



Die AMK www.abda-amk.de informiert in ihrer Rubrik über Rückrufe, Chargenüberprüfungen und Arzneimittelrisiken. Außerdem geben wir Mitteilungen zur Sicherheit von Arzneimitteln und apothekenüblichen Produkten folgender Institutionen wieder:

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte www.bfarm.de
- Paul-Ehrlich-Institut www.pei.de
- European Medicines Agency www.ema.europa.eu
- Überwachungsbehörden auf Länderebene
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft www.akdae.de
- Bundesinstitut für Risikobewertung www.bfr.bund.de
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit www.bvl.bund.de

Arzneimittelkommission:

Apothekerhaus Eschborn
Carl-Mannich-Straße 26
65760 Eschborn
Postfach 57 22, 65732 Eschborn
Telefon: 06196 928-170
Telefax: 06196) 928-176
E-Mail: amk@abda.aponet.de
Homepage: www.abda-amk.de

AMK im Internet:

www.pharmazeutische-zeitung.de
Immer dienstags online!

Benutzername: apotheke
Kennwort: pz-amk

Informationen

Bedenkliche Rezepturazneimittel¹⁾

Stand: Februar 2011

AMK / Nach Paragraph 5 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) ist es »verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder bei einem anderen Menschen anzuwenden«. Die Bedenklichkeit eines Arzneimittels ist nach Absatz 2 des gleichen Paragraphen dann gegeben, wenn ein begründeter Verdacht besteht, dass nach dem jeweils aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen auftreten können, die über ein vertretbares Maß hinausgehen. Die Tabelle (Seite 104) enthält die aktualisierte Liste der bedenklichen Rezepturgrundstoffe, die die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) seit 2001 wiederholt publiziert hat. Folgende Kriterien wurden für die Aufnahme angelegt:

- eine maßgebliche Zulassungsbehörde hat den Stoff oder die Zubereitung als bedenklich eingestuft,
- die Zulassung eines entsprechenden Fertigarzneimittels wurde widerrufen oder ruht,
- nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse ist die Anwendung aufgrund von Risiken bedenklich beziehungsweise nicht vertretbar,

- der Stoff kann realistischerweise in einer Rezeptur für ein Humanarzneimittel vorkommen.

Die AMK veröffentlicht diese Liste, um einem Bedürfnis der Praxis entgegen zu kommen. Apotheker und Apothekerinnen sind einerseits nach Paragraph 5 des AMG verpflichtet, die Abgabe bedenklicher Arzneimittel abzulehnen, haben aber auch nach Paragraph 17 Absatz 4 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) ärztliche Verschreibungen in angemessener Zeit auszuführen. Die höherrangige Norm des AMG hat hier Vorrang vor dem Verordnungsrecht (ApBetrO).

Die Liste der AMK ist keine verbindliche Festlegung, denn hierfür fehlt der AMK die Legitimation. Außerdem ist die Bedenklichkeit einer Rezeptur in vielen Fällen nur aufgrund einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung bezogen auf Indikation, Applikationsart, Dosierung/Konzentration und Kombinationspartner zu beurteilen. Darüber hinaus kann eine Liste der bedenklichen Rezepturgrundstoffe nie vollständig sein, weil sich der Stand der Wissenschaft laufend ändert und

1) Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat diese AMK-Nachricht zustimmend zur Kenntnis genommen. Diese AMK-Nachricht ist auch auf der Homepage der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de/20/55) verfügbar.

AMK-Empfehlungen zur Prüfung der Abgabefähigkeit von Rezepturazneimitteln

Eine Grundvoraussetzung für die Anfertigung einer Rezeptur ist die pharmazeutische Qualität. Kann diese nicht sicher gestellt werden, weil weder eine Prüfvorschrift noch ein Prüfzertifikat nach Paragraph 6 ApBetrO vorliegen, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.

1. Liegt eine veröffentlichte Stellungnahme einer zuständigen Zulassungsbehörde vor, die das fragliche Rezepturazneimittel als bedenklich einstuft, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.
2. Die Zulassung eines Fertigarzneimittels mit bestimmten Wirkstoffen wurde widerrufen oder ruht aufgrund von ungeklärten Risiken: Das Arzneimittel darf auch als Rezeptur nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.
3. Vorbehalte aufgrund von Mitteilungen über Risiken in der Literatur: Es

wird empfohlen, den Arzt entsprechend zu informieren und dies auch zu dokumentieren. Bleibt der Arzt in Kenntnis der Risiken bei seiner Verordnung, kann sie beliefert werden. In Einzelfällen können die dokumentierten Risiken aber so schwerwiegend sein (zum Beispiel eindeutige Kanzerogenität), dass sie den Nutzen deutlich übersteigen und die Abgabe zu verweigern ist. Die Abgabe ohne ärztliche Verschreibung sowie die defekturemäßige Herstellung sind nicht erlaubt.

4. Vorbehalte wegen unzureichender Daten über den Stoff oder die Stoffkombination oder die verordnete Dosierung oder die Anwendung bei der vorgesehenen Indikation: Die Apotheke soll sich beim Arzt über die Hintergründe der Verordnung informieren. Die Abgabe ohne ärztliche Verschreibung sowie die defekturemäßige Herstellung sind nicht erlaubt.

- Aristolochiasäure-haltige Drogen:** alle Drogen der Gattung Aristolochia und Asarum einschließlich homöopathischer Zubereitungen bis D10 (Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 126 (1981) Seite 1201 und 1373 und 155 (2010) Seite 102)
- Amine, aliphatische (Di- und Triethanolamin):** unvermeidliche Nitrosamin-Bildung (Pharm. Ztg. 132 (1987) Seite 2375)
- Arnika Blüten:** zum Einnehmen, ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 (Dyspnoe, Tachykardie und Kollaps, Gastroenteritis)
- Barbiturate mit Bromiden in Kombination:** als Sedativum (Information des BfArM, Pharm. Ztg. 141 (1996) Seite 4839)
- Benzol:** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D6 (Knochenmarkstoxizität, Kanzerogenität)
- Borsäure sowie deren Ester und Salze:** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4, Mineralwässer und Puffer in Augentropfen (Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 144 (1999) Seite 3834)
- Bufexamac:** (Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 155 (2010) Seite 119)
- Cäsiumsalze:** lebensbedrohliche Arrhythmien (in der alternativen Krebstherapie)
- Chloroform:** (Pharm. Ztg. 126 (1981) Seite 2616)
- Chrom(VI)-Verbindungen:** Pharm. Ztg. 144 (1999) Seite 800)
- Crotonöl:** stark toxisch, stark hautreizend, kokarzinogen
- Diacetylaminoazotoluol (Pellidol):** (Entwurf einer Aufbereitungsmonographie (vet.) vom 5.4.1991: Kanzerogen und stark allergisierend)
- Epinephrin und seine Salze:** hochkonzentriert (> 1 ‰) zur Blutstillung im Dentalbereich (Zulassungswiderruf, Bundesgesundheitsbl. 30 (1987), Seite 154)
- Formaldehyd:** in Konzentrationen über 0,2 %, ausgenommen zahnärztliche Arzneimittel. Kein Formaldehyd in Gynäkologika. (Pharm. Ztg. 131 (1986) Seite 290)
- Furfuro:** Pharm. Ztg. 142 (1997) Seite 3088)
- Germanium-Verbindungen:** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 (Pharm. Ztg. 144 (1999) Seite 3495)
- Heracleum-Arten (Bärenklau):** ausgenommen homöopathische Zubereitungen: starke Phototoxizität
- Hydrazin:** rampfgift, karzinogen, hautschädigend, neuro-, hepato- und pneumotoxisch
- Immergrünkraut (Vinca minoris herba):** Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 132 (1987) Seite 1826)
- Jaborandiblätter (Pilocarpus-Arten):** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D3
- Kavakava (Piper methysticum) sowie Kavain:** einschließlich homöopathischer Zubereitungen mit einer Endkonzentration bis einschließlich D4, ausgenommen nach HAB-Verfahren 25 oder 26 hergestellte spagyrische Arzneimittel (Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 142 (1997) Seite 2588)
- Krappwurzel (Radix Rubiae tinctorum):** ausgenommen homöopathische Zubereitungen (Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 138 (1993) Seite 834)
- Mandelonitril und Mandelonitril-Glykoside (Amygdalin, Laetrile, »Vitamin B17«):** (Pharm. Ztg. 123 (1978) Seite 1537), auch Bittermandelwasser (DAB 6)
- Naphthalin:** ausgenommen homöopathischen Zubereitungen ab D4: hämolytische Anämie, Methämoglobinbildung, tödliche Vergiftungen bei Kindern durch Inhalation und topische Anwendung
- 2-Naphthol:** auch zur äußerlichen Anwendung: starke Nephrotoxizität
- Petroleum:** zum Einnehmen, ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 (Pharm. Ztg. 147 (2002) Seite 4702)
- Phenacetin:** als Wirkstoff (Pharm. Ztg. 142 (1997) Seite 1882)
- Phenol:** zur Anwendung auf Haut und Mundschleimhaut, ausgenommen homöopathische Zubereitungen (Negativmonographie, Pharm. Ztg. 143 (1997) Seite 4103 und 4386)
- Pyrrrolizidinalkaloid-haltige Drogen:** Borago, Cynoglossi herba, Senecionis herba, Petasitidis folium, Brachyglottis, Cineraria, Alkana, Erechthites, Eupatorium außer E. perfoliatum, Anchusa, Heliotropium und Lithospermum (Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. 137 (1992) Seite 1964 und 2470)
- Quecksilber(I)-chlorid (Hydrargyrum chloratum):** ausgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 (Aufbereitungsmonographie: Mutagenität, Teratogenität, neuro- und nephrotoxisch)
- Quecksilber(II)-Oxid (Hydrargyrum oxydatum):** usgenommen homöopathische Zubereitungen ab D4 (Aufbereitungsmonographie: Mutagenität, Teratogenität, neuro- und nephrotoxisch)
- Quecksilber-haltige Schlankheitsrezepturen mit Calomel D3 (Hydrargyrum chloratum, Mercurius dulcis) und Amfepramon sowie eventuell weiteren homöopathischen Zubereitungen:** (Pharm. Ztg. 142 (1997) Seite 4558)
- Rainfarnkraut, Rainfarnblüten und Rainfarnöl (Chrysanthemum vulgare):** zum Einnehmen, ausgenommen homöopathische Zubereitungen (Aufbereitungsmonographie: starke Neurotoxizität durch Thujon)
- Sadebaumspitzen (Juniperus sabinae):** ausgenommen zur äußerlichen Anwendung sowie homöopathische Zubereitungen ab D4
- Schlankheitsrezepturen, mit einer Kombination stark wirksamer Bestandteile wie Appetitzügler, Diuretika, Schilddrüsenhormone oder Antidiabetika:** (Pharm. Ztg. 140 (1995) Seite 3032)
- Schöllkraut:** wenn nicht sicher gestellt ist, dass höchstens 2,5 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Chelidonin, pro Tag eingenommen werden (Zulassungswiderruf, Pharm. Ztg. Nr. 16 (2008) Seite 133-134)

Tabelle: Bedenkliche Stoffe/Rezepturen zur Anwendung beim Menschen, deren Abgabe verboten ist. Aus dem Fehlen von Stoffen in dieser Liste darf nicht geschlossen werden, dass sie unbeschadet in Rezepturen verarbeitet werden dürfen (Stand: Februar 2011)*

*) Die in Klammern angegebenen Quellen sind überwiegend über die Homepage der AMK (www.abda-amk.de) im Mitgliederbereich abrufbar.

nicht vorausgesehen werden kann, welche Stoffe sich möglicherweise bei einer Spezialindikation als geeignet erweisen oder welche »abwegigen« Stoffe einmal im Rahmen der alternativen Medizin rezeptiert werden. Die Liste bezieht sich nur auf Rezepturarztmittel für Menschen.

Entscheidend für die Abgabefähigkeit eines Rezepturarztmittels ist deshalb immer die individuelle Nutzen/Risiko-Abschätzung, die die Rahmenbedingungen eines jeden Einzelfalls berücksichtigt und die von Arzt und Apotheker gemeinsam und eigenverantwortlich vorgenommen werden soll. Jede Rezeptur muss vor der Anfertigung auf Plausibilität geprüft werden, damit das Therapieziel ohne unvermeidbare Risiken für den Patienten erreicht werden kann. Genaueres hierzu ist auch der Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung »Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarztmittel« zu entnehmen. Sie ist über die Homepage der ABDA (über »Die Apotheke« – Qualitätssicherung – Leitlinien) abrufbar.

Neu in der Liste sind Bufexamac, Asarum und Schöllkraut; bei Phenol wurden homöopathische Zubereitungen ausgenommen. Zu Phenol haben sich nach der Erstellung der Aufbereitungsmonographie einige Spezialanwendungen ergeben, bei denen der Stoff jeweils nur einmal beziehungsweise in geringer Menge angewandt wird (Sklerosierung, Peeling, Nagelextraktion). Hierbei sind eine sorgfältige individuelle Nutzen/Risikobewertung sowie entsprechende Vorsichtsmaßnahmen nötig; als bedenklich stufen wir diese Anwendungen aber derzeit nicht ein.

In der Vergangenheit wurde bei den »AMK-Empfehlungen zur Prüfung der Abgabefähigkeit von Rezepturarztmit-

AMK ARZNEIMITTEL
KOMMISSION
der Deutschen Apotheker

teln« vor allem auf die Aufbereitungsmonographien Bezug genommen, die von den Aufbereitungskommissionen beim damaligen Bundesgesundheitsamt bis 1994 als Basis für die Nachzulassung erarbeitet wurden. Die Aufbereitungsmonographien verlieren allerdings mit zunehmendem Alter an Bedeutung, da sie nicht mehr den Stand des Wissen darstellen und neue Risiken bekannt geworden sind. Die AMK-Empfehlungen zur Prüfung der Abgabefähigkeit von Rezepturarztmitteln wurden daher aktualisiert (siehe Kästen auf Seite 103). /

Zur Kenntnis genommen

111/15/11

Leberversagen mit Todesfolge im Zusammenhang mit Temozolomid (aus der UAW-Datenbank)

AMK / Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) weist in einer Drug Safety Mail vom 8. April 2011 auf den Fall eines 67-jährigen Patienten hin, bei dem im November 2009 ein Glioblastom festgestellt wurde. Der Tumor wurde entfernt und eine kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid eingeleitet. Mitte Januar 2010 musste der Patient wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Ikterus stationär aufgenommen werden.

Temozolomid (Temodal®) ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastom, zunächst begleitend zur Radiotherapie und anschließend als Monotherapie in adjuvanten Zyklen. Die Zulassung von Temozolomid schließt auch Patienten mit einem malignen Gliom ein, das nach Standardtherapie rezidierte oder progredient war.

Neben Temozolomid nahm der Patient zu diesem Zeitpunkt Dexamethason und Pantoprazol ein. Der Laborbefund ergab erhöhte Werte der Transaminasen, der Gamma-GT, des Bilirubins und des C-Re-

aktiven Proteins (CRP). Eine Pneumonie wurde mit Amoxicillin-Clavulansäure behandelt. Temozolomid wurde abgesetzt, da es als mögliche Ursache für den Leberschaden eingestuft wurde. Der Patient verstarb wenige Tage später.

Der Kausalzusammenhang des Leberversagens mit Temozolomid wurde im beschriebenen Fall von der AkdÄ als »möglich« eingestuft. In der Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems (gemeinsame Datenbank des BfArM und der AkdÄ) sind weitere Fälle erfasst, die auf eine Hepatotoxizität von Temozolomid hindeuten.

In den Fachinformationen sind erhöhte Leberwerte als häufige beziehungsweise gelegentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Temozolomid aufgeführt. Die spontan gemeldeten Fälle sowie ein publizierter Fall können als Signal gewertet werden, dass dieses Medikament in sehr seltenen Fällen zu schweren Leberschäden führen kann. Daher ist eine Kontrolle der Leberwerte, zum Beispiel vier Wochen nach Therapieeinleitung und alle drei Monate während der Therapie angezeigt.

Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen erreichen die AMK unter www.abda-amk.de. /

Quelle

www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/2011-151.html

Leberversagen mit Todesfolge im Zusammenhang mit Temozolomid (Aus der UAW-Datenbank), Deutsches Ärzteblatt, Jg. 108, Heft 14 vom 8. April 2011

Zur Kenntnis genommen

112/15/11

SENDEHINWEIS



Die Nachrichten der Arzneimittelkommission. Bereits dienstags online. Mit APG-Formularen zum Download.

➔ www.pharmazeutische-zeitung.de

PZ PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG online

APG-Formulare . . .

finden Sie
auf den folgenden Seiten.