

Verordnung**des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung**

Neunte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln**A. Problem und Ziel**

Die Anlage zur Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln nach § 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG), mit der Fertigarzneimittel von der Pflicht der Einzelzulassung nach § 21 AMG freigestellt werden, soll im Hinblick auf den Wirkstoff Atropinsulfat (als Injektionslösung) durch Anpassung an die von der zuständigen Bundesoberbehörde bereits überarbeiteten Monographien geändert werden. Ferner wird eine neue Monographie „Milchsäure 15 % ad us. vet.“ zur Bekämpfung der Varroatose bei Bienen aufgenommen. Die Regelungen dienen der Arzneimittelsicherheit.

B. Lösung

Es wird von der Ermächtigung nach § 36 Abs. 1 und 3 des Arzneimittelgesetzes Gebrauch gemacht.

C. Alternativen

Keine

D. Finanzielle Auswirkungen auf die öffentlichen Haushalte

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

E. Sonstige Kosten

Durch den Erlass der Verordnung entstehen bei den Wirtschaftsunternehmen lediglich geringfügige zusätzliche Kosten, die durch Änderungen der Packungsbeilagen und der Fachinformationen von Atropinsulfat-haltigen Arzneimitteln bedingt sind. Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau, besonders auf das Verbraucherpreisniveau, sind daher nicht zu erwarten.

09.05.03

G - A

Verordnung
des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung

Neunte Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln

Der Chef des Bundeskanzleramtes
Staatssekretär Dr. Frank-Walter Steinmeier

Berlin, den 9. Mai 2003

An den
Präsidenten des Bundesrates
Herrn Ministerpräsidenten
Prof. Dr. Wolfgang Böhmer

Sehr geehrter Herr Präsident,

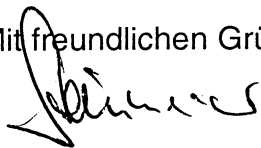
hiermit übersende ich die von dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung zu erlassende

Neunte 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



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

Vom Juni 2003

Auf Grund des § 36 Abs. 1 und 3 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586), in Verbindung mit § 1 des Zuständigkeitsanpassungsgesetzes vom 16. August 2002 (BGBl. I S. 3165), den Organisationserlassen vom 27. Oktober 1998 (BGBl. I S. 3288), 22. Januar 2001 (BGBl. I S. 127) und vom 22. Oktober 2002 (BGBl. I S. 4206) 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

(1) In der Anlage der Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln vom 3. Dezember 1982 (BGBl. I S. 1601), zuletzt geändert durch Verordnung vom 26. Juni 2000 (BGBl. I S. 1010), werden die Monographien mit den laufenden Nummern 37 bis 42 nach Maßgabe der Anlage¹ zu dieser Verordnung geändert. Arzneimittel, die vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung den geltenden Vorschriften der Monographien mit den laufenden Nummern 37 bis 42 entsprechen, dürfen noch 3 Monate, für Zwecke der sanitätsdienstlichen Versorgung in der Bundeswehr noch 12 Monate nach Inkrafttreten in Verkehr gebracht werden.

(2) In Teil II, 1. Abschnitt der Anlage wird nach der laufenden Nummer 16 die folgende Nummer 17 eingefügt:

„17. Milchsäure 15 % ad us. vet. 2569.99.99“.

(3) In Teil II, 2. Abschnitt wird nach der laufenden Nummer 16 als Nummer 17 die Monographie gemäß Anlage eingefügt.

1) Die Anlage zu dieser Verordnung wird als Anlageband zu dieser Ausgabe des Bundesgesetzblattes ausgegeben. Abonnenten des Bundesgesetzblattes Teil I wird der Anlageband auf Anforderung gemäß den Bezugsbedingungen des Verlags übersandt.

Artikel 2

Diese Verordnung tritt am Tage nach der Verkündung in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den Juni 2003

Die Bundesministerin für Gesundheit und Soziale Sicherung

**Begründung zur
Neunten Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von
Arzneimitteln**

A. Allgemeiner Teil

Die Verordnung über Standardzulassungen von Arzneimitteln nach § 36 des Arzneimittelgesetzes (AMG), mit der Fertigarzneimittel von der Pflicht der Einzelzulassung nach § 21 AMG freigestellt werden, wird im Hinblick auf den Wirkstoff Atropinsulfat (als Injektionslösung) durch Anpassung an die von der zuständigen Bundesoberbehörde bereits überarbeitete Monographie geändert. Da bestehende Individualzulassungen für Atropinsulfat-haltige Arzneimittel zum 30.06.2003 erlöschen, kann die Versorgung lediglich durch die Aktualisierung der entsprechenden Standardzulassungen sichergestellt werden.

Ferner wird eine neue Monographie „Milchsäure 15 % ad us. vet.“ zur Ermöglichung einer über weite Teile des Jahres gesundheitlich unbedenklichen und ökologisch verträglichen Bekämpfung der Varroatose bei Bienen aufgenommen. Gegen bisher zu diesem Zweck eingesetzte Wirkstoffe wie z.B. Pyrethroide sind inzwischen Resistenzen eingetreten. Die Schaffung einer solchen Standardzulassung hat daher inzwischen hohe Dringlichkeit.

Die Regelungen dienen der Arzneimittelsicherheit.

Diese 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 wurde gehört.

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung nicht mit Kosten belastet. Es entstehen durch den Erlass der Verordnung bei Wirtschaftsunternehmen höchstens geringfügige zusätzliche Kosten, die durch Änderungen der Packungsbeilagen und der Fachinformationen für Atropinsulfat-haltige Arzneimittel bedingt sind. Auswirkungen auf die Einzelpreise und das Preisniveau, besonders auf das Verbraucherpreisniveau, sind daher nicht zu erwarten.

B. Besonderer Teil

Zu Artikel 1

Zu Abs. 1

Die Standardzulassung für Atropinsulfat-haltige Injektionslösungen wird dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst. Wegen der daraus resultierenden Änderungen u.a. im Bereich der Packungsbeilagen ist eine Abverkaufsregelung für die Fertigarzneimittel notwendig, die den bis zum 30.06.2003 geltenden Vorschriften der Monographien 37 - 42 entsprechen. Die Abverkaufsfrist beträgt 3 Monate, für Zwecke der sanitätsdienstlichen Versorgung in der Bundeswehr 12 Monate.

Zu Abs. 2

Die Schaffung einer Standardzulassung „Milchsäure 15 % ad us. vet.“ ist auch im Rahmen dieser Verordnung gerechtfertigt, weil die Anwendung von Milchsäure bei Varroa-tose nicht auf den Winter beschränkt ist.

Zu Artikel 2

Diese Vorschrift regelt den Inkraftsetzungstermin.

Anlage
zur Neunten Verordnung zur Änderung der Verordnung über Standardzulassungen von
Arzneimitteln

Teil 1: Lfd.Nr.: 37 - 42 Atropinsulfat-Lösungen 0,025 % bis 1 %

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Atropinsulfat-Lösung¹⁾

2 Darreichungsform

Injektionslösung

3 Zusammensetzung

| Wirkstoffkonzentration | 0,025 % | 0,05 % | 0,1 % | 0,2 % | 0,5 % | 1% |
|-------------------------------------------------|---------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Bestandteile (in Gramm) | | | | | | |
| Arzneilich wirksamer Bestandteil: Atropinsulfat | 0,0257 | 0,0513 | 0,1027 | 0,2053 | 0,5133 | 1,0266 |
| Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid | 0,89 g | 0,89 g | 0,89 g | 0,87 g | 0,83 g | 0,78 g |
| Salzsäure 10 % zum Einstellen des pH-Wertes | q.s. | | | | | |
| Wasser für Injektionszwecke | jeweils zu 100,0 ml | | | | | |

¹⁾ Die Bezeichnung der Lösung setzt sich aus den Worten „Atropinsulfat-Lösung“, den arabischen Ziffern, die der jeweiligen Wirkstoffkonzentration zugeordnet sind und dem Zeichen „%“ zusammen (z.B. „Atropinsulfat-Lösung 0,025 %“).

4 Herstellungsvorschrift

Die für die Herstellung einer Charge benötigten Mengen Atropinsulfat und Natriumchlorid werden in Wasser für Injektionszwecke gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit Salzsäure 10 % auf 3,0 bis 3,2 eingestellt, anschließend wird mit Wasser auf das erforderliche Volumen bzw. auf die erforderliche Masse aufgefüllt.

Die Lösung wird durch ein Membranfilter von 0,2 μm nomineller Porengröße, falls erforderlich mit vorgeschaltetem Tiefenfilter, in die vorgesehenen Behälter gefiltert. Die Sterilisation der abgefüllten Lösung erfolgt 15 min lang bei 121 °C mit gesättigtem Wasserdampf.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung des pH-Wertes (AB.2.2.3) vor der Sterilisation: 3,0 bis 3,2.

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 2,8 und 4,5.

6.2 Prüfung auf Identität

1. Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (AB.2.2.27) unter Verwendung einer Schicht von Kieselgel G R.

Untersuchungslösung: Ein 5 mg Atropinsulfat enthaltendes Volumen Injektionslösung wird zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mit 1 ml Methanol R extrahiert. Die nach dem Absetzen resultierende überstehende Flüssigkeit wird verwendet.

Referenzlösung: 50 mg eines als Standard geeigneten Atropinsulfats werden in Methanol R zu 10 ml gelöst.

Auf die Platte werden getrennt 5 μl jeder Lösung aufgetragen. Die Chromatographie erfolgt mit einer Mischung von 90 Volumteilen Aceton R, 7 Volumteilen Wasser R und 3 Volumteilen konzentrierter Ammoniak-Lösung R über eine Laufstrecke von 10 cm. Nach dem Trocknen an der Luft wird die Platte 20 min lang bei 105 °C erhitzt und nach dem Abkühlen mit verdünntem Dragendorffs Reagenz R angesprüht. Das Chromatogramm der Untersuchungslösung zeigt einen Hauptfleck, der in bezug

auf Lage und Intensität annähernd dem Fleck im Chromatogramm der Referenzlösung entspricht.

2. Ein ca. 45 mg Atropinsulfat enthaltendes Volumen Injektionslösung wird auf dem Wasserbad zu 5 ml eingedampft. Die Lösung gibt die Identitätsreaktion a) auf Sulfat (AB.2.3.1).

6.3 Prüfung auf Reinheit

6.3.1 Prüfung auf Zersetzungsprodukte

Die Prüfung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB.2.2.29) wie bei Punkt 6.4, Gehaltsbestimmung, beschrieben. Das bei der Gehaltsbestimmung erhaltene Chromatogramm der Untersuchungslösung wird ausgewertet. Hierbei darf keine Peakfläche, mit Ausnahme der des Hauptpeaks, größer sein als die Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung c) (1,0 %); die Summe aller Peakflächen, mit Ausnahme der des Hauptpeaks, darf nicht größer sein als das 2,5fache der Fläche des Hauptpeaks im Chromatogramm der Referenzlösung c) (2,5 %).

6.3.2 Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (AB.2.6.14):

Die Endotoxinkonzentration darf höchstens betragen:

Atropinsulfat-Lösung 0,025 %: 13,9 I.E./ml

Atropinsulfat-Lösung 0,05 %: 27,8 I.E./ml

Atropinsulfat-Lösung 0,1 %: 55,6 I.E./ml

Atropinsulfat-Lösung 0,2 %: 111,6 I.E./ml

Atropinsulfat-Lösung 0,5 %: 278 I.E./ml

Atropinsulfat-Lösung 1 %: 556 I.E./ml

6.4 Gehalt

93,0 bis 107,5 Prozent der deklarierten Menge an Atropinsulfat.

Bestimmung:

Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe der Flüssigchromatographie (AB.2.2.29).

Untersuchungslösung: Ein 2,0 mg Atropinsulfat enthaltendes Volumen Injektionslösung wird mit Wasser R zu 25,0 ml verdünnt.

Referenzlösung a: 40,0 mg eines als Standard geeigneten Atropinsulfats werden in Wasser R zu 100,0 ml gelöst.

Referenzlösung b: 1,25 mg 4-Hydroxybenzoesäure R werden in Wasser zu 100,0 ml gelöst. 1,0 ml dieser Lösung wird mit 4,0 ml Referenzlösung a) gemischt.

Referenzlösung c: 0,2 ml Referenzlösung a) werden mit der mobilen Phase zu 100,0 ml verdünnt.

Die Chromatographie kann durchgeführt werden mit

- einer Säule aus rostfreiem Stahl von 0,125 m Länge und 3,9 mm innerem Durchmesser, gepackt mit octadecylsilyliertem Kieselgel zur Chromatographie R (5 µm).

- folgender mobiler Phase bei einer Durchflussrate von 1 ml je min: 5,1 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat R und 50 ml Acetonitril R werden in Acetat-Pufferlösung pH 4,6 R zu 1000,0 ml gelöst. Die Lösung wird mit Natriumhydroxid-Lösung R auf den pH-Wert $5,5 \pm 0,1$ eingestellt.
- einem Spektrometer als Detektor bei einer Wellenlänge von 254 nm.

Von der Untersuchungslösung und den Referenzlösungen werden jeweils 20 μ l eingespritzt. Die Prüfung darf nur ausgewertet werden, wenn bei der Referenzlösung a) die relative Standardabweichung der Peakfläche bei wiederholter Einspritzung höchstens 1,5 % beträgt und wenn bei der Referenzlösung b) die Retentionszeit für 4-Hydroxybenzoesäure etwa das 1,6fache von der für Atropin sowie die Auflösung zwischen den Peaks von 4-Hydroxybenzoesäure und Atropin mindestens 1,5 beträgt.

Der Gehalt an Atropinsulfat in den Injektionslösungen wird durch Bezug auf den Atropinsulfat-Standard berechnet.

7 Behältnisse

Braunglasampullen aus Neutralglas nach AB.3.2.1.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummern

Atropinsulfat-Lösung 0,025 %: 5899.99.98
Atropinsulfat-Lösung 0,05 %: 5899.98.98
Atropinsulfat-Lösung 0,1 %: 5899.97.98
Atropinsulfat-Lösung 0,2 %: 5899.96.98
Atropinsulfat-Lösung 0,5 %: 5899.95.98
Atropinsulfat-Lösung 1 %: 5899.94.98

8.2 Art der Anwendung

Atropinsulfat-Lösung 0,025 %, 0,05 %, 0,1 %, und 0,2 %: zur subcutanen, intramuskulären oder intravenösen Injektion.

Atropinsulfat-Lösung 0,5 % und 1 %: zur intravenösen Injektion und Infusion.
Anwendung ausschließlich als Antidot bei Vergiftungen mit Insektiziden der Organophosphat- und Carbamatgruppe unter ständiger ärztlicher Kontrolle.

8.3 Hinweise

Verschreibungspflichtig.
Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen verwenden. Nach Anbruch sofort verwenden. Restbestände verwerfen.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Parasympatholytikum, Antidot

9.2 Anwendungsgebiete

9.2.1 Atropinsulfat-Lösung 0,025 %

Zur medikamentösen Narkosevorbereitung; Kurzzeittherapie von akut aufgetretenen bradykarden Herzrhythmusstörungen.

Hinweis:

Bei der Therapie von Herzrhythmusstörungen darf Atropin nur unter ständiger Überwachung des EKG und der vitalen Parameter angewendet werden.

9.2.2 Atropinsulfat-Lösung 0,05 % bis 0,2 %

Zur medikamentösen Narkosevorbereitung; Kurzzeittherapie von akut aufgetretenen bradykarden Herzrhythmusstörungen; Gegenmittel (Antidot) zur Behandlung von Vergiftungen mit Parasympathomimetika.

Hinweis:

Bei der Therapie von Herzrhythmusstörungen darf Atropin nur unter ständiger Überwachung des EKG und der vitalen Parameter angewendet werden.

9.2.3 Atropinsulfat-Lösung 0,5 % und 1 %

Gegenmittel (Antidot) zur Behandlung von Vergiftungen mit Parasympathomimetika.

9.3 Gegenanzeigen

9.3.1 Atropinsulfat-Lösung 0,025 % bis 0,2 %

Wann darf Atropinsulfat-Lösung²⁾ nicht angewendet werden?

Atropinsulfat-Lösung²⁾ darf nicht angewendet werden bei:

- Engwinkelglaukom
- Tachykardie bei Herzinsuffizienz und Thyreotoxikose
- tachykarden Herzrhythmusstörungen
- Verengungen der Herzkranzgefäße (Koronarstenose)
- mechanischen Verschlüssen des Magen-Darm-Traktes
- paralytischem Darmverschluß
- Vorliegen von krankhaft erweiterten Dickdarmabschnitten (Megakolon)
- obstruktiven Harnwegserkrankungen
- bestehender Vergrößerung der Vorsteherdrüse (Prostatahypertrophie) mit Restharnbildung
- Myasthenia gravis
- akutem Lungenödem

²⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration einzusetzen.

- durch eine Schwangerschaft bedingten Krankheitszuständen (Schwangerschaftstoxikose)
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Atropin und anderen Anticholinergika.

Was muss in der Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Atropinsulfat ist plazentagängig und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Eine Anwendung von Atropinsulfat in der Schwangerschaft sollte nur bei strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da es beim Ungeborenen zu einer Maskierung von Bradykardien durch atropininduzierte Tachykardien kommen kann.

Atropinsulfat darf nicht unter der Geburt und bei einem Kaiserschnitt angewendet werden, da es zu Herzrhythmusstörungen (insbesondere Tachykardien) bei der Mutter und beim Kind kommen kann.

Da Atropinsulfat in die Muttermilch übergeht, sollte bei Anwendung von Atropinsulfat abgestillt werden.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Säuglinge und Kleinkinder bis zum zweiten Lebensjahr sowie Erwachsene über 65 Jahren sind besonders empfindlich gegenüber den toxischen Effekten von Atropinsulfat, ebenso Patienten mit Mongolismus (Down-Syndrom). Eine besonders vorsichtige Dosierung ist daher in diesen Fällen geboten.

Atropinsulfat hemmt die Schweißsekretion und beeinträchtigt dadurch die Fähigkeit zur Temperaturregulation. Bei fiebernden Patienten, insbesondere bei Kindern und bei hoher Lufttemperatur ist bei der Anwendung besondere Vorsicht geboten, da es rascher zu einer Überhitzung und zum Wärmestau (Hyperthermie) kommen kann.

Hinweis:

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Atropinsulfat-Lösung³⁾ als Gegenmittel (Antidot) bei Vergiftungen mit direkten oder indirekten Parasympathomimetika gelten die o.g. Gegenanzeigen als relative Gegenanzeigen, da in diesen Fällen eine Atropin-Therapie als lebensrettend angesehen werden muß.

9.3.2 Atropinsulfat-Lösung 0,5 % und 1 %

Hinweis:

Absolute Gegenanzeigen entfallen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, da bei Vergiftungen mit direkten oder indirekten Parasympathomimetika eine Atropin-Therapie als lebensrettend angesehen werden muß.

Relative Gegenanzeigen sind:

- Engwinkelglaukom
- Tachykardie bei Herzinsuffizienz und Thyreotoxikose
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Verengungen der Herzkranzgefäße (Koronarstenose)
- mechanische Verschlüsse des Magen-Darm-Traktes

³⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration einzusetzen.

- paralytischer Darmverschluß
- Vorliegen von krankhaft erweiterten Dickdarmabschnitten (Megakolon)
- obstruktive Harnwegserkrankungen
- bestehende Vergrößerung der Vorsteherdrüse (Prostataadenom) mit Restharnbildung
- Myasthenia gravis
- akutes Lungenödem
- Schwangerschaft und Stillzeit
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Atropin und anderen Anticholinergika.

Was muss in der Schwangerschaft und Stillzeit beachtet werden?

Atropinsulfat ist plazentagängig und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Eine Anwendung von Atropinsulfat in der Schwangerschaft darf nur bei strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da es beim Ungeborenen zu einer Maskierung von Bradykardien durch atropininduzierte Tachykardien kommen kann.

Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?

Säuglinge und Kleinkinder bis zum zweiten Lebensjahr sowie Erwachsene über 65 Jahre sind besonders empfindlich gegenüber den toxischen Effekten von Atropinsulfat, ebenso Patienten mit Mongolismus (Down-Syndrom). Eine besonders vorsichtige Dosierung ist daher in diesen Fällen geboten.

Atropinsulfat hemmt die Schweißsekretion und beeinträchtigt dadurch die Fähigkeit zur Temperaturregulation. Bei fiebernden Patienten, insbesondere bei Kindern und bei hoher Lufttemperatur ist bei der Anwendung besondere Vorsicht geboten, da es rascher zu einer Überhitzung und zum Wärmestau (Hyperthermie) kommen kann.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Bei Patienten mit frischem Herzinfarkt können unter der Gabe von Atropinsulfat tachykarde Herzrhythmusstörungen bis zum Kammerflimmern auftreten.

Bei Patienten mit Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz), Mitralklappenstenose, hohem Blutdruck (Hypertonie) und Überfunktion der Schilddrüse (Hyperthyreose) ist Atropinsulfat vorsichtig zu dosieren, da Tachykardien vermieden werden sollten.

(siehe auch Abschnitt „Was ist bei Kindern und älteren Menschen zu berücksichtigen?“)

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Sehleistung und das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, das Bedienen von Maschinen oder das Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Welche anderen Arzneimittel beeinflussen die Wirkung von Atropinsulfat-Lösung⁴⁾?

Die anticholinergen Effekte folgender Pharmaka können bei gleichzeitiger Anwendung von Atropinsulfat verstärkt werden:

- Antihistaminika
- Neuroleptika (Phenothiazine, Butyrophenone)
- trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva
- Pethidin
- Methylphenidat
- Antiparkinsonmittel mit Ausnahme der Dopaminrezeptor-Agonisten
- Antiarrhythmika wie Chinidin, Procainamid und Disopyramid
- Dopamin-Antagonisten wie Metoclopramid.

Wie beeinflusst Atropinsulfat-Lösung⁵⁾ die Wirkung bei anderen Arzneimitteln?

Die gleichzeitige Anwendung von Cisaprid und Atropin führt zu einer vollständigen Aufhebung der Wirkung von Cisaprid. Infolge der durch Atropin verminderten Darmbeweglichkeit (Darmmotilität) werden gleichzeitig verabreichtes Digoxin und Nitrofurantoin verstärkt, Phenothiazine und Levodopa vermindert resorbiert.

Beachten Sie bitte, daß diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

9.6 Dosierungsanleitung und Art der Anwendung

Wie und wann sollte Atropinsulfat-Lösung⁵⁾ angewendet werden?

9.6.1 Atropinsulfat-Lösung 0,025 % bis 0,2 %

Medikamentöse Narkosevorbereitung:

Erwachsene erhalten 3 bis 5 Minuten vor Narkosebeginn intravenös 0,01 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse verabreicht. Die gleiche Dosis kann 30 bis 60 Minuten vor Narkosebeginn intramuskulär oder subkutan injiziert werden.

Kinder erhalten 3 bis 5 Minuten vor Narkosebeginn intravenös 0,01 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse bis zu einer Höchstdosis von 0,5 mg verabreicht. Bei intramuskulärer Anwendung werden 30 bis 60 Minuten vor Narkosebeginn 0,02 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse bis zu einer Höchstdosis von 0,5 mg injiziert.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen:

⁴⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration einzusetzen.

⁵⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration einzusetzen.

Erwachsene erhalten intravenös oder intramuskulär 0,5 bis 1,5 mg Atropinsulfat alle 4 bis 6 Stunden injiziert, entsprechend bis⁶⁾ ml aus einer Ampulle Atropinsulfat-Lösung⁶⁾.

Kinder erhalten intravenös 0,01 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse (Minimaldosis 0,1 mg, Höchstdosis 0,5 mg) injiziert.

Die Dosis kann maximal 2mal nach 10 bis 15 Minuten wiederholt werden.

9.6.2 Atropinsulfat-Lösung 0,05 % bis 1 %

Gegenmittel (Antidot) bei Vergiftung mit direkten und indirekten Parasympathomimetika:

- *Alkylphosphat-Vergiftung*

Bei Vergiftungen mit phosphororganischen Cholinesterasehemmstoffen:

Erwachsene erhalten initial je nach Schweregrad bis zum Rückgang der Bronchialsekretion intravenös 2 bis 5 mg Atropinsulfat alle 10 bis 15 Minuten, entsprechend bis⁶⁾ ml aus einer Ampulle Atropinsulfat-Lösung⁶⁾.

In Einzelfällen können bis zu 50 mg Atropinsulfat verabreicht werden.

Als Erhaltungsdosis werden intravenös 0,5 bis 1 mg Atropinsulfat alle 1 bis 4 Stunden injiziert, entsprechend bis⁶⁾ ml aus einer Ampulle Atropinsulfat-Lösung⁶⁾.

Kinder erhalten initial 0,5 bis 2 mg Atropinsulfat intravenös injiziert, entsprechend bis⁶⁾ ml aus einer Ampulle Atropinsulfat-Lösung⁶⁾.

Erhaltungsdosis entsprechend der klinischen Symptomatik.

Zusätzlich zur Atropinisierung erfolgt die Gabe von Reaktivatoren der Acetylcholin-Esterase (Obidoximchlorid)!

Bei oraler Vergiftung erfolgt eine Magenspülung und die Gabe von medizinischer Kohle.

- *Carbamat-Vergiftung / Muscarin-Vergiftung*

Bei oralen Vergiftungen mit direkt wirkenden m-Cholinrezeptor-Agonisten wie bei Risspilzen (Inocybe-Arten), Trichterlingen (Clitocybe-Arten) bzw. bei Vergiftungen mit Insektiziden und Herbiziden vom Carbamat-Typ (Cholinesterasehemmstoffe):

Erwachsene erhalten initial 1 bis 2 mg Atropinsulfat intravenös oder intramuskulär injiziert, entsprechend bis⁷⁾ ml aus einer Ampulle Atropinsulfat-Lösung⁷⁾.

Ggf. erfolgt die Dosierung wie bei der Alkylphosphatvergiftung.

⁶⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration bzw. die darauf beruhende jeweilige Volumenangabe einzusetzen.

⁷⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration bzw. die darauf beruhende jeweilige Volumenangabe einzusetzen.

Kinder erhalten entsprechend der klinischen Symptomatik intravenös 0,02 bis 0,05 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse injiziert.

Zusätzlich erfolgt eine Magenspülung und die Gabe von medizinischer Kohle.

- *Überdosierung von Neostigmin und Pyridostigmin (in- direkt wirkende m-Cholinozeptor-Agonisten) bei Myasthenia gravis.*

Nach Intubation werden 1 bis 2 mg Atropinsulfat intravenös injiziert, entsprechend bis⁷⁾ ml aus einer Ampulle Atropinsulfat-Lösung⁷⁾.

9.7 Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Symptome einer Überdosierung

Bei Überdosierung oder Vergiftung sind die typischen Symptome weite Pupillen (Lichtscheuheit), Akkommodationsstörungen (Weitsichtigkeit), Mundtrockenheit, Durstgefühl und Schluckbeschwerden, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Luftnot, scharlachrote heiße trockene Haut, Überwärmung, Herzklopfen und Herzrasen (Tachykardie) und erhöhter Blutdruck. Daneben kommt es infolge einer Darm- und Blasenlähmung zu Stuhl- und Harnverhaltung.

Eine starke Überhitzung bzw. Wärmestauung (Hyperthermie) kann bei Säuglingen und Kleinkindern schon bei therapeutischer Dosierung auftreten und erklärt sich durch die Hemmung der Schweißsekretion und damit der Beeinträchtigung der Temperaturregulation.

Weitere Symptome sind gekennzeichnet durch motorische Unruhe, Erregungszustände, Krämpfe, Verwirrheitszustände (Desorientierung) und Sinnestäuschungen (Halluzinationen). Psychosen unter dem Bild einer Schizophrenie bzw. eines Alkoholdeliriums können auftreten. Die zentrale Erregung geht schließlich über in eine starke Schläfrigkeit (Somnolenz), Koma und Atemlähmung.

Was ist zu tun, wenn Atropinsulfat-Lösung⁸⁾ in zu großen Mengen angewendet wurde (beabsichtigte oder versehentliche Überdosierung)?

Neben Allgemeinmaßnahmen (z.B. physikalische Maßnahmen bei Hyperthermie) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Medikamentöse Therapie bei einer Überdosierung:

Erwachsene erhalten als Gegenmittel (Antidot) 1 bis 2 mg Physostigmin langsam intravenös injiziert (ggf. Wiederholung in stündlichem Abstand).
Bei Krämpfen werden 10 bis 20 mg Diazepam intravenös verabreicht.

Kinder erhalten als Gegenmittel (Antidot) 0,5 mg Physostigmin langsam intravenös oder intramuskulär injiziert (ggf. Wiederholung in stündlichem Abstand).
Bei Krämpfen werden initial 1 bis 2 mg Diazepam intravenös verabreicht.

⁸⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration einzusetzen.

9.8 Nebenwirkungen

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 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 10000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle | |

Welche Nebenwirkungen können bei der Anwendung von Atropinsulfat-Lösung⁹⁾ auftreten?

Die Nebenwirkungen von Atropinsulfat sind dosisabhängig.

In Dosen von ca. 0,5 mg bewirkt Atropinsulfat eine schwache Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens (Bradykardie) sowie eine schwache Mundtrockenheit.

Dosen von 1 bis 2 mg führen regelmäßig zu Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißsekretion (Hauttrockenheit), Herzrasen (Tachykardie), Sehstörungen infolge starker Pupillenerweiterung (Mydriasis) und Störung der Akkommodation.

Bei höherer Dosierung oder besonderer Empfindlichkeit gegenüber Atropinsulfat können diese Symptome verstärkt sein. Es können Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Verkürzung der AV-Überleitung), Muskelschwäche und muskuläre Koordinationsstörungen, Blasenentleerungsstörungen, Störungen der Darmperistaltik, Schluckstörungen und ein Rückfluß von Magenflüssigkeit in die Speiseröhre (gastroösophagealer Reflux) auftreten. Es kann zu Sprachstörungen, Unruhe- und Erregungszuständen, Verwirrheitszuständen, Sinnestäuschungen (Halluzinationen), Krämpfen, Delir und zu komatösen Zuständen kommen.

(Siehe auch Abschnitt „Überdosierung und andere Anwendungsfehler – Symptome einer Überdosierung“)

Eine akute Erhöhung des Augeninnendruckes (akutes Glaukom) kann durch Atropinsulfat ausgelöst werden.

Sehr selten wurden Angina-pectoris-Beschwerden und eine starke Erhöhung des Blutdruckes bis hin zur hypertensiven Krise beobachtet.

Bei länger dauernder Behandlung kann sich eine Entzündung der Ohrspeicheldrüse (Parotitis) als Folge der Speichelsekretionshemmung entwickeln.

Überempfindlichkeitsreaktionen können in Form von Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Juckreiz und Hautausschlägen (Exantheme, Erytheme, Urtikaria, periokulare Dermatitis) auftreten; sehr selten wurde ein anaphylaktischer Schock ausgelöst.

⁹⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration einzusetzen.

Bei Patienten mit Mongolismus (Down-Syndrom) können schon bei niedrigen Dosen eine starke Pupillenerweiterung (Mydriasis) und eine ausgeprägte Tachykardie auftreten.

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?

Siehe Abschnitt „Überdosierung und andere Anwendungsfehler“.

10 Fachinformation

Nach § 11 a AMG, insbesondere:

10.1 Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

10.2 Stoff- oder Indikationsgruppe

Parasympatholytikum; Antidot.

10.3 Anwendungsgebiete

10.3.1 Atropinsulfat-Lösung 0,025 %

Narkoseprämedikation; Kurzzeittherapie von akut aufgetretenen bradykarden Herzrhythmusstörungen.

Hinweis:

Bei der Therapie von Herzrhythmusstörungen darf Atropin nur unter ständiger Überwachung des EKG und der vitalen Parameter angewendet werden.

10.3.2 Atropinsulfat-Lösung 0,05 % bis 0,2 %

Narkoseprämedikation; Kurzzeittherapie von akut aufgetretenen bradykarden Herzrhythmusstörungen;
Antidot bei Vergiftungen mit Parasympathomimetika.

Hinweis:

Bei der Therapie von Herzrhythmusstörungen darf Atropin nur unter ständiger Überwachung des EKG und der vitalen Parameter angewendet werden.

10.3.3 Atropinsulfat-Lösung 0,5 % und 1 %

Antidot bei Vergiftungen mit Parasympathomimetika.

10.4 Gegenanzeigen

10.4.1 Atropinsulfat-Lösung 0,025 % bis 0,2 %

Atropinsulfat darf nicht angewendet werden bei:

- Engwinkelglaukom
- Tachykardie bei Herzinsuffizienz und Thyreotoxikose
- tachykarden Herzrhythmusstörungen
- Koronarstenose
- mechanischen Verschlüssen des Magen-Darm-Traktes
- paralytischem Ileus
- Vorliegen von krankhaft erweiterten Dickdarmabschnitten (Megakolon)
- obstruktiven Harnwegserkrankungen
- bestehender Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Myasthenia gravis
- akutem Lungenödem
- Schwangerschaftstoxikose
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Atropin und anderen Anticholinergika.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Atropinsulfat ist plazentagängig und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Eine Anwendung von Atropinsulfat-Lösung¹⁰⁾ in der Schwangerschaft sollte nur bei strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da es beim Ungeborenen zu einer Maskierung von Bradykardien durch atropininduzierte Tachykardien kommen kann.

Die Anwendung von Atropinsulfat unter der Geburt und bei einer Sectio caesarea ist kontraindiziert, da es zu Herzrhythmusstörungen (insbesondere Tachykardien) bei der Mutter und beim Kind kommen kann. Es besteht die Gefahr, dass es zu Beeinträchtigungen des autonomen Nervensystems beim Feten kommen kann und somit die Anpassung des Neugeborenen nach der Geburt beeinflusst wird.

Da Atropinsulfat in die Muttermilch übergeht, sollte bei Anwendung von Atropinsulfat-Lösung¹⁰⁾ abgestellt werden.

Hinweis:

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Atropinsulfat-Lösung¹⁰⁾ als Antidot bei Vergiftungen mit direkten oder indirekten Parasympathomimetika gelten die o.g. Gegenanzeigen als relative Kontraindikationen, da in diesen Fällen eine Atropin-Therapie als lebensrettend angesehen werden muß.

10.4.2 Atropinsulfat-Lösung 0,5 % und 1 %

Hinweis:

Absolute Kontraindikationen entfallen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, da bei Vergiftungen mit direkten oder indirekten Parasympathomimetika eine Atropin-Therapie als lebensrettend angesehen werden muß.

Relative Kontraindikationen sind:

- Engwinkelglaukom
- Tachykardie bei Herzinsuffizienz und Thyreotoxikose
- tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Koronarstenose

¹⁰⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration einzusetzen.

- mechanische Verschlüsse des Magen-Darm-Traktes
- paralytischer Ileus
- Vorliegen von krankhaft erweiterten Dickdarmabschnitten (Megakolon)
- obstruktive Harnwegserkrankungen
- bestehende Prostatahypertrophie mit Restharnbildung
- Myasthenia gravis
- akutes Lungenödem
- Schwangerschaft und Stillzeit
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Atropin und anderen Anticholinergika.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Atropinsulfat ist plazentagängig und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Eine Anwendung von Atropinsulfat-Lösung¹¹⁾ in der Schwangerschaft darf nur bei strengster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da es beim Feten zu einer Maskierung von Bradykardien durch atropininduzierte Tachykardien kommen kann.

10.5 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Atropinsulfat sind dosisabhängig.

In Dosen von ca. 0,5 mg bewirkt Atropinsulfat eine schwache Bradykardie sowie schwache Mundtrockenheit.

Dosen von 1 bis 2 mg führen regelmäßig zu Mundtrockenheit, Abnahme der Schweißsekretion (Hauttrockenheit), Tachykardie, Sehstörungen infolge Mydriasis und Störung der Akkomodation.

Bei höherer Dosierung oder besonderer Empfindlichkeit können diese Symptome verstärkt sein. Es können supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Verkürzung der AV-Überleitung, Muskelschwäche und muskuläre Koordinationsstörungen, Miktionsstörungen, Störungen der Darmperistaltik, Schluckstörungen und gastroösophagealer Reflux auftreten. Es kann zu Sprachstörungen, Unruhe- und Erregungszuständen, Halluzinationen, Verwirrheitszuständen, Krämpfen, Delirien und zu komatösen Zuständen kommen.

Ein Glaukomanfall kann durch Atropin ausgelöst werden.

Sehr selten wurden Angina-pectoris-Beschwerden und eine starke Erhöhung des Blutdruckes bis hin zur hypertensiven Krise beobachtet.

Bei länger dauernder Behandlung kann sich eine Parotitis als Folge der Speichelsekretionshemmung entwickeln.

Bei Patienten mit Down-Syndrom können schon bei niedrigen Dosen eine starke Mydriasis und ausgeprägte Tachykardie auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen können in Form von Konjunktivitis, periokularer Dermatitis, Pruritus, Exanthenen, Erythemen, Urtikaria auftreten; sehr selten wurde ein anaphylaktischer Schock ausgelöst.

(Siehe auch Abschnitt „Notfallmaßnahmen – Symptome einer Überdosierung“)

Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Seheleistung und das Reaktionsvermögen so weit herabsetzen, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, das Bedienen von Maschinen oder

¹¹⁾ Hier ist vom pharmazeutischen Unternehmer die jeweils zutreffende Wirkstoffkonzentration einzusetzen.

das Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt im verstärkten Maß im Zusammenwirken mit Alkohol.

10.6 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die anticholinergen Effekte folgender Pharmaka können bei gleichzeitiger Anwendung von Atropinsulfat verstärkt werden:

- Antihistaminika
- Neuroleptika (Phenothiazine, Butyrophenone)
- trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva
- Pethidin
- Methylphenidat
- Antiparkinsonmittel mit Ausnahme der Dopaminrezeptor-Agonisten
- Antiarrhythmika wie Chinidin, Procainamid und Disopyramid
- Dopamin-Antagonisten wie Metoclopramid.

Die gleichzeitige Anwendung von Cisaprid und Atropin führt zu einer vollständigen Aufhebung der Wirkung von Cisaprid.

Infolge der durch Atropin verminderten Darmmotilität werden gleichzeitig verabreichtes Digoxin und Nitrofurantoin verstärkt, Phenothiazine und Levodopa vermindert resorbiert.

10.7 Warnhinweise

Säuglinge und Kleinkinder bis zum zweiten Lebensjahr sowie Erwachsene über 65 Jahren sind besonders empfindlich gegenüber den toxischen Effekten von Atropinsulfat, ebenso Patienten mit Down-Syndrom. Eine besonders vorsichtige Dosierung ist daher in diesen Fällen geboten.

Atropin hemmt die Schweißsekretion und beeinträchtigt dadurch die Fähigkeit zur Temperaturregulation.

Bei fiebernden Patienten, insbesondere bei Kindern und bei hoher Lufttemperatur ist bei der Anwendung von Atropinsulfat besondere Vorsicht geboten, da es rascher zu einer Hyperthermie kommen kann.

Bei Patienten mit frischem Herzinfarkt können unter der Gabe von Atropinsulfat tachykarde Herzrhythmusstörungen bis zum Kammerflimmern auftreten.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Mitralklappenstenose, Hypertonie und Hyperthyreose ist Atropinsulfat vorsichtig zu dosieren, da Tachykardien vermieden werden sollten.

10.8 Wichtigste Inkompatibilitäten

Als inkompatibel hat sich Atropin-Injektionslösung bei Zumischung von folgenden Arzneistoffen erwiesen: Methohexital, Noradrenalin, Pentobarbital. Atropinsulfat ist inkompatibel mit alkalischen Lösungen.

10.9 Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

10.9.1 Atropinsulfat-Lösung 0,025 % bis 0,2 %

Narkoseprämedikation:

Erwachsene erhalten 3 bis 5 Minuten vor Narkosebeginn intravenös 0,01 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse.

Die gleiche Dosis kann 30 bis 60 Minuten vor Narkosebeginn intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

Kinder erhalten 3 bis 5 Minuten vor Narkosebeginn intravenös 0,01 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse (Höchstdosis 0,5 mg).

Bei intramuskulärer Anwendung werden 30 bis 60 Minuten vor Narkosebeginn 0,02 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse (Höchstdosis 0,5 mg) verabreicht.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen:

Erwachsene erhalten intravenös oder intramuskulär 0,5 bis 1,5 mg Atropinsulfat alle 4 bis 6 Stunden injiziert.

Kinder erhalten intravenös 0,01 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse (Minimaldosis 0,1 mg, Höchstdosis 0,5 mg) injiziert.
Die Dosis kann maximal 2mal nach 10 bis 15 Minuten wiederholt werden.

10.9.2

Atropinsulfat-Lösung 0,05 % bis 1 %

Antidot bei Vergiftung mit direkten und indirekten Parasympathomimetika:

- *Alkylphosphat-Vergiftung*

Bei Vergiftungen mit phosphororganischen Cholinesterasehemmstoffen:

Erwachsene erhalten initial je nach Schweregrad bis zum Rückgang der Bronchialsekretion intravenös 2 bis 5 mg Atropinsulfat alle 10 bis 15 Minuten injiziert.

In Einzelfällen können bis zu 50 mg Atropinsulfat verabreicht werden.

Als Erhaltungsdosis werden intravenös 0,5 bis 1 mg Atropinsulfat alle 1 bis 4 Stunden injiziert.

Kinder erhalten initial 0,5 bis 2 mg Atropinsulfat intravenös injiziert.

Erhaltungsdosis entsprechend der klinischen Symptomatik.

Zusätzlich zur Atropinisierung erfolgt die Gabe von Reaktivatoren der Acetylcholin-Esterase (Obidoximchlorid)!

Bei oraler Vergiftung erfolgen eine Magenspülung und die Gabe von medizinischer Kohle.

- *Carbamat-Vergiftung / Muscarin-Vergiftung*

Bei oralen Vergiftungen mit direkt wirkenden m-Cholinrezeptor-Agonisten wie bei Risspilzen (Inocybe-Arten), Trichterlingen (Clitocybe-Arten) bzw. bei Vergiftungen mit Insektiziden und Herbiziden vom Carbamat-Typ (Cholinesterasehemmstoffen):

Erwachsene erhalten initial 1 bis 2 mg Atropinsulfat intravenös oder intramuskulär injiziert.

Ggf. erfolgt die Dosierung wie bei der Alkylphosphatvergiftung.

Kinder erhalten entsprechend der klinischen Symptomatik intravenös 0,02 bis 0,05 mg Atropinsulfat pro kg Körpermasse injiziert.

Zusätzlich erfolgt eine Magenspülung und die Gabe von medizinischer Kohle.

Überdosierung von Neostigmin und Pyridostigmin (in- direkt wirkende m-Cholinozeptor-Agonisten) bei Myasthenia gravis.

Nach Intubation werden 1 bis 2 mg Atropinsulfat intravenös injiziert.

10.10 Art und Dauer der Anwendung

10.10.1 Atropinsulfat-Lösung 0,025 % bis 0,2 %

Zur subkutanen / intramuskulären / intravenösen Injektion.

Die Behandlung erfolgt unter ständiger ärztlicher Kontrolle.

10.10.2 Atropinsulfat-Lösung 0,5 % und 0,1 %:

Zur intravenösen Injektion.

Die Anwendung erfolgt ausschließlich als Antidot bei Vergiftungen mit direkten und indirekten Parasympathomimetika (z.B. Alkylphosphate, Carbamate, Muscarin) unter ständiger ärztlicher Kontrolle.

10.11 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome einer Überdosierung:

Typische Symptome einer Überdosierung oder Vergiftung sind:

Unscharfes Sehen und Lichtscheu infolge Mydriasis und Akkommodationslähmung, Mundtrockenheit, Durstgefühl und Schluckbeschwerden, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, scharlachrote heiße trockene Haut, Hyperthermie, Herzklopfen, Tachykardie, erhöhter Blutdruck, Darmatonie (Ileus), Harnrang mit gleichzeitig erschwerter Miktion (Blasenatonie).

Eine Hyperthermie durch Hemmung der Schweißsekretion und zentrale Störung der Wärmeregulation kann bei Säuglingen und Kleinkindern schon bei therapeutischer Dosierung auftreten.

Zentrale Symptome sind gekennzeichnet durch motorische Unruhen, Erregungszustände, Krämpfe, Desorientierung, Halluzinationen und Psychosen, ähnlich dem Bild einer Schizophrenie bzw. eines Alkoholdeliriums. Die zentrale Erregung geht über in Somnolenz, Koma und Atemlähmung.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Neben Allgemeinmaßnahmen (z.B. physikalische Maßnahmen bei Hyperthermie) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Erwachsene erhalten als Antidot 1 bis 2 mg Physostigmin langsam intravenös injiziert (ggf. Wiederholung in stündlichem Abstand).

Bei Krämpfen werden 10 bis 20 mg Diazepam intravenös verabreicht.

Kinder erhalten als Antidot 0,5 mg Physostigmin langsam intravenös oder intramuskulär injiziert (ggf. Wiederholung in stündlichem Abstand).

Bei Krämpfen werden initial 1 bis 2 mg Diazepam intravenös verabreicht.

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

10.12.1 Pharmakologische Eigenschaften

Atropin ist das Razemat aus D- und L-Hyoscyamin.

L-Hyoscyamin kommt in verschiedenen Nachtschattengewächsen wie z.B. der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) vor und razemisiert bei der Aufbereitung zu Atropin. Für die periphere parasympholytische Wirkung ist hauptsächlich L-Hyoscyamin verantwortlich, da D-Hy-oscyamin 10-20mal weniger wirksam ist.

Atropin wirkt als kompetitiver Antagonist an muscarinischen m-Cholinozeptoren.

Erst in sehr hoher Dosierung wird auch die Erregungsübertragung an Ganglien und an der neuromuskulären Endplatte, vermittelt über nikotinische n-Cholinozeptoren, gehemmt.

Die wichtigsten pharmakologischen Effekte sind Tachykardie und eine verkürzte AV-Überleitung durch Hemmung der negativ chronotropen und dromotropen Wirkung des Acetylcholins am Herzen, eine Hemmung der Speichelsekretion, der Motorik und des Tonus des Magen-Darm-Traktes, eine Hemmung der Schleimsekretion und des Tonus der Bronchien, eine Hemmung des Harnblasentonus sowie am Auge eine Mydriasis und Akkommodationslähmung.

10.12.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

siehe auch Abschnitt „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“

Die letale Dosis beträgt beim Erwachsenen etwa 100 mg Atropin, bei Kindern 10 mg Atropin.

Todesfälle bei Kindern wurden jedoch schon nach 2 mg Atropin beobachtet.

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Im Tierexperiment (Ratte) bewirkte die chronische intraperitoneale Gabe von 80 mg Atropinsulfat/kg Körpermasse eine verminderte Gewichtszunahme der Versuchstiere sowie degenerative Veränderungen der Leber. An den Nieren wurden Hydronephrosen und massive parenchymale Degenerationen festgestellt.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Es liegen keine Hinweise auf mutagene oder tumorerzeugende Wirkungen vor.

d) Reproduktionstoxizität

Beobachtungen bei 400 Mutter-Kind-Paaren, die während des ersten Trimenons der Schwangerschaft mit Atropin behandelt wurden, ergaben keine Hinweise auf ein embryotoxisches Potential.

Im Tierexperiment (Maus) führte die subkutane Applikation von 50 mg Atropinsulfat/kg Körpermasse zu embryonalen Skelettmissbildungen.

10.12.3 Pharmakokinetik

Atropinsulfat wird nach subkutaner und intramuskulärer Applikation rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden bei intramuskulärer Gabe nach ca. 30 Minuten erreicht. Nach intravenöser Applikation fällt der Plasmaspiegel innerhalb der ersten 10 Minuten sehr schnell ab. Die Verteilung nach parenteraler Gabe erfolgt sehr schnell, das Verteilungsvolumen beträgt 1,7 bis 4 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung variiert interindividuell und mit dem Lebensalter sehr stark von 2 bis 40%.

Atropinsulfat ist plazentagängig und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Die Elimination ist biphasisch mit Plasmahalbwertszeiten von 2-3 Stunden bzw. 12-38 Stunden und erfolgt hauptsächlich renal. Etwa 50% werden unverändert ausgeschieden, ein Teil wird in der Leber metabolisiert (Spaltung des Esters, Demethylierung und Glukuronidierung).

Atropinsulfat ist nicht dialysierbar.

10.13 Sonstige Hinweise

Keine.

Teil 2: Lfd. Nr.: 17

Milchsäure 15 % ad us. vet.

1 Bezeichnung des Fertigarzneimittels

Milchsäure 15 % ad us. vet.

2 Darreichungsform

Lösung zur Sprühanwendung

3 Zusammensetzung

Arzneilich wirksamer Bestandteil:

| | |
|-----------------------------------------|---------|
| Milchsäure 90 % (m/m) | 16,67 g |
| (hiervon ca. 90 % als L-(+)-Enantiomer) | |

Sonstiger Bestandteil:

| | | |
|--------------------|----|---------|
| Gereinigtes Wasser | zu | 100,0 g |
|--------------------|----|---------|

4 Herstellungsvorschrift

83,33 g gereinigtes Wasser und 16,67 g Milchsäure 90 % (m/m) werden gemischt. Die Lösung wird in die vorgesehenen Behältnisse abgefüllt.

5 Inprozeß-Kontrollen

Überprüfung der relativen Dichte (AB.2.2.5):
1,034 - 1,036.

6 Eigenschaften und Prüfungen

6.1 Aussehen, Eigenschaften

Klare, farblose Flüssigkeit.

6.2 Prüfung auf Identität

Die Lösung gibt die Identitätsreaktion auf Lactat (AB. 2.3.1).

6.3 Gehalt

Die Lösung enthält mindestens 14,0 und höchstens 16,0 Prozent (m/m) Milchsäure.

Bestimmung:

5,000 g Lösung werden in einem Erlenmeyerkolben mit Schliffstopfen mit 5 ml Wasser R und 20,0 ml Natriumhydroxid-Lösung ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) versetzt. Nach Zusatz von 0,5 ml Phenolphthalein-Lösung R wird mit Salzsäure ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) bis zum Verschwinden der Rosafärbung titriert.

1 ml Natriumhydroxid-Lösung ($1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) entspricht 90,1 mg $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$.

6.4 Haltbarkeit

Die Haltbarkeit in den Behältnissen nach 7 beträgt 3 Jahre.

7 Behältnisse

Polyethylen-Gewindeflaschen mit Druckdrehverschluß als kindergesicherte Verpackung nach DIN 55559.

Das zu verwendende Sprühgerät soll eine Volumenmessung für die ausgestoßene Menge erlauben, die im Bereich von $8 \pm 1 \text{ ml/Wabenseite}$ liegen soll, und eine Leistung von mindestens 80 ml/min aufweisen. D.h. pro Wabenseite soll die Besprühung innerhalb von etwa 6 sec abgeschlossen sein.

8 Kennzeichnung

Nach § 10 AMG, insbesondere:

8.1 Zulassungsnummer

2569.99.99

8.2 Art der Anwendung

Zur Sprühanwendung im Bienenstock.

8.3 Hinweise

Für Tiere.

Angabe der Tierart: Bienen.

Wartezeit für Honig: Bei Spätherbst- / Winterbehandlung keine; bei Sommerbehandlung erst die Honigernte der Tracht des Folgejahres nutzen.

Die Lösung kann Haut und Augen reizen.

Sprühnebelämpfe nicht einatmen.

Das versehentliche Einatmen von sauren Dämpfen kann Husten- und Asthmaanfälle auslösen. Beim Arbeiten mit Milchsäure sind daher Schutzhandschuhe, Schutzbrille und ggf. Halbmasken mit Filter (A₁ P₂ oder A₂ P₂) zu tragen.

9 Packungsbeilage

Nach § 11 AMG, insbesondere:

Für Tiere (Bienen).

9.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antiparasitikum.

9.2 Anwendungsgebiete

Varroatose (Erreger: *Varroa destructor* (früher: *Varroa jacobsoni* Oud.)) der Honigbiene (*Apis mellifera*).

9.3 Gegenanzeigen

Bei Einhalten der Dosierungsanleitung und der Art der Anwendung sind keine bekannt.

9.4 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Anwendung von Milchsäure 15 % ist eine Schutzausrüstung erforderlich. Diese umfasst einen Augenschutz, Handschuhe sowie einen Mundschutz. Da saure Dämpfe beim versehentlichen Einatmen Hustenanfälle und asthmaartige Beschwerden auslösen können, wird das Tragen einer Halbmaske mit Filter (A₁ P₂ oder A₂ P₂) empfohlen. Es wird geraten, Arbeitskleidung und einen Bienen-schutzschleier zu tragen.

Die Symptome nach langandauernder dermaler Einwirkung von Milchsäure (> 30 %) beim Anwender können sich wie folgt darstellen: typische Koagulationsnekrosen mit charakteristischen Ätzschorfen auf den betroffenen Hautpartien. Bei großflächigen Verätzungen kann es zu einer Störung der Hautfunktion kommen.

Bei lokaler Säureeinwirkung auf die Haut erfolgt als Therapiemaßnahme eine Verdünnung der Säure, indem die betroffene Hautstelle sofort mit Wasser, Seifenlösung oder 5 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgespült wird. Bei Kontakt der Augen mit Milchsäure ist mit Wasser zu spülen und ein Arzt zu konsultieren.

9.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Es ist jedoch der korrosive Effekt von Milchsäure 15 % auf korrosionsempfindliche Bauteile und Imkereigeräte zu beachten. Weiterhin bestehen Unverträglichkeiten gegenüber Oxidationsmitteln, Iodiden und Albumin.

9.6 Warnhinweise

Milchsäure 15 % darf nicht in die Hände von Kindern gelangen.
Die Lösung kann Haut und Augen reizen.
Das versehentliche Einatmen saurer Sprühnebel kann zu Atembeschwerden und Hustenanfällen führen.

9.7 Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Spätherbst- / Winterbehandlung:

Eine Milchsäurebehandlung von Bienenvölkern zur Bekämpfung der Varroatose sollte im Spätherbst/Winter erfolgen. Die Völker müssen brutfrei sein und die Außentemperatur sollte zwischen 4 ° und 10 °C liegen. Geringere Temperaturen würden zu einem rapiden Anstieg des Bientotenfalls führen. Bei garantierter Brutfreiheit darf die Außentemperatur auch über 10 °C liegen, jedoch sollte kein Bienenflug während der Behandlung stattfinden.

Die Behandlung besteht aus zweimaligem, d.h. im Abstand von ca. 1-5 Wochen wiederholten Aufsprühen von 15 %iger Milchsäurelösung direkt auf die mit Bienen besetzten Waben.

Die Waben werden einzeln herausgenommen. Je 8 ± 1 ml Milchsäure 15 % werden pro Wabenseite mittels Sprühtechnik direkt auf die Wabe und die darauf befindlichen Bienen aufgebracht. Es ist auf ein gleichmäßiges Aufsprühen der Milchsäurelösung zu achten. Die Menge von 8 ± 1 ml sollte innerhalb von etwa 6 Sekunden appliziert werden.

Sommerbehandlung:

In Ausnahmefällen ist eine Sommerbehandlung mit Milchsäure 15 % zu empfehlen, z. B. nach dem Einschlagen eines Kunstschwarmes oder bei Ablegerbildung. Wesentlich ist, dass keine gedeckelte Bienenbrut vorhanden ist, da Milchsäure nicht in diese hinein wirkt. Die Behandlung muss zu Tageszeiten durchgeführt werden, in denen die Bienen nicht ausfliegen. Nur so ist eine ausreichende Effektivität zu erzielen.

Die Durchführung entspricht der einer Winterbehandlung mit folgender Besonderheit: Wenn offene Brut vorhanden ist, sollte die Milchsäurelösung in einem Winkel von 45° aufgesprüht werden, damit die Brut nicht geschädigt wird.

9.8 Hinweise für den Fall der Überdosierung

Keine erforderlich.

9.9 Nebenwirkungen

Beim Beachten der Anwendungsempfehlungen sind keine Nebenwirkungen bekannt.

Der Totenfall liegt nur unwesentlich oberhalb der natürlichen Bienenmortalität. Bei erheblichen Überdosierungen von 100 % und mehr sowie bei Behandlungen bei Außentemperaturen unterhalb von 4 °C ist mit erheblich höherem Totenfall zu rechnen.

Jede beobachtete Nebenwirkung ist dem Tierarzt oder dem Apotheker mitzuteilen.

9.10 **Wartezeit**

Wartezeit für Honig: Bei Spätherbst- / Winterbehandlung keine; bei Sommerbehandlung erst die Honigernte der Tracht des Folgejahres nutzen.

9.11 **Lagerungs- und Entsorgungshinweise**

Vor Licht und Wärme geschützt aufbewahren.

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.