

Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker: Bedenkliche Rezepturarztneimittel

Das Arzneimittelgesetz (AMG) verbietet es, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder am Menschen anzuwenden (§ 5 Abs. 1 AMG). Eine Bedenklichkeit ist gegeben, wenn ein begründeter Verdacht besteht, dass nach dem jeweils aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse selbst bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen auftreten können, die über ein vertretbares Maß hinausgehen. Die Frage nach der Bedenklichkeit stellt sich vor allem im Rahmen der Rezepturanfertigung. Auch die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) verbietet in § 17 Abs. 5, Verschreibungen zu beliefern, wenn bestehende Bedenken nicht beseitigt werden können.

Im Folgenden finden Sie eine Liste der von der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) als bedenklich eingestuften Stoffe. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Beurteilung der Bedenklichkeit eines Rezepturarztneimittels im Einzelfall durch individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung:

- Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten des Patienten sowie der Indikation, Applikationsart, Dosierung, Konzentration und weiterer angewandter Arzneimittel
- Die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung sollte von Apotheker und Arzt gemeinsam vorgenommen werden.

Kriterien zur Aufnahme von Stoffen und pflanzlichen Drogen, die in einem Rezepturarztneimittel zur Anwendung am Menschen vorgekommen sind oder vorkommen könnten, in die Liste der bedenklichen Rezepturarztneimittel:

- Eine maßgebliche Zulassungsbehörde hat den Stoff oder die Zubereitung als bedenklich eingestuft.
- Die Zulassungen entsprechender Fertigarzneimittel wurden widerrufen oder ruhen.
- Nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse ist die Anwendung auf Grund von Risiken bedenklich beziehungsweise nicht vertretbar.

Nach § 7 ApBetrO muss jede Rezeptur vor der Anfertigung auf Plausibilität geprüft und das Ergebnis dokumentiert werden, damit das Therapieziel ohne nicht vertretbare Risiken für den Patienten erreicht werden kann.

Genauer hierzu ist den Leitlinien der Bundesapothekerkammer (BAK) zur Qualitätssicherung zu entnehmen. Die BAK-Leitlinien sind über die Homepage der ABDA (<https://www.abda.de/fuer-apotheker/qualitaetssicherung/leitlinien/leitlinien-und-arbeitshilfen/>) „Rezeptur/Defektur“ bzw. „Parenteralia-Herstellung“) abrufbar.

Änderungen in dieser Fassung (Mai 2018, vorherige Version Mai 2015):

- Anpassungen an die „Besonderheitenliste“ des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (Version 1–12, März 2016), in der Warnhinweise zu Hilfsstoffen auf EU-Ebene und auf Grund nationaler Stufenplanmaßnahmen zusammengeführt werden: Borsäure sowie deren Ester und Salze, Formaldehyd/Paraformaldehyd, Triethanolamin (Trolamin)
- Kava-Kava/Piper methysticum wurde aus der Liste gestrichen, weil der Zulassungswiderruf von 2007 im Jahre 2014 rechtswirksam aufgehoben wurde. Dem potenziellen Nutzen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel stehen potenzielle Anwendungsrisiken gegenüber, weshalb die Zulassungen auf der Grundlage der Empfehlungen der Kommission E in mehreren Punkten angepasst wurden.
Kava-Kava-Wurzelstock und seine Zubereitungen – ausgenommen in homöopathischen Zubereitungen zur oralen Anwendung, die nach der Herstellungsvorschrift 26 des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt sind – unterliegen der Verschreibungspflicht nach AMVV, die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 20. November 2017 (BGBl. I S. 3780) geändert worden ist.

Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker: Bedenkliche Rezepturarzneimittel

AMK-Empfehlungen zur Beurteilung von Rezepturarzneimitteln (Stand Mai 2018)

- Eine Grundvoraussetzung für die Anfertigung einer Rezeptur ist die pharmazeutische Qualität der Ausgangsstoffe und des Endprodukts. Kann diese nicht sichergestellt werden, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden. Ist weder eine Prüfanweisung noch ein Prüfzertifikat verfügbar oder kann die ordnungsgemäße Qualität des Ausgangsstoffes entsprechend § 11 ApBetrO nicht nachgewiesen werden, müssen Apotheker und verschreibender Arzt Nutzen und Risiken unter Berücksichtigung der pharmazeutischen Qualität und der vorgesehenen Indikation gegeneinander abwägen (Ph. Eur. 7. Ausgabe, 5. Nachtrag, 7.5/2034). Ist die Nutzen-Risiko-Abwägung negativ, darf die Rezeptur nicht hergestellt werden, denn § 8 Abs. 1 AMG verbietet es, „Arzneimittel [...] herzustellen oder in den Verkehr zu bringen, die durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind“.
- Liegt eine veröffentlichte Stellungnahme einer Zulassungsbehörde vor, die das fragliche Rezepturarzneimittel als bedenklich einstuft, darf das Arzneimittel nicht angefertigt und nicht abgegeben werden.
- Die Zulassungen von Fertigarzneimitteln mit einem bestimmten Wirkstoff wurden widerrufen oder ruhen aufgrund ungeklärter Risiken, sind also nicht verkehrsfähig: Das Arzneimittel darf weder als Rezeptur- noch als Defekturarzneimittel angefertigt oder abgegeben werden.
- Vorbehalte wegen Daten zu Risiken in der Literatur oder wegen unzureichender Daten (Stoff, Stoffkombination, Dosierung, Konzentration, vorgesehene Indikation):

- Rezepturen dieser Art können nur Mittel der ferneren Wahl sein. Die AMK rät von der Abgabe ohne ärztliche Verschreibung und der defekturmäßigen Herstellung dringend ab.
- Die Apotheke soll sich beim Arzt über die Hintergründe der Verordnung informieren und ihm ihre Vorbehalte möglichst anhand der vorhandenen Literatur erläutern.
- Apotheker und Arzt sollten anhand der Literaturdaten gemeinsam den zu erwartenden Nutzen und die möglichen Risiken für den individuellen Patienten bewerten; Therapiealternativen sollen erwogen werden. Wenn einer der Beteiligten (Apotheke/Arzt) das Risiko größer einschätzt als den Nutzen, soll die Rezeptur nicht angefertigt werden. Die Apotheke sollte die Ergebnisse der Nutzen-Risiko-Bewertung in jedem Fall dokumentieren.

Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker: Bedenkliche Rezeptur Arzneimittel

Tab.: Stoffe/Rezepturen, die zur Anwendung beim Menschen von der AMK als bedenklich eingestuft werden (Stand Mai 2018; die in Klammern angegebenen Quellen sind überwiegend über www.arzneimittelkommission.de im Mitgliederbereich abrufbar). Steht ein Stoff nicht in der Liste, so ist daraus nicht generell zu schließen, dass er unkritisch in Rezepturen verarbeitet werden darf!

Rezeptur Arzneimittel	Risiko	Quellen
Amygdalin: siehe Mandelonitril		
Aristolochiasäurehaltige Drogen (alle Drogen der Gattungen Aristolochia und Asarum) ▶ ausgenommen Homöopathika ab D10	kanzerogen (multiple Karzinome)	Pharm. Ztg. 126 (1981), Seite 1373–1374 und 155 (2010), Seite 102
Amine , aliphatische	unvermeidliche Nitrosamin-Bildung	Pharm. Ztg. 132 (1987), Seite 2375
Arnikablüten zum Einnehmen ▶ ausgenommen Homöopathika ab D4	Dyspnoe, Tachykardie und Kollaps, Gastroenteritis	z. B. in Lindequist, U. et al., Biogene Gifte, WVG Stuttgart, 3. Auflage 2010
Bärenklau: siehe Heracleum-Arten		
Barbiturate: siehe Bromide und Barbiturate		
Benzol ▶ ausgenommen Homöopathika ab D6	myelotoxisch, kanzerogen	Whysner, J. et al.: Genotoxicity of benzene and its metabolites. Mutat. Res. 566 (2004) 99–130
Borsäure sowie deren Ester und Salze ▶ ausgenommen Heilwässer und Puffer in ATR ▶ ausgenommen Homöopathika ab D4	mangelhafte Wirksamkeit, resorptive Vergiftungen	Zulassungswiderruf: Pharm. Ztg. 144 (1999), Seite 3834; Besonderheitenliste des BfArM (Version 1–12, März 2016)
Bromide und Barbiturate in Kombination als Sedativum	kumulative Anreicherung v. Bromiden/Barbituraten	Pharm. Ztg. 141 (1996), Seite 4839
Bufexamac	häufige Kontaktallergien	Pharm. Ztg. 155 (2010), Seite 119
Calomel: siehe Quecksilber(I)-chlorid		
Cäsiumsalze (in der alternativen Krebstherapie)	lebensbedrohliche Arrhythmien	WHO Drug Information 23 (2009), Seite 290
Chelidonii herba, radix, Chelidonin: siehe Schöllkraut		
Chloroform	hepato-, nephrotoxisch, kanzerogen	Pharm. Ztg. 126 (1981), Seite 2616
Chrom(VI)-Verbindungen	kanzerogen	Pharm. Ztg. 138 (1993), Seite 482; Pharm. Ztg. 144 (1999), Seite 800
Chrysanthemum vulgare: siehe Rainfarn		
Crotonöl	stark hautreizend, kokarzinogen	z. B. in Aktories, K. et al. (Hrsg.); Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer, München, 10. Auflage 2009; Glaeser, S., Hecker, E.; Planta Med. 57, Suppl. 2 (1991)

Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker: Bedenkliche Rezepturarzneimittel

Rezepturarzneimittel	Risiko	Quellen
Diethanolamin: siehe Amine, aliphatische		
Epinephrin und seine Salze, hochkonzentriert (> 1 ‰) zur Blutstillung im Dentalbereich	systemische kardiovaskuläre Reaktionen	Bundesgesundheitsblatt 30 (1987), Seite 154
Färberginsterkraut	Toxische Chinolizidinalkaloide: Atemlähmung, Kreislaufversagen	Blaschek, W. et al. (Hrsg.); Hagers Enzyklopädie Band 7, Seite 897 ff., WVG Stuttgart, 6. Auflage 2007
Formaldehyd/Paraformaldehyd – in Gynäkologika – in zahnärztlichen Arzneimitteln in Konzentrationen über 0,05 % – in Konzentrationen über 0,2 % in anderen Arzneimitteln – ausgenommen als Wirkstoff in Warzenmitteln	schwere allergische Reaktionen, Kontaktekzeme, Haut- und Schleimhautschäden, kanzerogen	Stufenplan: Pharm. Ztg. 131 (1986), Seite 290; Besonderheitenliste des BfArM (Version 1–12, März 2016)
Furfurol	kanzerogen	Pharm. Ztg. 142 (1997), Seite 3088
Genistae tinctoriae herba: siehe Färberginsterkraut		
Germanium-Verbindungen ▶ ausgenommen Homöopathika ab D4	nephrotoxisch, myotoxisch, neurotoxisch	Pharm. Ztg. 144 (1999), Seite 3495
Heracleum-Arten (Bärenklau): ▶ ausgenommen Homöopathika	stark phototoxisch (Furocoumarine)	z. B. in Lindequist, U. et al., Biogene Gifte, WVG Stuttgart, 3. Auflage 2010
Hydrargyrum chloratum: siehe Quecksilber(I)-chlorid		
Hydrargyrum oxydatum: siehe Quecksilber(II)-oxid		
Hydrazin	Krampfgift, kanzerogen, neurotoxisch, hepatotoxisch, pneumotoxisch	Hainer, M.I. et al.: Fatal hepatorenal failure associated with hydrazine sulfate. Ann. Intern. Med. 133 (2000) 877–880
Immergrünkraut (Vinca minoris herba) ▶ ausgenommen Homöopathika ab D2	Verdacht auf Blutbildschäden bei nicht belegter Wirksamkeit	Pharm. Ztg. 132 (1987), Seite 1826
Jaborandiblätter ▶ ausgenommen Homöopathika ab D3	nicht steuerbare parasymphomimetische Wirkung durch Pilocarpin (Vergiftungen)	z. B. in Lindequist, U. et al., Biogene Gifte, WVG Stuttgart, 3. Auflage 2010
Juniperus sabinae: siehe Sadebaumspitzen		
Krappwurzel ▶ ausgenommen Homöopathika	kanzerogen	Pharm. Ztg. 138 (1993), Seite 834

Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker: Bedenkliche Rezepturarzneimittel

Rezepturarzneimittel	Risiko	Quellen
Laetrile: siehe Mandelonitril		
Mandelonitril und Mandelonitril-Glykoside (auch Bittermandelwasser DAB 6)	Risiko von Cyanid-Intoxikationen bei mangelnder Wirksamkeit	Pharm. Ztg. 123 (1978), Seite 1537 und Bulletin Arzneimittelsicherheit 3 (2014) 7–13
Naphthalin } ausgenommen Homöopathika ab D4	hämolytische Anämie, Methämoglobinbildung, tödliche Vergiftungen bei Kindern durch Inhalation und topische Anwendung	NTP: Naphthalene. Rep. Carcinog. 12 (2011) 276–278
2-Naphthol (auch äußerlich)	nephrotoxisch	Orjuela, MA. et al.; Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 21, 7 (2012), 1191–1202
Petroleum zum Einnehmen ▶ ausgenommen Homöopathika ab D4	narkotische Wirkung, Reizung von Haut und Schleimhaut	Pharm. Ztg. 147 (2002), Seite 4702
Phenacetin als Wirkstoff	nephrotoxisch	Pharm. Ztg. 142 (1997), Seite 1882
Phenol zur Anwendung auf Haut und Mundschleimhaut ▶ ausgenommen Spezialanwendungen, bei denen Phenol jeweils nur einmal bzw. in geringer Menge angewandt wird (Sklerosierung, Peeling, Nagelextraktion) ▶ ausgenommen Homöopathika	Methämoglobinbildung, Krampfgift, Reizung von Haut und Schleimhäuten	Pharm. Ztg. 143 (1997), Seiten 4103 und 4386
Pilocarpus: siehe Jaborandiblätter		
Piper methysticum: siehe Kava-Kava		
Pyrrrolizidinalkaloidhaltige Drogen (Alkanna, Anchusa, Borago, Brachyglottis, Cineraria, Cynoglossi herba, Erechthites, Eupatorium außer E. perfoliatum, Heliotropium, Lithospermum, Petasitidis folium, Senecionis herba, Tussilago farfara außer Blättern)	hepatotoxisch, kanzerogen	Amtliche Bekanntmachung zu Pyrrrolizidinalkaloiden; Pharm. Ztg. 137 (1992), Seite 2088–2089 AMK-Nachricht (Pyrrrolizidinalkaloidhaltige Drogen); Pharm. Ztg. 137 (1992) AMK-Nachricht (Huflattichblätter zur Anwendung als Teeaufguss); Pharm. Ztg. 146 (2001), Seite 2390
Pyrrrolizidinalkaloidhaltige Drogen wenn nicht sichergestellt ist, dass die Grenzwerte für Pyrrrolizidinalkaloide mit 1,2-ungesättigtem Necingerüst eingehalten werden: • Farfarae folium: 1 µg/Tagesdosis (innerlich) • Symphyti herba/-folium, radix: 100 µg/Tagesdosis (nur äußerlich) • Petasitidis rhizoma: 1 µg/Tagesdosis (innerlich)	hepatotoxisch, kanzerogen	Amtliche Bekanntmachung zu Pyrrrolizidinalkaloiden; Pharm. Ztg. 137 (1992), Seite 2088–2089 AMK-Nachricht (Pyrrrolizidinalkaloidhaltige Drogen); Pharm. Ztg. 137 (1992) AMK-Nachricht (Huflattichblätter zur Anwendung als Teeaufguss); Pharm. Ztg. 146 (2001), Seite 2390

Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker: Bedenkliche Rezepturarzneimittel

Rezepturarzneimittel	Risiko	Quellen
Quecksilber(I)-chlorid ▶ ausgenommen Homöopathika ab D4	mutagen, teratogen, nephrotoxisch, neurotoxisch	Negativmonographie Pharm. Ztg. 142 (1997), Seite 4558
Quecksilber(II)-oxid ▶ ausgenommen Homöopathika ab D4	mutagen, teratogen, nephrotoxisch, neurotoxisch	Negativmonographie Pharm. Ztg. 142 (1997), Seite 4558
Rainfarnkraut, Rainfarnblüten, Rainfarnöl zum Einnehmen ▶ ausgenommen Homöopathika	stark neurotoxisch durch Thujon, nicht belegte Wirksamkeit	Negativmonographie siehe Pharm. Ztg. 139 (1994), Seite 154
Rubia tinctorum radix: siehe Krappwurzel		
Sadebaumspitzen (Juniperus sabinæ) ▶ ausgenommen zur externen Anwendung und Homöopathika ab D4	schwere Vergiftungen nach Einnahme als Abortivum	z. B. in Lindequist, U. et al., Biogene Gifte, WVG Stuttgart, 3. Auflage 2010
Schlankheitsrezepturen mit mehreren stark wirksamen Bestandteilen wie Appetitzügler, Diuretika, Schilddrüsenhormone oder Antidiabetika	unkalkulierbare Effekte, Todesfälle durch derartige Rezepturen	Pharm. Ztg. 140 (1995), Seite 3032
Schöllkraut wenn eine Tageshöchstdosis von 2,5 mg Gesamtalkaloiden, berechnet als Chelidonin, nicht gewährleistet ist	hepatotoxisch	Pharm. Ztg. Nr. 16 (2008), Seite 133–134
Triethanolamin (Trolamin) ▶ ausgenommen zur äußeren Anwendung ≤ 2,5 Gew.-%	unvermeidlich Nitrosaminbildung	Stufenplan: Pharm. Ztg. 132 (1987), Seite 2375; Besonderheitenliste des BfArM (Version 1–12, März 2016)
Vinca minoris herba: siehe Immergrünkraut		
Vitamin B₁₇: siehe Mandelonitri		

¹ Spagyrische Zubereitungen sind generell nicht als bedenklich anzusehen, da die Drogen bei der Herstellung nach den Vorschriften 25 und 26 des HAB verascht werden.

Bestehenden Unsicherheiten bei der Rezepturherstellung kann mit der Anwendung der AMK-Empfehlungen zur Beurteilung von Rezepturarzneimitteln begegnet werden. Die AMK aktualisiert seit 2001 zur Unterstützung der Apotheken periodisch eine Liste bedenklicher Stoffe/Rezepturen (siehe Tabelle). Diese Liste ist keine juristisch verbindliche Festlegung, denn hierfür fehlt der AMK die gesetzliche Legitimation. Darüber hinaus kann eine solche Liste nie vollständig sein, denn es ist nicht vorhersehbar, welche Stoffe zum Beispiel in der alternativen Medizin einmal rezeptiert werden.

Urheber: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/amk/amk-main/informationen-der-institutionen-behoerden-und-hersteller/2018/2318-informationen-der-institutionen-und-behoerden-bedenkliche-rezepturarzneimittel-stand-mai-2018/> (31.05.2018)

Stand: Mai 2023