

## **Anordnung einer Auflage nach § 28 Arzneimittelgesetz (Kindergesicherte Verpackungen für Arzneimittel) vom 12. Februar 1982**

(BAnz Nr. 36 vom 23. Februar 1982, S. 1)

Es wird angeordnet:

Die Zulassung für Fertigarzneimittel nach Position 1, die einen oder mehrere Stoffe nach Position 2 oder Position 3 oder deren Salze enthalten, wird mit der Auflage verbunden, daß sie ab 1.7.1984 nur noch in Behältnissen nach Position 4 in den Verkehr gebracht werden dürfen.

### **Position 1:**

Zur Anwendung am Menschen bestimmte Fertigarzneimittel nach § 2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes vom 24.8.1976 (BGBl. I. S. 2445) - AMG - in Darreichungsformen zur oralen Verabreichung, ausgenommen Arzneimittel mit Brauseeffekt (Brausetabletten, Brausegranulate usw.) sowie Anstaltspackungen (Klinikpackungen), die nicht im Einzelhandel in den Verkehr gebracht werden.

### **Position 2:**

Salze der Acetylsalicylsäure, soweit nicht in der Anordnung einer Auflage vom 18.4.1979 (BAnz. Nr. 81 vom 28.4.1979) enthalten

Amixetrin  
Azapropazon  
Bumadizon  
o-Carbamoylphenoxyessigsäure  
Chloroquin  
Chlorthenoxazin  
Clofezon  
Diclofenac  
Feclobuzon  
Fenbufen  
Feprazon  
Floctafenin  
Flufenaminsäure  
Flurbiprofen  
Gentisinsäure  
Hydromorphon  
Hydroxychloroquin  
Ibuprofen  
Indometacin  
4-Iod-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (Jodphenazon)  
Ketoprofen  
Metiazinsäure  
Naproxen  
4-(3-Oxobutyl)-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion (Kebuzon)  
Oxyphenbutazon  
Penicillamin  
Piroxicam  
Proquazon  
Salicylsäure  
Sulindac  
Suxibuzon  
Tiaprofensäure  
Tolmetin  
Viminol

### **Position 3:**

Acecarbromal  
Allobarbital

5-Allyl-5-(2-cyclopentenyl)barbitursäure (Cyclopentobarbital)  
 5-Allyl-5-sec-butylbarbitursäure (Talbutal)  
 5-Allyl-5-ethylbarbitursäure (Ethallobarbital)  
 5-Allyl-5-isopropyl-1-methylbarbitursäure  
 Amobarbital  
 Aprobarbital  
 Barbexaclon  
 Barbital  
 Brallobarbital  
 5-(2-Bromallyl)-5-sec-butylbarbitursäure  
 5-(2-Bromallyl)-5-isopropylbarbitursäure  
 5-(2-Bromallyl)-5-(1-methylbutyl)barbitursäure  
 5-(2-Bromallyl)-5-isopropyl-1-methylbarbitursäure (Narcobarbital)  
 Bromisoval  
 Butalbital  
 5-(2-Butenyl)-5-ethylbarbitursäure (Crotarbital)  
 Butobarbital  
 Carbromal  
 Chinidin-Phenobarbital  
 Chloralhydrat  
 Clomethiazol  
 Cyclobarbital  
 2,2-Diethyl-4-pentenamid  
 3,3-Diethyl-2, 4(1H, 3H)-pyridindion (Pyrithyldion)  
 5,5-Dipropylbarbitursäure (Propylbarbital)  
 (-)-Ephedrin-5-allyl-5-(2-cyclopentenyl)barbiturat (Ephedrin-Cyclopentobarbital)  
 Ethinamat  
 Gluthetimid  
 Heptabarb  
 Hexobarbital  
 Methaqualon  
 Metharbital  
 Methylpentynol  
 Methylphenobarbital  
 Methyprylon  
 Pentobarbital  
 Phenazon-Allobarbital  
 Phenazon-Barbital  
 Phenazon-Barbital 2:1  
 Phenazon-Chloralhydrat  
 Phenazon-Phenobarbital  
 Phenobarbital  
 Proxibarbal  
 Secbutabarbital  
 Secobarbital  
 Vinylbital

**Position 4:**

- a) Durchdrückpackungen (Blisterpackungen) mit Einzeldosisabpackungen unter ausschließlicher Verwendung von undurchsichtigem oder dunkel eingefärbtem Material,  
oder
- b) Siegelstreifen-Packungen mit Einzeldosisabpackungen unter ausschließlicher Verwendung von undurchsichtigem oder dunkel eingefärbtem Material,  
oder
- c) Behältnisse mit Sicherheitsverschlüssen (sog. Trick- oder Patentverschlüsse), die das Öffnen durch Kinder erschweren.

- d) Bei Arzneimitteln in Form abgeteilter Pulver oder Granulate reichen Portionsbriefe oder Portionsbeutel aus.
- e) Bei flüssigen Darreichungsformen reichen Behältnisse mit Tropfeinsätzen, die durch Kinder nicht ohne Zerstörung des Behältnisses entfernt werden können, aus. Nach Öffnen und einmaligem Schütteln, Drücken oder sonstigem Hantieren dürfen nicht mehr als 0,5 ml Flüssigkeit, soweit es sich um tropfenweise einzunehmende Arzneimittel handelt, im übrigen nicht mehr als 2 ml Flüssigkeit ausfließen.

Die unter a), b) und c) genannten Behältnisse müssen entweder dem DIN-Normentwurf 55 559, der DIN-Vornorm 55 559 oder der DIN-Norm 55 559 entsprechen.

**Begründung:**

1) Rechtsgrundlage für diese Anordnung ist § 28 Abs. 2 Nr. 5 AMG. Diese Regelung findet auf Arzneimittel Anwendung, die nach dem AMG zugelassen sind oder die nach Art. 3 § 7 AMNG als zugelassen gelten (Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, Anm. 2 zu Art. 3 § 7 Abs. 1 AMNG).

Nach dieser Vorschrift können Auflagen angeordnet werden, um sicherzustellen, daß ein Arzneimittel in einem Behältnis mit bestimmter Form, bestimmtem Verschuß oder sonstiger Sicherheitsvorkehrung in den Verkehr gebracht wird, soweit es geboten ist, um die Gefahr des Mißbrauchs durch Kinder zu verhüten. Bei den von der Anordnung betroffenen Arzneimitteln ist die Verwendung einer der angegebenen kindergesicherten Verpackungsarten zur Verhütung eines Mißbrauches der Mittel durch Kinder geboten.

2) Bei mißbräuchlicher Anwendung der Arzneimittel, die die in Pos. 2 aufgeführten Stoffe enthalten, besteht eine erhöhte Vergiftungsgefahr für Kleinkinder, der anders als durch die Verwendung kindergesicherter Verpackungen nicht wirksam begegnet werden kann. Die Mittel werden zur Schmerzstillung im Rahmen unterschiedlicher Grunderkrankungen eingesetzt und führen bei Aufnahme überhöhter Dosen infolge systemischer Wirkung (Prostaglandinsynthesehemmung) sowie durch direkte toxische Wirkung u. a. zu Übelkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, Schwindel, Sehstörungen, hirnorganischen Krampfanfällen und Ödemen. Die besondere Gefährdung von Kleinkindern durch diese Substanzgruppe ist in der medizinischen Wissenschaft bekannt und durch zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen im In- und Ausland belegt (Deeths, T.M., Breeden, J.T.: J. Pediat. 78 (1971), S.299 - 305; Falk, W., Welkmann, E.: Wien. Klin. Wschr. 81 (1969) S. 867 - 873; Hancock, B.W.: Brit. J. Clin. Pract. 27 (1973) S. 77 - 80; Hauri, D.: Z. Präv. Med. 12 (1967) S. 110 - 121; Krienke, F.G.: Dtsch. Ärztebl. 69 (1972) S. 2712 - 2717; Suter, P.: Schweiz. Med. Wschr. 100 (1979) S. 113 - 119; Wiesener, H.: Ärztl. Prax. 21 (1969) S. 3329, 3337 - 33138).

In den USA wurden 1979 452 Todesfälle nach akzidentieller Vergiftung mit Arzneimitteln der betroffenen Stoffklasse gemeldet (Bulletin of the National Clearinghouse for Poison Control Centers, Vol. 25, No. 6 (1981)).

1978 wurden in Kanada allein mit Acetylsalicylsäure-haltigen Arzneimitteln 5030 Vergiftungen bekannt (Poison Control Statistics 1978, Health and Welfare, Canada), in der Schweiz ereigneten sich 1980 667 derartige Vergiftungsfälle (Schweizerisches toxikologisches Informationszentrum, Jahresbericht 1980).

3) Die Gefahren der mißbräuchlichen Verwendung von Arzneimitteln, die die in Pos. 3 aufgeführten Stoffe enthalten, rechtfertigen ebenfalls eine Anordnung kindergesicherter Verpackungen. Für diese Stoffe werden aufgrund zentraldämpfender Eigenschaften u. a. die Anwendungsgebiete für Sedativa und Hypnotika (Schlafmittel) beansprucht. Aufgrund der zentraldämpfenden Wirkung kommt es nach Einnahme der Arzneimittel in Abhängigkeit von der Dosis zu einer Dämpfung lebenswichtiger Zentren des Zentralnervensystems. Die Wirkung steigt dosisabhängig und kontinuierlich von Sedierung und hypnotischer Wirkung bis zur Lähmung des zentralen Nervensystems an (Gilman, A.G. and Goodman, L.S.: The Pharmaceutical Bases of Therapeutics, P. 339-375, McMillan, New York, 1980 6th Ed.). Nach Aufnahme einer zu hohen Dosis dieser Arzneimittel kann es bei Kindern relativ schnell zur Lähmung lebenswichtiger Zentren kommen. Wegen des fließenden Überganges von der pharmakodynamischen Wirkung der Sedierung

in die lebensbedrohende Intoxikation ist im Einzelfall häufig das konkrete Ausmaß der Gefährdung nicht ohne weiteres zu erkennen. Dies kann die Rettung des Kindes im Unglücksfall erschweren.

Die Häufigkeit der Intoxikation durch diese Arzneimittel unterstreicht die Notwendigkeit der Maßnahme: Insgesamt sind bis zu 3% der Behandlungen in Kinderkrankenhäusern Vergiftungsbehandlungen (Henschler, D. in Forth/Henschler/Rummel: Pharmakologie und Toxikologie, S. 573. B.I. Wissenschaftsverlag: Mannheim, 1980, 3. Auflage). Bei akuten Vergiftungsfällen sind Sedativa und Schlafmittel bei Kindern mit ungefähr 20% der Fälle beteiligt. (Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, S. 4-5, Thieme: Stuttgart, 1980, 6. Auflage).

In den USA wurden 1979 231 Todesfälle nach akzidentieller Vergiftung mit Arzneimitteln der betroffenen Stoffklasse gemeldet, wovon 126 Fälle auf Barbiturate entfielen (Bulletin of the National Clearinghouse für Poison Control Centers, Vol. 25, No. 6 (1981)). 1978 wurden in Kanada 1498 Vergiftungen mit dieser Stoffklasse bekannt (Poison Control Statistics 1978, Health and Welfare, Canada), in der Schweiz ereigneten sich 1980 662 derartige Vergiftungsfälle (Schweizerisches toxikologisches Informationszentrum, Jahresbericht 1980).

4) Die Anordnung ist auch für Arzneimittel erforderlich, die einen schlechten Geschmack aufweisen, da dieser für Kinder häufig kein Hinderungsgrund ist, die Arzneimittel unbeobachtet einzunehmen (Gädeke, R. et al.: Pharm. Ind. 35 (1973), S. 773-779).

5) Die Anordnung kindergesicherter Verpackungen ist geeignet, wie die Erfahrungen zeigen, die Mißbrauchsgefahr deutlich zu vermindern. Die Zahl der Vergiftungen mit Analgetika, für die das Amt kindergesicherte Verpackungen mit Wirkung vom 1.12.1981 angeordnet hatte, ist bereits erheblich gesunken. Es liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, daß die Verpackungen aufgrund eines Gewöhnungseffektes der Kinder zur Risikominderung nicht mehr geeignet sein könnten.

Die Maßnahme ist gem. § 37 Abs. 1 VwVerfG inhaltlich hinreichend bestimmt. Sie läßt hinreichend genau erkennen, welches Verhalten von den Betroffenen gefordert wird. Die DIN-Norm 55559 vom Oktober 1980 bzw. die entsprechende Vornorm oder der Normentwurf, auf die hier Bezug genommen wird, stellt eindeutige Anforderungen an die Verpackung der Arzneimittel. Es ist hierbei nicht erforderlich, daß das zur Erfüllung der Anordnung anzuwendende Mittel bestimmt sein muß (vgl. Stelkens/Bonk/Leonhard, VwVerfG, Kommentar, 37 Rdnr. 12).

Zur Erleichterung der Feststellung, welche Verpackungen den in der Anordnung bestimmten Anforderungen entsprechen, veröffentlicht das Bundesgesundheitsamt laufend diejenigen Verpackungen, die ihm nach sachverständiger Prüfung als der DIN-Norm 55559 (bzw. der diesbezüglichen Vornorm oder dem Normentwurf) entsprechend angezeigt werden (s. BAnz. Nr. 147 vom 12.8.1980, BAnz. Nr. 1 vom 3.1.1981, BAnz. Nr. 117 vom 1.7.1981, BAnz. Nr. 163 vom 3.9.1981, BAnz. Nr. 222 vom 27.11.1981).

6) Die vorgesehene Übergangsfrist von ca. 2 Jahren erscheint angemessen, um die Erfüllung der Anordnung zu ermöglichen. Es liegen keine greifbaren Anhaltspunkte für die Befürchtung vor, daß die Maschinen- und Verpackungsindustrie sich außerstande sehen wird, die erforderlichen Anlagen rechtzeitig zur Verfügung zu stellen. Haltbarkeitstests der Arzneimittel in den neuen Verpackungen werden nicht in allen Fällen erforderlich sein, so daß auch von dieser Seite nicht generell eine Verzögerung zu erwarten ist.

7) Formfehler, die gegen diese Anordnung sprechen können, sind nicht ersichtlich. Die Systematik des Arzneimittelgesetzes verbietet nicht, eine Auflage nach § 28 Abs. 2 Nr. 5 AMG in Form einer Allgemeinverfügung anzuordnen. Die Anordnung wird durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger und in der einschlägigen Fachpresse bekanntgegeben und erfüllt damit die Anforderungen von § 41 Abs. 4 Satz 1 VwVerfG. Soweit betroffene pharmazeutische Unternehmer gegenüber dem Bundesgesundheitsamt schriftlich Stellung genommen haben, wird ihnen der Bescheid direkt zugestellt.

8) Das Bundesgesundheitsamt hat bei der Ausübung seines Ermessens insbesondere berücksichtigt, daß die betroffenen Stoffe in vielen Arzneimitteln enthalten sind und in großem Umfang angewendet werden. Die Tatsache, daß einige der betroffenen Arzneimittel zur Zeit nur in geringen Mengen in den Verkehr gebracht werden oder der Verschreibungspflicht unterliegen, macht diese Anordnung im Einzelfall nicht entbehrlich, da das aufgrund der Toxizität der Stoffe und der Häufigkeit ihrer Anwendung gegebene Risiko insgesamt zu mindern ist.

9) Den Einwand, daß ältere bzw. kranke Menschen kindergesicherte Arzneimittelbehältnisse, vor allem Trickverschlüsse, häufig nur mit Schwierigkeiten öffnen können, hat das Bundesgesundheitsamt ebenfalls berücksichtigt. Nach Auffassung des Amtes dürfte es aber eher möglich sein, den im Einzelfall betroffenen älteren Menschen praktische Hilfe zu leisten, als ohne die Anordnung das Vergiftungsrisiko für Kinder in absehbarer Zeit deutlich zu vermindern.

**Rechtsbehelfsbelehrung:**

Gegen diese Anordnung kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch eingelegt werden. Der Widerspruch ist beim Bundesgesundheitsamt, Thielallee 88-92, Postfach 330013, 1000 Berlin.33, schriftlich oder mündlich zur Niederschrift einzulegen.

Berlin, den 12.02.1982  
G V 41-7143-00-344/292  
Bundesgesundheitsamt  
Im Auftrag  
Dr. Thiele