

Kindergesicherte Verpackungen für Arzneimittel

Anordnung einer Auflage nach § 28 Arzneimittelgesetz vom 17. September 1984

(BAnz Nr. 178 vom 20. September 1984, S. 10683)

Es wird angeordnet:

Die Zulassung für Fertigarzneimittel nach Position 1, die einen oder mehrere Stoffe nach den Positionen 2, 3, 4 oder 5 enthalten, wird mit der Auflage verbunden, daß sie ab 1. Januar 1986 nur noch in Behältnissen nach Position 6 in Verkehr gebracht werden dürfen.

Position 1:

Zur Anwendung am Menschen bestimmte Fertigarzneimittel nach 2 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes vom 24. August 1976 (BGBl. I, S. 244 5) - AMG - in Darreichungsformen zur oralen Verabreichung, ausgenommen

- Arzneimittel mit Brauseeffekt (Brausetabletten, Brausegranulat usw.),
- Anstaltspackungen (Klinikpackungen), die nicht im Einzelhandel in den Verkehr gebracht werden,
- Heilwässer und die daraus gewonnenen Salze,
- Arzneimittel, die einen oder mehrere der aufgeführten Stoffe lediglich in homöopathischen Verdünnungen enthalten,
- Arzneimittel nach Position 5, die bei festen Darreichungsformen in einer Einzeldosis weniger als 10 mg Eisen und bei flüssigen Darreichungsformen weniger als 1 mg Eisen pro ml enthalten, sofern die in der Packung enthaltene Gesamtmenge an Eisen 200 mg nicht überschreitet,
- Arzneimittel nach Position 5, die Eisen (III)-hexacyanoferrat (II) sowie Farbstoff E 172 der Arzneimittelfarbstoffverordnung enthalten.

Position 2:

- Benzylamin
- Dihydrocodein
- 4,5µ-Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinen-6-yl-acetat (Thebacon)
- Hydrocodon
- (+)-3-Methoxy-17-methylmorphinan (Dextromethorphan)
- (+)-3-Methyl-4-morpholino-2,2-diphenyl-1-(1-pyrrolidinyl)butanon (Dextromoramid)
- Morphin
- Normethadon
- Noscapin
- Pholcodin
- Salze und Molekülverbindungen der genannten Stoffe
- Salze, freie Säuren/Basen und Molekülverbindungen der in der Anordnung vom 18. April 1979 (BAnz. Nr. 81 vom 28. April 1979) aufgeführten Substanzen, soweit nicht in den Anordnungen einer Auflage vom 18. April 1979 (BAnz. Nr. 81 vom 28. April 1979) und vom 12. Februar 1982 (BANZ. Nr. 36 vom 23. Februar 1982) enthalten.

Position 3:

- Amitriptylin
- Carbamazepin
- Clomipramin
- Desipramin
- Dibenzepin
- Dimetacrin
- Doxepin
- 1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methyldibenzo(c,f)pyrazino(1,2-a)azepin (Mianserin)
- Imipramin
- Lithiumsalze

- Lofepramin
- Maprotilin
- Melitracen
- Nomifensin
- Nortriptylin
- Noxiptilin
- Pipramol
- Protriptylin
- Tranylcypromin
- Trazodon
- Trimipramin
- Viloxazin
- Salze und Molekülverbindungen der genannten Stoffe

Position 4:

- Alkalibromide
- Ammoniumbromid
- Calcium-bromid-lactobionat
- Erdalkalibromide
- Magnesium-bromid-L-hydrogenylglutamat
- Magnesium-L-aspartat-hydrobromid
- Primidon
- Pyrihydion
- Salze und Molekülverbindungen der genannten Stoffe

Position 5:

Eisen in der Form von Fe(II)- oder Fe(III)-Verbindungen

Position 6:

- 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) Behältnis 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 der DIN-Norm 55559 entsprechen.

Begründung:

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 Verschluss oder sonstiger Sicherheitsvorkehrung in 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 Packungsarten zur Verhütung eines Mißbrauchs der Mittel durch Kinder geboten.

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. Es handelt sich hierbei um Analgetika sowie Antitussiva, die überwiegend in Wirkung und Struktur dem Morphin verwandt sind. Die gravierendste Wirkung dieser Stoffe bei der Aufnahme überhöhter Dosen ist die Dämpfung des Atemzentrums bis hin zum Atemstillstand. Anoxie-bedingte Spätschäden sind bekannt.

Dextromethorphan ist hinsichtlich seiner Toxizität dem Codein vergleichbar (B. Pellmont, H. Bächtold, Schweizer Med. Wochenschrift, 34, 1368 (1954)). Die letale Dosis für Kinder wird auf einen Wert unter 100 mg geschätzt (R. Dreisbach, Handbook of Poisoning, Lange Medical Publications, California (1977)).

Die Gefahren der mißbräuchlichen Verwendung von Arzneimitteln, die die in Pos. 3 aufgeführten Stoffe enthalten, rechtfertigen ebenfalls eine Anordnung kindergesicherter Verpackungen. Diese Stoffe werden zur Behandlung depressiver Zustände und zur Veränderung des Antriebsniveaus verwendet. Bei Aufnahme überhöhter Dosen kommt es innerhalb der ersten 6 Stunden zu Koma und Krämpfen, Herzrhythmusstörungen treten innerhalb von 1-5 Tagen auf, ein erstmaliger Herz- oder Atemstillstand innerhalb von 2 Tagen. Die besondere Gefährdung von Kleinkindern durch diese Substanzgruppe ist in der medizinischen Wissenschaft bekannt und durch zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen belegt (z. B. Somaini, B.: Dissertation, Zürich 1974; Monoguerra, A. S., Weaver, L. C.: Klin. Toxikol. 10, 1949 (1977); Moir, D. C.: Lancet II, 561 (1972)).

Lithiumsalze werden ebenso zur Behandlung von Depressionen verwendet. Bei Überdosierung besteht die Gefahr, daß Lithiumionen das Gleichgewicht zwischen Natrium und Kalium stören. Symptome einer akuten Vergiftung sind Tremor, Muskelzuckungen, Apathie, Verwirrtheit, schließlich Koma und Exitus (Gerdes, H.: Internist 19, 2252 (1978); Corcoran, A. C., et al.: J. Amer. Med. Ass. 139, 687 (1949)).

Die in Pos. 4 aufgeführten Stoffe werden überwiegend als Sedativa bzw. Hypnotika verwendet. Bromide verdrängen im Körper weitgehend Chloride aus dem Plasma sowie den Zellen. Die Vergiftungserscheinungen sind auf eine direkte Giftwirkung des Broms auf die Zellen zurückzuführen (Hanes, F. M., Yates, A.: Sth. Med. J. 31, 667 (1938); Bodansky, O., Modell, W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 73, 51 (1941); Perkins, H. A.: Arch. Intern. Med. 85, 783 (1950). Daraus folgen als Symptome einer akuten Überdosierung eine geistige Verwirrung, verbunden mit Übelkeit, Erbrechen, Leibscherzen und Koma.

Vergiftungen mit Eisenpräparaten (Pos. 5) sind in der medizinischen Wissenschaft bekannt und durch zahlreiche Veröffentlichungen im In- und Ausland belegt (z. B. Gädeke, R.: Klin. Pädiatr., 191, 442 (1979); Birk, R. E. et al.: J. Pädiat. 45, 164 (1954); Fairbanks, V. F. et al.: Clinical Disorders of Iron Metabolism, Second Ed. Grune & Stratten, New York (1971); Bothwell, T. H. et al.: Iron Metabolism in Man, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1979)). Die Symptome einer akuten Eisenvergiftung sind durch zwei Phasen charakterisiert. In der ersten Phase (30-120 Minuten nach der Einnahme) kommt es zu heftigem Erbrechen, verbunden mit starken Magenschmerzen und Durchfall. Dann entwickelt sich ein schwerer Schock, Die Letalität dieser ersten Phase liegt bei ca. 25%. In den übrigen Fällen erholt sich der Patient wieder, und in der zweiten Phase (nach ca. 20 Stunden) kommt es zu einem plötzlichen Kollaps, anschließend treten Konvulsionen mit Azidose und eventuell eine toxische Hepatitis auf. Es wird davon ausgegangen, daß eine Eisenvergiftung über 2 Wege wirkt: 1. führt das Eisen lokal zu einer schweren Korrosion des Magen-Darm-Traktes, 2. führt das im Übermaß resorbierte ionisierte Eisen wahrscheinlich über einen enzyblockierenden Effekt zu schweren Schädigungen im Nervensystem und in der Leber (Witzleben, C. L.: Arch. Path. 82, 454 (1966); Editorial: J. Amer. Med. Ass. 198, 1303 (1966); Möschlin, S.: New Engl. J. M3d. 269, 57 (1963)).

Die Festlegung der Grenzdosis auf 200 mg pro Packung bzw. 10 mg pro Einzeldosis/1 mg pro ml beruht auf der Tatsache, daß in der Literatur die letalen Dosen für Kleinkinder mit Werten um 1 g angegeben werden (Hoppe, J. O. et al.: Amer. J. Med. Sci. 230, 491 (1955); Cernec, M. et al.: Acta

Hämatol. 40, 90 (1968)) Da die Dosis, bei der Vergiftungssymptome zu erwarten sind, erheblich niedriger liegt, werden die angegebenen Werte unter Einbeziehung eines Sicherheitsfaktors für erforderlich gehalten.

Diese Anordnung ist auch für Eisen(III)-Verbindungen erforderlich., da diese ebenfalls sehr stark ätzend wirken und tödliche Vergiftungen beschrieben sind (Möschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 6. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Gädecke, R.: Klin. Pädiatr., 191, 442 (1979)).

Erforderlich ist diese Anordnung ebenfalls für Arzneimittel, die Eisen(III)-hydroxid-polymaltose-Komplex enthalten. Obwohl ihre Toxizität geringer ist als die der ionisierten Eisenverbindungen und im Tierversuch keine lokalen Schädigungen beobachtet wurden, besteht ein Vergiftungsrisiko. Bei akzidenteller Einnahme können erhebliche Mengen des Eisens vom Körper resorbiert werden. so daß die Gefahr von Gesundheitsschäden durch seine systemischen Wirkungen besteht.

Kontrazeptiva, die Eisenverbindung enthalten, sind ebenfalls von der Anordnung nicht auszunehmen, sofern sie die angegebene Mengenbegrenzung überschreiten. Das Vorliegen bestimmter Kombinationspartner bzw. bestimmter Verpackungsformen (Kalenderpackungen) ist für das toxikologische Gesamtrisiko bei den vorliegenden Daten unerheblich.

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 Norm-Entwurf) entsprechend angezeigt werden (Bekanntmachung vom 15. Juli 1980 (BAnz. Nr. 147 vom 12. August 1980), 1. Ergänzung vom 19. Dezember 1980 (BAnz. Nr. 1 vom 3. Januar 1981), 2. Ergänzung vom 28. Juni 1981 (BAnz. Nr. 117 vom 1. Juli 1981), 3. Ergänzung vom 26. August 1981 (BAnz. Nr. 163 vom 3. September 1981), 4. Ergänzung vom 17. November 1981 (BAnz. Nr. 222 vom 27. November 1981), 5. Ergänzung vom 23. Januar 1982 (BAnz. Nr. 24 vom 4. Februar 1982), 6. Ergänzung vom 13. April 1982 (BAnz. Nr. 74 vom 21. April 1982), 7. Ergänzung vom 7. Oktober 1982 (BAnz. Nr. 194 vom 16. Oktober 1982), 8. Ergänzung vom 14. Februar 1983 (BAnz. Nr. 36 vom 22. Februar 1983)).

Zur Rechtmäßigkeit der vorliegenden Anordnung wird im übrigen auf das Urteil des Verwaltungsgerichts Berlin vom 1. Februar 1982 (Pharmarecht 1983, S. 73 ff, 139) verwiesen.

Rechtsmittelbelehrung:

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 17. September 1984
Bundesgesundheitsamt
im Auftrag
Prof. Dr. B. Schnieders