2O$	0,528 g	0,792 g
Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid	0,84 g	0,83 g
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

1) Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten "Bupivacainhydrochlorid-Lösung", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und dem Zeichen "%" zusammen (z.B. "Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %").

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung:	0,5 %	0,75 %
der relativen Dichte (AB. 2.2.5)	1,002 bis 1,006	1,002 bis 1,006
oder		
des Brechungsindexes (AB. 2.2.6)	1,334 bis 1,336	1,334 bis 1,336
sowie		
des pH-Wertes (AB. 2.2.3)	4,0 bis 6,5	4,0 bis 6,5

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,0 und 6,5; relative Dichte (AB. 2.2.5) zwischen 1,002 und 1,006; Brechungsindex (AB. 2.2.6) zwischen 1,334 und 1,336.

6.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird mit Methanol R zu einer Konzentration von 3 mg Bupivacainhydrochlorid $1H_2O$ pro 1 ml verdünnt.

Referenzlösung: 3 mg eines als Standard geeigneten Bupivacainhydrochlorids $1H_2O$ pro 1 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 mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R angesprüht. 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.

6.3 Prüfung auf Reinheit

2,6-Dimethylanilin: höchstens 400 ppm.

Ein 30 mg wasserfreiem Bupivacainhydrochlorid entsprechendes Volumen Injektionslösung wird mit Methanol R zu 15 ml verdünnt. 2 ml der Lösung werden mit 1 ml einer frisch bereiteten Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd R (10 g · l^{-1}) in Methanol R und 2 ml Essigsäure 96 % R versetzt. Nach 10 Minuten darf die Lösung nicht stärker gefärbt (AB. 2.2.2, Methode II) sein als eine gleichzeitig und in gleicher Weise hergestellte Referenzlösung, zu deren Herstellung 2 ml einer Lösung von 2,6-Dimethylanilin R (8 mg · l^{-1}) in Methanol R verwendet werden.

Prüfung auf Bakterien-Endoxine (AB. 2.6.14):

Die Endotoxinkonzentration darf höchstens betragen bei:
Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %: 13,2 I.E./ml
Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %: 19,80 I.E./ml.

6.4 Gehalt

93,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. 2.2.25).

Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird mit Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) zu einer Konzentration von 0,75 mg Bupivacainhydrochlorid 1 H_2O pro 1,0 ml verdünnt.
Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 263 nm gegen Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Bupivacainhydrochlorids 1 H_2O in Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) mit einer Konzentration von 0,75 mg pro 1,0 ml.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Ampullen

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %:	2089.98.99
Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %:	2089.97.99

8.2 Art der Anwendung

Zur epiduralen und perineuralen Injektion.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert: 4,0 bis 6,5.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel vom Säureamid-Typ zur örtlichen Betäubung mit Langzeitwirkung.

9.2 Anwendungsgebiete

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %:

Lokale und regionale Nervenblockade.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %:

Regionale Nervenblockade im Epiduralraum.

9.3 Gegenanzeigen

Wann darf Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % nicht angewendet werden?

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akutem Versagen der Herzleistung
- zur Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie).

Hinweis:
Die Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Wann darf Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % nicht angewendet werden?

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akutem Versagen der Herzleistung.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Wann darf Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden darf. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Diese gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Gefäßverschlüssen
- bei Arteriosklerose (Gefäßverkalkung)
- bei Nervenschädigung durch Zuckerkrankheit
- zur Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet.

Was muss in der Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % in der Frühschwangerschaft sollte nur unter strengster Nutzen/Risiko-Abschätzung erfolgen, da im Tierversuch fruchtschädigende Wirkungen beobachtet worden sind und mit einer Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % am Menschen während der Frühschwangerschaft keine Erfahrungen vorliegen.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % konnte bei fünf Frauen in einem Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze < 0,02 µg/ml, maximale maternale Serumspiegel von 0,45 $\pm$ 0,06 µg/ml).

Eine Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % unter der Geburt ist kontraindiziert, wenn massive Blutungen drohen oder bereits vorhanden sind (beispielsweise bei tiefer Implantation der Plazenta oder nach vorzeitiger Plazentalösung).

Was muss bei Kindern berücksichtigt werden?

Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Gewicht und Alter zu berechnen.

Was muss bei älteren Menschen berücksichtigt werden?

Vornehmlich bei älteren Patienten kann ein plötzlicher arterieller Blutdruckabfall als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % auftreten.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen sowie Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der periduralen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzien, wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer

Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % durchgeführt werden.
Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.
Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Was muss im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden?

Bei Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0.75 %?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 %.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.
Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Narkotika, wie z.B. Ether, beschrieben.
Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

Welche anderen Arzneimittel werden in ihrer Wirkung durch Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % beeinflusst?

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % verlängert.

9.6 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihr Arzt Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % nicht anders verordnet hat.

Wie viel wird von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % angewendet? Wie oft wird die Lösung angewendet?

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einzeitiger Anwendung (1 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % enthält 5 mg Bupivacainhydrochlorid):

Brachialplexus-Blockade	15 - 30 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	3 - 5 ml
Nervus cutan. femoris lateralis-Blockade	10 - 15 ml
Nervus femoralis-Blockade	5 - 10 ml
Nervus ischiadicus-Blockade	10 - 20 ml
Nervus mandibularis-Blockade	2 - 5 ml
Nervus maxillaris-Blockade	2 - 5 ml
Nervus phrenicus-Blockade	5 ml
Nervus suprascapularis-Blockade	3 - 8 ml

Parazervikal-Blockade, pro Seite	5 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 8 ml
Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Psoas-Kompartiment-Blockade	20 - 30 ml
Sakral-Blockade	15 - 20 ml
Spinalanästhesie	2 - 3 ml
Trigeminus-Blockade	0,5 - 4 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10 - 30 ml

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid/kg Körpermasse. Das bedeutet z.B. für einen 75 kg schweren Patienten eine Höchstgabe von 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 30 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

<u>Wie und wann wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % angewendet?</u>

Zur Spinalanästhesie wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % subdural appliziert, für andere rückenmarksnahe Leitungsanästhesien peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung niedrig konzentrierte Lösungen (z.B. 0,25 %) appliziert werden.

Die wiederholte Anwendung bezieht sich in erster Linie auf die Plexusanästhesie. Zur Orientierung gilt:

Für die Katheter-Plexusanästhesie des Armes kann 12 Stunden nach der ersten Injektion der Maximaldosis (0,5 %ige Lösung) eine zweite Injektion von 30 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % und nach weiteren 10,5 Stunden eine dritte Injektion von 30 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % vorgenommen werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer raschen Toleranzentwicklung gegenüber diesem Arzneimittel zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

<u>Wie viel wird von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % angewendet? Wie oft wird die Lösung angewendet?</u>

1 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % enthält 7,5 mg Bupivacainhydrochlorid.

Periduralanästhesie, pro Segment	
Thorakal:	0,8 - 0,9 ml
Lumbal:	0,4 - 1 ml

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid/kg Körpermasse, im Allgemeinen 150 mg

Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 20 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

Wie und wann wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % angewendet

Zur Periduralanästhesie wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion in den Epiduralraum injiziert.

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % erfordert eine kontinuierliche EKG-Überwachung. Nach Injektion ist eine auf mindestens 40 % erhöhte Sauerstoffkonzentration in der Einatmungsluft zu garantieren.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Eine wiederholte Anwendung ist wegen der langen Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % erst nach ca. 4 Stunden erforderlich. Wurde initial die maximale Dosis verabreicht, so ist eine zweite Injektion erst nach 12 Stunden indiziert. Zusätzliche Injektionen können intermittierend oder kontinuierlich durchgeführt werden.

Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung niedrig konzentrierte Lösungen (z.B. 0,25 %) appliziert werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer raschen Toleranzentwicklung gegenüber diesem Arzneimittel zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

9.8 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % versehentlich in zu großen Mengen oder in ungeeigneter Art und Weise angewendet wurde?

Neurologische Symptome in Form von Ohrgeräuschen (Tinnitus) oder unwillkürlichen, wiederholten Augenbewegungen (Nystagmus) bis hin zu generalisierten Krämpfen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 2,2 - 4 µg Bupivacain/ml Blutplasma angesehen.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation

Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation

Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von

Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

schwere Intoxikation

Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod.

Kardiovaskuläre Symptome:

leichte Intoxikation

Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung

mittelschwere Intoxikation

beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation

starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind die folgenden Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 %
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig, mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstoff-therapie darf nicht bereits beim Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Diese Maßnahmen gelten bei Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % auch für den Fall einer totalen Spinalanästhesie, deren ersten Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme und Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10-20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht; bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und gegebenenfalls ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet; die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein; als Untergrenze werden 2,2 µg/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

9.9 Nebenwirkungen

<u>Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % auftreten?</u>

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ.

Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 1,2 - 2 µg Bupivacain pro ml auftreten können, sind verursacht durch die Art der Anwendung, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System.

Durch die Art der Anwendung verursacht sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Lösungsmengen
- durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß
- durch unbeabsichtigte Injektion in den Spinalkanal (intrathekal) bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie oder Spinalanästhesie in Form eines massiven Blutdruckabfalls (bei Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %) bzw. durch hohe Periduralanästhesie in Form eines massiven Blutdruckabfalls (bei Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %).

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:
In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.
Nach einer Spinalanästhesie treten häufig Harnblasenfunktionsstörungen auf (bei Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %).
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain während einer Epiduralanästhesie ist über einen Fall von maligner Hyperthermie berichtet worden.
Epidural angewendetes Bupivacain hemmt die Thrombozytenaggregation.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:
Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

9.10 Hinweise

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert der Lösung: 4,0 bis 6,5.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lokalanästhetikum mit Langzeitwirkung vom Säureamid-Typ (Carbonsäureamid des Anilins).

10.3 Anwendungsgebiete

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %:

Lokale und regionale Nervenblockade.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %:

Regionale Nervenblockade im Epiduralraum.

10.4 Gegenanzeigen

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %:

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % ist kontraindiziert:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren kardialen Überleitungsstörungen
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- zur Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe.

Hinweis:
Die Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %:

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % ist kontraindiziert:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren kardialen Überleitungsstörungen
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:
- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Gefäßverschlüssen
- bei Arteriosklerose
- bei diabetischer Neuropathie
- zur Injektion in ein infiziertes Gebiet.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % in der Frühschwangerschaft sollte nur unter strengster Nutzen/Risiko-Abschätzung

erfolgen, da im Tierversuch fruchtschädigende Wirkungen beobachtet worden sind und mit einer Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % am Menschen während der Frühschwangerschaft keine Erfahrungen vorliegen.

Nach geburtshilflicher Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % konnte bei fünf Frauen in einem Zeitraum von 2 bis 48 Stunden nach der Geburt kein Bupivacain in der Muttermilch nachgewiesen werden (Nachweisgrenze < 0,02 µg/ml; maximale maternale Serumspiegel von 0,45 ± 0,06 µg/ml).

Eine Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % ist unter der Geburt kontraindiziert, wenn massive Blutungen drohen oder bereits vorhanden sind (beispielsweise bei tiefer Implantation der Plazenta oder nach vorzeitiger Plazentalösung).

10.5 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Bupivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Plasmaspiegels von 1,2 - 2 µg/ml auftreten können, sind methodisch, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Volumina
- durch akzidentelle intravasale Injektion
- durch akzidentelle intrathekale Injektion bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie oder Spinalanästhesie in Form eines massiven Blutdruckabfalls (bei Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %) bzw. durch hohe Periduralanästhesie in Form eines massiven Blutdruckabfalls (bei Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %).

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten. Nach einer Spinalanästhesie treten häufig Harnblasenfunktionsstörungen auf (bei Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %). Im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain während einer Epiduralanästhesie ist über einen Fall von maligner Hyperthermie berichtet worden. Epidural angewendetes Bupivacain hemmt die Thrombozytenaggregation.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:
Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Es ist zu beachten, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Gleichzeitige Applikation von Vasokonstriktoren führt zu einer längeren Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Bupivacainhydrochlorid-Lösungen ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.
Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Narkotika, wie z.B. Ether, beschrieben.
Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen am kardiovaskulären System und am ZNS hervor.
Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Bupivacainhydrochlorid-Lösungen verlängert.

10.7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusionanlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche(wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der periduralen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Antikoagulanzien (wie z. B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe vor der Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösungen durchgeführt werden.
Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte nur mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Bei Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösungen muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %:

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einzeitiger Anwendung (1 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % enthält 5 mg Bupivacainhydrochlorid):

Brachialplexus-Blockade	15 - 30 ml
Intercostal-Blockade, pro Segment	3 - 5 ml
Nervus cutan. femoris lateralis-Blockade	10 - 15 ml
Nervus femoralis-Blockade	5 - 10 ml
Nervus ischiadicus-Blockade	10 - 20 ml
Nervus mandibularis-Blockade	2 - 5 ml
Nervus maxillaris-Blockade	2 - 5 ml

Nervus phrenicus-Blockade	5 ml
Nervus suprascapularis-Blockade	3 - 8 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	5 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 8 ml
Periduralanästhesie, pro Segment	1 ml
Psoas-Kompartiment-Blockade	20 - 30 ml
Sakral-Blockade	15 - 20 ml
Spinalanästhesie	2 - 3 ml
Trigeminus-Blockade	0,5 - 4 ml
3-in-1-Block (Plexus lumbalis-Blockade)	10 - 30 ml

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid/kg Körpermasse. Das bedeutet z.B. für einen 75 kg schweren Patienten eine Höchstgabe von 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 30 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit obliterativer Gefäßerkrankung, Arteriosklerose oder diabetischer Neuropathie ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

Bupivacainhydrochlorid 0,75 %:

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einzeitiger Anwendung.

1 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % enthält 7,5 mg Bupivacainhydrochlorid.

Periduralanästhesie, pro Segment:

Thorakal:	0,8 - 0,9 ml
Lumbal:	0,4 - 1 ml

Die empfohlene Maximaldosis bei einzeitiger Anwendung beträgt bis zu 2 mg Bupivacainhydrochlorid/kg Körpermasse, im Allgemeinen 150 mg Bupivacainhydrochlorid, entsprechend 20 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit obliterativer Gefäßerkrankung, Arteriosklerose oder diabetischer Neuropathie ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

10.10 Art der Anwendung

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %:

Zur Spinalanästhesie wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % subdural appliziert, für andere rückenmarksnahe Leitungsanästhesien peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in einem

umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.
Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung niedrig konzentrierte Lösungen (z.B. 0,25 %) appliziert werden.

Die wiederholte Anwendung bezieht sich in erster Linie auf die Plexusanästhesie. Zur Orientierung gilt:

Für die Katheter-Plexusanästhesie des Armes kann 12 Stunden nach der ersten Injektion der Maximaldosis (0,5 %ige Lösung) eine zweite Injektion von 30 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % und nach weiteren 10,5 Stunden eine dritte Injektion von 30 ml Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,25 % vorgenommen werden.

Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 %:

Zur Periduralanästhesie wird Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion in den Epiduralraum injiziert.
Die Anwendung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % erfordert eine kontinuierliche EKG-Überwachung. Nach Injektion ist eine auf mindestens 40 % erhöhte Sauerstoffkonzentration in der Einatmungsluft zu garantieren.

Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,75 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.
Eine wiederholte Anwendung ist wegen der langen Wirkdauer von Bupivacainhydrochlorid erst nach ca. 4 Stunden erforderlich. Wurde initial die maximale Dosis verabreicht, so ist eine zweite Injektion erst nach 12 Stunden indiziert. Zusätzliche Injektionen können intermittierend oder kontinuierlich durchgeführt werden.
Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung niedrig konzentrierte Lösungen (z.B. 0,25 %) appliziert werden.
Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Neurologische Symptome in Form von Tinnitus oder unwillkürlichen, wiederholten Augenbewegungen (Nystagmus) bis hin zu generalisierten Krämpfen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 2,2 - 4 µg Bupivacain pro ml Blutplasma angesehen.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome:

leichte Intoxikation

Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation

Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

schwere Intoxikation

Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod.

Kardiovaskuläre Symptome:

leichte Intoxikation

Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung

mittelschwere Intoxikation
beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation

starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Bupivacainhydrochlorid-Lösung
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig, mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstoff-therapie darf nicht bereits beim Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Diese Maßnahmen gelten bei Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % auch für den Fall einer totalen Spinalanästhesie, deren ersten Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme und Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht; bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und gegebenenfalls ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet; die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein; als Untergrenze werden 2,2 µg/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bupivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und lang anhaltender reversibler Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des

Herzens. Es wird angenommen, dass die Wirkung durch Abdichten der Na^+-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Bupivacainhydrochlorid-Injektionslösung hat einen pH von 4,0 - 6,5 und einen pKa-Wert von 8,1. Das Verhältnis von dissoziierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt. Der Wirkstoff diffundiert zunächst durch die Nervenmembran zum Nerven in seiner basischen Form, wirkt aber als Bupivacain-Kation erst nach Reprotonierung. Bei niedrigen pH-Werten, z. B. im entzündlich veränderten Gewebe, liegen nur geringe Anteile in der basischen Form vor, sodass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann. Bupivacainhydrochlorid wirkt negativ chromotrop und negativ dromotrop.
Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Systemtoxizität:
Die Prüfung der akuten Toxizität von Bupivacain im Tierversuch ergab bei der Maus eine LD_{50} (i.v.) zwischen 6,4 und 10,4 mg/kg Körpermasse. Bei der Ratte liegen die Werte zwischen 5,6 und 6,0 mg/kg Körpermasse. Der Abstand zur therapeutischen Dosis (2 mg/kg Körpermasse) ist damit relativ gering.

Toxische ZNS-Reaktionen wurden bereits bei 2,2 µg Bupivacain/ml beobachtet. Bei kontinuierlicher Infusion lagen die gemessenen Plasmaspiegel über 4 µg Bupivacain/ml.

Lokale Toxizität:
Die Prüfung der lokalen Toxizität von Bupivacain hat bei verschiedenen Tierspezies eine reversible Gewebetoxizität ergeben.

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Bupivacain beim Tier (Ratte) ergaben muskuläre Faseratrophien. Eine komplette Regeneration der Kontraktilität wurde jedoch beobachtet. Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen nicht vor.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Eine ausreichende Mutagenitätsprüfung von Bupivacain liegt nicht vor. Eine vorläufige Untersuchung an Lymphozyten von Patienten, die mit Bupivacain behandelt wurden, verlief negativ.
Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Bupivacain wurden nicht durchgeführt.

d) Reproduktionstoxizität

Bupivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion und erreicht auch im Feten pharmakologisch wirksame Konzentrationen. Kontrollierte Studien über mögliche Effekte von Bupivacain auf den Embryo/Fetus während einer Exposition von Frauen in der Schwangerschaft liegen nicht vor.

Im Tierversuch sind bei Dosierungen, die dem fünf- bzw. neunfachen der Humandosis entsprachen bzw. einer Gesamtdosis von 400 mg, eine verminderte Überlebensrate der Nachkommen exponierter Ratten sowie embryoletale Effekte beim Kaninchen nachgewiesen worden. Eine Studie an Rhesusaffen ergab Hinweise auf eine veränderte postnatale Verhaltensentwicklung nach Bupivacain-Exposition zum Geburtszeitpunkt.

Hinweise:
Nach Gabe von Bupivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 0,75 % unter der Geburt kann es zu neurophysiologischen Beeinträchtigungen des Neugeborenen kommen.
Im Zusammenhang mit einer Anwendung bei der Paracervikalblockade ist von fetalen Bradykardien und Todesfällen berichtet worden.

10.12.3 Pharmakokinetik

Bupivacainhydrochlorid ist sehr lipophil (im Vergleich zu Mepivacain oder Lidocain) und hat einen pK_a-Wert von 8,1. Es wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (92 % bis 96 %). Die Plasma-Halbwertzeit bei Erwachsenen beträgt 1,5 bis 5,5 Stunden; die Plasma-Clearance 0,58 l/min. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydrolysierung, werden die

Stoffwechselprodukte (Säurekonjugate) renal ausgeschieden. Nur 5 bis 6 % werden unverändert eliminiert.

10.13 Sonstige Hinweise

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Siehe "Gegenanzeigen".

Anwendung bei älteren Menschen:
Vornehmlich bei älteren Patienten kann eine plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Bupivacainhydrochlorid-Lösung auftreten.

Anwendung bei Kindern:
Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 279 Glucose-Lösung 12 % mit Elektrolyten

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 12 % mit Elektrolyten

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Wasserfreie Glucose	120,00 g
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	2,808 g

Natriumchlorid	1,869 g
Kaliumchlorid	2,238 g
Magnesiumchlorid $6H_2O$	0,508 g
Zinkacetat-Dihydrat	10,10 mg

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke zu 1000,0 ml

Molare Konzentration

1 ml enthält:

0,05	mmol Na^+
0,03	mmol K^+
2,5	µmol Mg^{++}
0,046	µmol Zn^{++}
0,067	mmol Cl^-
0,018	mmol $H_2PO_4^-$

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid $6H_2O$ und Zinkacetat-Dihydrat werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,046 bis 1,054
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,350 bis 1,352
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Zinkacetat-Dihydrat:
Die Substanz muss der Monographie "Zinkacetat-Dihydrat" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.

Wasserfreie Glucose:
Die Substanz muss der Prüfung auf Pyrogene (AB. 2.6.8) entsprechen.
Je Kilogramm Körpermasse eines Kaninchens werden 10 ml einer Lösung, die 55 mg Substanz je Milliliter in Wasser für Injektionszwecke enthält, injiziert.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,5 und 6,5.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Glucose

A. Entsprechend der Identitätsreaktion C. auf „Wasserfreie Glucose" gemäß AB.
B. Die mit gleichen Teilen Wasser verdünnte Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Kalium
2 ml der Lösung werden mit 1 ml Natriumtetraphenylborat-Lösung R versetzt. Es entsteht ein weißer Niederschlag.

Magnesium

5 ml der Lösung geben mit 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 8,5 % R und 0,4 ml Titangelb-Lösung R eine rote Färbung.

Zink
5 ml der Lösung werden mit 5 ml Chloroform R, 2 Tropfen Dithizon-Lösung R und 2 Tropfen Ammoniak-Lösung R 1 versetzt und umgeschüttelt. Die Chloroformphase färbt sich intensiv rot.

Phosphat
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Phosphat (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 2,4 I.E./ml betragen.
Prüfung auf Bräunungsstoffe:
Die Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,4 ml Farbreferenz-Lösung BG und 9,6 ml Salzsäure 1 % RN.

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural:
Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 500 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption (AB. 2.2.25) dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten (max. 0,088 %).

6.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an wasserfreier Glucose, Natrium, Kalium, Magnesium, Zink, Phosphat und Gesamtchlorid.

Bestimmung der Glucose:
100,0 ml der Lösung werden mit 0,2 ml Ammoniak-Lösung R 1 versetzt und 30 Minuten lang stehen gelassen.
Die spezifische Drehung (AB. 2.2.7) der Lösung wird bestimmt und ihr Gehalt berechnet ($[\alpha]_D^{20}$ = + 52,6°).

Bestimmung des Natriums:

Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung R (200 ppm Na) hergestellt. Die Absorption wird bei 589,0 nm bestimmt unter Verwendung einer Natrium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Kaliums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösung: 1,144 g zuvor 3 Stunden lang bei 100 bis 105 °C getrocknetes Kaliumchlorid R werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst (600 µg K/ml). Diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.
Die Absorption wird bei 766,5 nm bestimmt unter Verwendung einer Kalium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Magnesiums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomabsorptionsspektroskopie" (AB. 2.2.23, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Magnesium-Lösung (100 ppm Mg) R hergestellt.
Die Absorption wird bei 285,2 nm bestimmt unter Verwendung einer Magnesium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Phosphats:
Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. 2.2.25).
Untersuchungslösung: Die Infusionslösung wird mit Wasser zu einer Konzentration von 0,56 mg Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat pro 1,0 ml verdünnt.
Referenzlösung: 0,56 mg eines als Standard geeigneten Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrates pro 1,0 ml Wasser.

Kompensationsflüssigkeit: Wasser.
0,25 ml von Untersuchungs- und Referenzlösung werden mit 5,0 ml stabilisierter Eisen-Trichloressigsäure-Lösung[1)] und 0,5 ml Molybdat-Reagenz[2)] versetzt. Die Absorptionen von Untersuchungs- und Referenzlösung werden im Maximum bei etwa 740 nm gegen die Kompensationsflüssigkeit gemessen. Die Berechnung des Phosphat-Gehaltes erfolgt unter Bezug auf die bekannte Konzentration und Absorption der Referenzlösung.

Bestimmung des Zinks:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomabsorptionsspektroskopie" (AB. 2.2.23, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Zink-Lösung R (5 ppm Zn) hergestellt.
Die Absorption wird bei 213,8 nm bestimmt unter Verwendung einer Zink-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen-Flamme.

Bestimmung des Gesamtchlorids:
20,0 ml der Lösung werden mit 30 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 20,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1})und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 3,545 mg Chlorid.

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

---

1) 5,0 g Trichloressigsäure R werden in 30 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 0,5 g Thioharnstoff R und 1,5 g Ammoniumeisen(II)-sulfat R wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt. Die Lösung wird in einer Braunglasflasche aufbewahrt. Sie ist frisch herzustellen, wenn sich die Absorption der Referenzlösung um mehr als 20 Prozent verringert hat bzw. wenn die Kompensationsflüssigkeit sich blau färbt.

2) 2,2 g Ammoniummolybdat R werden in 25 ml Wasser gelöst. Unter gleichzeitiger Kühlung werden 4,5 ml Schwefelsäure 96 % R hinzugefügt. Die Lösung wird mit Wasser zu 50,0 ml verdünnt.

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2489.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 852 mOsm/l.
pH-Wert: 3,5 bis 6,5.
Energiegehalt: 2040 kJ/l (480 kcal/l).
Titrationsazidität: bis pH 7,4: < 16 mmol/l.
Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 2 ml/kg Körpermasse und Stunde (≡ 0,25 g Glucose).
Maximale Tagesdosis: 40 ml/kg Körpermasse und Tag (≡ 4,8 g Glucose/kg).

Molare Konzentration:

1 ml enthält	0,05	mmol Na^+
	0,03	mmol K^+
	2,5	µmol Mg^{++}
	0,046	µmol Zn^{++}
	0,067	mmol Cl^-
	0,018	mmol $H_2PO_4^-$

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält:	0,05	mmol Na^+
	0,03	mmol K^+
	2,5	µmol Mg^{++}
	0,046	µmol Zn^{++}
	0,067	mmol Cl^-
	0,018	mmol $H_2PO_4^-$

9.2 Anwendungsgebiete

Substitution von Energie und Elektrolyten im Rahmen einer parenteralen Ernährung.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeigen:

- Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände)
- Erhöhter Kaliumgehalt des Blutes (Hyperkaliämie)
- Erhöhter Blutzuckerspiegel, der einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- Hyperosmolare Zustände
- Stoffwechselbedingte Übersäuerung des Blutes (Azidose), insbesondere bei herabgesetzter Perfusion und unzureichendem Sauerstoffangebot.

Relative Gegenanzeigen:

- Verminderter Natriumgehalt des Blutes (Hyponatriämie)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes.

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sowie der Blutglucosekonzentration sind erforderlich.

Es ist zu beachten, dass die vorgegebene Lösung nur einen Baustein für die parenterale Ernährung darstellt. Für eine vollständige parenterale Ernährung ist die gleichzeitige Substitution mit Proteinbausteinen, Elektrolyten, Vitaminen, essenziellen Fettsäuren und Spurenelementen erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

Aufgrund des Calciumgehalts können Inkompatibilitäten mit phosphathaltigen und carbonathaltigen Lösungen bestehen.
Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Energie, Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucose- und Kaliumgehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend ca. 2 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:
Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Nur in Ausnahmefällen (Postaggressionsstoffwechsel) kann die Glucosezufuhr zum limitierenden Faktor werden. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg

Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Damit werden 4,8 g Glucose/kg Körpermasse und Tag zugeführt.

Aufgrund der hohen Osmolarität ist die Applikation über einen zentralen Venenkatheter erforderlich.

Diese Lösung weist im Prinzip einen unphysiologisch zusammengesetzten Elektrolytgehalt auf und eignet sich daher nicht zur generellen Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten auf längere Zeit ohne Gabe zusätzlicher elektrolythaltiger Arzneimittel im Rahmen einer Gesamttherapie. Bei der alleinigen Applikation dieser Lösung über einen längeren Zeitraum sind in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt möglich.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu erhöhtem Blutzuckerspiegel, Überwässerung, Störungen im Elektrolythaushalt (Hyperkaliämie) und zu Störungen im Säuren-Basen-Haushalt führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren, eine entsprechende Bilanzierung der Elektrolyte und ggf. Insulinapplikation.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält:	0,05	mmol Na^+
	0,03	mmol K^+
	2,5	µmol Mg^{++}
	0,046	µmol Zn^{++}
	0,067	mmol Cl^-
	0,018	mmol $H_2PO_4^-$

10.3 Anwendungsgebiete

Substitution von Energie und Elektrolyten im Rahmen einer parenteralen Ernährung.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikationen:

- Hyperhydratationszustände
- Hyperkaliämie
- Insulinrefraktäre Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- Hyperosmolare Zustände
- Metabolische Azidosen, insbesondere bei Minderperfusion und unzureichendem Sauerstoffangebot.

Relative Kontraindikationen:

- Hyponatriämie
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zur Hyperkaliämie.

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Aufgrund des Calciumgehalts können Inkompatibilitäten mit phosphathaltigen und carbonathaltigen Lösungen bestehen.
Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Energie, Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucose- und Kaliumgehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend ca. 2 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:
Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Nur in Ausnahmefällen (Postaggressionsstoffwechsel) kann die Glucosezufuhr zum limitierenden Faktor werden. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Damit werden 4,8 g Glucose/kg Körpermasse und Tag zugeführt.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

Aufgrund der hohen Osmolarität ist die Applikation über einen zentralen Venenkatheter erforderlich.

Diese Lösung weist im Prinzip einen unphysiologisch zusammengesetzten Elektrolytgehalt auf und eignet sich daher nicht zur generellen Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten auf längere Zeit ohne Gabe zusätzlicher

elektrolythaltiger Arzneimittel im Rahmen einer Gesamttherapie. Bei der alleinigen Applikation dieser Lösung über einen längeren Zeitraum sind in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt möglich.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Hyperglykämie
- Überwässerung
- Störungen im Elektrolythaushalt (Hyperkaliämie)
- Störungen im Säuren-Basen-Haushalt.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr
- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende Bilanzierung der Elektrolyte
- ggf. Insulinapplikation.

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

Die Lösung ist durch den relativ hohen Energiegehalt der Glucose als Hauptbestandteil charakterisiert. Entsprechend der Stoffwechselsituation und ggf. unterschiedlicher Fähigkeit des Organismus zur Glucoseoxidation können im Rahmen der empfohlenen Dosisrichtlinien zwischen 2 und 5 g Glucose/kg Körpermasse und Tag appliziert werden. Die Elektrolytzusammensetzung ist so gewählt, dass eine minimale Zufuhr der wichtigsten Elektrolyte inklusive Phosphat und Zink erfolgt.

Glucose wird als natürliches Substrat der Zellen im Organismus ubiquitär verstoffwechselt. Sie ist unter physiologischen Bedingungen das wichtigste energieliefernde Kohlenhydrat mit einem Brennwert von ca. 17 kJ bzw. ca. 4 kcal/g. Unter anderem sind Nervengewebe, Erythrozyten und Nierenmark obligat auf die Zufuhr von Glucose angewiesen. Der Normalwert der Glucosekon-

zentration im Blut wird für den nüchternen Zustand mit 50 - 95 mg/100 ml bzw. 2,8 - 5,3 mmol/l angegeben.

Glucose dient einerseits dem Aufbau von Glycogen als Speicherform für Kohlenhydrate und unterliegt andererseits dem glycolytischen Abbau zu Pyruvat bzw. Lactat zur Energiegewinnung in den Zellen. Glucose dient außerdem der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels und der Biosynthese wichtiger Körperbestandteile. An der hormonellen Regulation des Blutzuckerspiegels sind im wesentlichen Insulin, Glucagon, Glucocorticoide und Katecholamine beteiligt.

Bei der Infusion verteilt sich Glucose zunächst im intravasalen Raum, um dann in den Intrazellulärraum aufgenommen zu werden.

Glucose wird in der Glycolyse zu Pyruvat bzw. Lactat metabolisiert. Lactat kann z.T. wieder in den Glucosestoffwechsel (Cori-Zyklus) eingeschleust werden. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat vollständig zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert. Die Endprodukte der vollständigen Oxidation von Glucose werden über die Lunge (Kohlendioxid) und die Nieren (Wasser) eliminiert.

Beim Gesunden wird Glucose praktisch nicht renal eliminiert. In pathologischen Stoffwechselsituationen (z.B. Diabetes mellitus, Postaggressionsstoffwechsel), die mit Hyperglykämien (Glucosekonzentrationen im Blut über 120 mg/100 ml bzw. 6,7 mmol/l) einhergehen, wird bei Überschreiten der maximalen tubulären Transportkapazität (180 mg/100 ml bzw. 10 mmol/l) Glucose auch über die Nieren ausgeschieden (Glucosurie).

Voraussetzung für eine optimale Utilisation von zugeführter Glucose ist ein normaler Elektrolyt- und Säuren-Basen-Status. So kann insbesondere eine Azidose eine Einschränkung der oxidativen Verwertung anzeigen.

Es bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen den Elektrolyten und dem Kohlenhydratstoffwechsel, davon ist besonders Kalium betroffen. Die Verwertung von Glucose geht mit einem erhöhtem Kaliumbedarf einher. Bei Nichtbeachtung dieses Zusammenhangs können erhebliche Störungen im Kaliumstoffwechsel entstehen, die u.a. zu massiven Herzrhythmusstörungen Anlass geben können.

Unter pathologischen Stoffwechselbedingungen können Glucoseverwertungsstörungen (Glucoseintoleranzen) auftreten. Dazu zählen in erster Linie der Diabetes mellitus sowie die bei so genannten Stressstoffwechselzuständen (z.B.

intra- und postoperativ, schwere Erkrankungen, Verletzungen) hormonell induzierte Herabsetzung der Glucosetoleranz, die auch ohne exogene Substratzufuhr zu Hyperglykämien führen können. Hyperglykämien können - je nach Ausprägung - zu osmotisch bedingten Flüssigkeitsverlusten über die Niere mit konsekutiver hypertoner Dehydratation, hyperosmolaren Störungen bis hin zum hyperosmolaren Koma führen.

Eine übermäßige Glucosezufuhr, insbesondere im Rahmen eines Postaggressionssyndroms, kann zu einer deutlichen Verstärkung der Glucoseutilisationsstörung führen und, bedingt durch die Einschränkung der oxidativen Glucoseverwertung, zur vermehrten Umwandlung von Glucose in Fett beitragen. Dies wiederum kann u.a. mit einer gesteigerten Kohlendioxidbelastung des Organismus (Probleme bei der Entwöhnung vom Respirator) sowie vermehrter Fettinfiltration der Gewebe - insbesondere der Leber - verbunden sein. Besonders gefährdet durch Störungen der Glucosehomöostase sind Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen und Hirnödem. Hier können bereits geringfügige Störungen der Blutglucosekonzentration und der damit verbundene Anstieg der Plasma-(Serum)osmolalität zu einer erheblichen Verstärkung der zerebralen Schäden beitragen.

Für die parenterale Zufuhr von Zink im Rahmen einer parenteralen Ernährung wird bei Erwachsenen eine Dosis zwischen 21 und 92 µmol pro Tag empfohlen. Die meisten Patienten haben einen erhöhten Zinkverlust bedingt durch Proteinabbau und konsekutiv vermehrte Ausscheidung mit dem Urin sowie durch die Bildung von Zink-Aminosäuren-Komplexen unter parenteraler Aminosäurenzufuhr. Darüber hinaus können sich zusätzliche Verluste über Fisteln, Drainagen, Darmsekrete etc. ergeben, sodass entsprechend Literaturempfehlungen Zufuhrraten bis zum Doppelten der oben angegebenen Dosis angemessen sein können.

10.13 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sowie der Blutglucosekonzentration sind erforderlich.

Es ist zu beachten, dass die vorgegebene Lösung nur einen Baustein für die parenterale Ernährung darstellt. Für eine vollständige parenterale Ernährung ist

die gleichzeitige Substitution mit Proteinbausteinen, Elektrolyten, Vitaminen, essenziellen Fettsäuren und Spurenelementen erforderlich.

10.14 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 280 Glucose-Lösung 5 % mit Natriumchlorid 0,45 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 % mit Natriumchlorid 0,45 %

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Wasserfreie Glucose	50,0 g
Natriumchlorid	4,5 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration

1 ml enthält: 0,077 mmol Na^+

0,077 mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung

wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,018 bis 1,026
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,340 bis 1,342
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Wasserfreie Glucose:
Die Substanz muss der Prüfung auf Pyrogene (AB. 2.6.8) entsprechen.
Je Kilogramm Körpermasse eines Kaninchens werden 10 ml einer Lösung, die 55 mg Substanz je Milliliter in Wasser für Injektionszwecke enthält, injiziert.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,5 und 6,5.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Glucose
A. Entsprechend der Identitätsreaktion C. auf „Wasserfreie Glucose" gemäß AB.

B. Die mit gleichen Teilen Wasser verdünnte Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 1,0 I.E./ml betragen.

Prüfung auf Bräunungsstoffe:
Die Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbreferenz-Lösung BG und 9,8 ml Salzsäure 1 % RN.

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural:
Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 500 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption (AB. 2.2.25) dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten (max. 0,088 %).

6.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an wasserfreier Glucose und Natriumchlorid.

Bestimmung der Glucose:
100,0 ml der Lösung werden mit 0,2 ml Ammoniak-Lösung R 1 versetzt und 30 Minuten lang stehen gelassen.
Die spezifische Drehung (AB. 2.2.7) der Lösung wird bestimmt und ihr Gehalt berechnet ($[\alpha]_D^{20}$ = + 52,6°).

Bestimmung des Natriumchlorids:
Ein 90,0 mg Natriumchlorid entsprechendes Volumen Infusionslösung wird mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml

Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.

1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 5,844 mg Natriumchlorid.

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2509.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 432 mOsm/l.
pH-Wert: 3,5 bis 6,5.
Energiegehalt: 850 kJ/l (200 kcal/l).
Titrationsazidität: bis pH 7,4: < 0,2 mmol/l.
Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 5 ml/kg Körpermasse und Stunde (≡ 0,25 g Glucose).
Maximale Tagesdosis: 40 ml/kg Körpermasse und Tag (2 g Glucose/kg).

Molare Konzentration:

1 ml enthält	0,077 mmol Na^+
	0,077 mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält:	0,077 mmol Na^+
	0,077 mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

Hypertone Dehydratation; isotone Dehydratation.
Zur teilweisen Deckung des Energiebedarfs; als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeigen:

- Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände)
- Verminderter Kaliumgehalt des Blutes (Hypokaliämie)
- Verlust von Körperwasser und Elektrolyten (hypotone Dehydratation).

Relative Gegenanzeigen:

- Verminderter Natriumgehalt des Blutes (Hyponatriämie)
- Erhöhter Blutzuckerspiegel, der einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht.

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Die Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist postoperativ und posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glucosetoleranz (Hyperglykämien) erforderlich.

Aufgrund des hohen Ernergiegehaltes bei Anwendung einer kaliumfreien Lösung ist eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels zu empfehlen.

Zur Behandlung der hypertonen Dehydratation sollen nur Lösungen mit einem Natriumgehalt von mindestens 70 mmol/l verwendet werden. Der Ausgleich der Dehydratation sollte nicht schneller als in 48 Stunden erfolgen.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucosegehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend 5 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:
Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Eine teilweise Deckung des Energiebedarfs im Sinne der Substitution des obligaten Glucosebedarfs ist nur in einer

Dosierung von 40 ml/kg Körpermasse und Tag (entsprechend 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag) möglich.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Überwässerung, erhöhtem Glucosegehalt des Blutes (Hyperglykämie), Störungen im Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie) und zu Störungen im Säuren-Basen-Haushalt führen.
Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren, eine entsprechende Bilanzierung der Elektrolyte und ggf. Insulinapplikation.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

10.3 Anwendungsgebiete

Hypertone Dehydratation; isotone Dehydratation;
zur partiellen Deckung des Energiebedarfs;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikationen:

- Hyperhydratationszustände
- Hypokaliämie
- Hypotone Dehydratation.

Relative Kontraindikationen:

- Hyponatriämie
- Insulinrefraktäre Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht.

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucosegehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend 5 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:

Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Eine teilweise Deckung des Energiebedarfs im Sinne der Substitution des obligaten Glucosebedarfs ist nur mit einer Dosierung von 40 ml/kg Körpermasse und Tag (entsprechend 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag) möglich.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Überwässerung
- Hyperkaliämie
- Störungen im Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie)
- Störungen im Säuren-Basen-Haushalt.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr
- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende Bilanzierung der Elektrolyte
- ggf. Insulinapplikation.

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

Die Lösung enthält Natrium und Chlorid in äquimolaren Anteilen, die in der Gesamtosmolarität der Hälfte der physiologischen Plasmaosmolarität entsprechen, und einen 5 %igen Kohlenhydratanteil in Form von Glucose zur Herstellung der Isotonie.

Natrium ist das Hauptkation des extrazellulären Flüssigkeitsraumes und reguliert zusammen mit verschiedenen Anionen dessen Größe. Natrium und Kalium sind die Hauptträger bioelektrischer Vorgänge im Organismus.

Der Natriumgehalt und Flüssigkeitsstoffwechsel des Organismus sind eng miteinander gekoppelt. Jede vom Physiologischen abweichende Veränderung

der Plasmanatriumkonzentration beeinflusst gleichzeitig den Flüssigkeitsstatus des Organismus. Unabhängig von der Serumosmolalität bedeutet ein vermehrter Natriumgehalt einen gesteigerten Flüssigkeitsgehalt bzw. ein verminderter Natriumgehalt des Organismus eine Abnahme des Körperwassers.

Der Gesamtnatriumgehalt des Organismus beträgt ca. 80 mmol/kg, davon befinden sich ca. 97 % extrazellulär und ca. 3 % intrazellulär. Der Tagesumsatz beträgt etwa 100 - 180 mmol (entsprechend 1,5 - 2,5 mmol/kg Körpermasse).

Die Nieren sind der Hauptregulator des Natrium- und Wasserhaushaltes. Im Zusammenspiel mit hormonellen Steuerungsmechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, antidiuretisches Hormon) sowie dem hypothetischen natriuretischen Hormon sind sie hauptsächlich für die Volumenkonstanz und Flüssigkeitszusammensetzung des Extrazellulärraumes verantwortlich.

Glucose wird als natürliches Substrat der Zellen im Organismus ubiquitär verstoffwechselt. Sie ist unter physiologischen Bedingungen das wichtigste energieliefernde Kohlenhydrat mit einem Brennwert von ca. 17 kJ bzw. ca. 4 kcal/g. Unter anderem sind Nervengewebe, Erythrozyten und Nierenmark obligat auf die Zufuhr von Glucose angewiesen. Der Normalwert der Glucosekonzentration im Blut wird für den nüchternen Zustand mit 50 - 95 mg/100 ml bzw. 2,8 - 5,3 mmol/l angegeben.

Glucose dient einerseits dem Aufbau von Glycogen als Speicherform für Kohlenhydrate und unterliegt andererseits dem glycolytischen Abbau zu Pyruvat bzw. Lactat zur Energiegewinnung in den Zellen. Glucose dient außerdem der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels und der Biosynthese wichtiger Körperbestandteile. An der hormonellen Regulation des Blutzuckerspiegels sind im wesentlichen Insulin, Glucagon, Glucocorticoide und Katecholamine beteiligt.

Bei der Infusion verteilt sich Glucose zunächst im intravasalen Raum, um dann in den Intrazellulärraum aufgenommen zu werden.

Glucose wird in der Glycolyse zu Pyruvat bzw. Lactat metabolisiert. Lactat kann z.T. wieder in den Glucosestoffwechsel (Cori-Zyklus) eingeschleust werden. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat vollständig zu Kohlendioxid und

Wasser oxidiert. Die Endprodukte der vollständigen Oxidation von Glucose werden über die Lunge (Kohlendioxid) und die Nieren (Wasser) eliminiert.

Bei Gesunden wird Glucose praktisch nicht renal eliminiert. In pathologischen Stoffwechselsituationen (z.B. Diabetes mellitus, Postaggressionsstoffwechsel), die mit Hyperglykämien (Glucosekonzentrationen im Blut über 120 mg/100 ml bzw. 6,7 mmol/l) einhergehen, wird bei Überschreiten der maximalen tubulären Transportkapazität (180 mg/100 ml bzw. 10 mmol/l) Glucose auch über die Nieren ausgeschieden (Glucosurie).

Voraussetzung für eine optimale Utilisation von zugeführter Glucose ist ein normaler Elektrolyt- und Säuren-Basen-Status. So kann insbesondere eine Azidose eine Einschränkung der oxidativen Verwertung anzeigen.

Es bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen den Elektrolyten und dem Kohlenhydratstoffwechsel, davon ist besonders Kalium betroffen. Die Verwertung von Glucose geht mit einem erhöhtem Kaliumbedarf einher. Bei Nichtbeachtung dieses Zusammenhangs können erhebliche Störungen im Kaliumstoffwechsel entstehen, die u.a. zu massiven Herzrhythmusstörungen Anlass geben können.

Unter pathologischen Stoffwechselbedingungen können Glucoseverwertungsstörungen (Glucoseintoleranzen) auftreten. Dazu zählen in erster Linie der Diabetes mellitus sowie die bei so genannten Stressstoffwechselzuständen (z.B. intra- und postoperativ, schwere Erkrankungen, Verletzungen) hormonell induzierte Herabsetzung der Glucosetoleranz, die auch ohne exogene Substratzufuhr zu Hyperglykämien führen können. Hyperglykämien können - je nach Ausprägung - zu osmotisch bedingten Flüssigkeitsverlusten über die Niere mit konsekutiver hypertoner Dehydratation, hyperosmolaren Störungen bis hin zum hyperosmolaren Koma führen.

Eine übermäßige Glucosezufuhr, insbesondere im Rahmen eines Postaggressionssyndroms, kann zu einer deutlichen Verstärkung der Glucoseutilisationsstörung führen und, bedingt durch die Einschränkung der oxidativen Glucoseverwertung, zur vermehrten Umwandlung von Glucose in Fett beitragen. Dies wiederum kann u.a. mit einer gesteigerten Kohlendioxidbelastung des Organismus (Probleme bei der Entwöhnung vom Respirator) sowie vermehrter Fettinfiltration der Gewebe - insbesondere der Leber - verbunden

sein. Besonders gefährdet durch Störungen der Glucosehomöostase sind Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen und Hirnödem. Hier können bereits geringfügige Störungen der Blutglucosekonzentration und der damit verbundene Anstieg der Plasma(Serum)osmolalität zu einer erheblichen Verstärkung der zerebralen Schäden beitragen.

In entsprechender Dosierung (40 ml/kg Körpermasse und Tag) kann mit dieser Lösung eine Deckung des obligaten Kohlenhydratbedarfs in der Größenordnung von 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag (hypokalorische Infusionstherapie) erreicht werden. Die Lösung wird eingesetzt in einem Bereich, in dem die Kompensationsmöglichkeiten des Organismus so groß sind, dass die Variationen der Elektrolytkonzentrationen keine Rolle spielen.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Die Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist postoperativ und posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glucosetoleranz (Hyperglykämien) erforderlich.

Aufgrund des hohen Ernergiegehaltes bei Anwendung einer kaliumfreien Lösung ist eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels zu empfehlen.

Bei hypertoner Dehydratation sollen nur Lösungen mit einem Natriumgehalt von mindestens 70 mmol/l verwendet werden. Der Ausgleich der Dehydratation sollte nicht schneller als in 48 Stunden erfolgen.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Lösung 5 % mit Natriumchlorid 0,9 %

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Wasserfreie Glucose	50,0 g
Natriumchlorid	9,0 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration

1 ml enthält:	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,022 bis 1,030
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,341 bis 1,343
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Wasserfreie Glucose:
Die Substanz muss der Prüfung auf Pyrogene (AB. 2.6.8) entsprechen.
Je Kilogramm Körpermasse eines Kaninchens werden 10 ml einer Lösung, die 55 mg Substanz je Milliliter in Wasser für Injektionszwecke enthält, injiziert.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,5 und 6,5.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Glucose

A. Entsprechend der Identitätsreaktion C. auf „Wasserfreie Glucose“ gemäß AB.
B. Die mit gleichen Teilen Wasser verdünnte Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 1,0 I.E./ml betragen.

Prüfung auf Bräunungsstoffe:
Die Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbreferenz-Lösung BG und 9,8 ml Salzsäure 1 % RN.

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural:
Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 500 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption (AB. 2.2.25) dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten (max. 0,088 %).

6.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an wasserfreier Glucose und Natriumchlorid.

Bestimmung der Glucose:
100,0 ml der Lösung werden mit 0,2 ml Ammoniak-Lösung R 1 versetzt und 30 Minuten lang stehen gelassen.
Die spezifische Drehung (AB. 2.2.7) der Lösung wird bestimmt und ihr Gehalt berechnet ($[\alpha]_D^{20}$ = + 52,6°).

Bestimmung des Natriumchlorids:
Ein 90,0 mg Natriumchlorid entsprechendes Volumen Infusionslösung wird mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.

1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 5,844 mg Natriumchlorid.

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2509.98.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 585 mOsm/l.
pH-Wert: 3,5 bis 6,5.
Energiegehalt: 850 kJ/l (200 kcal/l).
Titrationsazidität: bis pH 7,4: < 0,2 mmol/l.
Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 5 ml/kg Körpermasse und Stunde (≡ 0,25 g Glucose).
Maximale Tagesdosis: 40 ml/kg Körpermasse und Tag (≡ 2 g Glucose/kg).
Molare Konzentration:

1 ml enthält	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält: 0,154 mmol Na^+
0,154 mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose; Chloridverluste; hypotone Dehydratation; isotone Dehydratation.
Zur teilweisen Deckung des Energiebedarfs; als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeigen:
- Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände)
- verminderter Kaliumgehalt des Blutes (Hypokaliämie).

Relative Gegenanzeigen:

- Erhöhter Blutzuckerspiegel, der einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- Erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- Erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Die Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist postoperativ und posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glucosetoleranz (Hyperglykämien) erforderlich.

Aufgrund des hohen Energiegehaltes bei Anwendung einer kaliumfreien Lösung ist eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels zu empfehlen.

Zur Behandlung der hypertonen Dehydratation ist eine zu schnelle Infusion unbedingt zu vermeiden. (Cave: Anstieg der Plasmaosmolarität und der Plasmanatriumkonzentration).

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucosegehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend 5 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:
Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Eine teilweise Deckung des Energiebedarfs im Sinne der Substitution des obligaten Glucosebedarfs ist nur in einer Dosierung von 40 ml/kg Körpermasse und Tag (entsprechend 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag) möglich.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Überwässerung, Hyperosmolarität, Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage und zu erhöhtem Glucosegehalt des Blutes (Hyperglykämie) führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Niere, eine entsprechende Bilanzierung der Elektrolyte und ggf. Insulinapplikation.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält:	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose;
Chloridverluste;
hypotone Dehydratation;
isotone Dehydratation;
zur partiellen Deckung des Energiebedarfs;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikationen:

- Hyperhydratationszustände
- Hypokaliämie.

Relative Kontraindikationen:

- Insulinrefraktäre Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- Hypernatriämie
- Hyperchlorämie
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:

Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucosegehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend 5 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:
Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Eine teilweise Deckung des Energiebedarfs im Sinne der Substitution des obligaten Glucosebedarfs ist nur in einer Dosierung von 40 ml/kg Körpermasse und Tag (entsprechend 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag) möglich.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Überwässerung
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage
- Hyperglykämie.

Therapie bei Überdosierung:
- Unterbrechung der Zufuhr
- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende Bilanzierung der Elektrolyte
- ggf. Insulinapplikation.

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

Die Lösung enthält Natrium und Chlorid in äquimolaren Anteilen, die in der Gesamtosmolarität der des Plasmas entsprechen. Zusätzlich enthält diese Lösung einen 5 %igen Kohlenhydratanteil in Form von Glucose zur Herstellung der Isotonie.

Natrium ist das Hauptkation des extrazellulären Flüssigkeitsraumes und reguliert zusammen mit verschiedenen Anionen dessen Größe. Natrium und Kalium sind die Hauptträger bioelektrischer Vorgänge im Organismus.

Der Natriumgehalt und Flüssigkeitsstoffwechsel des Organismus sind eng miteinander gekoppelt. Jede vom Physiologischen abweichende Veränderung der Plasmanatriumkonzentration beeinflusst gleichzeitig den Flüssigkeitsstatus des Organismus. Unabhängig von der Serumosmolalität bedeutet ein vermehrter Natriumgehalt einen gesteigerten Flüssigkeitsgehalt bzw. ein verminderter Natriumgehalt des Organismus eine Abnahme des Körperwassers.

Der Gesamtnatriumgehalt des Organismus beträgt ca. 80 mmol/kg, davon befinden sich ca. 97 % extrazellulär und ca. 3 % intrazellulär. Der Tagesumsatz beträgt etwa 100 - 180 mmol (entsprechend 1,5 - 2,5 mmol/kg Körpermasse).

Die Nieren sind der Hauptregulator des Natrium- und Wasserhaushaltes. Im Zusammenspiel mit hormonellen Steuerungsmechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, antidiuretisches Hormon) sowie dem hypothetischen natriuretischen Hormon sind sie hauptsächlich für die Volumenkonstanz und Flüssigkeitszusammensetzung des Extrazellulärraumes verantwortlich.

Glucose wird als natürliches Substrat der Zellen im Organismus ubiquitär verstoffwechselt. Sie ist unter physiologischen Bedingungen das wichtigste energieliefernde Kohlenhydrat mit einem Brennwert von ca. 17 kJ bzw. ca. 4 kcal/g. Unter anderem sind Nervengewebe, Erythrozyten und Nierenmark obligat auf die Zufuhr von Glucose angewiesen. Der Normalwert der Glucose-konzentration im Blut wird für den nüchternen Zustand mit 50 - 95 mg/100 ml bzw. 2,8 - 5,3 mmol/l angegeben.

Glucose dient einerseits dem Aufbau von Glycogen als Speicherform für Kohlenhydrate und unterliegt andererseits dem glycolytischen Abbau zu Pyruvat bzw. Lactat zur Energiegewinnung in den Zellen. Glucose dient außerdem der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels und der Biosynthese wichtiger Körperbestandteile. An der hormonellen Regulation des Blutzuckerspiegels sind im wesentlichen Insulin, Glucagon, Glucocorticoide und Katecholamine beteiligt.

Bei der Infusion verteilt sich Glucose zunächst im intravasalen Raum, um dann in den Intrazellulärraum aufgenommen zu werden.

Glucose wird in der Glycolyse zu Pyruvat bzw. Lactat metabolisiert. Lactat kann z.T. wieder in den Glucosestoffwechsel (Cori-Zyklus) eingeschleust werden. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat vollständig zu Kohlendioxid und

Wasser oxidiert. Die Endprodukte der vollständigen Oxidation von Glucose werden über die Lunge (Kohlendioxid) und die Nieren (Wasser) eliminiert.

Bei Gesunden wird Glucose praktisch nicht renal eliminiert. In pathologischen Stoffwechselsituationen (z.B. Diabetes mellitus, Postaggressionsstoffwechsel), die mit Hyperglykämien (Glucosekonzentrationen im Blut über 120 mg/100 ml bzw. 6,7 mmol/l) einhergehen, wird bei Überschreiten der maximalen tubulären Transportkapazität (180 mg/100 ml bzw. 10 mmol/l) Glucose auch über die Nieren ausgeschieden (Glucosurie).

Voraussetzung für eine optimale Utilisation von zugeführter Glucose ist ein normaler Elektrolyt- und Säuren-Basen-Status. So kann insbesondere eine Azidose eine Einschränkung der oxidativen Verwertung anzeigen.

Es bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen den Elektrolyten und dem Kohlenhydratstoffwechsel, davon ist besonders Kalium betroffen. Die Verwertung von Glucose geht mit einem erhöhtem Kaliumbedarf einher. Bei Nichtbeachtung dieses Zusammenhangs können erhebliche Störungen im Kaliumstoffwechsel entstehen, die u.a. zu massiven Herzrhythmusstörungen Anlass geben können.

Unter pathologischen Stoffwechselbedingungen können Glucoseverwertungsstörungen (Glucoseintoleranzen) auftreten. Dazu zählen in erster Linie der Diabetes mellitus sowie die bei so genannten Stressstoffwechselzuständen (z.B. intra- und postoperativ, schwere Erkrankungen, Verletzungen) hormonell induzierte Herabsetzung der Glucosetoleranz, die auch ohne exogene Substratzufuhr zu Hyperglykämien führen können. Hyperglykämien können - je nach Ausprägung - zu osmotisch bedingten Flüssigkeitsverlusten über die Niere mit konsekutiver hypertoner Dehydratation, hyperosmolaren Störungen bis hin zum hyperosmolaren Koma führen.

Eine übermäßige Glucosezufuhr, insbesondere im Rahmen eines Postaggressionssyndroms, kann zu einer deutlichen Verstärkung der Glucoseutilisationsstörung führen und, bedingt durch die Einschränkung der oxidativen Glucoseverwertung, zur vermehrten Umwandlung von Glucose in Fett beitragen. Dies wiederum kann u.a. mit einer gesteigerten Kohlendioxidbelastung des Organismus (Probleme bei der Entwöhnung vom Respirator) sowie vermehrter Fettinfiltration der Gewebe - insbesondere der Leber - verbunden sein. Besonders gefährdet durch Störungen der Glucosehomöostase sind Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen und Hirnödem. Hier können bereits geringfügige Störungen

der Blutglucosekonzentration und der damit verbundene Anstieg der Plasma(Serum)osmolalität zu einer erheblichen Verstärkung der zerebralen Schäden beitragen.

In entsprechender Dosierung (40 ml/kg Körpermasse und Tag) kann mit dieser Lösung eine Deckung des obligaten Kohlenhydratbedarfs in der Größenordnung von 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag (hypokalorische Infusionstherapie) erreicht werden.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Die Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist postoperativ und posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glucosetoleranz (Hyperglykämien) erforderlich.

Aufgrund des hohen Energiegehaltes bei Anwendung einer kaliumfreien Lösung ist eine regelmäßige Kontrolle des Kaliumspiegels zu empfehlen.

Bei hypertoner Dehydratation ist eine zu schnelle Infusion unbedingt zu vermeiden (Cave: Anstieg der Plasmaosmolarität und der Plasmanatriumkonzentration).

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 282 Glucose-Toleranztest

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Glucose-Toleranztest

2 Darreichungsform

Lösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:	
Glucose-Monohydrat	27,5 g
Sonstige Bestandteile:	
Citronensäure-Monohydrat	0,25 g
Benzoesäure	0,15 g
Glycerol	5,0 g
Gereinigtes Wasser zu	100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge erforderliche Menge Benzoesäure wird unter Rühren in etwa der Hälfte der benötigten Menge heißen Wassers gelöst. In der ca. 50°C warmen Lösung werden dann die erforderlichen Mengen Glucose-Monohydrat und Citronensäure-Monohydrat gelöst und das Glycerol hinzugefügt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit dem restlichen Wasser auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse gebracht und dann in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozesskontrollen

Überprüfung
- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,106 bis 1,108
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 2,3 bis 2,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung von süßem Geschmack; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 2,2 und 2,5; relative Dichte (AB. 2.2.5) zwischen 1,197 und 1,199.

6.2 Prüfung auf Identität

Glucose:
0,5 ml Glucose-Toleranztest werden mit 10 ml Wasser verdünnt. Nach Zusatz von 3 ml Fehlingscher Lösung R und Erhitzen bildet sich ein roter Niederschlag.

Benzoesäure:
Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel GF_{254} R.

Untersuchungslösung: 2,5 ml Glucose-Toleranztest werden mit Methanol R zu 10 ml verdünnt.

Referenzlösung: 0,375 mg einer als Standard geeigneten Benzoesäure pro 1 ml Methanol R.

Auf die kurz vor der Verwendung durch einstündiges Erhitzen auf 100 bis 105°C aktivierte Platte werden getrennt 10 µl jeder Lösung auftragen.
Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 6 Teilen Essigsäure 98% R, 12 Teilen Wasser und 82 Teilen 1-Butanol R über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach dem Trocknen an der Luft wird die Platte im ultravioletten Licht bei 254 nm ausgewertet. Der Fleck im oberen Drittel des Chromatogramms der Untersuchungslösung entspricht in Bezug auf seine Lage, Größe und Intensität annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung.

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural:
Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 250 ml 1,1 g Glucose-Monohydrat enthält. Die Absorption (AB. 2.2.25) dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht übersteigen (max. 0,044 %).

6.4 Grenzprüfung auf Benzoesäure

Bei Durchführung der unter 6.2 beschriebenen dünnschichtchromatographischen Identitätsprüfung auf Benzoesäure darf der im oberen Drittel des Chromatogramms der Untersuchungslösung auftretende Fleck nicht größer und intensiver

sein als der Fleck, der sich ergibt, wenn 12 µl Referenzlösung aufgetragen werden.

6.5 Gehalt

Zum Zeitpunkt der Produktfreigabe: 95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Glucose-Monohydrat.

Bestimmung:
Ein 5,0 g wasserfreier Glucose entsprechendes Volumen Lösung wird mit 0,2 ml Ammoniak-Lösung R 1 versetzt, 30 Minuten stehen gelassen und mit Wasser zu 100,0 ml verdünnt. Die spezifische Drehung (AB. 2.2.7) der Lösung wird bestimmt und daraus der Gehalt berechnet ($[\alpha]_D^{20}$ = + 52,6°).

6.6 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Braunglasflaschen mit Gießring und Schraubverschluss aus Polyethylen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2519.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zum Trinken.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Unter Aufsicht nach Anweisung des Arztes trinken.
Energiegehalt: 467,5 kJ/100 ml (110 kcal/100 ml).

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Diagnostikum für den oralen Glucose-Toleranztest.

9.2 Anwendungsgebiete

Oraler Glucose-Toleranztest zur diagnostischen Bestätigung oder zum Ausschluss eines Verdachts auf Diabetes mellitus oder einer gestörten Glucosetoleranz.

9.3 Gegenanzeigen

Wann dürfen Sie den Glucose-Toleranztest nicht anwenden?

Sie dürfen den Glucose-Toleranztest nicht anwenden bei:

- manifestem Diabetes mellitus
- fieberhaften Infekten
- akuten Magen-Darm-Erkrankungen
- stark reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Gelegentlich können während des Tests oder später hypoglykämische Symptome mit einer Beeinflussung des Befindens (Verminderung der Reaktionsfähigkeit) auftreten. Zur Vermeidung von Unterzuckerungserscheinungen sollte unmittelbar nach dem Test eine kohlenhydratreiche Mahlzeit verzehrt werden.

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt kann durch das Auftreten hypoglykämischer Symptome beeinträchtigt werden.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung des Glucose-Toleranztests?

Der Test wird beeinflusst durch die gleichzeitige Therapie mit Medikamenten, die Auswirkungen auf die Glucosetoleranz haben können, z.B.:

- nichtsteroidale Antirheumatika
- Glukokortikoide
- Abführmittel
- Mittel zur Senkung des Bluthochdrucks (außer ACE-Hemmern)
- Nicotinsäure-Derivate
- Nitrazepam
- Phenothiazine
- orale Kontrazeptiva
- Schilddrüsenhormone
- Saluretika vom Thiazid- und Furosemid-Typ
- Tranquilizer und Sedativa.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Diese Medikamente sollten, sofern dies ohne Gefahr möglich ist, mindestens drei Tage vor dem Test abgesetzt werden. Kann auf ein Medikament nicht verzichtet werden, bedarf das Testergebnis einer differenzierten Interpretation.

9.6 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

9.6.1 Dosierung

Erwachsene erhalten 300 ml Lösung mit 75 g wasserfreier Glucose, Schwangere 400 ml Lösung mit 100 g wasserfreier Glucose und Kinder ein Volumen, das

1,75 g wasserfreie Glucose/kg Körpermasse, maximal jedoch 75 g wasserfreie Glucose enthält (10 ml Lösung enthalten 2,5 g wasserfreie Glucose). Die Lösung muss innerhalb von 5 Minuten getrunken werden.

9.6.2 Art der Anwendung

Vorbereitung des Patienten:

- vor dem Test sind für mindestens 3 Tage die üblichen Essensgewohnheiten einzuhalten (mindestens 150 - 200 g Kohlenhydrate)
- vor dem Test sind mindestens 3 Tage lang die verzichtbaren Medikamente abzusetzen, die die Glucosetoleranz stören können
- vor dem Test ist die normale körperliche Tätigkeit fortzusetzen; auszuschließen sind Bettlägerigkeit oder übermäßige körperliche Aktivitäten
- der Abstand zur Menstruation sollte mindestens 3 Tage betragen
- nach zehn - bis sechzehnstündiger Nüchternperiode - ohne Essen, ohne Trinken (außer Wasser), ohne Rauchen, keine körperliche Anstrengung - sollte der Test bis 9.00 Uhr morgens durchgeführt werden.

Wenn die Bedingungen zur Vorbereitung des Patienten nicht eingehalten werden, können die Ergebnisse des Tests verfälscht sein.

Durchführung des Tests:

Der Test soll am sitzenden Patienten wie folgt durchgeführt werden:

- Entnahme des Blutes zur Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels
- Trinken der Testlösung innerhalb von 5 Minuten
- Blutentnahme 60, 120 und 180 Minuten nach der Einnahme
- während der Testdurchführung sollte nicht geraucht werden und keiner körperlichen Aktivität nachgegangen werden.

Um eine Veränderung der so genannten normalen Nierenschwelle für Glucose zu erkennen, sollte nach der letzten Blutentnahme Glucose im Harn bestimmt werden.

Auswertung des Tests:

Blutglucosegrenzwerte für den oralen Glucose-Toleranztest nach Belastung mit 75 g wasserfreier Glucose (Kinder: 1,75 g wasserfreie Glucose/kg Körpermasse) nach Empfehlung der WHO:

	Vollblut		**Plasma**	
	venös	kapillar	venös	kapillar
Diabetes Mellitus				
Nüchternwert:				
mg/dl	≥ 120	≥ 120	≥ 140	≥ 140
mmol/l	≥ 6,7	≥ 6,7	≥ 7,8	≥ 7,8
2-Std.-Wert:				
mg/dl	≥ 180	≥ 200	≥ 200	≥ 200
mmol/l	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1	≥ 12,2

	Vollblut		**Plasma**	
	venös	kapillar	venös	kapillar
Gestörte Glucose-Toleranz				
Nüchternwert:				
mg/dl	< 120	< 120	< 140	< 140
mmol/l	< 6,7	< 6,7	< 7,8	< 7,8
2-Std.-Wert:				
mg/dl	120 - 180	140 - 200	140 - 200	160 - 220
mmol/l	6,7 - 10,0	7,8 - 11,1	7,8 - 11,1	8,9 - 12,2

Grenzwerte für Schwangere:

Diabetes Mellitus	**Venöse Plasma-Glucose-Konzentration**	
Nüchternwert: 1-Std.-Wert 2-Std.-Wert 3-Std.-Wert	≥ 105 mg/dl ≥ 190 mg/dl ≥ 165 mg/dl ≥ 145 mg/dl	≥ 5,8 mmol/l ≥10,5 mmol/l ≥ 9,1 mmol/l ≥ 8,0 mmol/l

Hinweis:
Die Glucosetoleranz kann durch folgende Störfaktoren beeinflusst werden:

- Medikamente (siehe Abschnitt Wechselwirkungen)
- Kaliummangel
- Magnesiummangel
- Hyperlipoproteinämie
- Leberzirrhose
- Schilddrüsenüberfunktion
- hochgradige Herzinsuffizienz
- metabolische Azidose (Urämie)
- Stresseinwirkungen (z.B. Herzinfarkt, Operationen,Traumen)
- Schwangerschaft
- lange Bettlägerigkeit
- Menstruation sowie drei Tage davor und danach.

Ein pathologisches Ergebnis kann durch folgende Erkrankungen und Faktoren vorgetäuscht werden:

- Duodenalulkus
- Zustand nach Billroth-II-Operation
- Kaliummangel
- Magnesiummangel
- Leberfunktionsstörungen

- Medikamente (wie z.B. Ovulationshemmer, Abführmittel, Sulfonamid-Derivate, Etacrynsäure)
- Hungerzustand.

Ein negatives Ergebnis trotz diabetischer Stoffwechsellage kann vorgetäuscht werden durch folgende Erkrankungen oder Faktoren:

- akute Enteritis
- Enteritis regionalis
- Colon irritabile
- Colitis ulcerosa
- Glucose-Galaktose-Intoleranz
- Disaccharidasemangel
- Morbus Whipple
- Tuberkulose
- Parasitenbefall
- Medikamente wie z.B. Coffein, Reserpin, Biguanide, MAO-Hemmer, blutglucosesenkende Sulfonamid-Derivate, Gonadotropin, mittelkettige Fettsäuren.

9.7 Nebenwirkungen und Gegenmaßnahmen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung des Glucose-Toleranztests auftreten?

Als Nebenwirkungen können auftreten:

- sehr selten allergische Reaktionen, z.B. Hautrötungen
- selten Magendruck und Übelkeit
- gelegentlich während des Tests oder später auftretende hypoglykämische Symptome mit einer Verminderung der Reaktionsfähigkeit.

Welche Gegenmaßnahmen sind bei Nebenwirkungen zu ergreifen?

Die Gefahr einer Unterzuckerung kann durch Gabe von etwas Zucker oder einer kohlenhydrathaltigen Mahlzeit im Anschluss an den Test gesenkt werden.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Diagnostikum für den oralen Glucose-Toleranztest.

10.3 Anwendungsgebiete

Oraler Glucose-Toleranztest zur Diagnose oder zum Ausschluss eines Diabetes mellitus oder einer gestörten Glucosetoleranz.

10.4 Gegenanzeigen

Manifester Diabetes mellitus; fieberhafte Infekte; akute Magen-Darm-Erkrankungen; stark reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand.

10.5 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen können auftreten:

- sehr selten allergische Reaktionen, z.B. Hautrötungen
- selten Magendruck und Übelkeit
- gelegentlich während des Tests oder später auftretende hypoglykämische Symptome mit einer Verminderung der Reaktionsfähigkeit.

Zur Vermeidung von hypoglykämischen Symptomen sollte unmittelbar nach dem Test eine kohlenhydratreiche Mahlzeit verzehrt werden.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Der Test wird beeinflusst durch die gleichzeitige Therapie mit Medikamenten, die Auswirkungen auf die Glucosetoleranz haben können, z.B.:

- nichtsteroidale Antirheumatika

- Glukokortikoide
- Laxantien
- Mittel zur Senkung des Bluthochdrucks (außer ACE-Hemmern)
- Nicotinsäure-Derivate
- Nitrazepam
- Phenothiazine
- orale Kontrazeptiva
- Schilddrüsenhormone
- Saluretika vom Thiazid- und Furosemid-Typ
- Tranquilizer und Sedativa.

Diese Medikamente sollten, sofern dies ohne Gefahr möglich ist, mindestens drei Tage vor dem Test abgesetzt werden. Kann auf ein Medikament nicht verzichtet werden, bedarf das Testergebnis einer differenzierten Interpretation.

10.7 Wichtigste Inkompatibilitäten

Entfällt.

10.8 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

10.8.1 Dosierung

Erwachsene erhalten 300 ml Lösung mit 75 g wasserfreier Glucose, Schwangere 400 ml Lösung mit 100 g wasserfreier Glucose und Kinder ein Volumen, das 1,75 g wasserfreie Glucose/kg Körpermasse, maximal jedoch 75 g wasserfreie Glucose enthält (10 ml Lösung enthalten 2,5 g wasserfreie Glucose).
Die Lösung muss innerhalb von 5 Minuten getrunken werden.

10.8.2 Art der Anwendung

Vorbereitung des Patienten:

- vor dem Test sind für mindestens 3 Tage die üblichen Essensgewohnheiten einzuhalten (mindestens 150 - 200 g Kohlenhydrate)
- vor dem Test sind mindestens 3 Tage lang die verzichtbaren Medikamente abzusetzen, die die Glucosetoleranz stören können
- vor dem Test ist die normale körperliche Tätigkeit fortzusetzen; auszuschließen sind Bettlägerigkeit oder übermäßige körperliche Aktivitäten

- Der Abstand zur Menstruation sollte mindestens 3 Tage betragen
- nach zehn - bis sechzehnstündiger Nüchternperiode - ohne Essen, ohne Trinken (ausser Wasser), ohne Rauchen, keine körperliche Anstrengung - sollte der Test bis 9.00 Uhr morgens durchgeführt werden.

Wenn die Bedingungen zur Vorbereitung des Patienten nicht eingehalten werden, können die Ergebnisse des Tests verfälscht sein.

Durchführung des Tests:

Der Test soll am sitzenden Patienten wie folgt durchgeführt werden:

- Entnahme des Blutes zur Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels
- Trinken der Testlösung innerhalb von 5 Minuten
- Blutentnahme 60, 120 und 180 Minuten nach der Einnahme
- während der Testdurchführung sollte nicht geraucht werden und keiner körperlichen Aktivität nachgegangen werden.

Um eine Veränderung der so genannten normalen Nierenschwelle für Glucose zu erkennen, sollte nach der letzten Blutentnahme Glucose im Harn bestimmt werden.

Auswertung des Tests:

Blutglucosegrenzwerte für den oralen Glucose-Toleranztest nach Belastung mit 75 g wasserfreier Glucose (Kinder: 1,75 g wasserfreie Glucose/kg Körpermasse) nach Empfehlung der WHO:

	Vollblut		Plasma	
	venös	kapillar	venös	kapillar
Diabetes Mellitus				
Nüchternwert:				
mg/dl	≥ 120	≥ 120	≥ 140	≥ 140
mmol/l	≥ 6,7	≥ 6,7	≥ 7,8	≥ 7,8
2-Std.-Wert:				
mg/dl	≥ 180	≥ 200	≥ 200	≥ 200
mmol/l	≥ 10,0	≥ 11,1	≥ 11,1	≥ 12,2

	Vollblut		Plasma	
	venös	kapillar	venös	kapillar
Gestörte Glucose-Toleranz				
Nüchternwert:				
mg/dl	< 120	< 120	< 140	< 140
mmol/l)	< 6,7	< 6,7	< 7,8	< 7,8
2-Std.-Wert:				
mg/dl	120 - 180	140 - 200	140 - 200	160 - 220
mmol/l	6,7 -1 0,0	7,8 - 11,1	7,8 - 11,1	8,9 - 12,2

Grenzwerte für Schwangere:

Diabetes Mellitus	**Venöse Plasma-Glucose-Konzentration**	
Nüchternwert:	≥ 105 mg/dl	≥ 5,8 mmol/l
1-Std.-Wert	≥ 190 mg/dl	≥ 10,5 mmol/l
2-Std.-Wert	≥ 165 mg/dl	≥ 9,1 mmol/l
3-Std.-Wert	≥ 145 mg/dl	≥ 8,0 mmol/l

Hinweis:
Die Glucosetoleranz kann durch folgende Störfaktoren beeinflusst werden:

- Medikamente (siehe Abschnitt Wechselwirkungen)
- Kaliummangel
- Magnesiummangel
- Hyperlipoproteinämie
- Leberzirrhose
- Schilddrüsenüberfunktion
- hochgradige Herzinsuffizienz
- metabolische Azidose (Urämie)
- Stresseinwirkungen (z.B. Herzinfarkt, Operationen,Traumen)
- Schwangerschaft
- lange Bettlägerigkeit
- Menstruation sowie drei Tage davor und danach.

Ein pathologisches Ergebnis kann durch folgende Erkrankungen und Faktoren vorgetäuscht werden:

- Duodenalulkus
- Zustand nach Billroth-II-Operation
- Kaliummangel
- Magnesiummangel
- Leberfunktionsstörungen
- Medikamente (wie z.B. Ovulationshemmer, Abführmittel, Sulfonamid-Derivate, Etacrynsäure)
- Hungerzustand.

Ein negatives Ergebnis trotz diabetischer Stoffwechsellage kann vorgetäuscht werden durch folgende Erkrankungen oder Faktoren:

- akute Enteritis
- Enteritis regionalis
- Colon irritabile
- Colitis ulcerosa
- Glucose-Galaktose-Intoleranz
- Disaccharidasemangel
- Morbus Whipple
- Tuberkulose
- Parasitenbefall
- Medikamente wie z.B. Coffein, Reserpin, Biguanide, MAO-Hemmer, blutglucosesenkende Sulfonamid-Derivate, Gonadotropin, mittelkettige Fettsäuren.

10.9 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Hinsichtlich der zu ergreifenden Maßnahmen bei gelegentlich auftretender Hypoglykämie siehe Angaben unter "Nebenwirkungen".

10.10 Sonstige Hinweise

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt kann durch das Auftreten von hypoglykämischen Symptomen beeinträchtigt werden.

Lfd. Nr. 283 Lidocainhydrochlorid-Lösungen 0,5 %, 1 % und 2 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Lidocainhydrochlorid-Lösung[1)]

[1)] Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten "Lidocainhydrochlorid-Lösung", den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und dem Zeichen "%" zusammen (z.B. Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 %).

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

Wirkstoffkonzentration / Bestandteile	0,5 %	1 %	2 %
Wirksamer Bestandteil:			
Lidocainhydrochlorid $1H_2O$	0,53 g	1,07 g	2,13 g
Sonstige Bestandteile:			
Natriumchlorid	0,79 g	0,68 g	0,48 g
Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1})	zum Einstellen des pH-Wertes	zum Einstellen des pH-Wertes	zum Einstellen des pH-Wertes
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml	zu 100,0 ml	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Lidocainhydrochlorid $1H_2O$ und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) auf 6,5 ± 0,5 eingestellt. Anschließend wird mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die

Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung:	0,5 %	1 %	2 %
Der relativen Dichte (AB. 2.2.5)	1,005 bis 1,007	1,005 bis 1,007	1,005 bis 1,007
oder			
des Brechungsindexes (AB. 2.2.6)	1,334 bis 1,336	1,335 bis 1,337	1,337 bis 1,339
sowie			
des pH-Wertes (AB. 2.2.3)	5,0 bis 7,0	5,0 bis 7,0	5,0 bis 7,0

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 5,0 und 7,0; relative Dichte (AB.2.2.5) zwischen 1,005 und 1,007; Brechungsindex (AB. 2.2.6) zwischen 1,334 und 1,336 (0,5 %), 1,335 und 1,337 (1 %) bzw. 1,337 und 1,339 (2 %).

6.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird - falls erforderlich - mit Methanol R zu einer Konzentration von 5,3 mg Lidocainhydrochlorid $1H_2O$ pro 1 ml verdünnt.

Referenzlösung: 5,3 mg eines als Standard geeigneten Lidocainhydrochlorids $1H_2O$ pro 1 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 mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R angesprüht. 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.

6.3 Prüfung auf Reinheit

2,6-Dimethylanilin: höchstens 400 ppm.

Ein 30 mg wasserfreiem Lidocainhydrochlorid entsprechendes Volumen Injektionslösung wird mit Methanol R zu 15 ml verdünnt. 2 ml der Lösung werden mit 1 ml einer frisch bereiteten Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd R (10 g · l^{-1}) in Methanol R und 2 ml Essigsäure 96 % R versetzt. Nach 10 Minuten darf die Lösung nicht stärker gefärbt (AB. 2.2.2, Methode II) sein als eine gleichzeitig und in gleicher Weise hergestellte Referenzlösung, zu deren Herstellung 2 ml einer Lösung von 2,6-Dimethylanilin R (8 mg · l^{-1}) in Methanol R verwendet werden.

Prüfung auf Bakterien-Endoxine (AB. 2.6.14):

Die Endotoxinkonzentration darf höchstens betragen bei:
Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 %: 5,8 I.E./ml
Lidocainhydrochlorid-Lösung 1 %: 11,7 I.E./ml
Lidocainhydrochlorid-Lösung 2 %: 23,4 I.E./ml

6.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Menge an Lidocainhydrochlorid $1H_2O$.

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-VIS-Spektroskopie (AB. 2.2.25).

Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird mit Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) zu einer Konzentration von 0,53 mg Lidocainhydrochlorid $1H_2O$ pro 1,0 ml verdünnt.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 263 nm gegen Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Lidocainhydrochlorids $1H_2O$ in Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) mit einer Konzentration von 0,53 mg pro 1,0 ml.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Ampullen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 %: 2529.99.99
Lidocainhydrochlorid-Lösung 1 %: 2529.98.99
Lidocainhydrochlorid-Lösung 2 %: 2529.97.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intrakutanen, subkutanen, intravenösen oder periduralen Injektion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert: 5,0 bis 7,0.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel vom Säureamid-Typ zur örtlichen Betäubung.

9.2 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade.

9.3 Gegenanzeigen

Wann darf Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % nicht angewendet werden?

Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ, falls nicht eine schrittweise Testung unter optimalen Sicherheitsbedingungen durchgeführt wird
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akutem Versagen der Herzleistung.

Wann darf Lidocainhydrochlorid-Lösung 2 % nicht angewendet werden?

Lidocainhydrochlorid-Lösung 2 % darf nicht angewendet werden

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ, falls nicht eine schrittweise Testung unter optimalen Sicherheitsbe dingungen durchgeführt wird
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akutem Versagen der Herzleistung
- in der Geburtshilfe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Hinweis:
Die Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Wann darf Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden darf. Befragen Sie bitte hierzu Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Myasthenia gravis
- zur Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet.

Was muss in der Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Über die Anwendung von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % in der Schwangerschaft liegen keine Daten für eine ausreichende Beurteilung der Anwendungssicherheit vor.
Obwohl die lokale und regionale Nervenblockade bei einer Reihe von ärztlichen Eingriffen als die schonendste Methode gilt, sollte während der Schwangerschaft die Verabreichung von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % unter Abwägung von Nutzen und Risiko nur dann erfolgen, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Lidocainhydrochlorid-Lösung ist in Konzentrationen > 1 % in der Geburtshilfe nicht anzuwenden.
Kontraindiziert ist die Periduralänasthesie mit Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % in der Geburtshilfe bei drohenden starken Blutungen oder tiefer Einnistung des Mutterkuchens.

Nach Regionalanästhesien mit Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % unter der Geburt können selten toxische Symptome beim Neugeborenen auftreten: Bradykardien, AV-Blockierungen und ventrikuläre Tachykardien.

Lidocain geht auch in die Muttermilch über. Hinsichtlich möglicher Wirkungen beim Säugling liegen jedoch keine Erkenntnisse vor, klinisch bedeutsame Auswirkungen werden aber nicht erwartet.

Was muss bei Kindern berücksichtigt werden?

Für Kinder sind Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen.

Was muss bei älteren Menschen berücksichtigt werden?

Vornehmlich bei älteren Patienten kann ein plötzlicher arterieller Blutdruckabfall als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % auftreten.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf eine gute Auffüllung des Kreislaufes zu achten. Bestehende Verminderungen der Gesamtblutmenge (Hypovolämien) müssen behoben werden.
Ist eine Allergie gegen Lidocainhydrochlorid bekannt, so muss mit einer Kreuzallergie gegen andere Säureamid-Lokalanästhetika gerechnet werden.
Die intravenöse Injektion darf nur unter sorgfältiger Kreislaufüberwachung erfolgen. Alle Maßnahmen zur Beatmung, antikonvulsiven Therapie und Reanimation müssen vorhanden sein.
Bei Lösen der Blutsperre im Rahmen der intravenösen Regionalanästhesie ist das Risiko von Nebenwirkungen erhöht.
Bei Anwendung im Hals-Kopf-Bereich besteht ein höherer Gefährdungsgrad, weil das Risiko für zentralnervöse Intoxikationssymptome erhöht ist.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden (siehe Dosierungsanleitung)
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der periduralen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzien, wie z.B. Heparin) nichtsteroidalen Antirheumatika oder

Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die Prothrombinzeit bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Lidocainhydrochlorid-Lösung durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z.B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor der geplanten rückenmarksnahen Anästhesie eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Was muss im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden?

Bei operativer, zahnärztlicher oder großflächiger Anwendung von Lidocainhydrochlorid-Lösung muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % ?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 %.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % und Secale-Alkaloiden (wie z.B. Ergotamin) oder Epinephrin kann ein ausgeprägter Blutdruckabfall auftreten.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.
Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Therapie mit Propranolol, Diltiazem und Verapamil. Durch eine Abnahme der Lidocain-Clearance kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit mit Kumulationsgefahr.
Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Narkotika, wie z.B. Ether, beschrieben.
Toxizitätsmindernd wirken herzwirksame Glykoside.
Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.
Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe des H_2-Antagonisten Cimetidin.
Durch eine Abnahme der Leberdurchblutung und Hemmung mikrosomaler Enzyme können bereits nach Interkostalblockade toxische Lidocain-Plasmaspiegel auftreten.

<u>Welche anderen Arzneimittel werden in ihrer Wirkung durch Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % beeinflusst?</u>

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % verlängert.

9.6 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihr Arzt Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % nicht anders verordnet hat.

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erreicht wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.

Wie viel wird von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % angewendet? Wie oft wird die Lösung angewendet?

Bei Applikation in Gewebe, aus denen eine schnelle Resorption von Substanzen erfolgt, sollte eine Einzeldosierung von 300 mg Lidocainhydrochlorid ohne Vasokonstriktorzusatz oder 500 mg Lidocainhydrochlorid mit Vasokonstriktorzusatz nicht überschritten werden. Bei Anwendung in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde sollte in jedem Fall eine Gesamtdosis von 200 mg Lidocainhydrochlorid nicht überschritten werden. Bei Kindern und älteren Patienten muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Für die jeweiligen Anwendungsarten gelten als Einzeldosen für Jugendliche über 15 Jahren und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße folgende Empfehlungen von verschieden konzentrierten lidocainhaltigen Injektionslösungen:

Oberflächenanästhesie (hier unabhängig von der Darreichungsform)	bis zu	300 mg	
Infiltration	bis zu	300 mg	0,5 - 2 %
Infiltrations- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde	bis zu	300 mg	2 %
periphere Nervenblockade	bis zu	300 mg	1 - 2 %
Stellatum-Blockade	bis zu	100 mg	1 %
Grenzstrang-Blockade	bis zu	300 mg	1 %
Paravertebral-anästhesie	bis zu	300 mg	1 %

Epiduralanästhesie	bis zu	300 mg	0,5 - 2 %
Feldblock	bis zu	500 mg	0,5 - 2 %
intravenöse Regional-anästhesie	bis zu	300 mg	0,5 %
Hautquaddeln	pro Quaddel	20 mg	0,5 - 1 %

Lidocainhydrochlorid-Lösungen können mit einem vasokonstriktorischen Zusatz, wie z.B. Epinephrin, zur Wirkungsverlängerung kombiniert werden; bewährt hat sich ein Epinephrinzusatz von 1:100 000 bis 1:200 000. Besonders im Bereich der Zahnheilkunde kann die Verwendung eines vasokonstriktorhaltigen Lokalanästhetikums bei Einsatz von kurz- bis mittellangwirkenden Substanzen unverzichtbar sein. Lidocainhydrochlorid mit Epinephrinzusatz sollte nur für Anästhesien im Gesichtsbereich (Zahn, Mund, Kiefer) eingesetzt werden.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. veränderter Plasmaeiweißbindung (z.B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Karzinomerkrankungen, Schwangerschaft) müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine verkürzte Wirkzeit der Lokalanästhetika beobachtet. Dies wird auf einen beschleunigten Transport des Lokalanästhetikums in die Blutbahn, durch Azidose und gesteigertes Herz-Zeit-Volumen zurückgeführt.

Bei Lebererkrankungen ist die Toleranz gegen Säureamid-Lokalanästhetika herabgesetzt. Verantwortlich hierfür wird ein verminderter hepatischer Metabolismus gemacht sowie eine verringerte Proteinsynthese mit einer daraus resultierenden geringeren Plasmaproteinbindung von Lokalanästhetika. In diesen Fällen wird ebenfalls eine erniedrigte Dosis empfohlen.

Bei Patienten mit einem zerebralen Anfallsleiden muss verstärkt auf die Manifestation zentralnervöser Symptome geachtet werden. Auch bei nicht hohen Lidocainhydrochlorid-Dosen muss mit einer gesteigerten Krampfbereitschaft gerechnet werden. Beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom können allergische, toxische Reaktionen des Nervensystems auf Lokalanästhetika vermehrt auftreten.

Bei Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz oder klinisch relevanten Störungen der kardialen Erregungsbildung und -ausbreitung ist die Dosis zu reduzieren und eine stete Kontrolle der Funktionsparameter erforderlich, auch nach Wirkungsende des Lokalanästhetikums. Nichtsdestoweniger kann die lokale oder regionale Nervenblockade das anästhesiologische Verfahren der Wahl sein.

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich (verkleinerter Periduralraum durch gestauten Plexus venosus intervertebralis).

Wie und wann wird Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % angewendet?

Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % wird in Abhängigkeit von dem jeweiligen Anästhesieverfahren intrakutan, subkutan, intravenös oder peridural injiziert, in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration) oder in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.

Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung nur niedrig konzentrierte Lösungen von Lidocainhydrochlorid appliziert werden.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

9.8 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % versehentlich in zu großen Mengen oder in ungeeigneter Art und Weise angewendet wurde?

Symptome einer Überdosierung:

Lidocainhydrochlorid wirkt in niedrigen toxischen Dosierungen als zentrales Nervenstimulans, in hohen toxischen Bereichen kommt es zur Depression der zentralen Funktionen. Die Lidocainhydrochlorid-Intoxikation verläuft in 2 Phasen:

1. Stimulation

   ZNS:
   periorale Missempfindungen, Gefühl der tauben Zunge, Unruhe, Delirium, Krämpfe (tonisch-klonisch)

   Kardiovaskulär:
   Herzfrequenz erhöht (beschleunigter Herzschlag), Blutdruck erhöht, Rötung der Haut.

2. Depression

   ZNS:
   Koma, Atemstillstand

   Kardiovaskulär:
   Pulse nicht tastbar, Blässe, Herzstillstand.

Patienten mit einer beginnenden Lokalanästhetika-Intoxikation fallen zunächst durch exzitatorische Symptome auf. Sie werden unruhig, klagen über Schwindel, akustische und visuelle Störungen sowie Kribbeln, vor allem an Zunge und Lippenbereich. Die Sprache ist verwaschen, Schüttelfrost und Muskelzuckungen sind Vorboten eines drohenden generalisierten Krampfanfalls. Subkonvulsive Plasmaspiegel von Lidocain führen oft auch zu Schläfrigkeit und Sedierung der Patienten. Die Krampfanfälle sind zuerst von klonisch-tonischer Form. Bei fortschreitender ZNS-Intoxikation kommt es zu einer zunehmenden Funktionsstörung des Hirnstammes mit den Symptomen Atemdepression und Koma bis hin zum Tod.

Ein Blutdruckabfall ist häufig das erste Zeichen eines toxischen Effektes auf das kardiovaskuläre System. Die Hypotension wird hauptsächlich durch eine negative Inotropie und eine Verminderung des Schlagvolumens verursacht. Die toxischen Wirkungen sind jedoch klinisch von relativ untergeordneter Bedeutung.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel
Bei Auftreten zentraler oder kardiovaskulärer Symptome einer Intoxikation sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr der Lidocainhydrochlorid-Lösung
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig, mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstoff-therapie darf nicht bereits beim Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Diese Maßnahmen gelten auch für den Fall einer akzidentellen totalen Spinalanästhesie, deren erste Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme und Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht
- Bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und gegebenenfalls ein kurzwirksames

Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

9.9 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % auftreten?

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika des Substanztyps der Säureamide. Unerwünschte, bestimmte Organsysteme betreffende Wirkungen, die bei Überschreiten eines Plasmaspiegels von 5 - 10 µg Lidocain pro ml auftreten können, sind verursacht durch die Art der Anwendung, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System. Bei Plasma-konzentrationen, wie sie bei regelrechter Anwendung im Allgemeinen erreicht werden, wird der Blutdruck normalerweise nur geringgradig durch die positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % gesteigert.

Ein Blutdruckabfall kann erstes Zeichen für eine relative Überdosierung im Sinne einer kardiotoxischen Wirkung sein.
Die Auslösung einer malignen Hyperthermie ist, wie bei anderen Lokalanästhetika, auch für Lidocainhydrochlorid nicht auszuschließen. Im Allgemeinen wird jedoch der Einsatz von Lidocainhydrochlorid bei Patienten mit maligner Hyperthermie für sicher gehalten, auch wenn über das Auftreten einer solchen Erhöhung der Körpertemperatur bei einem Patienten, der Lidocain zur Epiduralanästhesie erhalten hatte, berichtet wurde.
Allergische Reaktionen auf Lidocainhydrochlorid in Form von Urtikaria, Ödem, Bronchospasmus oder eines Atemnotsyndroms sowie Kreislaufreaktionen werden selten beschrieben.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

9.10 Hinweise

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert: 5,0 bis 7,0.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ (Carbonsäureamid des Anilins).

10.3 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade.

10.4 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % ist kontraindiziert:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ, falls nicht eine schrittweise Testung unter optimalen Sicherheitsbe dingungen durchgeführt wird
- bei schweren kardialen Überleitungstörungen
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz.

Die Anwendung von Lidocainhydrochlorid-Lösung 2 % ist kontraindiziert:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ, falls nicht eineschrittweise Testung unter optimalen Sicherheitsbe dingungen durchgeführt wird
- bei schweren kardialen Überleitungsstörungen
- bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- in der Geburtshilfe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Spinal- und die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Hinweis:
Die Durchführung der Spinalanästhesie bei Jugendlichen und Erwachsenen bis ca. 30 Jahren wird wegen der in diesen Altersgruppen häufig auftretenden postspinalen Kopfschmerzen nicht empfohlen.

Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Myasthenia gravis
- zur Injektion in ein infiziertes Gebiet.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Über die Anwendung von Lidocainhydrochlorid-Lösung in der Schwangerschaft liegen keine Daten für eine ausreichende Beurteilung der Anwendungssicherheit vor.

Obwohl die lokale oder regionale Nervenblockade bei einer Reihe von ärztlichen Eingriffen als die schonendste Methode gilt, sollte während der Schwangerschaft die Verabreichung von Lidocainhydrochlorid unter Abwägung von Nutzen und Risiko nur dann erfolgen, wenn dies unbedingt erforderlich ist.
Lidocainhydrochlorid ist in Konzentrationen von mehr als 1 % in der Geburtshilfe nicht anzuwenden.
Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie mit Lidocainhydrochlorid in der Geburtshilfe bei drohenden starken Blutungen oder tiefer Implantation der Plazenta.
Nach Regionalanästhesien mit Lidocainhydrochlorid unter der Geburt können selten toxische Symptome beim Neugeborenen auftreten: Bradykardien, AV-Blockierungen und ventrikuläre Tachykardien.

Lidocain geht auch in die Muttermilch über. Hinsichtlich möglicher Wirkungen beim Säugling liegen jedoch keine Erkenntnisse vor, klinisch bedeutsame Auswirkungen werden aber nicht erwartet.

10.5 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Lidocainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika des Substanztyps der Säureamide. Unerwünschte, systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 - 10 µg Lidocain/ml auftreten können, sind methodisch, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System.
Bei Plasmakonzentrationen, wie sie bei regelrechter Anwendung im Allgemeinen erreicht werden, wird der Blutdruck normalerweise nur geringgradig durch die positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung von Lidocainhydrochlorid gesteigert.
Ein Blutdruckabfall kann erstes Zeichen für eine relative Überdosierung im Sinne einer kardiotoxischen Wirkung sein.
Die Auslösung einer malignen Hyperthermie ist, wie bei anderen Lokalanästhetika, auch für Lidocainhydrochlorid nicht auszuschließen. Im Allgemeinen wird jedoch der Einsatz von Lidocainhydrochlorid bei Patienten mit maligner Hyperthermie für sicher gehalten, auch wenn über das Auftreten einer solchen Erhöhung der Körpertemperatur bei einem Patienten, der Lidocain zur Epiduralanästhesie erhalten hatte, berichtet wurde.

Allergische Reaktionen auf Lidocainhydrochlorid in Form von Urtikaria, Ödem, Bronchospasmus oder eines Atemnotsyndroms sowie Kreislaufreaktionen werden selten beschrieben.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die gleichzeitige Applikation von Vasokonstriktoren führt zu einer längeren Wirkdauer von Lidocainhydrochlorid.
Bei gleichzeitiger Gabe von Lidocainhydrochlorid und Secale-Alkaloiden (wie z.B. Ergotamin) oder Epinephrin kann ein ausgeprägter Blutdruckabfall auftreten.

Vorsicht ist geboten beim Einsatz von Sedativa, die ebenfalls die Funktion des ZNS beeinflussen und die toxische Wirkung von Lokalanästhetika verändern können. Es besteht ein Antagonismus zwischen Lokalanästhetika einerseits und Sedativa und Hypnotika andererseits. Die beiden letztgenannten Medikamentengruppen heben die Krampfschwelle des ZNS an.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Lidocainhydrochlorid ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.
Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Therapie mit Propranolol, Diltiazem und Verapamil. Durch eine Abnahme der Lidocain-Clearance kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit mit Kumulationsgefahr.
Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Narkotika, wie z.B. Ether, beschrieben.

Toxizitätsmindernd wirken herzwirksame Glykoside.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.
Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe des H_2-Antagonisten Cimetidin.
Durch eine Abnahme der Leberdurchblutung und Hemmung mikrosomaler Enzyme können bereits nach Interkostalblockade toxische Lidocain-Plasmaspiegel auftreten.
Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien wird durch Lidocainhydrochlorid verlängert.

10.7 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Vor einer Lokalanästhesie ist grundsätzlich auf gute Auffüllung des Kreislaufes zu achten. Bestehende Hypovolämien müssen behoben werden.

Ist eine Allergie gegen Lidocainhydrochlorid bekannt, so muss mit einer Kreuzallergie gegen andere Säureamid-Lokalanästhetika gerechnet werden.

Eine intravenöse Injektion darf nur unter sorgfältiger Kreislaufüberwachung erfolgen. Alle Maßnahmen zur Beatmung, antikonvulsiven Therapie und Reanimation müssen vorhanden sein.

Bei Lösen der Blutsperre im Rahmen der intravenösen Regionalanästhesie ist das Risiko von Nebenwirkugen erhöht.

Bei Anwendung im Hals-Kopf-Bereich besteht ein höherer Gefährdungsgrad, weil das Risiko für zentralnervöse Intoxikationssymptome erhöht ist.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosierungen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden (siehe Dosierungsanleitung)
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle).
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption ´ bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit an deren Mitteln beachten.

Vor der periduralen Injektion des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege

und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Antikoagulanzien (wie z.B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die Prothrombinzeit bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe vor der Anwendung von Lidocainhydrochlorid durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z.B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor der geplanten rückenmarksnahen Anästhesie eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

10.9 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erreicht wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.
Bei Applikation in Gewebe, aus denen eine schnelle Resorption von Substanzen erfolgt, sollte eine Einzeldosierung von 300 mg Lidocainhydrochlorid ohne Vasokonstriktorzusatz oder 500 mg Lidocainhydrochlorid mit Vasokonstriktorzusatz nicht überschritten werden. Bei Kindern und älteren Patienten muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Für die jeweiligen Anwendungsarten gelten als Einzeldosen für Jugendliche über 15 Jahren und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße folgende

Empfehlungen von verschieden konzentrierten lidocainhaltigen Injektionslösungen:

Oberflächenanästhesie (hier unabhängig von der Darreichungsform)	bis zu	300 mg	
Infiltration	bis zu	300 mg	0,5 - 2 %
Infiltrations- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde	bis zu	300 mg	2 %
periphere Nervenblockade	bis zu	300 mg	1 - 2 %
Stellatum-Blockade	bis zu	100 mg	1 %
Grenzstrang-Blockade	bis zu	300 mg	1 %
Paravertebral-anästhesie	bis zu	300 mg	1 %
Epiduralanästhesie	bis zu	300 mg	0,5 - 2 %
Feldblock	bis zu	500 mg	0,5 - 2 %
intravenöse Regional-anästhesie	bis zu	300 mg	0,5 %
Hautquaddeln	pro Quaddel	20 mg	0,5 - 1 %

Lidocainhydrochlorid kann mit einem vasokonstriktorischen Zusatz, wie z.B. Epinephrin, zur Wirkungsverlängerung kombiniert werden; bewährt hat sich ein Epinephrinzusatz von 1:100 000 bis 1:200 000. Besonders im Bereich der Zahnheilkunde kann die Verwendung eines vasokonstriktorhaltigen Lokalanästhetikums bei Einsatz von kurz- bis mittellangwirkenden Substanzen unverzichtbar sein. Lidocainhydrochlorid mit Epinephrinzusatz sollte nur für Anästhesien im Gesichtsbereich (Zahn, Mund, Kiefer) eingesetzt werden.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bzw. veränderter Plasmaeiweißbindung (z.B. Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Karzinomerkrankungen, Schwangerschaft) müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird eine verkürzte Wirkzeit der Lokalanästhetika beobachtet. Dies wird auf einen beschleunigten Transport des Lokalanästhetikums in die Blutbahn, durch Azidose und gesteigertes Herz-Zeit-Volumen zurückgeführt.

Bei Lebererkrankungen ist die Toleranz gegen Säureamid-Lokalanästhetika herabgesetzt. Verantwortlich hierfür wird ein verminderter hepatischer Metabolismus gemacht, sowie eine verringerte Proteinsynthese mit einer daraus resultierenden geringeren Plasmaproteinbindung von Lokalanästhetika. In diesen Fällen wird ebenfalls eine erniedrigte Dosis empfohlen.

Bei Patienten mit einem zerebralen Anfallsleiden muss verstärkt auf die Manifestation zentralnervöser Symptome geachtet werden. Auch bei nicht hohen Lidocainhydrochlorid-Dosen muss mit einer gesteigerten Krampfbereitschaft gerechnet werden. Beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom können allergische, toxische Reaktionen des Nervensystems auf Lokalanästhetika vermehrt auftreten.

Bei Patienten mit Zeichen einer Herzinsuffizienz oder klinisch relevanten Störungen der kardialen Erregungsbildung und -ausbreitung ist die Dosis zu reduzieren und eine stete Kontrolle der Funktionsparameter erforderlich, auch nach Wirkungsende des Lokalanästhetikums. Nichtsdestoweniger kann die lokale oder regionale Nervenblockade das anästhesiologische Verfahren der Wahl sein.

In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

Art der Anwendung:

Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % wird in Abhängigkeit von dem jeweiligen Anästhesieverfahren intrakutan, subkutan, intravenös oder zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert, in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration) oder in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.

Lidocainhydrochlorid-Lösungen sollten nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.
Grundsätzlich gilt, dass bei kontinuierlicher Anwendung nur niedrig konzentrierte Lösungen von Lidocainhydrochlorid appliziert werden.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

Lidocainhydrochlorid wirkt in niedrigen toxischen Dosierungen als zentrales Nervenstimulans, in hohen toxischen Bereichen kommt es zur Depression der zentralen Funktionen. Die Lidocainhydrochlorid-Intoxikation verläuft in 2 Phasen:

1. Stimulation

   ZNS:
   periorale Missempfindungen, Gefühl der tauben Zunge, Unruhe, Delirium, Krämpfe (tonisch-klonisch)

   Kardiovaskulär:
   Herzfrequenz erhöht (beschleunigter Herzschlag), Blutdruck erhöht, Rötung der Haut.

2. Depression

   ZNS:
   Koma, Atemstillstand

   Kardiovaskulär:
   Pulse nicht tastbar, Blässe, Herzstillstand.

Patienten mit einer beginnenden Lokalanästhetika-Intoxikation fallen zunächst durch exzitatorische Symptome auf. Sie werden unruhig, klagen über Schwindel, akustische und visuelle Störungen sowie Kribbeln, vor allem an Zunge und Lippenbereich. Die Sprache ist verwaschen, Schüttelfrost und Muskelzuckungen sind Vorboten eines drohenden generalisierten Krampfanfalls. Subkonvulsive Plasmaspiegel von Lidocain führen oft auch zu Schläfrigkeit und Sedierung der Patienten. Die Krampfanfälle sind zuerst von klonisch-tonischer Form. Bei

fortschreitender ZNS-Intoxikation kommt es zu einer zunehmenden Funktionsstörung des Hirnstammes mit den Symptomen Atemdepression und Koma bis hin zum Tod.

Ein Blutdruckabfall ist häufig das erste Zeichen eines toxischen Effektes auf das kardiovaskuläre System. Die Hypotension wird hauptsächlich durch eine negative Inotropie und eine Verminderung des Schlagvolumens verursacht. Die toxischen Wirkungen sind jedoch klinisch von relativ untergeordneter Bedeutung.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Beim Auftreten von zentralen oder kardiovaskulären Symptomen einer Intoxikation sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Lidocainhydrochlorid
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen, falls notwendig, mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstofftherapie darf nicht bereits beim Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Diese Maßnahmen gelten auch für den Fall einer akzidentellen totalen Spinalanästhesie, deren erste Anzeichen Unruhe, Flüsterstimme, Schläfrigkeit sind; letztere kann in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand übergehen.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus - Bradykardie - wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht

- bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z. B. 25 - 50 mg Thiopental-Natrium) oder mit Diazepam (5 - 10 mg i.v.) behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht. Bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und gegebenenfalls ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet.
Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

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

10.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Lidocainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ. Die Base hemmt die Funktionen erregbarer Strukturen, wie sensorische, motorische und autonome Nervenfasern sowie die Erregungsleitung des Herzens. Lidocain hebt reversibel und örtlich begrenzt das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern auf. Nach der Schmerzempfindung wird in dieser fallenden Reihenfolge die Empfindung für Kälte bzw. Wärme, für Berührung und Druck herabgesetzt. Lidocainhydrochlorid wirkt außerdem antiarrhythmisch. Es zeigt zusätzlich eine schwache antihistaminerge und parasympatholytische Wirkung. Im Gegensatz zu den meisten anderen Lokalanästhetika besitzt Lidocain keine gefäßerweiternde Wirkung.
Lidocain setzt die Membranpermeabilität für Kationen, insbesondere für Natriumionen, in höheren Konzentrationen auch für Kaliumionen, herab. Dies führt konzentrationsabhängig zu einer verminderten Erregbarkeit der Nervenfaser, da der zur Ausbildung des Aktionspotenzials notwendige, plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität verringert ist. Die Membranstabilisierung beruht auf einer Einlagerung der lipophilen Lokalanästhetika in die Zellmembran. Dadurch tritt eine unspezifische Membranexpansion ein, wodurch Ionenkanäle, besonders Natriumkanäle blockiert werden. Sekundär wird durch den hydrophilen Teil des

Lokalanästhetikum-Moleküls, der in die wasserführende Pore hineinragt, der Durchtritt der Elektrolyte beeinträchtigt. Daher ist die Wirkung vom Pk_a-Wert (7,9) der Substanz und vom pH-Wert des Milieus abhängig, also vom Anteil an ungeladener Base, die besser als die Kationen in die lipophile Nervenmembran permeieren kann. Im entzündeten Gewebe ist die Wirkung aufgrund des dort vorliegenden sauren pH-Wertes herabgesetzt.

Nach i.v.-Gabe verteilt sich die Substanz schnell in stark durchbluteten Organen (Herz, Leber, Lunge), gefolgt von einer Umverteilung in die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe.
Die Wirkdauer beträgt ca. 30 Minuten.

10.11.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Lidocainhydrochlorid im Tierversuch ergab bei der Maus eine LD_{50} (i.v.) zwischen 22 mg und 48 mg/kg Körpermasse. Bei der Ratte liegen die Werte zwischen 21 mg und 25 mg/kg Körpermasse und für Hunde bei 2,6 mg/kg Körpermasse. Bei subkutaner Applikation betrug die LD_{50} für Mäuse 350 mg/kg Körpermasse.

Die toxische Grenze von Lidocainhydrochlorid liegt beim Menschen bei 5 - 10 µg Lidocain/ml Plasma. Die krampfauslösenden Plasmaspiegel liegen bei 7 - 12 µg Lidocain/ml. Mit ernsthaften kardiovaskulären Veränderungen muss bei Lidocain-Plasmaspiegeln von mehr als 6 µg Lidocain/ml gerechnet werden.

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität:

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität von Lidocainhydrochlorid bei lokaler Applikation beim Tier (Ratte, Hund) zeigten beim Hund bei einer Dosierung von 30 mg/kg Körpermasse einen fettigen Umbau der Leber mit peripherer und perilobulärer Verteilung, die der Wirkung von Lidocainhydrochlorid zugeschrieben wird.
Die Prüfung der chronischen Toxizität von Lidocainhydrochlorid an der Ratte über einen Zeitraum von 6 Monaten in Dosen von 6 mg/kg Körpermasse ergab keine Hinweise auf pathologische Veränderungen, die auf Lidocainhydrochlorid zurückzuführen sind.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

Es gibt Hinweise, dass ein bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen, aus Lidocain / Etidocain entstehendes Stoffwechselprodukt, 2,6-Xylidin, mutagene Wirkungen haben könnte. Diese Hinweise ergeben sich aus in-vitro-Tests, in denen dieser Metabolit in sehr hohen, nahezu toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Dafür, dass auch die Muttersubstanzen Lidocain und Etidocin selbst mutagen sind, gibt es derzeit keinen Anhalt.

In einer Kanzerogenitätsstudie mit transplazentarer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre mit sehr hohen Dosen 2,6-Xylidin an Ratten wurden in einem hoch empfindlichen Testsystem bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalie) beobachtet.
Eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen erscheint nicht völlig unwahrscheinlich. Daher sollte Lidocainhydrochlorid-Lösung nicht über längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden.

Reproduktionstoxizität:

Lidocain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Die embryonale/fetale Dosis im Verhältnis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,4 bis 1,3.

Die Frequenz kongenitaler Anomalien insgesamt war nicht erhöht bei Kindern, deren Mütter während der ersten Schwangerschaftsmonate eine Lokalanästhesie mit Lidocainhydrochlorid erhalten hatten. Zugleich war die Frequenz kongenitaler Anomalien nicht größer als erwartet bei Kindern, deren Mütter eine Lokalanästhesie mit Lidocainhydrochlorid zu verschiedenen Zeitpunkten während der Schwangerschaft erhalten hatten.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an der Ratte nach i.p. - bzw. s.c. - Applikation von Lidocainhydrochlorid ergaben bei Dosen bis zu 56 mg/kg Körpermasse keine Hinweise auf teratogene Effekte.

Bei der Anwendung von Lidocainhydrochlorid beim parazervikalen Block wie auch während Epiduralanästhesien ist über Bradykardien des Ungeborenen berichtet worden.

Bei Neugeborenen, die pränatal (1. - 3. Trimenon) einer Exposition gegenüber Lokalanästhetika - darunter auch Lidocainhydrochlorid - ausgesetzt waren, ist von neurologischen Verhaltensänderungen berichtet worden.

Tierexperimentell sind bei der Ratte nach i.m. - Applikation von 6 mg Lidocainhydrochlorid/kg Körpermasse bei Jungtieren neurologische Verhaltensänderungen aufgetreten.

10.11.3 Pharmakokinetik

Die Halbwertszeit der α-Verteilungsphase liegt bei 6 - 9 Minuten.
Nach i.m. - Injektion von 400 mg Lidocainhydrochlorid (Interkostalblock) wurde C_{max} im Plasma mit 6,48 µg Lidocain/ml bestimmt. Die t_{max} nach i.m.-Applikation wurde zu 5 - 15 Minuten ermittelt, bei Dauerinfusion wird der Steady-state-Plasmaspiegel erst nach 6 Stunden (range 5 - 7 Std.) erreicht. Therapeutische Wirkspiegel stellen sich aber bereits nach 15 - 60 Minuten ein. Im Vergleich hierzu lagen die C_{max}-Werte nach s.c.-Gabe bei 4,91 µg Lidocain/ml (Vaginal-applikation), bzw. bei 1,95 µg Lidocain/ml (Abdominalapplikation). In einer Studie mit 5 gesunden Probanden wurde 30 Minuten nach maxillar-buccaler Infiltrationsanästhesie mit 36 mg Lidocainhydrochlorid in 2 %iger Lösung ein C_{max}-Wert von durchschnittlich 0,31 µg Lidocain/ml erreicht. Bei Injektion in den Epiduralraum scheint die gemessene maximale Plasmakonzentration unabhängig von der applizierten Dosis zu sein. 400 mg Lidocainhydrochlorid führten hier zu C_{max}-Werten von 4,27 µg Lidocain/ml bzw. 2,65 µg Lidocain/ml.

Zum pharmakokinetischen Verhalten nach intrathekaler Applikation liegen keine Daten vor.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme wurde aufgrund des First-pass-Effektes mit 35 % bestimmt.

Das Verteilungsvolumen beträgt bei Gesunden 1,5 l/kg (range 1,3 - 1,7 l/kg), ist bei Herzinsuffizienz erniedrigt auf 0,8 - 1,0 l/kg und bei Leberinsuffizienz erhöht auf etwa 2,3 l/kg. Bei Neugeborenen liegt V_D bei 2,7 l/kg.

Lidocain und sein Metabolit Monoethylglycinxylidid passieren langsam die Blut-Hirn-Schranke. Lidocain wird an α_1-saures Glycoprotein gebunden (60 - 80 %).

Lidocain wird in der Leber durch Monooxygenasen rasch metabolisiert. Hauptrichtung der Biotransformation sind die oxydative Entalkylierung, Ringhydroxylierung und Amidhydrolyse. Hydroxyderivate werden konjugiert.

Insgesamt werden etwa 90 % der verabreichten Dosis zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin, 4-Hydroxy-2,6-xylidinglucuronid und in geringerem Maß zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinxylidid und Glycinxylidid metabolisiert, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit besonders bei längerdauernden Infusionen und bei Niereninsuffizienz kumulieren können. Bei Lebererkrankungen kann die Metabolisierungsrate auf 10 - 50 % des Normalwertes abfallen.

Lidocain und seine Metaboliten werden renal eliminiert. Der Anteil an unveränderter Substanz beträgt etwa 5 - 10 %.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,5 - 2 Stunden bei Erwachsenen bzw. 3 Stunden bei Neugeborenen. Sie kann bei schwerer Herzinsuffizienz auf 4 - 10 (bis zu 12) Stunden, bei chronisch alkoholgeschädigter Leber auf 4,5 - 6 Stunden verlängert sein. Die Halbwertszeiten der beiden noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinxylidid und Glycinxylidid liegen bei 2 bzw. 10 Stunden. Die Halbwertszeiten von Lidocain und Monoethylglycinxylidid verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von Glycinxylidid bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.
Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für Glycinxylidid von etwa 10 Stunden, für Lidocain von 2 - 3 Stunden gemessen. Bei wiederholter i.v. - Applikation von Lidocain besteht in den genannten Fällen die Gefahr einer Kumulation.

Lidocain überwindet die Plazentaschranke. Bei Neugeborenen wurden nach Lidocainanästhesie der Mutter 40 - 45 % des maternen Lidocainspiegels gefunden. Die Ausscheidung im Harn des Säuglings erfolgt zu 50 - 75 % unverändert.

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist pH-abhängig und wird durch Ansäuern des Harns erhöht. Die Clearance liegt bei 0,95 l/Min.

10.12 Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Siehe "Gegenanzeigen".

Anwendung bei älteren Menschen:

Plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Lidocainhydrochlorid-Lösung 0,5 % bzw. 1 % bzw. 2 % kann vornehmlich bei älteren Patienten auftreten.

Anwendung bei Kindern:
Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 284 Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Mepivacainhydrochlorid	0,50 g

Sonstige Bestandteile:

Natriumchlorid	0,775 g
Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) zum Einstellen des pH-Wertes	
Wasser für Injektionszwecke	zu 100,0 ml

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Mepivacainhydrochlorid und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) auf 5,9 + 0,5 eingestellt. Anschließend wird mit Wasser für Injektionszwecke auf das erforderliche Volumen bzw. die erforderliche Masse aufgefüllt. Die Lösung wird durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,002 bis 1,006
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,338
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 4,5 bis 6,8.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,5 und 6,8; relative Dichte (AB. 2.2.5) zwischen 1,002 und 1,006; Brechungsindex (AB. 2.2.6) zwischen 1,334 und 1,338.

6.2 Prüfung auf Identität

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB. 2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 %.

Referenzlösung: 5 mg eines als Standard geeigneten Mepivacainhydrochlorids pro 1 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 mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R angesprüht. 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.

6.3 Prüfung auf Reinheit

2,6-Dimethylanilin: höchstens 400 ppm.

Ein 30 mg Mepivacainhydrochlorid entsprechendes Volumen Injektionslösung wird mit Methanol R zu 15 ml verdünnt. 2 ml der Lösung werden mit 1 ml einer frisch bereiteten Lösung von Dimethylaminobenzaldehyd R (10 g · l^{-1}) in Methanol R und 2 ml Essigsäure 96 % R versetzt. Nach 10 Minuten darf die Lösung nicht stärker gefärbt (AB. 2.2.2, Methode II) sein als eine gleichzeitig und in gleicher Weise hergestellte Referenzlösung, zu deren Herstellung 2 ml einer Lösung von 2,6-Dimethylanilin R (8 mg · l^{-1}) in Methanol R verwendet werden.

Prüfung auf Bakterien-Endoxine (AB. 2.6.14):

Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 4,0 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

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

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der UV-Vis-Spektroskopie (AB. 2.2.25).

Untersuchungslösung: Die Injektionslösung wird mit Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) zu einer Konzentration von 0,20 mg Mepivacainhydrochlorid pro 1,0 ml verdünnt.

Die Absorption der Lösung wird im Maximum bei etwa 263 nm gegen Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) als Kompensationsflüssigkeit gemessen.

Die Berechnung des Gehalts erfolgt mit Hilfe der Absorption einer Referenzlösung eines als Standard geeigneten Mepivacainhydrochlorids in Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) mit einer Konzentration von 0,20 mg pro 1,0 ml.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Ampullen.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2179.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur epiduralen und perineuralen Injektion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert: 4,5 bis 6,8.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Arzneimittel vom Säureamid-Typ zur örtlichen Betäubung.

9.2 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade.

9.3 Gegenanzeigen

Wann darf Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % nicht angewendet werden?

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % darf nicht angewendet werden:

- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems
- bei akutem Versagen der Herzleistung
- zur Betäubung des Gebärmutterhalses in der Geburtshilfe (Parazervikalanästhesie).

Hinweis:
Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % ist aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration nicht geeignet für zahnmedizinische Eingriffe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie zu beachten, wie z.B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Wann darf Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden?

Im Folgenden wird beschrieben, wann Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % nur unter bestimmten Bedingungen und nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden darf. Befragen Sie hierzu bitte Ihren Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zutrafen.

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei Gefäßverschlüssen
- bei Arteriosklerose (Gefäßverkalkung)
- bei Nervenschädigung durch Zuckerkrankheit
- zur Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet.

Was muss in der Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Die Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in der Frühschwangerschaft sollte nur erfolgen, sofern sie absolut notwendig ist.
Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in der Geburtshilfe bei drohenden starken Blutungen oder tiefer Einnistung des Mutterkuchens.
Als mögliche Komplikation des Einsatzes von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in der Geburtshilfe ist das Auftreten eines arteriellen Blutdruckabfalls bei der Mutter anzusehen.
Nach Parazervikalblockade mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % unter der Geburt wurden Vergiftungssymptome bei den Neugeborenen beobachtet: gehäuft Bradykardien (20 - 30 % bei Feten ohne Risikofaktoren, 60 % bei Feten mit Risikofaktoren), bei einigen Zwischenfällen tonisch-klonische Krämpfe, Atemstillstand, Hypotonie, Mydriasis mit fehlender Lichtreaktion. Die geburtshilfliche Anwendung der Parazervikalblockade ist daher kontraindiziert.
Für die geburtshilfliche Periduralanästhesie stellt Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % aus pharmakokinetischen Gründen (Gefahr der systemischen Kumulation) nicht das Mittel der Wahl dar.

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Mepivacainhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich sein, kann das Stillen ca. 24 Stunden nach Ende der Behandlung wieder aufgenommen werden.

Was muss bei Kindern berücksichtigt werden?

Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung von Alter und Gewicht zu berechnen. Als Maximaldosis gelten 5 bis 6 mg Mepivacainhydrochlorid pro kg Körpermasse.

Was muss bei älteren Menschen berücksichtigt werden?

Vornehmlich bei älteren Patienten kann ein plötzlicher arterieller Blutdruckabfall als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % auftreten.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehung der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der Anwendung des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege und zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulanzien, wie z.B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Schmerzbehandlung zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss.

Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe (vorsorgliche Behandlung mit dem Blutgerinnungshemmer Heparin in niedriger Dosis) vor der Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % durchgeführt werden.

Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Vorsorgetherapie zur Vermeidung von Thrombosen (Thromboseprophylaxe) mit niedermolekularem Heparin sollte nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden.
Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z.B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Was muss im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachtet werden?

Bei Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % ?

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten können.

Die gleichzeitige Gabe gefäßverengender Arzneimittel führt zu einer längeren Wirkdauer von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % .

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Narkotika, wie z.B. Ether, beschrieben.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

Welche anderen Arzneimittel werden in ihrer Wirkung durch Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % beeinflusst?

Die Wirkung nicht depolarisierter Muskelrelaxanzien wird durch Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % verlängert.

9.6 Wichtigste Imkompatibititäten

Bisher sind keine bekannt.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die folgenden Angaben gelten, soweit Ihr Arzt Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % nicht anders verordnet hat.

Wie viel wird von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % angewendet? Wie oft wird die Lösung angewendet?

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.

Die Angaben für die empfohlenen Dosen gelten für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einmaliger Anwendung (1 ml Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % enthält 5 mg Mepivacainhydrochlorid):

Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Plexus cervicalis-Blockade, pro Segment und Seite	6 - 10 ml
Nervus cutan. antebrachii-Blockade	10 - 15 ml

Nervus cutan. femoris lateralis-Blockade	10 - 15 ml
Nervus femoralis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus obturatorius-Blockade	10 - 15 ml
Nervus phrenicus-Blockade	10 - 20 ml
Nervus radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Nervus suprascapularis-Blockade	5 - 15 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	6 - 10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml
Sakral-Blockade	10 - 30 ml
Tonsillektomie, pro Tonsille	5 - 10 ml
Wundversorgung	bis zu 30 ml
Hautquaddeln	0,1 - 2 ml
intravenöse Regionalanästhesie	bis 40 ml

Bei der Periduralanästhesie ist altersabhängig zu dosieren, für den Lumbalbereich gelten folgende Richtwerte:

5-jährige:	0,5 ml/Segment
10-jährige:	0,9 ml/Segment
15-jährige:	1,3 ml/Segment
20-jährige:	1,5 ml/Segment
40-jährige:	1,3 ml/Segment
60-jährige:	1,0 ml/Segment
80-jährige:	0,7 ml/Segment

Für die Anwendung zur einzeitigen Periduralanästhesie umfasst der Dosierungsbereich 10 - 20 ml.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung:

- HNO-Bereich: 200 mg Mepivacainhydrochlorid (3 mg/kg Körpermasse)
- Interkostalblockade: 300 mg Mepivacainhydrochlorid (4 mg/kg Körpermasse)

- Periduralanästhesie und periphere Blockaden: 400 mg Mepivacainhydrochlorid (6 mg/kg Körpermasse)
- Plexusanästhesie: 500 mg Mepivacainhydrochlorid (7 mg/kg Körpermasse)

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen (Gefäßverschlüssen, Arteriosklerose oder Nervenschädigung bei Zuckerkrankheit) ist die Dosis ebenfalls um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

Wie und wann wird Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % angewendet?

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird sie in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird die Lösung in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.
Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.
Eine wiederholte Anwendung kann aufgrund einer raschen Toleranzentwicklung gegenüber diesem Arzneimittel zu Wirkungseinbußen führen.
Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

9.8 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Was ist zu tun, wenn Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5% versehentlich in zu großen Mengen oder in ungeeigneter Art und Weise angewendet wurde?

Neurologische Symptome bis hin zu generalisierten zerebralen Krampfanfällen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei

abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 5 - 6 µg Mepivacain/ml Blutplasma angesehen.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation
Kribbeln in den Lippen und der Zunge,Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation
Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern,choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

schwere Intoxikation
Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod.

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation
Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung

mittelschwere Intoxikation
beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation

starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5%
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig, mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstofftherapie darf nicht bereits beim Abklingen der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht
- Bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauerstoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und gegebenenfalls ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet; die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein; als Untergrenze werden 5 µg/ml Blutplasma angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

9.9 Nebenwirkungen

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % auftreten?

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Mepivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte, bestimmte Organsysteme betreffende Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 - 6 µg Mepivacain pro ml auftreten können, sind verursacht durch die Art der Anwendung, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das Herz-Kreislauf-System.

Durch die Art der Anwendung verursacht sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Lösungsmengen
- durch unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß
- durch unbeabsichtigte Injektion in den Spinalkanal (intrathekal) bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

Wenn Sie Nebenwirkungen bei sich beobachten, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

9.10 Hinweise

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
pH-Wert der Lösung: 4,5 bis 6,8.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ (Carbonsäureamid des Anilins).

10.3 Anwendungsgebiete

Lokale und regionale Nervenblockade.

10.4 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % ist kontraindiziert bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ
- schweren kardialen Überleitungsstörungen
- akut dekompensierter Herzinsuffizienz
- Parazervikalanästhesie in der Geburtshilfe.

Hinweis:
Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % ist aufgrund der niedrigen Wirkstoffkonzentration nicht geeignet für zahnmedizinische Eingriffe.

Zusätzlich sind die speziellen Gegenanzeigen für die Periduralanästhesie zu beachten, wie z. B.:

- nicht korrigierter Mangel an Blutvolumen
- erhebliche Störungen der Blutgerinnung
- erhöhter Hirndruck.

Zur Durchführung einer rückenmarksnahen Anästhesie unter den Bedingungen einer Blutgerinnungsprophylaxe siehe unter "Vorsichtsmaßnahmen".

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei Nieren- oder Lebererkrankungen
- bei obliterativer Gefäßerkrankung
- bei Arteriosklerose
- bei diabetischer Neuropathie
- zur Injektion in ein infiziertes Gebiet.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in der Frühschwangerschaft sollte nur erfolgen, sofern sie absolut notwendig ist.
Kontraindiziert ist die Periduralanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in der Geburtshilfe bei drohenden starken Blutungen oder tiefer Implantation der Plazenta.
Als mögliche Komplikation des Einsatzes von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % in der Geburtshilfe ist das Auftreten einer arteriellen Hypotension bei der Mutter anzusehen.
Nach Parazervikalblockade mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % unter der Geburt wurden Vergiftungssymptome bei den Neugeborenen beobachtet: gehäuft Bradykardien (20 - 30 % bei Feten ohne Risikofaktoren, 60 % bei Feten mit Risikofaktoren), bei einigen Zwischenfällen tonisch-klonische Krämpfe, Atemstillstand, Hypotonie, Mydriasis mit fehlender Lichtreaktion. Die geburtshilfliche Anwendung der Parazervikalblockade ist daher kontraindiziert. Für die geburtshilfliche Periduralanästhesie stellt Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % aus pharmakokinetischen Gründen (Gefahr der systemischen Kumulation) nicht das Mittel der Wahl dar.

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Mepivacainhydrochlorid in die Muttermilch übergeht. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich sein, kann das Stillen ca. 24 Stunden nach Ende der Behandlung wieder aufgenommen werden.

10.5 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach Anwendung von Mepivacainhydrochlorid entsprechen weitgehend denen anderer Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ. Unerwünschte systemische Wirkungen, die bei Überschreiten eines Blutplasmaspiegels von 5 - 6 µg Mepivacain pro ml auftreten können, sind methodisch, pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt und betreffen das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System.

Methodisch bedingt sind Nebenwirkungen:

- infolge der Injektion zu großer Volumina
- durch akzidentelle intravasale Injektion
- durch akzidentelle intrathekale Injektion bei vorgesehener Periduralanästhesie
- durch hohe Periduralanästhesie (massiver Blutdruckabfall).

Pharmakodynamisch bedingte Nebenwirkungen:

In äußerst seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten.

Pharmakokinetisch bedingte Nebenwirkungen:

Als mögliche Ursache für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle abnorme Resorptionsverhältnisse oder Störungen beim Abbau in der Leber oder bei der Ausscheidung durch die Niere in Betracht gezogen werden.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Gleichzeitige Applikation von Vasokonstriktoren führt zu einer längeren Wirkdauer von Mepivacainhydrochlorid.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Ein toxischer Synergismus wird für zentrale Analgetika und Narkotika, wie z.B. Ether, beschrieben.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und ZNS hervor.

Die Wirkung nicht depolarisierter Muskelrelaxanzien wird durch Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % verlängert.

10.7 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- bei Risikopatienten und bei Verwendung höherer Dosen (> 25 % der maximalen Einzeldosis bei einzeitiger Gabe) intravenösen Zugang für Infusion anlegen (Volumensubstitution)
- Dosierung so niedrig wie möglich wählen
- normalerweise keinen Vasokonstriktorzusatz verwenden
- korrekte Lagerung des Patienten beachten
- vor Injektion sorgfältig in zwei Ebenen aspirieren (Drehen der Kanüle)
- Vorsicht bei Injektion in infizierte Bereiche (wegen verstärkter Resorption bei herabgesetzter Wirksamkeit)
- Injektion langsam vornehmen
- Blutdruck, Puls und Pupillenweite kontrollieren
- allgemeine und spezielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Mitteln beachten.

Vor der Anwendung des Lokalanästhetikums ist darauf zu achten, dass das Instrumentarium zur Wiederbelebung (z.B. zur Freihaltung der Atemwege, zur Sauerstoffzufuhr) und die Notfallmedikation zur Therapie toxischer Reaktionen sofort verfügbar sind.

Es ist zu beachten, dass unter Behandlung mit Antikoagulanzien (wie z.B. Heparin), nichtsteroidalen Antirheumatika oder Plasmaersatzmitteln nicht nur eine versehentliche Gefäßverletzung im Rahmen der Anästhesie zu ernsthaften Blutungen führen kann, sondern dass allgemein mit einer erhöhten Blutungsneigung gerechnet werden muss. Gegebenenfalls sollten die Blutungszeit und

die partielle Thromboplastinzeit (PTT), respektive die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt, der Quick-Test durchgeführt und die Thrombozytenzahl überprüft werden. Diese Untersuchungen sollten bei Risikopatienten auch im Falle einer Low-dose-Heparinprophylaxe vor der Anwendung von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % durchgeführt werden.
Eine Anästhesie bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sollte nur unter besonderer Vorsicht durchgeführt werden.

Bei bestehender Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Acetylsalicylsäure) wird in den letzten fünf Tagen vor einer geplanten rückenmarksnahen Injektion eine Bestimmung der Blutungszeit als notwendig angesehen.

Bei Anwendung von Mepivacainhydrochlorid muss vom Arzt im Einzelfall entschieden werden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Bisher sind keine bekannt.

10.9 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % verabreicht werden darf, mit der die gewünschte ausreichende Anästhesie erzielt wird. Die Dosierung ist entsprechend den Besonderheiten des Einzelfalles vorzunehmen.
Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien (empfohlene Dosen für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene mit einer durchschnittlichen Körpergröße bei einzeitiger Anwendung; 1 ml Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % enthält 5 mg Mepivacainhydrochlorid):

Grenzstrang-Blockade	5 - 10 ml
Plexus cervicalis-Blockade, pro Segment und Seite	6 - 10 ml
Nervus cutan. antebrachii-Blockade	10 - 15 ml
Nervus cutan. femoris-lateralis-Blockade	10 - 15 ml
Nervus femoralis-Blockade	10 - 20 ml

Nervus obturatorius-Blockade	10 - 15 ml
Nervus phrenicus-Blockade	10 - 20 ml
Nervus radialis-Blockade	10 - 20 ml
Nervus ulnaris-Blockade	5 - 10 ml
Nervus suprascapularis-Blockade	5 - 15 ml
Parazervikal-Blockade, pro Seite	6 - 10 ml
Paravertebral-Blockade	5 - 10 ml
Sakral-Blockade	10 - 30 ml
Tonsillektomie, pro Tonsille	5 - 10 ml
Wundversorgung	bis zu 30 ml
Hautquaddeln	0,1 - 2 ml
intravenöse Regionalanästhesie	bis 40 ml

Bei der Periduralanästhesie ist altersabhängig zu dosieren, für den Lumbalbereich gelten folgende Richtwerte:

5-jährige:	0,5 ml/Segment
10-jährige:	0,9 ml/Segment
15-jährige:	1,3 ml/Segment
20-jährige:	1,5 ml/Segment
40-jährige:	1,3 ml/Segment
60-jährige:	1,0 ml/Segment
80-jährige:	0,7 ml/Segment

Für die Anwendung zur einzeitigen Periduralanästhesie umfasst der Dosierungsbereich 10 - 20 ml.

Die empfohlene Maximaldosis beträgt bei einzeitiger Anwendung:

- HNO-Bereich: 200 mg Mepivacainhydrochlorid (3 mg/kg Körpermasse)
- Interkostalblockade: 300 mg Mepivacainhydrochlorid (4 mg/kg Körpermasse)
- Periduralanästhesie und periphere Blockaden: 400 mg Mepivacainhydrochlorid (6 mg/kg Körpermasse)

- Plexusanästhesie: 500 mg Mepivacainhydrochlorid (7 mg/kg Körpermasse).

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand müssen grundsätzlich kleinere Dosen angewendet werden (siehe maximale Dosis).
Bei Patienten mit obliterativer Gefäßerkrankung, Arteriosklerose oder diabetischer Neuropathie ist die Dosis um ein Drittel zu verringern.
Bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion können besonders bei wiederholter Anwendung erhöhte Plasmaspiegel auftreten. In diesen Fällen wird ebenfalls ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.
In der geburtshilflichen Periduralanästhesie ist wegen der veränderten anatomischen Verhältnisse eine Dosisreduktion um etwa ein Drittel erforderlich.

Art der Anwendung:

Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % wird zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie peridural injiziert. Zur Infiltrationsanästhesie wird sie in einem umschriebenen Bezirk in das Gewebe eingespritzt (Infiltration). Zur peripheren Leitungsanästhesie, Schmerztherapie und Sympathikusblockade wird die Lösung in Abhängigkeit von den anatomischen Verhältnissen nach gezielter Punktion lokal appliziert.
Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % sollte nur von Personen mit entsprechenden Kenntnissen zur erfolgreichen Durchführung der jeweiligen Anästhesieverfahren angewendet werden.
Eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels kann aufgrund einer Tachyphylaxie zu Wirkungseinbußen führen.
Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Neurologische Symptome bis hin zu generalisierten zerebralen Krampfanfällen können als Folge einer unbeabsichtigten intravenösen Applikation oder bei abnormen Resorptionsverhältnissen auftreten. Als kritische Schwellendosis wird eine Konzentration von 5 - 6 µg Mepivacain/ml Blutplasma angesehen.

Die Zeichen einer Überdosierung lassen sich zwei qualitativ unterschiedlichen Symptomenkomplexen zuordnen und unter Berücksichtigung der Intensität gliedern:

Zentralnervöse Symptome

leichte Intoxikation
Kribbeln in den Lippen und der Zunge, Taubheit im Mundbereich, Ohrensausen, metallischer Geschmack, Angst, Unruhe, Zittern, Muskelzuckungen, Erbrechen, Desorientiertheit

mittelschwere Intoxikation
Sprachstörung, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Zittern, choreiforme Bewegungen (bestimmte Form von Bewegungsunruhe), Krämpfe (tonisch-klonisch), weite Pupillenöffnung, beschleunigte Atmung

schwere Intoxikation
Erbrechen (Erstickungsgefahr), Schließmuskellähmung, Muskeltonusverlust, Reaktions- und Bewegungslosigkeit (Stupor), irreguläre Atmung, Atemstillstand, Koma, Tod.

Kardiovaskuläre Symptome

leichte Intoxikation
Herzklopfen, erhöhter Blutdruck, beschleunigte Herzrate, beschleunigte Atmung

mittelschwere Intoxikation
beschleunigter Herzschlag, Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie), Sauerstoffmangel, Blässe

schwere Intoxikation
starke Sauerstoffunterversorgung (schwere Zyanose), Herzrhythmusstörungen (verlangsamter Herzschlag, Blutdruckabfall, primäres Herzversagen, Kammerflimmern, Asystolie).

Es sind folgende Gegenmaßnahmen erforderlich:

- sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5%
- Freihalten der Atemwege
- zusätzlich Sauerstoff zuführen; falls notwendig mit reinem Sauerstoff assistiert oder kontrolliert beatmen (zunächst über Maske und mit Beatmungsbeutel, dann erst über einen Trachealtubus); die Sauerstoff-therapie darf noch nicht beim Verschwinden der Symptome, sondern erst dann abgesetzt werden, wenn alle Vitalfunktionen zur Norm zurückgekehrt sind
- sorgfältige Kontrolle von Blutdruck, Puls und Pupillenweite.

Weitere mögliche Gegenmaßnahmen sind:

- bei einem akuten und bedrohlichen Blutdruckabfall sollte unverzüglich eine Flachlagerung des Patienten mit einer Hochlagerung der Beine erfolgen und ein Beta-Sympathikomimetikum langsam intravenös injiziert werden (z.B. 10 - 20 Tropfen einer Lösung von 1 mg Isoprenalin in 200 ml Glucose-Lösung 5 %); zusätzlich ist eine Volumensubstitution vorzunehmen (z.B. mit kristalloiden Lösungen)
- bei erhöhtem Vagotonus (Bradykardie) wird Atropin (0,5 - 1,0 mg i.v.) verabreicht
- bei Verdacht auf Herzstillstand sind die erforderlichen Maßnahmen durchzuführen
- Konvulsionen werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz wirkender Barbiturate (z.B. Thiopental-Natrium 25 - 50 mg) oder mit Diazepam 5 - 10 mg i.v. behandelt; dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht; grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass in vielen Fällen bei Anzeichen von Krämpfen eine Sauer-stoffbeatmung zur Behandlung ausreicht; bei anhaltenden Krämpfen werden Thiopental-Natrium (250 mg) und gegebenenfalls ein kurzwirksames Muskelrelaxans verabreicht, und nach Intubation wird mit 100 % Sauerstoff beatmet; die Krampfschwellendosis kann beim Menschen individuell unterschiedlich sein; als Untergrenze werden 5 µg/ml angegeben.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

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

10.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Mepivacainhydrochlorid ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ mit raschem Wirkungseintritt und reversibler Blockade vegetativer, sensorischer und motorischer Nervenfasern sowie der Erregungsleitung des Herzens. Es wird angenommen, dass die Wirkung durch Abdichten der Na^+-Kanäle in der Nervenmembran verursacht wird. Mepivacainhydrochlorid-Injektionslösung 0,5 % hat einen pH von 4,5 - 6,8 und einen pKa-Wert von 7,6. Das Verhältnis von dissoziierter Form zu der lipidlöslichen Base wird durch den im Gewebe vorliegenden pH-Wert bestimmt.

Der Wirkstoff diffundiert zunächst in seiner basischen Form durch die Nervenmembran zum Nerven, wirkt aber als Mepivacain-Kation erst nach Reprotonierung. Bei niedrigen pH-Werten, z. B. im entzündlich veränderten Gewebe, liegen nur geringe Anteile in der basischen Form vor, sodass keine ausreichende Anästhesie zustande kommen kann.
Mepivacainhydrochlorid wirkt negativ chronotrop und negativ dromotrop. Die motorische Blockade bleibt nicht länger bestehen als die Analgesie.

10.11.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die Prüfung der akuten Toxizität von Mepivacain im Tierversuch ergab bei der Maus nach i.v.-Applikation eine LD_{50} zwischen 31 mg/kg Körpermasse und 43 mg/kg Körpermasse und bei der Ratte zwischen 30 mg/kg Körpermasse und 36 mg/kg Körpermasse. Als kritische Schwellendosis beim Menschen wird ein Plasmaspiegel von 5 bis 6 µg/ml angesehen - eine Konzentration bei der mit systemtoxischen Reaktionen zu rechnen ist.

Lokale Toxizität:

Die Prüfung der lokalen Toxizität von Mepivacain bei verschiedenen Tierspezies bei Dosierungen bis zu 32 mg ergab keine Hinweise auf irreversible Gewebsschäden.

Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität:

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität bei lokaler Applikation von Mepivacain beim Tier (Kaninchen, Affe, Ratte) ergaben keine Anzeichen für muskuläre Faseratrophien oder andere Läsionen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial:

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

Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Mepivacain liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität:

Mepivacain passiert die Plazenta mittels einfacher Diffusion. Die embryonale/-fetale Konzentration im Verhältnis zur maternalen Serumkonzentration beträgt 0,46 - 2,7 µg.

Ein Anstieg auf das Zweifache an kongenitalen Anomalien wurde bei Neugeborenen von 82 Müttern beobachtet, die während der ersten vier Monate der Schwangerschaft mit Mepivacain behandelt wurden. Die Frequenz lag jedoch nicht über derjenigen von 224 Frauen, die zu verschiedenen Zeitpunkten der gesamten Schwangerschaft mit dem Lokalanästhetikum behandelt wurden. Bei Gabe von Mepivacain unter der Geburt (Epiduralanästhesie) ist über fetale Depression, fetale Intoxikationserscheinungen, verminderten Muskeltonus und Minderung der Muskelkraft in den ersten 8 Stunden nach der Geburt berichtet worden.
Im Zusammenhang mit der Anwendung von Mepivacain bei der Parazervikalblockade ist über fetale Bradykardien und Todesfälle berichtet worden.

Mepivacain verursachte im Tierversuch (Ratte) bei Dosen von 10 bzw. 4 mg nach i.p.-Applikation partielle bis schwere Spermatogeneseschäden.

Nach Injektion von 6 mg Mepivacain/kg Körpermasse bei trächtigen Ratten zeigten sich bei deren Nachkommen Verhaltensanomalien.

10.11.3 Pharmakokinetik

Mepivacainhydrochlorid ist lipophil und hat einen pK_a-Wert von 7,6. Es wird an Plasmaproteine gebunden (65 % - 78 %). Die Plasma-Halbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 2 - 3 Stunden; die Plasma - Clearance ist 0,78 l/min. Nach Metabolisierung in der Leber, vorwiegend durch Hydroxylierung und Dealkylierung, werden die Stoffwechselprodukte (m- und p-Hydroxymepivacain, Pipecolylxylidid) renal ausgeschieden.

10.12 Sonstige Hinweise

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Siehe "Gegenanzeigen".

Anwendung bei älteren Menschen:
Plötzliche arterielle Hypotension als Komplikation bei Periduralanästhesie mit Mepivacainhydrochlorid-Lösung 0,5 % kann vornehmlich bei älteren Patienten auftreten.

Anwendung bei Kindern:
Für Kinder sind die Dosierungen individuell unter Berücksichtigung vom Alter und Gewicht zu berechnen. Als Maximaldosis gelten 5 - 6 µg Mepivacainhydrochlorid pro kg Körpermasse.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 285 Natriumchlorid-Trägerlösung

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Natriumchlorid-Trägerlösung

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksamer Bestandteil:

Natriumchlorid	9,00 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält:	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigte Menge Natriumchlorid wird in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,004 bis 1,009
  oder

- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,334 bis 1,336
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 4,5 bis 7,0.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen und Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose, sterile Lösung von schwach salzigem Geschmack und ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,5 und 7,0.

6.2 Prüfung auf Identität

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Entotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxin-Konzentration darf höchstens 0,5 I.E./ml betragen.

6.4 Gehalt

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

Bestimmung:
10,0 ml der Lösung werden mit 50 ml Wasser, 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagpunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 5,844 mg Natriumchlorid.

6.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

1299.95.99

8.2 Art der Anwendung

Zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Injektion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden. Nach Anbruch sofort verwenden. Restbestände verwerfen.
Theoretische Osmolarität: 309 mOsm/l.
pH-Wert: 4,5 bis 7,0.
Titrationsazidität bis pH 7,4: < 0,1 mmol/l.
Molare Konzentration:

1 ml enthält	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Trägerlösung.

1 ml enthält:	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

als Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie);
erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie).

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bisher sind keine bekannt.

9.5 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Injektion.

Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer richten sich nach den entsprechenden Angaben für das in Natriumchlorid-Trägerlösung gelöste Arzneimittel.

Bei der Anwendung von Natriumchlorid-Lösung als Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate sind die Anwendungshinweise für das zuzumischende Arzneimittel unbedingt zu beachten.

9.6 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung sind:

- Überwässerung
- erhöhter Natrium- und Chloridgehalt des Blutes (Hypernatriämie, Hyperchlorämie)
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage.

Therapie bei Überdosierung:

Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren und eine verringerte Zufuhr der entsprechenden Elektrolyte.

9.7 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung nicht zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Trägerlösung.

1 ml enthält:	0,154 mmol Na^+
	0,154 mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

als Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate und kompatible Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen

Hypernatriämie;
Hyperchlorämie.

10.5 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind bei bestimmungsgemäßer Anwendung nicht zu erwarten.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bisher sind keine bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Beim Mischen mit anderen Arzneimitteln können Inkompatibilitäten auftreten.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben, Art und Dauer der Anwendung

Zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Injektion.

Dosierung, Art der Anwendung und Anwendungsdauer richten sich nach den entsprechenden Angaben für das in Natriumchlorid-Trägerlösung gelöste Arzneimittel.

Bei der Anwendung von Natriumchlorid-Lösung als Trägerlösung für Elektrolytkonzentrate sind die Anwendungshinweise für das zuzumischende Arzneimittel unbedingt zu beachten.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:

- Überwässerung
- Hypernatriämie, Hyperchlorämie
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte renale Elimination und eine entsprechende negative Bilanzierung.

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

10.11.1 Pharmakologische Eigenschaften

Natrium ist das Hauptkation des extrazellulären Flüssigkeitsraumes und reguliert zusammen mit verschiedenen Anionen dessen Größe. Natrium und Kalium sind die Hauptträger bioelektrischer Vorgänge im Organismus.

Der Natriumgehalt und Flüssigkeitsstoffwechsel des Organismus sind eng miteinander gekoppelt. Jede vom Physiologischen abweichende Veränderung der Plasma-Natriumkonzentration beeinflusst gleichzeitig den Flüssigkeitsstatus des Organismus. Unabhängig von der Serumosmolarität bedeutet ein vermehrter Natriumgehalt einen gesteigerten Flüssigkeitsgehalt bzw. ein verminderter Natriumgehalt des Organismus eine Abnahme des Körperwassers.

Der Gesamtnatriumgehalt des Organismus beträgt ca. 80 mmol/kg. Davon befinden sich ca. 97 % extrazellulär und ca. 3 % intrazellulär. Der Tagesumsatz beträgt etwa 100 - 180 mmol (entsprechend 1,5 - 2,5 mmol/kg Körpermasse).

Die Nieren sind der Hauptregulator des Natrium- und Wasserhaushalts. Im Zusammenspiel mit hormonellen Steuerungsmechanismen (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, antidiuretisches Hormon) sowie dem hypothetischen natriuretischen Hormon sind sie hauptsächlich für die Volumenkonstanz und Flüssigkeitszusammensetzung des Extrazellulärraums verantwortlich.

Eine 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung entspricht der Plasmaosmolarität. Bei Zufuhr dieser Lösung kommt es zunächst zur Auffüllung des Interstitiums, welches ca. 2/3 des Extrazellulärraums ausmacht. Nur ca. 1/3 des zugeführten Volumens verbleibt intravasal. Die Lösung ist damit nur kurzfristig hämodynamisch wirksam.

Chlorid wird im Tubulussystem gegen Hydrogencarbonat ausgetauscht und ist auf diese Weise an der Regulation des Säuren-Basen-Haushalts beteiligt.

10.11.2 Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Bei parenteraler Zufuhr verteilt sich Natriumchlorid im gesamten Organismus. Die Ionenkonzentration der Extrazellulärflüssigkeit wird über die Regulation der renalen Ausscheidung konstant gehalten. Die Ausscheidung über die Haut ist normalerweise gering.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 286 Ringer-Lösung mit Glucose 5 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ringer-Lösung mit Glucose 5 %

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Wasserfreie Glucose	50,0 g
Natriumchlorid	8,60 g
Kaliumchlorid	0,30 g
Calciumchlorid $2H_2O$	0,29 g

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration

1 ml enthält:	0,147	mmol Na^+
	4	µmol K^+
	2	µmol Ca^{++}
	0,155	mmol Cl^-

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose, Natriumchlorid, Kaliumchlorid und Calciumchlorid $2H_2O$ werden in Wasser für In-

jektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von 0,2 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,022 bis 1,030
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,341 bis 1,343
  sowie
- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 3,5 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Wasserfreie Glucose:
Die Substanz muss der Prüfung auf Pyrogene (AB. 2.6.8) entsprechen.
Je Kilogramm Körpermasse eines Kaninchens werden 10 ml einer Lösung, die 55 mg Substanz je Milliliter in Wasser für Injektionszwecke enthält, injiziert.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 3,5 und 6,5.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Glucose

A. Entsprechend der Identitätsreaktion C. auf „Wasserfreie Glucose“ gemäß AB.
B. Die mit gleichen Teilen Wasser verdünnte Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Kalium
2 ml Infusionslösung werden mit 1 ml Natriumtetraphenylborat-Lösung R versetzt. Es entsteht eine Trübung oder ein weißer Niederschlag.

Calcium
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Calcium (AB. 2.3.1).

Chlorid
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 1,0 I.E./ml betragen.

Prüfung auf Bräunungsstoffe:
Die Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbreferenz-Lösung BG und 9,8 ml Salzsäure 1 % RN.

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural:
Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 500 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption (AB. 2.2.25) dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten (max. 0,088 %).

6.2.4 Gehalt

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

Bestimmung der Glucose:
100,0 ml der Lösung werden mit 0,2 ml Ammoniak-Lösung R 1 versetzt und 30 Minuten lang stehen gelassen.

Die spezifische Drehung (AB. 2.2.7) der Lösung wird bestimmt und ihr Gehalt berechnet ($[\alpha]_D^{20}$ = + 52,6°).

Bestimmung des Natriums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung R (200 ppm Na) hergestellt.
Die Emissionsintensität wird bei 589 nm gemessen.

Bestimmung des Kaliums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösung: 1,144 g zuvor 3 Stunden lang bei 100 bis 105 °C getrocknetes Kaliumchlorid R werden in Wasser zu 1000,0 ml gelöst (600 µg K/ml).
Diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.
Die Emissionsintensität wird bei 766,5 nm gemessen.

Bestimmung des Calciums:
Komplexometrische Titration mit fotometrischer Endpunktsbestimmung:
50,0 ml Infusionslösung werden nach Zusatz von 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 40 % R und etwa 50 mg Calconcarbonsäure-Verreibung R mit Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) titriert.
1 ml Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) entspricht 1,470 mg $CaCl_2$ $2H_20$.

Bestimmung des Gesamtchlorids:
10,0 ml Infusionslösung werden mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 3,545 mg Chlorid.

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2539.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 585 mOsm/l.
pH-Wert: 3,5 bis 6,5.
Energiegehalt: 850 kJ/l (200 kcal/l).
Titrationsazidität: bis pH 7,4: < 0,2 mmol/l.
Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 5 ml/kg Körpermasse und Stunde (≡ 0,25 g Glucose).
Maximale Tagesdosis: 40 ml/kg Körpermasse und Tag (≡ 2 g Glucose/kg).
Molare Konzentration:

1 ml enthält	0,147	mmol Na^+
	4	µmol K^+
	2	µmol Ca^{++}
	0,155	mmol Cl^-

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält: 0,147 mmol Na^+
4 µmol K^+
2 µmol Ca^{++}
0,155 mmol Cl^-

9.2 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose oder Chloridverlusten; hypotone Dehydratation; isotone Dehydratation.
Zur teilweisen Deckung des Energiebedarfs; als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:

Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände).

Relative Gegenanzeigen:

- verminderter Kaliumgehalt des Blutes (Hypokaliämie)
- erhöhter Blutzuckerspiegel, der einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Die Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist postoperativ und posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glucosetoleranz (Hyperglykämien) erforderlich.

Zur Behandlung der hypertonen Dehydratation ist eine zu schnelle Infusion unbedingt zu vermeiden. (Cave: Anstieg der Plasmaosmolarität und der Plasmanatriumkonzentration).

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit phosphathaltigen und carbonathaltigen Lösungen bestehen.

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucosegehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend 5 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:
Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Eine teilweise Deckung des Energie-

bedarfs im Sinne der Substitution des obligaten Glucosebedarfs ist nur in einer Dosierung von 40 ml/kg Körpermasse und Tag (entsprechend 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag) möglich.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu Überwässerung, Hyperosmolarität, Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage und zu erhöhtem Glucosegehalt des Blutes (Hyperglykämie) führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren, eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte und ggf. Insulinapplikation.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält:	0,147	mmol Na^+
	4	µmol K^+
	2	µmol Ca^{++}
	0,155	mmol Cl^-

10.3 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei hypochlorämischer Alkalose oder Chloridverlusten;
hypotone Dehydratation; isotone Dehydratation;
zur partiellen Deckung des Energiebedarfs;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Hyperhydratationszustände.

Relative Kontraindikationen:

- Hypokaliämie
- Insulinrefraktäre Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- Hypernatriämie
- Hyperchlorämie
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz).

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit phosphathaltigen und carbonathaltigen Lösungen bestehen.

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucosegehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend 5 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:
Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Eine teilweise Deckung des Energiebedarfs im Sinne der Substitution des obligaten Glucosebedarfs ist nur in einer Dosierung von 40 ml/kg Körpermasse und Tag (entsprechend 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag) möglich.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Hyperglykämie
- Überwässerung
- Störungen im Elektrolythaushalt
- Hyperosmolarität
- Induktion einer azidotischen Stoffwechsellage.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr
- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte
- ggf. Insulinapplikation.

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

Ringer-Lösung ist eine in ihren wichtigsten Kationen der Plasmazusammensetzung angepasste Elektrolytlösung mit einem Gesamtkationengehalt von 153 mmol/l, die zur Korrektur von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes angewendet wird. Die Zufuhr von Elektrolyten dient der Wiederherstellung bzw. Erhaltung normaler osmotischer Verhältnisse im Extra- und Intrazellulärraum. Aufgrund des hohen applizierten Chloridanteils besteht ein leicht azidotischer Effekt. Zusätzlich enthält die Lösung einen Kohlenhydratanteil von 5 % in Form von Glucose.

Glucose wird als natürliches Substrat der Zellen im Organismus ubiquitär verstoffwechselt. Sie ist unter physiologischen Bedingungen das wichtigste energieliefernde Kohlenhydrat mit einem Brennwert von ca. 17 kJ bzw. ca. 4 kcal/g. Unter anderem sind Nervengewebe, Erythrozyten und Nierenmark obligat auf die Zufuhr von Glucose angewiesen. Der Normalwert der Glucosekonzentration im Blut wird für den nüchternen Zustand mit 50 - 95 mg/100 ml bzw. 2,8 - 5,3 mmol/l angegeben.

Glucose dient einerseits dem Aufbau von Glycogen als Speicherform für Kohlenhydrate und unterliegt andererseits dem glycolytischen Abbau zu Pyruvat bzw. Lactat zur Energiegewinnung in den Zellen. Glucose dient außerdem der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels und der Biosynthese wichtiger Körperbestandteile. An der hormonellen Regulation des Blutzuckerspiegels sind im wesentlichen Insulin, Glucagon, Glucocorticoide und Katecholamine beteiligt.

Bei der Infusion verteilt sich Glucose zunächst im intravasalen Raum, um dann in den Intrazellulärraum aufgenommen zu werden.

Glucose wird in der Glycolyse zu Pyruvat bzw. Lactat metabolisiert. Lactat kann z.T. wieder in den Glucosestoffwechsel (Cori-Zyklus) eingeschleust werden. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat vollständig zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert. Die Endprodukte der vollständigen Oxidation von Glucose werden über die Lunge (Kohlendioxid) und die Nieren (Wasser) eliminiert.

Bei Gesunden wird Glucose praktisch nicht renal eliminiert. In pathologischen Stoffwechselsituationen (z.B. Diabetes mellitus, Postaggressionsstoffwechsel),

die mit Hyperglykämien (Glucosekonzentrationen im Blut über 120 mg/100 ml bzw. 6,7 mmol/l) einhergehen, wird bei Überschreiten der maximalen tubulären Transportkapazität (180 mg/100 ml bzw. 10 mmol/l) Glucose auch über die Nieren ausgeschieden (Glucosurie).

Voraussetzung für eine optimale Utilisation von zugeführter Glucose ist ein normaler Elektrolyt- und Säuren-Basen-Status. So kann insbesondere eine Azidose eine Einschränkung der oxidativen Verwertung anzeigen.

Es bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen den Elektrolyten und dem Kohlenhydratstoffwechsel, davon ist besonders Kalium betroffen. Die Verwertung von Glucose geht mit einem erhöhtem Kaliumbedarf einher. Bei Nichtbeachtung dieses Zusammenhangs können erhebliche Störungen im Kaliumstoffwechsel entstehen, die u.a. zu massiven Herzrhythmusstörungen Anlass geben können.

Unter pathologischen Stoffwechselbedingungen können Glucoseverwertungsstörungen (Glucoseintoleranzen) auftreten. Dazu zählen in erster Linie der Diabetes mellitus sowie die bei so genannten Stressstoffwechselzuständen (z.B. intra- und postoperativ, schwere Erkrankungen, Verletzungen) hormonell induzierte Herabsetzung der Glucosetoleranz, die auch ohne exogene Substratzufuhr zu Hyperglykämien führen können. Hyperglykämien können - je nach Ausprägung - zu osmotisch bedingten Flüssigkeitsverlusten über die Niere mit konsekutiver hypertoner Dehydratation, hyperosmolaren Störungen bis hin zum hyperosmolaren Koma führen.

Eine übermäßige Glucosezufuhr, insbesondere im Rahmen eines Postaggressionssyndroms, kann zu einer deutlichen Verstärkung der Glucoseutilisationsstörung führen und, bedingt durch die Einschränkung der oxidativen Glucoseverwertung, zur vermehrten Umwandlung von Glucose in Fett beitragen. Dies wiederum kann u.a. mit einer gesteigerten Kohlendioxidbelastung des Organismus (Probleme bei der Entwöhnung vom Respirator) sowie vermehrter Fettinfiltration der Gewebe - insbesondere der Leber - verbunden sein. Besonders gefährdet durch Störungen der Glucosehomöostase sind Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen und Hirnödem. Hier können bereits geringfügige Störungen der Blutglucosekonzentration und der damit verbundene Anstieg der Plasma(Serum)osmolalität zu einer erheblichen Verstärkung der zerebralen Schäden beitragen.

In entsprechender Dosierung (40 ml/kg Körpermasse und Tag) kann mit dieser Lösung eine Deckung des obligaten Kohlenhydratbedarfs in der Größenordnung von 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag (hypokalorische Infusionstherapie) erreicht werden.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Die Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glucosetoleranz (Hyperglykämie) erforderlich.

Bei hypertoner Dehydratation ist eine zu schnelle Infusion unbedingt zu vermeiden. (Cave: Anstieg der Plasmaosmolarität und der Plasmanatriumkonzentration).

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 287 Ringer-Lactat-Lösung mit Glucose 5 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Ringer-Lactat-Lösung mit Glucose 5 %

2 Darreichungsform

Infusionslösung

3 Zusammensetzung

Wirksame Bestandteile:

Wasserfreie Glucose	50,0 g
Natriumchlorid	6,02 g
Kaliumchlorid	0,41 g
Calciumchlorid $2H_20$	0,26 g
Natriumlactat	3,14 g
als Natriumlactat-Lösung (50 %)	

Sonstiger Bestandteil:

Wasser für Injektionszwecke	zu 1000,0 ml

Molare Konzentration:

1 ml enthält:	0,131 mmol Na^+
	5,5 µmol K^+
	1,8 µmol Ca^{++}
	0,112 mmol Cl^-
	0,028 mmol $Lactat^-$

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen wasserfreie Glucose, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid $2H_20$ und Natriumlactat-Lösung (50 %) werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt und durch ein Membranfilter von ca. 0,22 µm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behältnisse filtriert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 Minuten lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozess-Kontrollen

Überprüfung

- der relativen Dichte (AB. 2.2.5): 1,021 bis 1,029
  oder
- des Brechungsindexes (AB. 2.2.6): 1,341 bis 1,343
  sowie

- des pH-Wertes (AB. 2.2.3): 4,0 bis 6,5.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Ausgangsstoffe

Wasserfreie Glucose:
Die Substanz muss der Prüfung auf Pyrogene (AB. 2.6.8) entsprechen.
Je Kilogramm Körpermasse eines Kaninchens werden 10 ml einer Lösung, die 55 mg Substanz je Milliliter in Wasser für Injektionszwecke enthält, injiziert.

6.2 Fertigarzneimittel

6.2.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert (AB. 2.2.3) zwischen 4,0 und 6,5.

6.2.2 Prüfung auf Identität

Glucose

A. Entsprechend der Identitätsreaktion C. auf „Wasserfreie Glucose" gemäß AB.
B. Die mit gleichen Teilen Wasser verdünnte Lösung färbt Glucoseoxidase-Reagenzpapier.

Natrium
Entsprechend der Identitätsreaktion b) auf Natrium (AB. 2.3.1).

Kalium
2 ml Infusionslösung werden mit 1 ml Natriumtetraphenylborat-Lösung R versetzt. Es entsteht eine Trübung oder ein weißer Niederschlag.

Calcium
Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Calcium (AB. 2.3.1).

Chlorid

Entsprechend der Identitätsreaktion a) auf Chlorid (AB. 2.3.1).

Lactat
Entsprechend der Identitätsreaktion auf Lactat (AB. 2.3.1).

6.2.3 Prüfung auf Reinheit

Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB. 2.6.14):
Die Endotoxinkonzentration darf höchstens 1,0 I.E./ml betragen.

Prüfung auf Bräunungsstoffe:
Die Lösung darf nicht stärker gefärbt sein als eine Farbvergleichslösung bestehend aus 0,2 ml Farbreferenz-Lösung BG und 9,8 ml Salzsäure 1 % RN.

Prüfung auf Hydroxymethylfurfural:
Es wird mit Wasser eine Verdünnung hergestellt, die in 500 ml 1 g Glucose enthält. Die Absorption (AB. 2.2.25) dieser Lösung darf bei 284 nm und einer Schichtdicke von 1 cm 0,25 nicht überschreiten (max. 0,088 %).

6.2.4 Gehalt

95,0 bis 105,0 Prozent der deklarierten Mengen an wasserfreier Glucose, Natrium, Kalium, Calcium, Gesamtchlorid und Lactat.

Bestimmung der Glucose:
100,0 ml der Lösung werden mit 0,2 ml Ammoniak-Lösung R 1 versetzt und 30 Minuten lang stehen gelassen.
Die spezifische Drehung (AB. 2.2.7) der Lösung wird bestimmt und ihr Gehalt berechnet ($[\alpha]_D^{20}$ = + 52,6°).

Bestimmung des Natriums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösungen: Die Referenzlösungen werden aus der Natrium-Lösung R (200 ppm Na) hergestellt.

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

Bestimmung des Kaliums:
Der Gehalt wird mit Hilfe der "Atomemissionsspektroskopie" (AB. 2.2.22, Methode I) bestimmt.
Untersuchungslösung: Eine genau gewogene Menge Lösung wird mit Wasser auf eine dem Gerät angepasste Verdünnung gebracht.
Referenzlösung: 1,144 g zuvor 3 Stunden lang bei 100 bis 105 °C getrocknetes Kaliumchlorid R werden in Wasser zu 1000,0 ml gelöst (600 µg K/ml).
Diese Lösung ist entsprechend zu verdünnen.
Die Absorption wird bei 766,5 nm bestimmt unter Verwendung einer Kalium-Hohlkathodenlampe als Strahlungsquelle und einer Luft-Acetylen- oder Luft-Propan-Flamme.

Bestimmung des Calciums:
Komplexometrische Titration mit fotometrischer Endpunktsbestimmung:
50,0 ml Infusionslösung werden nach Zusatz von 6 ml Natriumhydroxid-Lösung 40 % R und etwa 50 mg Calconcarbonsäure-Verreibung R mit Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1})titriert.
1 ml Natriumedetat-Lösung (0,01 mol · l^{-1}) entspricht 1,470 mg $CaCl_2$ $2H_20$.

Bestimmung des Gesamtchlorids:
10,0 ml Infusionslösung werden mit Wasser zu 50 ml verdünnt, mit 5 ml Salpetersäure 12,5 % R, 25,0 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) und 2 ml Dibutylphthalat R versetzt und geschüttelt. Mit Ammoniumthiocyanat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) wird unter Zusatz von 2 ml Ammoniumeisen(III)-sulfat-Lösung R 2 bis zur rötlich gelben Färbung titriert, wobei vor dem Umschlagspunkt kräftig geschüttelt wird.
1 ml Silbernitrat-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 3,545 mg Chlorid.

Bestimmung des Lactats:
25,0 ml Infusionslösung werden mit 10,0 ml Salzsäure (0,1 mol · l^{-1}) und 50 ml Acetonitril R versetzt. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) titriert. Das zwischen den beiden potenziometrisch ermittelten Wendepunkten der Titrationskurve (AB. 2.2.20) zugesetzte Volumen wird abgelesen.
1 ml Natriumhydroxid-Lösung (0,1 mol · l^{-1}) entspricht 8,911 mg Lactat.

6.2.5 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2549.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

8.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden.
Theoretische Osmolarität: 556 mOsm/l.
pH-Wert: 4,0 bis 6,5.
Energiegehalt: 850 kJ/l (200 kcal/l).
Titrationsazidität: bis pH 7,4: < 0,2 mmol/l.
Maximale Infusionsgeschwindigkeit: 5 ml/kg Körpermasse und Stunde (≡ 0,25 g Glucose).
Maximale Tagesdosis: 40 ml/kg Körpermasse und Tag (≡ 2 g Glucose/kg).
Molare Konzentration:

1 ml enthält	0,131	mmol Na^+
	5,5	µmol K^+
	1,8	µmol Ca^{++}
	0,112	mmol Cl^-
	0,028	mmol $Lactat^-$

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält:	0,131 mmol Na^+
	5,5 µmol K^+
	1,8 µmol Ca^{++}
	0,112 mmol Cl^-
	0,028 mmol $Lactat^-$

9.2 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei leichter Azidose; hypotone Dehydratation; isotone Dehydratation.
Zur teilweisen Deckung des Energiebedarfs; als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

9.3 Gegenanzeigen

Absolute Gegenanzeige:
Überwässerungszustände (Hyperhydratationszustände).

Relative Gegenanzeigen:

- erhöhter Blutzuckerspiegel, der einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- verminderter Kaliumgehalt des Blutes (Hypokaliämie)
- erhöhter Chloridgehalt des Blutes (Hyperchlorämie)
- erhöhter Natriumgehalt des Blutes (Hypernatriämie)
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Bluthochdruck, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)

- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu erhöhtem Kaliumgehalt des Blutes.

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:
Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Die Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist postoperativ und posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glucosetoleranz (Hyperglykämien) erforderlich.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit phosphathaltigen und carbonathaltigen Lösungen bestehen.

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

9.6 Warnhinweise

Keine.

9.7 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucosegehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend 5 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:

Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Eine teilweise Deckung des Energiebedarfs im Sinne der Substitution des obligaten Glucosebedarfs ist nur in einer Dosierung von 40 ml/kg Körpermasse und Tag (entsprechend 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag) möglich.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Überdosierung kann zu erhöhtem Glucosegehalt des Blutes (Hyperglykämie), Überwässerung, Störungen im Elektrolythaushalt, Hyperosmolarität und zu Störungen im Säuren-Basen-Haushalt führen.

Therapie:
Unterbrechung der Zufuhr der Lösung, beschleunigte Elimination über die Nieren, eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte und ggf. Insulinapplikation.

9.9 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

10 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Elektrolythaltige Kohlenhydratlösung.

1 ml enthält:

0,131	mmol Na^+
5,5	µmol K^+
1,8	µmol Ca^{++}
0,112	mmol Cl^-
0,028	mmol Lactat$^-$

10.3 Anwendungsgebiete

Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution bei ausgeglichenem Säuren-Basen-Haushalt und bei leichter Azidose;
hypotone Dehydratation;
isotone Dehydratation;
partielle Deckung des Energiebedarfs;
als Trägerlösung für kompatible Elektrolytkonzentrate und Medikamente.

10.4 Gegenanzeigen

Absolute Kontraindikation:
Hyperhydratationszustände.

Relative Kontraindikationen:

- Insulinrefraktäre Hyperglykämie, die einen Einsatz von mehr als 6 Einheiten Insulin/Stunde erforderlich macht
- Hypokaliämie
- Hyperchlorämie
- Hypernatriämie
- Erkrankungen, die eine restriktive Natriumzufuhr gebieten (wie Herzinsuffizienz, generalisierte Ödeme, Lungenödem, Hypertonie, Eklampsie, schwere Niereninsuffizienz)
- Vorsicht ist geboten bei niereninsuffizienten Patienten mit Neigung zu Hyperkaliämie.

10.5 Nebenwirkungen

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung keine.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen sind bisher nicht bekannt.

10.7 Warnhinweise

Keine.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Aufgrund des Calciumgehaltes können Unverträglichkeiten mit phosphathaltigen und carbonathaltigen Lösungen bestehen.

Glucosehaltige Lösungen dürfen nicht gleichzeitig in demselben Schlauchsystem mit Blutkonserven verabreicht werden, da dies zu einer Pseudoagglutination führen kann.

10.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach dem Bedarf an Flüssigkeit und Elektrolyten.

Maximale Infusionsgeschwindigkeit:
Die Infusionsgeschwindigkeit ist durch den Glucosegehalt der Lösung limitiert. Die Glucosezufuhr sollte 0,25 g/kg Körpermasse/Stunde (entsprechend 5 ml/kg Körpermasse/Stunde) nicht überschreiten.

Maximale Tagesdosis:
Für die maximale Tagesdosis ist der Flüssigkeitsbedarf des Patienten limitierend. Eine Flüssigkeitszufuhr von 40 ml/kg Körpermasse und Tag sollte bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Eine teilweise Deckung des Energiebedarfs im Sinne der Substitution des obligaten Glucosebedarfs ist nur in einer Dosierung von 40 ml/kg Körpermasse und Tag (entsprechend 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag) möglich.

10.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Überdosierung:

- Hyperglykämie
- Überwässerung
- Störungen im Elektrolythaushalt
- Hyperosmolarität
- Störungen im Säuren-Basen-Haushalt.

Therapie bei Überdosierung:

- Unterbrechung der Zufuhr

- beschleunigte renale Elimination
- eine entsprechende negative Bilanzierung der Elektrolyte
- ggf. Insulinapplikation.

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

Ringer-Lactat-Lösung ist eine in ihren wichtigsten Kationen der Plasmazusammensetzung angepasste Elektrolytlösung, die zur Korrektur von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes angewendet wird. Die Zufuhr von Elektrolyten dient der Wiederherstellung bzw. Erhaltung normaler osmotischer Verhältnisse im Extra- und Intrazellulärraum. Lactat wird oxidiert und wirkt in der Bilanz alkalisierend. Zusätzlich enthält die Lösung einen Kohlenhydratanteil von 5 % in Form von Glucose.

Glucose wird als natürliches Substrat der Zellen im Organismus ubiquitär verstoffwechselt. Sie ist unter physiologischen Bedingungen das wichtigste energieliefernde Kohlenhydrat mit einem Brennwert von ca. 17 kJ bzw. ca. 4 kcal/g. Unter anderem sind Nervengewebe, Erythrozyten und Nierenmark obligat auf die Zufuhr von Glucose angewiesen. Der Normalwert der Glucosekonzentration im Blut wird für den nüchternen Zustand mit 50 - 95 mg/100 ml bzw. 2,8 - 5,3 mmol/l angegeben.

Glucose dient einerseits dem Aufbau von Glycogen als Speicherform für Kohlenhydrate und unterliegt andererseits dem glycolytischen Abbau zu Pyruvat bzw. Lactat zur Energiegewinnung in den Zellen. Glucose dient außerdem der Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels und der Biosynthese wichtiger Körperbestandteile. An der hormonellen Regulation des Blutzuckerspiegels sind im wesentlichen Insulin, Glucagon, Glucocorticoide und Katecholamine beteiligt.

Bei der Infusion verteilt sich Glucose zunächst im intravasalen Raum, um dann in den Intrazellulärraum aufgenommen zu werden.

Glucose wird in der Glycolyse zu Pyruvat bzw. Lactat metabolisiert. Lactat kann z.T. wieder in den Glucosestoffwechsel (Cori-Zyklus) eingeschleust werden. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat vollständig zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert. Die Endprodukte der vollständigen Oxidation von Glucose werden über die Lunge (Kohlendioxid) und die Nieren (Wasser) eliminiert.

Bei Gesunden wird Glucose praktisch nicht renal eliminiert. In pathologischen Stoffwechselsituationen (z.B. Diabetes mellitus, Postaggressionsstoffwechsel), die mit Hyperglykämien (Glucosekonzentrationen im Blut über 120 mg/100 ml bzw. 6,7 mmol/l) einhergehen, wird bei Überschreiten der maximalen tubulären Transportkapazität (180 mg/100 ml bzw. 10 mmol/l) Glucose auch über die Nieren ausgeschieden (Glucosurie).

Voraussetzung für eine optimale Utilisation von zugeführter Glucose ist ein normaler Elektrolyt- und Säuren-Basen-Status. So kann insbesondere eine Azidose eine Einschränkung der oxidativen Verwertung anzeigen.

Es bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen den Elektrolyten und dem Kohlenhydratstoffwechsel, davon ist besonders Kalium betroffen. Die Verwertung von Glucose geht mit einem erhöhtem Kaliumbedarf einher. Bei Nichtbeachtung dieses Zusammenhangs können erhebliche Störungen im Kaliumstoffwechsel entstehen, die u.a. zu massiven Herzrhythmusstörungen Anlass geben können.

Unter pathologischen Stoffwechselbedingungen können Glucoseverwertungsstörungen (Glucoseintoleranzen) auftreten. Dazu zählen in erster Linie der Diabetes mellitus sowie die bei so genannten Stressstoffwechselzuständen (z.B. intra- und postoperativ, schwere Erkrankungen, Verletzungen) hormonell induzierte Herabsetzung der Glucosetoleranz, die auch ohne exogene Substratzufuhr zu Hyperglykämien führen können. Hyperglykämien können - je nach Ausprägung - zu osmotisch bedingten Flüssigkeitsverlusten über die Niere mit konsekutiver hypertoner Dehydratation, hyperosmolaren Störungen bis hin zum hyperosmolaren Koma führen.

Eine übermäßige Glucosezufuhr, insbesondere im Rahmen eines Postaggressionssyndroms, kann zu einer deutlichen Verstärkung der Glucoseutilisationsstörung führen und, bedingt durch die Einschränkung der oxidativen Glucoseverwertung, zur vermehrten Umwandlung von Glucose in Fett beitragen. Dies wiederum kann u.a. mit einer gesteigerten Kohlendioxidbelastung des Organismus (Probleme bei der Entwöhnung vom Respirator) sowie vermehrter Fettinfiltration der Gewebe - insbesondere der Leber - verbunden sein. Besonders gefährdet durch Störungen der Glucosehomöostase sind Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen und Hirnödem. Hier können bereits geringfügige Störungen der Blutglucosekonzentration und der damit verbundene Anstieg der Plasma(Serum)osmolalität zu einer erheblichen Verstärkung der zerebralen Schäden beitragen.

In entsprechender Dosierung (40 ml/kg Körpermasse und Tag) kann mit dieser Lösung eine Deckung des obligaten Kohlenhydratbedarfs in der Größenordnung von 2 g Glucose/kg Körpermasse und Tag (hypokalorische Infusionstherapie) erreicht werden.

10.12 Sonstige Hinweise

Gegen eine Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit bestehen keine Bedenken.

Kontrollen des Elektrolyt- und Flüssigkeitsstatus sind erforderlich.

Die Kontrolle der Blutglucosekonzentration ist postoperativ, posttraumatisch und bei anderen Störungen der Glucosetoleranz (Hyperglykämie) erforderlich.

10.13 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

Lfd. Nr. 288 Wasser für Injektionszwecke

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Wasser für Injektionszwecke

2 Darreichungsform

Flüssigkeit

3 Eigenschaften und Prüfungen

Haltbarkeit:
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.

4 Behältnisse

Glasbehältnisse nach AB. 3.2.1, verschlossen mit Gummistopfen nach AB. 3.2.9.

5 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

5.1 Zulassungsnummer

2559.99.99

5.2 Art der Anwendung

Zum Auflösen und Verdünnen von Arzneimitteln.

5.3 Hinweise

Apothekenpflichtig.
Nicht für die alleinige intravenöse Anwendung bestimmt.
Gummistopfen vor dem Durchstechen desinfizieren.
Ohne Konservierungsmittel. Deshalb nur für eine einmalige Entnahme bestimmt.
Anbruch verwerfen!

6 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

6.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lösungsmittel.

6.2 Anwendungsgebiete

Zum Auflösen und Verdünnen von Arzneimitteln, gemäß den Angaben der Gebrauchsinformation der jeweiligen Arzneimittel.

6.3 Gegenanzeigen

Bei Beachtung der Angaben zu den Anwendungsgebieten bestehen keine für das Produkt spezifischen Gegenanzeigen.

6.4 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei Beachtung der Angaben zu den Anwendungsgebieten bestehen keine für das Produkt spezifischen Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.

6.5 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Zum Auflösen und Verdünnen von Arzneimitteln.

Soweit nicht anders verordnet, richtet sich die Dosierung nach den Angaben für das zu lösende bzw. zu verdünnende Arzneimittel.

6.6 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Angaben zu den Anwendungsgebieten bestehen keine für das Produkt spezifischen Nebenwirkungen.

6.7 Hinweise

Nicht für die alleinige intravenöse Anwendung bestimmt.
Sollte Wasser für Injektionszwecke versehentlich appliziert worden sein, sind Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt nach Maßgabe der entsprechenden Laborparameter zu korrigieren. Tritt eine massive Hämolyse auf, müssen sofort intensivmedizinische Maßnahmen eingeleitet werden.
Gummistopfen vor dem Durchstechen desinfizieren.
Ohne Konservierungsmittel. Deshalb nur für eine einmalige Entnahme bestimmt. Anbruch verwerfen.

7 Fachinformation

Nach § 11a AMG, insbesondere:

7.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig.

7.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Lösungsmittel.

7.3 Anwendungsgebiete

Zum Auflösen und Verdünnen von Arzneimitteln, gemäß den Angaben der Gebrauchsinformation der jeweiligen Arzneimittel.

7.4 Gegenanzeigen

Bei Beachtung der Angaben zu den Anwendungsgebieten bestehen keine für das Produkt spezifischen Gegenanzeigen.

7.5 Nebenwirkungen

Bei Beachtung der Angaben zu den Anwendungsgebieten bestehen keine für das Produkt spezifischen Nebenwirkungen.

7.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei Beachtung der Angaben zu den Anwendungsgebieten bestehen keine für das Produkt spezifischen Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.

7.7 Warnhinweise

Keine erforderlich.

7.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

7.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, richtet sich die Dosierung nach den Angaben für das zu lösende bzw. zu verdünnende Arzneimittel.

7.10 Art und Dauer der Anwendung

Zum Auflösen und Verdünnen von Arzneimitteln.

Bei Beachtung der Angaben zu den Anwendungsgebieten bestehen keine zeitlichen Beschränkungen für die Anwendung.

7.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Sollte Wasser für Injektionszwecke versehentlich appliziert worden sein, sind Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt nach Maßgabe der entsprechen-

den Laborparameter zu korrigieren. Tritt eine massive Hämolyse auf, müssen sofort intensivmedizinische Maßnahmen eingeleitet werden.

7.12 Sonstige Hinweise

Nicht für die alleinige intravenöse Anwendung bestimmt. Gummistopfen vor dem Durchstechen desinfizieren. Ohne Konservierungsmittel. Deshalb nur für eine einmalige Entnahme bestimmt. Anbruch verwerfen."

4. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 28 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 3 „Zusammensetzung" wird die Angabe „ml" durch die Angabe „g" ersetzt.
b) Ziffer 5 wird wie folgt gefasst:

„5 Inprozess-Kontrollen
Überprüfung:
- der relativen Dichte (AB. 2.25): 1,010 bis 1,012,
- des pH - Wertes (AB. 2.23): 2.2 bis 2.4.".

c) Ziffer 7 „Behältnisse" wird wie folgt gefasst:

„7 Behältnisse
Braunglasflasche mit Schraubkappe mit Druckausgleichsventil."

5. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 50 der Anlage wird in den Ziffern 6.1 „Stoff- oder Indikationsgruppe" und 6.2 „Anwendungsgebiete" die Angabe „Muskel- und Nervenschmerzen" jeweils durch die Angabe „Muskelschmerzen und nervenschmerzähnliche Beschwerden" ersetzt.

6. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 51 der Anlage wird in Ziffer 3 „Zusammensetzung und Herstellungsvorschrift" und Ziffer 4 „Eigenschaften und Prüfungen" die Angabe „1986" jeweils durch die Worte „in der jeweils gültigen Fassung" ersetzt.

7. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 53 der Anlage wird in Ziffer 3.1.1 „Tannin-Eiweiß" die Angabe „1986" durch die Angabe „in der jeweils gültigen Fassung" ersetzt.

8. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 57 der Anlage wird Ziffer 5.1 „Anwendungsgebiete“ wie folgt gefasst:

„5.1 Anwendungsgebiete
Zur Unterstützung der Wundheilung, auch bei nässenden oder juckenden Wunden, Schrunden; Verwendung als Decksalbe.“

9. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 58 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 6.8 „Nebenwirkungen“ werden der fünfte und sechste Absatz gestrichen.
b) In Ziffer 7.5 „Nebenwirkungen“ werden der vierte und fünfte Absatz gestrichen.

10. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 59 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 6.8 „Nebenwirkungen“ werden der fünfte und sechste Absatz gestrichen.
b) In Ziffer 7.5 „Nebenwirkungen“ werden der vierte und fünfte Absatz gestrichen.

11 In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 114 der Anlage wird in Ziffer 6.1.1 „Kaliumhydroxid“ die Angabe „1986“ durch die Angabe „in der jeweils gültigen Fassung“ ersetzt.

12. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 121 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 3 „Eigenschaften und Prüfungen“ wird wie folgt gefasst:

„**3 Eigenschaften und Prüfungen**
Haltbarkeit:
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 2 Jahre“.

b) Ziffer 5 „Haltbarkeit“ wird gestrichen.

13. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 149 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 6.1 „Anwendungsgebiete“ wird der „Hinweis“ wie folgt gefasst:

„Hinweis:
Phenobarbital ist nicht wirksam bei Absencen sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.“.

b) In Ziffer 6.3 „Nebenwirkungen“ wird vor dem Hinweis der folgende Absatz eingefügt:

„Beim Einsatz von Phenobarbital zum Schutz vor generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen bei Absencen kann es zu einer Zunahme der Absencen kommen.“.

14. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 150 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 6.1 „Anwendungsgebiete“ wird der „Hinweis“ wie folgt gefasst:

„Hinweis:
Phenobarbital ist nicht wirksam bei Absencen sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.“.

b) In Ziffer 6.3 „Nebenwirkungen“ wird vor dem Hinweis der folgende Absatz eingefügt:

„Beim Einsatz von Phenobarbital zum Schutz vor generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen bei Absencen kann es zu einer Zunahme der Absencen kommen.“.

15. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 151 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 6.1 „Anwendungsgebiete“ wird der „Hinweis“ wie folgt gefasst:

„Hinweis:
Phenobarbital ist nicht wirksam bei Absencen sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.“.

b) In Ziffer 6.3 „Nebenwirkungen“ wird vor dem Hinweis der folgende Absatz eingefügt:

„Beim Einsatz von Phenobarbital zum Schutz vor generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen bei Absencen kann es zu einer Zunahme der Absencen kommen.“.

16. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 152 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 6.1 „Anwendungsgebiete“ wird der „Hinweis“ wie folgt gefasst:

„Hinweis:
Phenobarbital ist nicht wirksam bei Absencen sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.“.

b) In Ziffer 6.3 „Nebenwirkungen“ wird vor dem Hinweis der folgende Absatz eingefügt:

„Beim Einsatz von Phenobarbital zum Schutz vor generalisierenden tonisch-klonischen Anfällen bei Absencen kann es zu einer Zunahme der Absencen kommen.“.

17. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 161 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 3 „Eigenschaften und Prüfungen“ wird wie folgt gefasst:

„**3 Eigenschaften und Prüfungen**
Haltbarkeit:

Der ätherische Ölgehalt der Droge nimmt in den Behältnissen nach 4 um etwa 0,1 Prozent absolut pro Jahr ab. Die Dauer der Haltbarkeit errechnet sich somit aus der Differenz des zum Zeitpunkt der Abpackung bestimmten Ölgehalts und dem vorgeschriebenen Mindestgehalt.“

b) Ziffer 5 „Haltbarkeit“ wird gestrichen.“

18. In den Monographien des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 183 und Nr. 184 der Anlage werden jeweils die Ziffern 6.1 „Ausgangsstoffe“ und 6.1.1 „Xylitol“ gestrichen.

19. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 215 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Die Ziffern 5.1 „Ausgangsstoffe“, 5.1.1 „Queckenwurzelstock“, 5.1.2 „Riesengoldrutenkraut“ und 5.1.3 „Hauhechelwurzel“ werden gestrichen.

b) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität“ wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Hauhechelwurzel“ wird wie folgt gefasst:

„Hauhechelwurzel
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB."

bb) Der Abschnitt „Queckenwurzelstock" wird wie folgt gefasst:

„Queckenwurzelstock
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB."

cc) Der Abschnitt „Riesengoldrutenkraut" wird wie folgt gefasst:

„Riesengoldrutenkraut
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB."

20. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 216 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 5.1 „Ausgangsstoff" wird gestrichen.

b) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität" wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Anis" wie folgt gefasst:

„Anis
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB."

bb) Der Abschnitt „Eibischblätter" wie folgt gefasst:

„Eibischblätter
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB."

cc) Der Abschnitt „Eibischwurzel" wird wie folgt gefasst:

„Eibischwurzel
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.".

21. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 217 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 5.1.2 „Mädesüßblüten" wird wie folgt gefasst:

„5.1.2 Mädesüßblüten

Die Droge muss der Monographie „Mädesüßblüten" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

b) In Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität" wird der Abschnitt „Mädesüßblüten" wie folgt gefasst:

„Mädesüßblüten
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß DAC.".

22. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 218 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 5.1.1 „Löwenzahn" wird die Angabe „1986" durch die Angabe „in der jeweils gültigen Fassung." ersetzt.

b) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität" wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Löwenzahn" wird wie folgt gefasst:

„Löwenzahn"
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß DAC.".

bb) Der Abschnitt „Pfefferminzblätter" wird wie folgt gefasst:

„Pfefferminzblätter
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.".

23. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 219 der Anlage wird in Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität" der Abschnitt „Eibischwurzel" wie folgt gefasst:

„Eibischwurzel
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.".

24. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 220 der Anlage wird in Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität" der Abschnitt „Enzianwurzel" wie folgt gefasst:

„Enzianwurzel
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.".

25. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 221 der Anlage wird in Ziffer 5.1.2 „Prüfung auf Identität“ der Abschnitt „Pfefferminzblätter“ wie folgt gefasst:

„Pfefferminzblätter
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

26. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 223 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 3 „Zusammensetzung“ wird die Angabe „Pommeranzenblüten“ durch die Angabe „Bitterorangenblüten“ ersetzt.

b) Ziffer 5.1 „Ausgangsstoffe“ wird gestrichen.

c) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität“ wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Lavendelblüten“ wird wie folgt gefasst:

„Lavendelblüten
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

bb) Der Abschnitt „Passionsblumenkraut“ wird wie folgt gefasst:

„Passionsblumenkraut
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

cc) Der Abschnitt „Pfefferminzblätter“ wird wie folgt gefasst:

„Pfefferminzblätter
entsprechend auf Identität gemäß AB.“.

27. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 227 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 3 „Zusammensetzung“ werden in der fünften Zeile der Tabelle die Worte „Goldrutenkraut oder“ gestrichen.

b) Ziffer 5.1.1 „Samenfreie Gartenbohnenhülsen“ wird wie folgt gefasst:

„5.1.1 Samenfreie Gartenbohnenhülsen
Die Droge muss der Monographie „Bohnenhülsen“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

c) Die Ziffern 5.1.2 „Goldrutenkraut“, 5.1.3 „Riesengoldrutenkraut“, 5.1.4 „Hauhechelwurzel“, 5.1.5 „Queckenwurzelstock“ und 5.1.8 „Ringelblumenblüten“ werden gestrichen.

d) Ziffer 5.1.6 „Brennnesselkraut“ wird wie folgt gefasst:

„5.1.6 Brennnesselkraut
Die Droge muss der Monographie „Brennnesselkraut“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

e) Ziffer 5.1.7 „Kornblumenblüten“ wird wie folgt gefasst:

„5.1.7 Kornblumenblüten
Die Droge muss der Monographie „Kornblumenblüten“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

f) Ziffer 5.1.9 „Rotes Sandelholz“ wird wie folgt gefasst:

„5.1.9 Rotes Sandelholz
Die Droge muss der Monographie „Rotes Sandelholz“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

g) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität“ wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Samenfreie Gartenbohnenhülsen“ wird wie folgt gefasst:

„Samenfreie Gartenbohnenhülsen
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß DAC.“.

bb) Der Abschnitt „Goldrutenkraut“ wird gestrichen.

cc) Der Abschnitt „Hauhechelwurzel“ wird wie folgt gefasst:

„Hauhechelwurzel
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

dd) Der Abschnitt „Queckenwurzelstock“ wird wie folgt gefasst:

„Queckenwurzelstock“
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

ee) Der Abschnitt „Riesengoldrutenkraut“ wird wie folgt gefasst:

„Riesengoldrutenkraut
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

ff) Der Abschnitt „Schachtelhalmkraut“ wird wie folgt gefasst:

„Schachtelhalmkraut
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

28. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 228 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Die Ziffern 5.1.1 “Eibischblätter“ und 5.1.5 „Malvenblüten“ werden gestrichen.

b) Ziffer 5.1.2 „Kornblumenblüten“ wird wie folgt gefasst:

„5.1.2 Kornblumenblüten
Die Droge muss der Monographie „Kornblumenblüten“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

c) Ziffer 5.1.4 „Malvenblätter“ wird wie folgt gefasst:

„5.1.4 Malvenblätter
Die Droge muss der Monographie „Malvenblätter“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

d) Ziffer 5.1.7 „Schlüsselblumenblüten“ wird wie folgt gefasst:

„5.1.7 Schlüsselblumenblüten
Die Droge muss der Monographie „Schlüsselblumenblüten“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

e) Ziffer 5.1.8 „Stiefmütterchenkraut“ wird wie folgt gefasst:

„5.1.8 Stiefmütterchenkraut
Die Droge muss der Monographie „Stiefmütterchenkraut" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

f) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität" wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Anis" wird wie folgt gefasst:

„Anis
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.".

bb) Der Abschnitt „Thymian" wird wie folgt gefasst:

„Thymian
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.".

29. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 229 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 5.1.2 „Mädesüßblüten" wird wie folgt gefasst:

„5.1.2 Mädesüßblüten
Die Droge muss der Monographie „Mädesüßblüten" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

b) Ziffer 5.1.4 „Brombeerblätter" wird wie folgt gefasst:

„5.1.4 Brombeerblätter
Die Droge muss der Monographie „Brombeerblätter" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

c) Die Ziffern 5.1.5 „Malvenblüten" und 5.1.7 „Ringelblumenblüten" werden gestrichen.

d) Ziffer 5.1.8 „Schwarze Johannisbeerblätter" wird wie folgt gefasst:

„5.1.8 Schwarze Johannisbeerblätter
Die Droge muss der Monographie „Schwarze Johannisbeerblätter" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

e) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität“ wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Mädesüßblüten“ wird wie folgt gefasst:

„Mädesüßblüten
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß DAC.“.

bb) Der Abschnitt „Weidenrinde“ wird wie folgt gefasst:

„Weidenrinde
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

30. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 234 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 5.1.1 „Löwenzahn“ wird wie folgt gefasst:

„Löwenzahn
Die Droge muss der Monographie „Löwenzahn“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

b) Ziffer 5.1.3 „Kornblumenblüten“ wird wie folgt gefasst:

„Kornblumenblüten
Die Droge muss der Monographie „Kornblumenblüten“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

c) Ziffer 5.1.4 „Ringelblumenblüten“ wird gestrichen.

d) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität“ wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Löwenzahn“ wird wie folgt gefasst:

„Löwenzahn
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß DAC.“.

bb) Der Abschnitt Pfefferminzblätter wird wie folgt gefasst:

„Pfefferminzblätter

entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.".

31. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 235 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In den Ziffern 3 „Zusammensetzung", 5.2.2 „Prüfung auf Identität" und 5.2.4 „Haltbarkeit" wird die Angabe „Pommeranzenschale" jeweils durch die Angabe „Bitterorangenschale" ersetzt.

b) In Ziffer 3 „Zusammensetzung" wird die Angabe „Pommeranzenblüten" durch die Angabe „Bitterorangenblüten" ersetzt.

c) Ziffer 5.1.2 „Löwenzahn" wird wie folgt gefasst:

„5.1.2 Löwenzahn
Die Droge muss der Monographie „Löwenzahn" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

d) Ziffer 5.1.4 „Basilikumkraut" wird wie folgt gefasst:

„5.1.4 Basilikumkraut
Die Droge muss der Monographie „Basilikumkraut" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

e) Ziffer 5.1.5 „Brombeerblätter" wird wie folgt gefasst:

„5.1.5 Brombeerblätter
Die Droge muss der Monographie „Brombeerblätter" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

f) Ziffer 5.1.7 „Kornblumenblüten" wird wie folgt gefasst:

„5.1.7 Kornblumenblüten
Die Droge muss der Monographie „Kornblumenblüten" des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.".

g) Die Ziffern 5.1.8 „Pommeranzenblüten", 5.1.9 „Ringelblumenblüten" und 5.1.10 „Rosmarinblätter" werden gestrichen.

h) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität" wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Enzianwurzel“ wird wie folgt gefasst :

„Enzianwurzel
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

bb) Der Abschnitt „Löwenzahn“ wird wie folgt gefasst:

„Löwenzahn
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß DAC.“.

32. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 236 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 5.1.4 „Kornblumenblüten wird wie folgt gefasst:

„5.1.4 Kornblumenblüten
Die Droge muss der Monographie „Kornblumenblüten“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

b) Die Ziffern 5.1.5 „Malvenblüten“ und 5.1.6 „Ringelblumenblüten“ werden gestrichen.

c) Ziffer 5.2.2 „Prüfung auf Identität“ wird wie folgt geändert:

aa) Der Abschnitt „Anis“ wird wie folgt gefasst:

„Anis
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

bb) Der Abschnitt „Pfefferminzblätter“ wird wie folgt gefasst:

„Pfefferminzblätter
entsprechend Prüfung auf Identität gemäß AB.“.

33. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 237 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 6.8 „Nebenwirkungen“ werden der fünfte und sechste Absatz gestrichen.
b) In Ziffer 7.5 „Nebenwirkungen“ werden der vierte und fünfte Absatz gestrichen.

34. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 241 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 3 „Zusammensetzung“ und in Ziffer 4 „Herstellungsvorschrift" wird die Angabe „Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz“ jeweils ersetzt durch die Angabe „Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)“.

b) Ziffer 6.1.4 „Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz“ wird gestrichen.

35. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 249 der Anlage wird Ziffer 5.1 „Ausgangsstoffe“ gestrichen.

36. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 251 der Anlage wird Ziffer 3 „Haltbarkeit“ wie folgt gefasst:

„3 Haltbarkeit
Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 4 beträgt 3 Jahre.“.

37. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 252 der Anlage wird Ziffer 6.1 „Aussehen, Eigenschaften“ wie folgt gefasst:

„6.1 Aussehen, Eigenschaften
Klare, von Schwebestoffen praktisch freie, farblose bis schwach gelbliche, isotonische Lösung ohne wahrnehmbaren Geruch; pH-Wert zwischen 4,5 und 6,0.“.

38. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 256 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) In Ziffer 3 „Zusammensetzung“ und in Ziffer 4 „Herstellungsvorschrift" wird die Angabe „Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz“ jeweils ersetzt durch die Angabe „Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)“.

b) Ziffer 6.1.1 „Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz“ wird gestrichen.

39. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 257 der Anlage wird Ziffer 3.1 „Ausgangsstoff“ gestrichen.

40. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 259 der Anlage wird Ziffer 3.1 „Qualitätsvorschrift“ gestrichen.

41 Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 262 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 3.1 „Qualitätsvorschrift“ wird wie folgt gefasst:

„3.1 Qualitätsvorschrift
Die Droge muss der Monographie „Curcumawurzelstock“ des Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC) in der jeweils gültigen Fassung entsprechen.“.

b) In Ziffer 6.5 „Dosierungsanleitung und Art der Anwendung“ wird die Angabe „12“ ersetzt durch die Angabe „½“.

42. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 266 der Anlage wird in den Ziffern 6.1 „Stoff- oder Indikationsgruppe“ und 6.2 „Anwendungsgebiete“ die Angabe „Muskel- und Nervenschmerzen“ jeweils ersetzt durch die Angabe „Muskelschmerzen und nervenschmerzähnliche Beschwerden“.

43. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 267 der Anlage wird in Ziffer 3.1 „Qualitätsvorschrift“ die Angabe „1986“ durch die Angabe „in der jeweils gültigen Fassung“ ersetzt.

44. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 271 der Anlage wird in der Ziffer 3.1 „Qualitätsvorschrift“ die Angabe „1986“ durch die Angabe „in der jeweils gültigen Fassung“ ersetzt.

45. In der Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 272 der Anlage wird in Ziffer 3.1 „Qualitätsvorschrift“ die Angabe „1986“ durch die Angabe „in der jeweils gültigen Fassung“ ersetzt.

46. Die Monographie des Teils I, 2. Abschnitt, laufende Nummer 273 der Anlage wird wie folgt geändert:

a) Ziffer 6.1 „Ausgangsstoffe“ wird gestrichen.

b) In Ziffer 10.9 „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“ wird nach den Worten „bis zu 3 mal“ das Wort „täglich“ eingefügt.

47. In Teil II, 1. Abschnitt der Anlage werden die laufenden Nummern

12 Kaliumpermanganat ad us. vet.	Zul.-Nr.: 2269.99.99
13 Malachitgrün ad us. vet.	Zul.-Nr.: 2279.99.99

gestrichen.

48. In Teil II., 2. Abschnitt der Anlage werden folgende Monographien gestrichen:

„Nr. 12	Kaliumpermanganat ad us. vet.	Zul.-Nr.: 2269.99.99“
„Nr. 13	Malachitgrün ad us. vet.	Zul.-Nr.: 2279.99.99“.

49. In der Monographie des Teils II, 2. Abschnitt, laufende Nummer 9 der Anlage wird Ziffer 3.1 „Calciumhydroxid“ gestrichen.

50. In Teil III der Anlage werden in der Allgemeinen Bestimmung Nr. 2 dem 1. Absatz folgende Sätze angefügt:

„Der pharmazeutische Unternehmer sorgt im Rahmen eines Konformitätsverfahrens für den Nachweis, dass die Reinheit eines Ausgangsstoffes durch die dafür in Frage kommenden Vorschriften des Arzneibuches in geeigneter Weise kontrolliert werden kann. Dabei müssen Ausgangsstoffe tierischer Herkunft die sie betreffenden Anforderungen des Arzneibuches an „Produkte mit dem Risiko von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs“ sowie die aktuellen Anforderungen der geltenden Richtlinien der Europäischen Union und der Bekanntmachungen der zuständigen Behörden erfüllen.“

Artikel 2

Diese Verordnung tritt am Tag nach der Verkündung in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den 2004

Die Bundesministerin für Gesundheit und Soziale Sicherung

Ulla Schmidt

Begründung

A. Allgemeiner Teil

Die Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln nach § 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG), mit der Fertigarzneimittel von der Pflicht der Zulassung nach § 21 AMG freigestellt werden, soll geändert werden. Dazu sollen in der Anlage der Verordnung im Wesentlichen Monographien für Standardzulassungen eingefügt, neu gefasst, geändert oder gestrichen werden. Dies geht zurück auf einen im Einzelfall aktualisierten wissenschaftlichen Erkenntnisstand, Änderungen des Europäischen Arzneibuches und veränderte gesetzliche Rahmenbedingungen.

Die im Rahmen dieser Verordnung vorgesehenen Regelungen dienen der Anpassung von Standardzulassungsmonografien an den Stand der medizinischen Erkenntnisse und damit der Arzneimittelsicherheit.

Die vorgesehenen Maßnahmen können für Arzneimittel, die sich auf der Grundlage der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln im Verkehr befinden, nur durch Änderung der Rechtsverordnung nach § 36 AMG verbindlich gemacht werden. Dies soll durch Erlass dieser Rechtsverordnung geschehen. Sie soll am Tag nach der Verkündung in Kraft treten.

Der Sachverständigen-Ausschuss für Standardzulassungen (§ 53 AMG) wurde gehört.

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung nicht mit Kosten belastet. Es entstehen durch den Erlass der Verordnung bei den Wirtschaftsunternehmen Kosten, die durch Änderungen der Packungsbeilagen und der Fachinformationen bedingt sind. Kostenüberwälzungen, die zu einer nicht quantifizierbaren Erhöhung einzelner Preise führen, können nicht ausgeschlossen werden. Unmittelbare Auswirkungen auf das Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, sind jedoch nicht zu erwarten.

B. Besonderer Teil

Zu Artikel 1 Nr. 1

Für die sich nach Inkrafttreten der Verordnung noch in Verkehr befindlichen Arzneimittel mit den bisherigen Produktinformationen wird eine Abverkaufsfrist von zwölf Monaten eingeräumt. Die vorübergehend weitere Abgabe von Arzneimitteln mit den bisherigen Produktinformationen beinhaltet keine Arzneimittelrisiken.

Die o.g. Abverkaufsfrist bezieht sich trotz ihrer (rechtstechnisch notwendigen) Aufnahme in die Stammverordnung nur auf die vorliegende zehnte Änderungsverordnung.

Zu Artikel 1 Nr. 2

Zu a)

Für die 5 - und 10 %igen Ammoniumbituminosulfonat-Salben, die glucosehaltigen Infusionslösungen, für Kaliumphosphat-Lösung, Trometamol-Natriumchlorid-Kaliumchlorid-Lösung, für die bromhexinhaltigen Lösungen, für (2-Hydroxyethyl)-salicylat-Benzylnicotinat-Salbe sowie für Besenginsterkraut, Färberginsterkraut, Schwarze-Johannisbeerblätter, Johanniskraut und Kürbissamen liegt entweder eine negative Bewertung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch die zuständige Aufbereitungskommission vor oder das seinerzeit aufbereitete Material ist aufgrund geänderten Erkenntnisstandes nicht mehr aktuell.

Die Monographie „Brennnesselkraut" wird gestrichen; dafür wird neu eingefügt eine Monografie „Brennnesselblätter" (lfd. Nr. 277).

Von den Goldruten-Teedrogen bleibt nur noch das Riesengoldrutenkraut erhalten. Es ist die im Handel verbreitetere und weniger mit Verfälschungen durchsetzte Droge.

Für Huflattichblätter liegt keine Beschreibung der pharmazeutischen Qualität mehr vor. Die zugrundeliegende Monographie des Arzneibuchs wurde gestrichen.

Weißdornblätter mit Blüten werden aus der Verordnung herausgenommen, da für wässrige Teezubereitungen aus dieser Droge lt. Ergebnis der E-Kommission (§ 25

Abs. 6 und 7 AMG) die Wirksamkeit nicht belegt ist. Eine positive Aufbereitung erfolgte nur für wässrig-alkoholische Auszüge.

Die auf den Monographien „Acetat-Hämodialyse-Konzentrate", „Saure Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate", „Basische Bicarbonat-Hämodialyse-Konzentrate", „Natriumhydrogencarbonat für die Hämodialyse", „Calciumchlorid-Lösung 12,9 %" und „Kaliumchlorid-Lösung 26,1 %" basierenden und bislang als Arzneimittel eingestuften Produkte fallen nunmehr unter die Regelungen des Medizinprodukte-Gesetzes.

Für auf den Monographien „Lithiumcarbonat-Tabletten 150 mg", „Lithiumcarbonat-Tabletten 450 mg", „Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 8 mg" und „Bromhexinhydrochlorid-Tabletten 16 mg" basierende Arzneimittel ist die Bioäquivalenz gegenüber einem anerkannten Referenzpräparat nicht nachgewiesen. Sie gehören zu dem Kontingent, für das der industrielle Nutzerkreis von Standardzulassungen keinen Ersatz durch bioäquivalente Rezepturen schafft.

Zu b)

Es werden in der Anlage Teil I, 1. Abschnitt die laufenden Nummern 274 bis 288 eingefügt.

Zu Artikel 1 Nr. 3

Zu a)

Als Folge zu Art. 1 Nr. 2a werden die entsprechenden Monographietexte in Teil I, 2. Abschnitt der Anlage gestrichen.

Zu b)

Die in den Monographien mit den laufenden Nummern 1, 2, 10, 11,12, 13, 14, 16, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 34, 35, 44, 60, 61, 63, 67, 68, 73, 85, 87, 89, 98, 99, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 114, 121, 123, 127, 128, 131, 136, 140, 154, 155, 158, 159, 160, 161, 162, 165, 166, 172, 178, 183, 184, 191, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 211, 243, 246, 247, 248, 260 und 265 vorgenommenen Änderungen tragen dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand Rechnung. Die Änderungen waren je-

weils umfangreicher Natur und ließen eine Monographieneufassung in jedem Fall angemessen erscheinen.

Zu c)

Als Folge zu Art. 1 Nr. 2b werden in der Anlage Teil I, 2. Abschnitt die Monographietexte zu den laufenden Nummern 274 bis 288 eingefügt.

Zu Artikel 1 Nr. 4 („Wasserstoffperoxid-Lösung 3 %")

Die Änderung bei den Inprozess-Kontrollen und den Behältnissen dient dem Nachweis einer Stabilisierung der Lösung und einem verbesserten Berstschutz.

Zu Artikel 1 Nr. 5 („Pfefferminzöl")

Die Änderung ist für die Beibehaltung der Freiverkäuflichkeit erforderlich.

Zu Artikel 1 Nr. 6 („Salicylcollodium")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 7 („Tannin-Eiweiß-Tabletten 500 mg")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 8 („Zinksalbe")

Mit der bisherigen Indikationsformulierung ist der Status der Freiverkäuflichkeit nicht vereinbar.

Zu Artikel 1 Nr. 9 und 10 („Acetylsalicylsäure - Kapseln 500 mg", „Acetylsalicylsäure - Tabletten 500 mg")

Die Änderungen tragen dem geänderten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis Rechnung.

Zu Artikel 1 Nr. 11 („1 M-Kaliumlactat-Lösung")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 12 („Lavendelblüten")

Für Lavendelblüten existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 13, 14, 15 und 16 („Phenobarbital-Tabletten 15 mg", „Phenobarbital-Tabletten 100 mg", „Phenobarbital-Tabletten 300 mg" und „Phenobarbital-Natrium-Ampullen 219 mg")

Die Änderungen tragen der Neubewertung von Phenobarbital durch die Zulassungsbehörde Rechnung.

Zu Artikel 1 Nr. 17 („Rosmarinblätter")

Zu Rosmarinblättern existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 18 („Xylitol-Lösung 5 Prozent" und „Xylitol-Lösung 10 Prozent")

Für Xylitol-Lösungen existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 19 („Blasen- und Nierentee I")

Für Hauhechelwurzel, Queckenwurzelstock und Riesengoldrutenkraut existieren nunmehr im Europäischen Arzneibuch Monographien.

Zu Artikel 1 Nr. 20 („Brusttee")

Für Eibischblätter existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 21 („Erkältungstee I")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 22 („Gallentee I")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 23 („Hustentee")

Die Änderungen dienen der Präzisierung der Angaben.

Zu Artikel 1 Nr. 24 („Magentee I")

Die Änderungen dienen der Präzisierung der Angaben.

Zu Artikel 1 Nr. 25 („Magen- und Darmtee I")

Die Änderungen dienen der Präzisierung der Angaben.

Zu Artikel 1 Nr. 26 („Beruhigungstee II bis VIII")

Für Lavendelblüten, Pommeranzenblüten, Ringelblumenblüten und Rosmarinblätter existieren nunmehr im Europäischen Arzneibuch Monographien.

Zu Artikel 1 Nr. 27 („Blasen- und Nierentee II bis VII")

Für Hauhechelwurzel, Queckenwurzelstock, Riesengoldrutenkraut und Ringelblumenblüten existieren nunmehr im Europäischen Arzneibuch Monographien.

Durch die Änderungen unter b), d), e), f) und g) (aa) wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 28 („Husten- und Bronchialtee I und II")

Für Eibischblätter und Malvenblüten existieren nunmehr im Europäischen Arzneibuch Monographien.

Für Kornblumenblüten, Malvenblätter und Schlüsselblumenblüten existieren nunmehr im DAC Monographien.

Für Stiefmütterchenkraut wird durch die Änderung die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 29 („Erkältungstee II bis V")

Für Malvenblüten und Ringelblumenblüten existieren nunmehr im Europäischen Arzneibuch Monographien.

Für Mädesüssblüten, Brombeerblätter und Schwarze Johannisbeerblätter existieren nunmehr im DAC Monographien.

Zu Artikel 1 Nr. 30 („Gallentee II")

Für Ringelblumenblüten existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.
Für Kornblumenblüten existiert nunmehr im DAC eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 31 („Magentee II bis VI")

Für Pomeranzenblüten, Ringelblumenblüten und Rosmarinblätter existieren nunmehr im Europäischen Arzneibuch Monographien.

Für Basilikumkraut, Brombeerblätter und Kornblumenblüten existieren nunmehr im DAC Monographien.

Zu Artikel 1 Nr. 32 („Magen- und Darmtee II bis XII")

Für Malvenblüten und Ringelblumenblüten existieren nunmehr im Europäischen Arzneibuch Monographien.

Für Kornblumenblüten existiert nunmehr im DAC eine Monographie.

Zur Artikel 1 Nr. 33 („Acetylsalicylsäure - Tabletten 100 mg")

Die Änderungen tragen dem geänderten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse Rechnung.

Zu Artikel 1 Nr. 34 („Dimenhydrinat-Tabletten 50 mg")

Für Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 35 („Zusammengesetzte 2-Propanol-Einreibung")

Für 2-Propanol existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 36 („Kiefernnadelöl")

Es liegen geänderte Erkenntnisse über die Haltbarkeitsdauer vor.

Zu Artikel 1 Nr. 37 („Metronidazol-Infusionslösung 0,5 Prozent")

Die Änderung in den Angaben zum Aussehen der Lösung trägt den realen Gegebenheiten der Praxis Rechnung.

Zu Artikel 1 Nr. 38 („Thiaminnitrat-Tabletten 100 mg")

Für Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 39 („Ambroxolhydrochlorid-Kapseln 30 mg")

Für Ambroxolhydrochlorid existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 40 („Boldoblätter")

Für Boldoblätter existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 41 („Curcumawurzelstock")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 42 („Minzöl")

Die Änderung ist für die Beibehaltung der Freiverkäuflichkeit erforderlich.

Zu Artikel 1 Nr. 43 („Odermennigkraut")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 44 („Walnussblätter")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 45 („Wollblumen")

Durch die Änderung wird die Abhängigkeit von Umbenennungen der jeweils gültigen DAC-Ausgabe aufgehoben.

Zu Artikel 1 Nr. 46 („Xylometazolinhydrochlorid-Lösung 0,1 %")

Für Xylometazolinhydrochlorid existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zu Artikel 1 Nr. 47 und 48 („Kaliumpermanganat" und „Malachitgrünoxalat")

Die Stoffe Kaliumpermanganat und Malachitgrünoxalat sind gemäß Art. 14 der „Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs" in Arzneimitteln für zur Nahrungsmittelerzeugung genutzte Tiere nicht mehr zulässig.

In Teil II, 1. Abschnitt der Anlage werden die entsprechenden laufenden Nummern, in Teil II, 2. Abschnitt die entsprechenden Monographietexte gestrichen.

Zur Artikel 1 Nr. 49 („Calciumhydroxid (Löschkalk) ad us. vet.")

Für Calciumhydroxid (Löschkalk) ad us. vet. existiert nunmehr im Europäischen Arzneibuch eine Monographie.

Zur Artikel 1 Nr. 50

Mit der Änderung der Allgemeinen Bestimmung wird dem geänderten wissenschaftlichen Erkenntnisstand Rechnung getragen, wie er auch im Rahmen von Einzelzulassungen nach § 21 AMG zu Grunde gelegt wird.

Zu Artikel 2

Diese Vorschrift regelt den Inkraftsetzungstermin.