

04.11.03

G - A

Verordnung

**des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung
und
des Bundesministeriums für
Verbraucherschutz, Ernährung und
Landwirtschaft**

Einundfünfzigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel

A. Zielsetzung

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

B. Lösung

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

C. Alternativen

Keine

D. Finanzielle Auswirkungen

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

E. Sonstige Kosten

Durch den Erlass der Verordnung entstehen grundsätzlich keine zusätzlichen Kosten bei den Wirtschaftsunternehmen, weil die hier zu unterstellenden Stoffe bereits aufgrund § 49 Arzneimittelgesetz der automatischen Verschreibungspflicht bis zum 1. Januar 2004 unterliegen oder bereits apothekenpflichtig sind und sich keine Änderungen

hinsichtlich Vertrieb und Abgabe ergeben. Ausnahmen davon bilden die beiden Wirkstoffe Secnidazol und Tiopronin, die der Verschreibungspflicht neu unterstellt werden sollen und bei denen geringfügige Kosten zur Änderung von Produktinformationen anfallen.

Auswirkungen auf das allgemeine Preisniveau, besonders auf das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten.

04.11.03

G - A

Verordnung

**des Bundesministeriums für
Gesundheit und Soziale Sicherung
und
des Bundesministeriums für
Verbraucherschutz, Ernährung und
Landwirtschaft**

Einundfünfzigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel

Der Chef des Bundeskanzleramtes

Berlin, den 3. November 2003

An den
Präsidenten des Bundesrates
Herrn Ministerpräsidenten
Dieter Althaus

Sehr geehrter Herr Präsident,

hiermit übersende ich die von dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale
Sicherung und dem Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und
Landwirtschaft zu erlassende

Einundfünfzigste Verordnung zur Änderung der Verordnung über
verschreibungspflichtige Arzneimittel

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

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

Vom . Dezember 2003

Es verordnen

- das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung auf Grund des § 48 Abs. 2 Nr. 1 Buchstabe a und Abs. 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), vom 22. Januar 2001 (BGBl. I S. 127) und vom 22. Oktober 2002 (BGBl. I S. 4206) im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit und nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht,
- das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft auf Grund des § 48 Abs. 2 Nr. 1 Buchstabe a und Abs. 3 und 4 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), vom 22. Januar 2001 (BGBl. I S. 127) und vom 22. Oktober 2002 (BGBl. I S. 4206) im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit und dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung und nach Anhörung des Sachverständigen-Ausschusses für Verschreibungspflicht:

Artikel 1

Die Anlage der Verordnung über verschreibungspflichtige Arzneimittel in der Fassung der Bekanntmachung vom 30. August 1990 (BGBl. I S. 1866), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 23. Juni 2003 (BGBl. I S. 930), wird wie folgt geändert:

1. Die Position „**Diclofenac** und seine Salze - ausgenommen zur cutanen Anwendung in Konzentrationen bis zu 5%, mit Ausnahme der Anwendung bei Thrombophlebitis superficialis -“ wird wie folgt gefasst:

„**Diclofenac** und seine Salze

- ausgenommen zur cutanen Anwendung in Konzentrationen bis zu 5%, mit Ausnahme der Anwendung bei Thrombophlebitis superficialis, sowie bei oraler Anwendung zur Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und Fieber in einer Konzentration von 12,5 mg je abgeteilter Form in Einzeldosen von 12,5 - 25 mg und einer Tagesdosis von 25 - max. 75 mg für eine maximale Anwendungsdauer von 3 (Antipyrese) bzw. 4 Tagen (Analgesie) -“.

2. Die Position „**Doramectin** und seine Salze - zur Anwendung bei Rindern - wird wie folgt gefasst:

„**Doramectin** und seine Salze

- zur Anwendung bei Rind und Schwein -“.

3. In der Position „**Lansoprazol** und seine Salze“ wird der Zusatz „- zur Anwendung als Protonenpumpenhemmer in der Monotherapie -“ gestrichen.

4. Die Position „**Permethrin** - zur Anwendung bei Tieren, ausgenommen als Ohrclip -
- ausgenommen zur Anwendung beim Hund -“ wird wie folgt gefasst:

„**Permethrin**

- zur Anwendung bei Tieren, ausgenommen als Ohrclip sowie zur Anwendung bei Hund und Pferd -“.

5. Die Position „**Tropisetron** und seine Salze - zur Anwendung bei Chemotherapie - induziertem Erbrechen -“ wird wie folgt gefasst“:

„**Tropisetron** und seine Salze

- zur Anwendung bei Chemotherapie - induziertem und postoperativem Erbrechen -“.

6. Folgende Positionen werden angefügt:

„**Ciclosporin**

- zur Vorbeugung der Transplantatabstoßung und bei schwerer endogener Uveitis -

(+)-**Cloprostenol** und seine Salze

- zur Anwendung bei Rind und Schwein -

Epoetin alfa

Gadobensäure und ihre Salze

Imidapril und seine Salze

Irinotecan und seine Salze

Lamotrigin und seine Salze

Marbofloxacin und seine Salze

- zur Anwendung bei Rind und Schwein -

Montelukast und seine Salze

Paclitaxel und seine Salze

Phospholipide aus Schweinelunge

Rizatriptan und seine Salze

Secnidazol

Tirofiban und seine Salze

Tiopronin und seine Salze“.

Artikel 2

Diese Verordnung tritt am 1. Januar 2004 in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den

Dezember 2003

Die Bundesministerin für Gesundheit und Soziale Sicherung

Ulla Schmidt

Die Bundesministerin für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft

Renate Künast

Begründung:

A. Allgemeiner Teil

Am 1. Januar 2004 endet die fünfjährige automatische Verschreibungspflicht für Arzneimittel, die Stoffe der Positionen 1224 bis 1280 der Anlage der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht vom 26. Juni 1978 (BGBl. I S. 917), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 23. Juni 2003 (BGBl. I S. 931), enthalten.

Die Stoffe der Positionen 1224 - 1234 beinhalten Wirkstoffe, die ausnahmslos über europäische Zulassungen verfügen und daher im Rahmen der Dreiundsechzigsten Verordnung zur Änderung der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht erneut nach § 49 Abs. 5 AMG unterstellt werden.

Die Stoffe zu den Positionen 1237, 1238, 1242, 1244, 1246, 1248, 1250, 1251, 1252, 1253, 1255, 1262, 1263, 1265, 1266 (zur Anwendung bei Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren), 1268, 1270 und 1276 sollen ebenfalls mit der nächsten Verordnung nach § 49 AMG erneut der automatischen Verschreibungspflicht unterstellt werden, weil bei ihnen die Voraussetzungen des § 49 Abs. 5 AMG vorliegen.

Die Stoffe der Positionen 1241, 1243, 1247, 1249, 1254, 1256, 1259, 1260, 1261, 1264, 1266, 1267, 1269, 1271, 1273 und 1275 sollen mit dem vorliegenden VO-E der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG unterstellt werden. Die Zubereitungen der Positionen 1277, 1279 und 1280 brauchen in dieser Verordnung nicht berücksichtigt zu werden, weil bereits jeweils die Einzelwirkstoffe dieser Zubereitungen der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG unterliegen.

Des Weiteren soll wie folgt verfahren werden:

⇒ Eine weitere Regelung erübrigt sich für

- Arzneimittel mit den Stoffen der Positionen 1236, 1240 und 1272, weil diese bereits von der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG erfasst sind;
- die Kombinationspräparate der Positionen 1277, 1279 und 1280, weil bereits deren jeweilige Einzelwirkstoffe auf Grund § 48 AMG rezeptpflichtig sind;
- Position 1235, weil dieser Wirkstoff nur noch bis zum 31.12.2001 verkehrsfähig war;
- Arzneimittel nach Position 1245 (Löschung der Zulassung am 13.04.00) und nach Position 1258 (Löschung der Zulassung am 6.12.1999).

⇒ Es sollen aus der Verschreibungspflicht entlassen werden:

- Arzneimittel mit den Wirkstoffen der Positionen 1257 -zur Anwendung bei Kleinkindern- und 1278;
- der Wirkstoff Permethrin - zur Anwendung beim Pferd -;
- der Wirkstoff Diclofenac und seine Salze, sofern es sich um Arzneimittel zur Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und Fieber in Einzeldosen von 12,5 mg und einer Tagesdosis von 25 - max. 75 mg handelt (zur beschränkten Anwendungsdauer siehe Abschnitt B, Nr. 1).

⇒ Die Wirkstoffe Secnidazol und Tiopronin sollen der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG unterstellt werden.

Der Sachverständigen-Ausschuss nach § 48 Abs. 2 i.V.m. § 53 Abs. 2 AMG wurde gehört.

Bund Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung mit Kosten nicht belastet. Für die Wirtschaftsunternehmen entstehen durch den Erlass der Verordnung grundsätzlich keine zusätzlichen Kosten, weil die nach § 48 AMG zu unterstellenden Stoffe noch bis zum 1. Januar 2004 der automatischen Verschreibungspflicht (§ 49 AMG) unterliegen oder bereits nach § 48 AMG unterstellt wurden und sich somit kein Änderungsbedarf hinsichtlich Vertrieb und Abgabe ergibt. Ausnahmen davon bilden die beiden Wirkstoffe Secnidazol und Tiopronin, die der Verschreibungspflicht neu unterstellt werden sollen und bei denen Kosten zur Änderung von Produktinformationen anfallen.

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

B. Besonderer Teil

Im Folgenden wird hinter der Stoffbezeichnung in Klammern eine bisher etwaig vorhandene Positionsnummer in der Anlage der Verordnung über die automatische Verschreibungspflicht aufgeführt.

Zu Artikel 1

Zu Nr. 1 (Diclofenac und seine Salze)

Diclofenac, ein Phenylelessigsäure-Derivat, gehört in die Stoffklasse der NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drugs).

Diclofenac-K 12,5 mg Tabletten sind für die Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen und Fieber bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 14 Jahren) zugelassen. Die Dosierung beträgt initial 25 mg bei einer Tageshöchstdosis von 75 mg Diclofenac. Die maximale Anwendungsdauer beträgt 3 (Indikation: Antipyrese) bzw. 4 Tage (Indikation: Analgesie).

Folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind relevant: Enteropathien (Gastritis, Ulcera, Blutungen, Perforationen, intestinale Störungen), Hepatopathien, Nephropathien, (pseudo-) allergische Reaktionen, Blutbildveränderungen und ZNS-Effekte.

Die Daten zeigen an, dass Diclofenac im Vergleich mit Ibuprofen und Naproxen kein erhöhtes hepatotoxisches Potential aufweist.

Die der Anwendungssicherheit der o.g. Darreichungen ohne ärztliche Überwachung erscheint durch die Beschränkung der Höchstdosis und Therapiedauer gegeben; die Ermöglichung der Selbstmedikation ist daher vertretbar.

Zu Nr. 2 (Doramectin und seine Salze - 1247 -)
- zur Anwendung beim Schwein -

Bei dem Stoff Doramectin handelt es sich um ein Antiparasitikum zur intramuskulären Injektion beim Schwein. Doramectin ist ein partialsynthetisch abgewandeltes 25-Cyclohexyl-Derivat von Avermectin A_{1a}.

In drei Beständen mit 35 betroffenen Tieren traten unerwartete schwere Nebenwirkungen auf, aus 6 Betrieben mit 4582 behandelten Tieren wurde ungenügende Wirksamkeit als Nebenwirkung gemeldet. Schwere Nebenwirkungen mit Todesfolge traten in drei Fällen nach unsachgemäßem Gebrauch auf.

Durch die Anwendung unter tierärztlicher Kontrolle wird der Gefahr einer nicht gerechtfertigten oder unterdosierten Behandlung vorgebeugt, welche ein Auftreten bzw. die Ausbreitung von Resistenzen fördern würde. Die notwendigen begleitenden Maßnahmen zur Bestandssanierung bei Räude und die erforderliche Kenntnis der Infektionszyklen bei Nematoden erfordern neben der Kontrolle des Behandlungserfolges die Unterstellung unter die Verschreibungspflicht nach § 48 AMG.

Zu Nr. 3 **Lansoprazol** und seine Salze - 1261 -)
- als Kombinationstherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* -

Lansoprazol gehört in die pharmakologische Wirkstoffgruppe der sogenannten Protonenpumpeninhibitoren (PPI). Es ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit die Funktion der H⁺/K⁺-ATPase (sog. Protonenpumpe) in den Parietalzellen der Magenschleimhaut hemmt. Durch die Hemmung der Säuresekretion werden Säure-bedingte Schäden der Schleimhaut von Magen und Speiseröhre vermindert.

Lansoprazol ist zugelassen für die Kombinationstherapie mit Clarithromycin, Amoxicillin bzw. Metronidazol zur H.p.-Eradikation sowie als Monotherapeutikum zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms. Spezifische Risiken der *Helicobacter pylori* - Eradikationstherapie im Vergleich zur Monotherapie sind nicht bekannt geworden.

Aufgrund der Schwere der zu therapierenden Erkrankungen (s. Indikationen), der Schwierigkeit der Indikationsstellung und der möglichen Therapierisiken muss die individuelle Entscheidung über eine Therapie mit Lansoprazol sowie die Kontrolle des Therapieverlaufs durch den Arzt erfolgen.

Zu Nr. 4 (**Permethrin** - zur Anwendung beim Pferd -)

Bei dem Stoff Permethrin handelt es sich um ein synthetisches Pyrethroid, das neben einer direkten Abtötung von Ektoparasiten auch repellierende Wirkungsqualitäten entfaltet. Die Wirkung auf den Parasiten selbst kommt durch Öffnung der Na⁺-Kanäle an den Nervenbahnen der Arthropoden zustande.

Permethrin ist beim Pferd zur Abwehr und Vernichtung von Fliegen und Regenbremsen auf der Weide und während des Reitens zugelassen.

Insgesamt gingen in den letzten zwölf Jahren drei Nebenwirkungsmeldungen zu o. g. Präparat ein, davon betraf eine zwei Pferde, zwei weitere betrafen Nebenwirkungen beim Menschen.

Vergleichbare Produkte zur Behandlung des Floh- und Lausbefall beim Menschen sind bereits apothekenpflichtig.

Auf Grund der geringen Nebenwirkungsrate, der einfachen Applikationsart und der komplikationslos durchzuführenden Diagnostik sind spezielle tierärztliche Fachkenntnisse auch bei der Anwendung beim Pferd nicht erforderlich.

Zu Nr. 5 (Tropisetron INN und seine Salze - 1275 -)
- zur Anwendung bei postoperativem Erbrechen -

Tropisetron ist ein 5-HT₃-Rezeptorantagonist mit antiemetischer Wirkung.

In Deutschland ist Tropisetron in den Indikationen Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika sowie bei Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen und zur Vorbeugung von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei intraabdominal-gynäkologischen Operationen zugelassen.

Die dokumentierten UAW-Meldungen sind nach Art und Häufigkeit in der Fach- und Gebrauchsinformation adäquat repräsentiert.

Es besteht ein umfangreiches Datenmaterial zu Tropisetron, das eine gute Einschätzung von Nutzen und Risiko dieses Arzneimittels ermöglicht. Die Verordnung Tropisetron-haltiger Arzneimittel erfordert aus verschiedenen Gründen (Beurteilung des individuellen Nebenwirkungsrisikos, Überwachung der korrekten Therapieführung etc.) die ärztliche Überwachung und Beurteilung.

Zu Nr. 6

Ciclosporin (1241)

Ciclosporin ist ein lipophiles, aus 11 Aminosäuren bestehendes zyklisches Polypeptid, das seine immunsuppressive Wirkung durch Hemmung der Interleukin-2 Synthese von T-Helferzellen über eine Inhibierung des Calcineurin-Komplexes entfaltet.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ciclosporin kann es zu einer Vielzahl von UAWs wie z. B. Nephrotoxizität, Hypertonie, Störung der Leberfunktion und Gingivahyperplasie kommen. Als besonders wichtige UAW sei das aufgrund der Immunsuppression erhöhte Risiko der Entwicklung maligner Tumore und das Infektionsrisiko angeführt.

Die Anwendungsgebiete sowie die Verlaufskontrolle der Erkrankungen und die Kenntnis der Neben- und Wechselwirkungen und Gegenanzeigen erfordern eine ärztliche Überwachung der Medikation.

(+)-Cloprostenol und seine Salze (1243)
- zur Anwendung bei Rind und Schwein -

Cloprostenol ist ein Prostaglandin-F₂-alpha-Agonist. Dies steigert die Kontraktilität im Myometrium.

In der Veterinärmedizin ist (+)-Cloprostenol zur Behandlung ovarieller Funktionsstörungen und zur Kontrolle des Fortpflanzungsgeschehens beim Rind und Schwein zugelassen.

Insgesamt liegen für die Anwendung von Cloprostenol (als Racemat und als (+)-Isomer) 4 Meldungen über unerwartete schwere Nebenwirkungen vor. In einem Fall kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion, in drei Fällen zu Infektionen mit Anaerobiern, alle vier Fälle mit tödlichem Ausgang.

Eine Anwendung ist nur in Verbindung mit Untersuchungen und Manipulationen zugelassen, die durch den Tierarzt durchzuführen sind. Hierbei sind neben der Indikationsstellung eine tierärztliche Beobachtung der Tiere und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen bei der Applikation angezeigt, welche einen veterinärmedizinischen Sachverstand erfordern. Die Anwendung von (+)-Cloprostenol sollte ebenso wie die Anwendung von Cloprostenol weiterhin der Überwachung durch den Tierarzt unterliegen.

Epoetin alfa (1248)

Epoetin alfa ist durch rekombinante DNA - Technik hergestelltes humanes Erythropoietin in der Glykoform alpha. Anwendungsgebiete sind die Behandlung von Anämien bei chronisch niereninsuffizienten Patienten, die Behandlung von tumorassoziierten Anämien sowie die Behandlung von Patienten, die in Vorbereitung zu Operationen Eigenblut spenden.

Neben dem bekannten Nebenwirkungsprofil des Epoetin alfa wie Hypertonie und thromboembolische Komplikationen traten im Verlauf des Berichtszeitraums Fälle von Pure Red Cell Aplasia (PRCA) im Zusammenhang mit der Behandlung mit Epoetin alfa bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auf. Weltweit wurden bis Dezember letzten Jahres 224 Verdachtsfälle, in Deutschland 7 Fälle gemeldet.

In den zugelassenen Indikationen kann Epoetin alfa in der medizinischen Wissenschaft als bekannt angesehen werden. Aufgrund der Anforderungen an Diagnosestellung und Therapieüberwachung ist eine ärztliche Kontrolle der Anwendung von Epoetin alfa erforderlich.

Gadobensäure INN und ihre Salze (1254)

Gadobensäure als Dimegluminsalz ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die magnetresonanz-tomographische Diagnostik. Gadobensäure ist in Deutschland zugelassen zur Diagnostik

- der Leber zur Erkennung fokaler Leberläsionen bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem Leberzellkarzinom oder Metastasen
- des Gehirns und des Rückenmarks zur Erkennung von Läsionen und Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Gadobensäure sind allergische Reaktionen jeglicher Ausprägung. Darüber hinaus treten gelegentlich kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Tachycardie, Bradycardie, Arrhythmien, ventrikuläre Extrasystolen, ein verlängertes QT- oder PR-Intervall auf. Gelegentlich wurde über respiratorische und pulmonale Störungen berichtet.

Aufgrund von Indikationsstellung und Nebenwirkungenspektrum ist eine ärztliche Kontrolle der Anwendung erforderlich.

Imidapril INN und seine Salze (1256)

Bei dem Wirkstoff Imidapril handelt es sich um einen ACE-Hemmer; die entsprechenden Fertigarzneimittel sind zugelassen zur Behandlung nichtorganbedingter (essentieller) Hypertonie.

Aufgrund der Meldungen aus Spontanberichten, klinischen Studien und Beobachtungsstudien ergeben sich keine Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ein zusätzliches oder neues Risiko für Imidapril in dieser Indikation erkennen lassen. Das Spektrum der unerwünschten Wirkungen stimmt mit den für andere Substanzen aus dieser Wirkstoffgruppe publizierten Erkenntnissen überein.

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

Irinotecan und seine Salze (1259)

Irinotecan ist ein halbsynthetisch hergestelltes, wasserlösliches Camptothecinderivat. Irinotecan führt über eine Interaktion mit der Topoisomerase-I zu einer Blockade der DNA-Replikationsgabel und damit zum irreversiblen DNA-Bruch und Zelltod.

Irinotecan ist zugelassen zur Behandlung des metastasierten Dick-/Mastdarmkrebses als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem 5-Fluorouracil (5-FU) enthaltenden Regime nicht angesprochen haben, außerdem zur Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms in Kombination mit 5-FU und Folinsäure bei erwachsenen Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie.

Bei der Behandlung mit Irinotecan können schwerwiegende und z. T. fatale unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten. Dazu zählen insbesondere die spät einsetzende Diarrhoe (ca. 20%) mit den damit verbundenen Komplikationen sowie die (schwere) Neutropenie. Weiterhin werden u.a. häufig Übelkeit und Erbrechen und ein akutes cholinerges Syndrom (ca. 10% der Patienten in der Monotherapie) beobachtet.

Indikationsstellung und Nebenwirkungenspektrum erfordern die ärztliche Überwachung der Anwendung.

Lamotrigin und seine Salze (1260)

Das Antiepileptikum Lamotrigin ist ein Diaminotriazinderivat mit einer Bioverfügbarkeit von nahe 100% und einer mittleren Plasmaeliminationshalbwertszeit von 29 Stunden, die im *steady-state* durch Induktion des eigenen Metabolismus um ca. 25% absinkt.

Lamotrigin erhielt eine erste Zulassung in Deutschland 1993 zur Zusatzbehandlung der Epilepsie bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren. 1996 folgten Zulassungen für die Monotherapie bei Erwachsenen sowie für die Zusatzbehandlung von Kindern im Alter zwischen 4 und 11 Jahren. Aufgrund der noch unzureichenden Erfahrungen in den neuen Indikationen wurde Lamotrigin zum 1.1.1999 erneut der automatischen Verschreibungspflicht nach § 49 AMG unterstellt.

Zum Nebenwirkungsprofil gehören Schlafstörungen, Kopfschmerz und Ataxie, außerdem Übelkeit und Sehstörungen. Lamotrigin kann zu schweren Hautreaktionen und genera-

lisierten Überempfindlichkeitsreaktionen führen. Ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde in klinischen Studien mit Lamotrigin in einer Häufigkeit von 1:1000 beobachtet.

Die korrekte Indikationsstellung, das Nebenwirkungsspektrum sowie die Notwendigkeit einer konstanten Langzeittherapie machen eine ärztliche Überwachung erforderlich.

Marbofloxacin INN und seine Salze (1264)
- zur Anwendung bei Rind und Schwein -

Die Substanz Marbofloxacin stellt ein synthetisches, bakterizid wirkendes Antiinfektivum dar. Sie wirkt durch Hemmung der DNA-Gyrase, wobei der DNA-Strang seine spezifische Raumstruktur verliert und nicht adäquat repliziert werden kann.

In der Veterinärmedizin sind die oben genannten Präparate zur Behandlung von durch empfindliche Bakterienstämme hervorgerufene Infektionen der Atmungsorgane, des Magen-Darm-Traktes und der Genitalorgane zugelassen. Der Anwendung von Marbofloxacin sollte eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse vorausgehen, da einerseits diese Präparate eine große therapeutische Bedeutung haben, andererseits eine durch unkontrollierte Anwendung bedingte Resistenzbildung vermieden werden muss. Auf Grund der Art der zu behandelnden Erkrankungen und der hierfür erforderlichen, durch einen Tierarzt zu stellenden Diagnose und Resistenzüberprüfung wird eine ärztlich kontrollierte Anwendung für notwendig erachtet.

Montelukast INN und seine Salze (1266)

Montelukast ist ein Leukotrien-Rezeptorantagonist, der mit hoher Affinität an Cysteinyl-Leukotrien-1-Rezeptoren bindet. Der Stoff bewirkt eine Hemmung der durch Leukotriene (LTD₄) hervorgerufenen Bronchokonstriktion sowie eine Hemmung der Entzündungsreaktion.

Der Stoff ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma, die mit einem inhalativen Kortikoid und einem kurz wirksamen β -Sympathomimetikum nicht ausreichend therapiert werden können.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Störungen des Allgemeinbefindens (Unwohlsein, Kopfschmerzen), Arthralgien und Überempfindlichkeitsreaktionen, Nebenwirkungen im Bereich des Verdauungstraktes (Bauchschmerzen, Übelkeit) sowie des Nervensystems (Alpträume, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit). Es gibt Hinweise auf kardiale (Palpitationen, Tachykardie) und hepatotoxische Effekte. Als seltene, aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung wurde das Churg-Strauss Syndrom gemeldet.

Indikationsstellung und Nebenwirkungspotential machen die ärztliche Kontrolle der Therapie erforderlich; die Darreichungsformen zur Anwendung bei Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren unterliegen der automatischen Verschreibungspflicht nach § 49 AMG.

Paclitaxel INN und seine Salze (1267)

Paclitaxel, ein Naturstoff aus der Rinde der amerikanischen Eibe (*Taxus brevifolia*), gehört wie Docetaxel zur Substanzgruppe der Taxane.

Paclitaxel ist für die Behandlung des metastasierendem Ovarialkarzinoms nach Versagen einer Standardtherapie mit Platin-haltigen Arzneimitteln sowie des metastasierenden Brustkrebses zugelassen. Außerdem umfaßt das Anwendungsgebiet die Kombinationsbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Cisplatin bei Patienten, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.

Bei der Behandlung mit Paclitaxel können schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, z.B. Knochenmarkssuppression, schwere Herzüberleitungsstörungen, periphere Neuropathien, gastrointestinale Störungen und Überempfindlichkeitsreaktionen. Indikationsstellung und Nebenwirkungsprofile erfordern die ärztliche Überwachung der Anwendung von Paclitaxel.

Phospholipide aus Schweinelunge (1269)

Die Phospholipidfraktion aus Schweinelunge zählt zu den natürlichen Surfactantpräparaten. Es handelt sich um eine Wirkstoffzubereitung, die vorwiegend aus Phospholipiden sowie aus spezifischen Proteinen besteht und die zu einer Verminderung der Oberflächenspannung der Alveolen führt.

Der Stoff ist zugelassen für die Behandlung der Frühphase des Atemnotsyndroms (RDS) bei Frühgeborenen mit einem Mindestgeburtsgewicht von 700g.

Weltweit wurde in vierzig Fällen über Nebenwirkungen berichtet. Hierbei handelt es sich fast ausschließlich um schwerwiegende Ereignisse, insbesondere intrapulmonale und intracranielle Blutungen sowie Pneumothorax.

Aus dem Anwendungsgebiet und dem Nebenwirkungsprofil ergibt sich die Notwendigkeit der ärztlichen Therapiekontrolle.

Rizatriptan INN und seine Salze (1271)

Rizatriptanbenzoat ist ein 5-HT-Rezeptor-Agonist mit hoher Affinität zu den Rezeptorsubtypen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D}. Beide Rezeptoren modulieren die Freisetzung von Neurotransmittern. 5-HT₁-Rezeptoragonisten können vermutlich die Freisetzung von proinflammatorischen Neuropeptiden in den perivaskulären Raum blockieren. Im akuten Migräneanfall führt Rizatriptan zu einer intrakraniellen Vasokonstriktion und zur Verminderung des arteriovenösen Shuntvolumens.

Auch bei konsequenter Beachtung der Anwendungsbeschränkungen und Vorsichtsmassnahmen sind schwerwiegende unerwünschte Wirkungen nicht auszuschließen. So kann eine vorher unerkannte koronare Herzerkrankung durch Spasmen der Koronararterien zu Angina pectoris und Myokardinfarkt führen, und die zerebrale Vasokonstriktion eine transitorische ischämische Attacke auslösen.

Die Notwendigkeit differentialdiagnostischer Abklärung vor Therapiebeginn sowie die Möglichkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen machen eine Überwachung der Anwendung von Rizatriptan durch den Arzt erforderlich.

Secnidazol

Bei dem Stoff Secnidazol handelt es sich um ein Derivat des 5-Nitroimidazols mit einer engen strukturellen Verwandtschaft zum Metronidazol und Ronidazol. Die Substanz besitzt u.a. eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung des Gelben Knopfes (*Trichomonas gallinae*) der Taube. Auf Grund des analog zu anderen 5'-Nitroimidazolen vermuteten mutagenen Potentials von Secnidazol muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Secnidazol die Gesundheit von Mensch und Tier gefährden kann, wenn diese Substanz ohne tierärztliche Überwachung angewendet wird.

Für die Anwendung ist eine präzise Diagnose erforderlich. Für die Kontrolle des Behandlungseffektes und die Entscheidung über eine eventuelle Wiederholungsbehandlung oder Umstellung der Therapie sind die Fachkenntnisse eines Tierarztes erforderlich.

Tiopronin und seine Salze

Der Wirkstoff Tiopronin (N-(2-Mercaptopropionyl)glycin) komplexiert Schwermetalle und erleichtert deren renale Elimination, spaltet Cystin und verbindet sich mit dem freien Cystein. Letztlich wird so die Elimination von Cystin gefördert.

Indikationen für Tiopronin sind: Cystinurie, Cystinsteine, chronische Hepatitis, Fettleber, Leberzirrhose, Hämosiderose, M. Wilson sowie Schwermetallvergiftungen, insbesondere mit Quecksilber, Eisen, ²¹⁰Polonium, Zink, Cadmium.

Zum Nebenwirkungsspektrum von Tiopronin gehören: hämatologische Effekte (Lymphopenien, Agranulozytosen, Thrombopenien), gastrointestinale Beschwerden und Nierenschäden (nephrotisches Syndrom etc.). Tiopronin ist für die Behandlung bestimmter seltener und schwerer Erkrankungszustände geeignet. Wie alle Schwermetall-Chelatoren hat Tiopronin ein hohes Potential, unerwünschte Wirkungen zu verursachen.

Die Erkrankungen, für die Tiopronin indiziert ist, sind schwerwiegend, dementsprechend sind Indikationsstellung sowie Einleitung und Überwachung der Therapie durch den Arzt erforderlich.

Tirofiban INN und seine Salze (1273)

Tirofiban ist ein Antagonist des GPIIb/IIIa-Rezeptors, der Fibrinogen an der Rezeptorbindung hindert, auf diese Weise die Thrombozytenaggregation blockiert und die Blutungszeit durch Hemmung der Thrombozytenfunktion verlängert. Tirofiban ist indiziert zur Prävention eines drohenden Myocardinfarkts bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einem Nicht - Q-Wellen-Myocardinfarkt, bei denen Brustschmerzen während der letzten 12 Stunden auftraten und/oder erhöhte Myocardenzymkonzentrationen vorliegen. Tirofiban wird zusammen mit unfraktioniertem Heparin und - wenn nicht kontraindiziert - mit ASS angewendet.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Tirofiban sind Blutungskomplikationen. Neben gastrointestinalen, postoperativen und flächenhaften Hautblutungen wurden auch intrakranielle, retroperitoneale und Lungenblutungen, sowie epidurale Hämatoome berichtet.

Eine Abnahme der Thrombozytenzahl bzw. Thrombozytopenie tritt häufig unter der Behandlung auf. Sie ist nach Absetzen reversibel.

Schwere allergische Reaktionen können sowohl bei der Initialanwendung als auch während einer wiederholten Anwendung auftreten.

Das Anwendungsgebiet sowie die Risiken erfordern eine engmaschige Therapiekontrolle durch den Arzt.

Zu Artikel 2

Diese Vorschrift regelt das Inkrafttreten.