

*Dr. med. S. Becker*

*Regierungsrätin, wissenschaftliche Mitarbeiterin  
im Referat Verkehrsmedizin bei der Bundesanstalt für Straßenwesen  
Bergisch-Gladbach*

## **Benzodiazepine: Gebrauchs- und Fachinformationen aus verkehrsmmedizinischer Sicht**

### **1. Einleitung**

Der Einfluss von Drogen und Medikamenten auf die Verkehrssicherheit ist ein relevantes Thema von aktueller Bedeutung. Vor allem besteht bei den psychotropen Substanzen im Bereich der Arzneimittel, z.B. der Benzodiazepine, noch ein erheblicher Diskussionsbedarf.

Die Gebrauchsinformation – auch Packungsbeilage oder Waschzettel genannt – soll den Patienten über alle relevanten Aspekte, die bei der Einnahme des jeweiligen Arzneimittels zu beachten sind, informieren. Die Information über mögliche Beeinträchtigungen des psychophysischen Leistungsvermögens sind für den kraftfahrenden Patienten von besonderer Bedeutung. Die Fachinformation dient der Information des Arztes durch den Arzneimittelhersteller. Die Trennung der beiden Medien ist im deutschen Arzneimittelgesetz verankert.

Im folgenden Beitrag sollen Daten, die sich bei Auswertung von Gebrauchs- und Fachinformationen der zur Zeit auf dem Deutschen Arzneimittelmarkt erhältlichen Benzodiazepin-Präparate unter verkehrsmmedizinischen Gesichtspunkten ergeben haben, dargestellt werden. Die Datenanalyse soll einen Einblick in die Informationsqualität insbesondere an den kraftfahrenden Patienten, aber auch den verordnenden Arzt bieten und zur weiteren Diskussion bei der Thematik „Verkehrssicherheit nach Einnahme psychotroper Arzneimittel“ dienen.

### **2. Informationen zu den rechtlichen Rahmenbedingungen der Gebrauchs- und Fachinformation auf nationaler und europäischer Ebene**

Nach § 11 des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) darf ein Fertigarzneimittel nur mit einer Packungsbeilage mit der Überschrift "Ge-

brauchsinformation" in den Verkehr gebracht werden. Nach § 11a ist der pharmazeutische Unternehmer außerdem verpflichtet, dem Arzt auf Anforderung eine sogenannte Fachinformation zur Verfügung zu stellen. Zur Erstellung des entsprechenden Verkehrshinweises wird gesetzlich gefordert, dass mögliche Auswirkungen der Anwendung des Arzneimittels auf die Fahrtüchtigkeit anzugeben sind.

Im Jahre 1994 wurden durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Bundesanzeiger Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen veröffentlicht [1]. Hauptanliegen dieser Empfehlungen ist die patientengerechte Formulierung der Packungsbeilage. Hinsichtlich des Verkehrshinweises wird empfohlen, dem Patienten den Einfluss des Arzneimittels auf sein Verhalten zu schildern. Es soll dabei zwischen Beeinflussung von kognitiven Fähigkeiten, Reaktionsvermögen und Urteilskraft unterschieden werden und eine konkrete Anweisung im Hinblick auf die Verkehrsteilnahme gegeben werden („Fahren Sie nicht Auto (...)!“).

Auf EG-Ebene ist seit 1989 vorgeschrieben, dass alle Arzneimittel in der EG eine Packungsbeilage beinhalten müssen [2]. Die grundsätzlichen Anforderungen an die Kennzeichnung und die Packungsbeilage sind in der Richtlinie 92/27/EWG festgelegt [3]. In der Packungsbeilage sollen Informationen aufgeführt werden, die vor Einnahme des Arzneimittels von Bedeutung sind. In dieser Liste müssen mögliche Effekte auf die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges und die Bedienung von Maschinen erwähnt werden. Weitere Einzelheiten sind in speziellen Leitlinien geregelt [4]. Auch auf EG-Ebene wird zwischen einem Informationsmedium für den Patienten (Gebrauchsinformation, Packungsbeilage: package leaflet, packaging information) und den Arzt (Fachinformation: summary of product characteristics, SPC) unterschieden.

Zur Zeit liegen folgende Leitlinien zur Gestaltung der Packungsbeilage und Fachinformation vor, die von Bedeutung sind:

- „Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use“ [5]

Hier wird das Modell einer Gebrauchsinformation vorgestellt, das als Orientierung dienen soll. Für die Gestaltung des Verkehrswarnhinweises wird dabei folgender Passus vorgeschlagen:

Autofahren und Benutzung von Maschinen: „X kann Sie müde machen“, „Fahren Sie nicht, weil X Sie unfähig macht, sicher zu fahren“, „Bedienen Sie keine Geräte oder Maschinen“.

- „Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorized in the Community“ [6]

Hier wird darauf hingewiesen, dass, wie in Artikel 2 [2] der Richtlinie 92/27/EEC erlaubt, in manchen Mitgliedstaaten Symbole auf der Packung zur Kennzeichnung einer möglichen Verkehrsgefährdung eingeführt wurden.

- „Guideline for medicinal products for human use: Summary of Product Characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics“ [7] Diese Leitlinie zur Gestaltung der Benzodiazepin-Fachinformation schlägt folgenden Text für den Verkehrswarnhinweis vor: „Sedierung, Amnesie, verschlechterte Konzentration und verminderte Muskelkraft können die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges oder zur Bedienung von Maschinen negativ beeinflussen. Bei unzureichender Schlafdauer kann die Wahrscheinlichkeit einer verschlechterten Aufmerksamkeit gesteigert sein (siehe auch Wechselwirkungen).“

### **3. Auswertung der Gebrauchsinformationen aus verkehrsmedizinischer Sicht**

#### **3.1 Material**

Aus der Roten Liste 1999 wurden die 112 aufgeführten Benzodiazepin-Präparate dokumentiert. Die Herstellerfirmen wurden durch die Bundesanstalt für Straßenwesen gebeten, die Fach- und Gebrauchsinformationen der Präparate zur Verfügung zu stellen. Für die Auswertung standen insgesamt 108 Gebrauchsinformationen und 78 Fachinformationen zur Verfügung.

#### **3.2 Methodik**

Aus den zur Verfügung stehenden Gebrauchsinformationen wurde empirisch ermittelt, welche Hinweisformulierungen von Seiten der Arzneimittel-Hersteller verwendet werden, um die hier interessierenden Eigenschaften der Präparate zu beschreiben. Diese Hinweisformulierungen wurden gesammelt und als Anhang zusammengestellt. Bei der Auswertung erfolgte eine Zuordnung der in der jeweiligen Gebrauchsinformation gefundenen Formulierung zu den

aufgeführten Formulierungsversionen. Bei dieser Zuordnung wurden leichte Abweichungen akzeptiert, um nicht zu einer unübersichtlichen Vielzahl verschiedener Hinweisformulierungen zu gelangen. Die Zuordnung erfolgte ohne inhaltliche Wertungen. Neben der Zuordnung der Hinweisformulierungen wurde untersucht, ob bestimmte Kriterien, die im folgenden erläutert werden, vorhanden oder nicht vorhanden waren (Anhang 1: „Dokumentationssystematik“).

#### **3.2.1 Formale Aspekte**

Der Stand der Information der Gebrauchsinformationen wurde ermittelt, um die Aktualität beurteilen zu können.

Von Interesse erschien auch, ob sich europäische Impulse hinsichtlich der inhaltlichen Strukturierung bei den deutschen Gebrauchsinformationen bereits durchgesetzt haben (z.B. Orientierung an der in der o.g. Leitlinie vorgeschlagenen Modell-Struktur [5]).

#### **3.2.2 Sprachliche Aspekte**

Die 1994 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorgeschlagene Formulierung der Überschriften in Frageform soll die Gebrauchsinformation ansprechender machen und eine erhöhte Bereitschaft bewirken, sich mit dem Inhalt der Gebrauchsinformation auseinander zu setzen. Dieser Motivationsaspekt ist für die Verkehrsmedizin von Bedeutung, da hierdurch die Wahrscheinlichkeit gesteigert werden kann, dass der Verkehrswarnhinweis gelesen wird. Deshalb wurde untersucht, ob diese Empfehlung in den Gebrauchsinformationen umgesetzt wurden.

Wesentliche Kritikpunkte bei den bisherigen Gebrauchsinformationen beziehen sich auf mangelnde „Verstehbarkeit“ der verwendeten Fachbegriffe und einen oftmals komplizierten Satzbau. Deshalb wurde untersucht, ob in den zur Verfügung stehenden Gebrauchsinformationen Fachbegriffe auf Deutsch erklärt werden und beim Satzbau vorwiegend eine aktive, einfache Form verwendet wird.

#### **3.2.3 Inhaltliche Aspekte**

Die 1994 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorgeschlagene direkte Aufforderung des Patienten zu Beginn der Gebrauchsinformation, diese aufmerksam zu lesen, ist ebenfalls im Hinblick auf den genannten

Motivationsaspekt interessant. Es wurde ermittelt, ob diese Aufforderung stattfindet.

Es wurde untersucht, ob eine Formulierung existiert, in der dazu aufgefordert wird, die Notwendigkeit einer medikamentösen Behandlung der Symptomatik nochmals zu prüfen und somit den Einsatz des Benzodiazepin-Präparates zu überdenken (Anhang 2: „Indikationshinweis“).

Eine weitere Formulierung orientiert sich an der europäischen Leitlinie zur Gestaltung der Benzodiazepin-Fachinformation, wenn diese als Tranquilizer oder Schlafmittel eingesetzt werden (Anhang 3: „EU-Indikationshinweis“). Es wurde untersucht, ob diese vorhanden ist.

Darüber hinaus wurde ermittelt, ob der Hinweis, dass eine Indikation nur dann besteht, wenn die Wirkung auch am Tage erwünscht ist, vorhanden ist.

Ein zentrales Element der untersuchten Gebrauchsinformationen stellt ein Text zur Erläuterung der Benzodiazepine dar. Dieser wird im folgenden als „Benzodiazepinhinweis“ (Anhang 4) bezeichnet. Im Rahmen der Auswertung wird untersucht, ob dieser Text, ggf. in einer gekürzten Version, vorhanden ist.

### 3.2.4 Warnhinweis: Suchtpotenzial

Es wurde ermittelt, ob ein Hinweis auf das Suchtpotenzial der Substanz gegeben wird. Weiter wurde untersucht, in welcher Formulierungsversion dieser gegeben wurde (Anhang 5: „Warnhinweis: Suchtpotenzial“).

Es wurde untersucht, ob die Angabe, dass eine Suchtgefahr bereits bei therapeutischer Dosierung besteht, vorhanden ist.

### 3.2.5 Dosierungshinweise

Es wurde untersucht, ob der Hinweis, dass die Behandlung so kurz und die Dosierung so niedrig wie möglich sein sollen (Anhang 6: „Dosierungshinweis“), vorhanden ist.

Weiterhin wurde ermittelt, ob folgende Formulierungen zu finden sind:

Bei den Dosierungsempfehlungen wird zwischen akuten und chronischen Störungen unterschieden (Anhang 7: „Differenzierung akut/chronisch“).

Es wird darauf hingewiesen, dass der Arzt nach zumeist 2 Wochen einen Absetzversuch machen sollte (Anhang 8: „Absetzversuch“).

Eine notwendige zeitliche Begrenzung der Behandlungsdauer wird thematisiert und unter Umständen in Abhängigkeit von der Indikation auch konkret angegeben.

Auf Alterspatienten und Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen wird hinsichtlich der Dosierungsempfehlung gesondert eingegangen.

### 3.2.6 Warnhinweis: Verkehrsteilnahme

Es wurde ermittelt, ob ein Verkehrswarnhinweis vorhanden ist und ob dieser als solcher in der Überschrift explizit genannt wird. Die Art des Hinweises wurde einer der definierten Standardformulierungen zugeordnet (Anhang 9: „Warnhinweis: Verkehrsteilnahme“).

Es wurde ermittelt, ob im Verkehrswarnhinweis folgende Aspekte erwähnt werden: notwendige Schlafdauer überhaupt bzw. konkret mit Angaben von Stunden, direkter Hinweis auf Wechselwirkung mit Alkohol, indirekter Hinweis auf Wechselwirkung mit Alkohol („siehe Wechselwirkung“), Hinweis, dass es bei der Einnahme mit vollem Magen zu einem verzögerten Wirkungseintritt und damit zu einer Nachwirkung am nächsten Morgen kommen kann.

## 3.3 Ergebnisse

### 3.3.1 Formale Aspekte

Nach Angaben aus der Roten Liste 1999 und nach aktuellen Recherchen durch die Bundesanstalt für Straßenwesen gibt es zur Zeit 108 Benzodiazepin-Präparate und 4 Benzodiazepinrezeptoragonisten-Präparate. Von den insgesamt 112 Präparaten standen 108 Gebrauchsinformationen für die Auswertung zur Verfügung.

Da sich im Verlauf der Untersuchung herausstellte, dass sich die Gebrauchsinformationen der Benzodiazepinrezeptoragonisten von denen der eigentlichen Benzodiazepine unterscheiden, wurden diese 4 Gebrauchsinformationen aus der Auswertung genommen, um die Ergebnisse nicht zu verzerren. Es wurden somit 104 Gebrauchsinformationen ausgewertet.

Der Stand der Information wird bei 102 der 104 Gebrauchsinformationen angegeben. Er liegt zwischen Oktober 1991 und Dezember 1999. Über die Hälfte der aktuellen Gebrauchsinformationen stammt aus den Jahren 1998 und 1999. 96% aller Gebrauchsinformationen sind von 1995 oder danach – also nach den Empfehlungen durch das BfArM aus dem Jahr 1994.

Eine Orientierung an dem Modell der EG-Richtlinie erfolgte bisher bei keiner Gebrauchsinformation.

### 3.3.2 Sprachliche Aspekte

Die in den Empfehlungen des BfArM vorgesehene Formulierung der Überschriften in Frageform sind in über 90% der untersuchten Gebrauchsinformationen umgesetzt. Die wenigen Exemplare, in denen weder die Frageform in den Überschriften nicht umgesetzt sind, stammen überwiegend aus Jahren vor 1994.

In über 90% der untersuchten Gebrauchsinformationen finden sich deutsche Übersetzungen oder Erklärungen zu medizinischen Fachbegriffen. Ein aktiver Satzbau, der die direkte Ansprache des Patienten sichern soll, findet sich in ca. 60% der untersuchten Exemplare.

### 3.3.3 Inhaltliche Aspekte

Die in den Empfehlungen des BfArM persönliche Ansprache des Patienten zu Beginn der Packungsbeilage findet sich in über 90% der untersuchten Gebrauchsinformationen. Die Exemplare ohne persönliche Ansprache stammen aus den Jahren 1994 oder davor.

Die Präparate wurden den jeweiligen Wirkstoffen und je nach der angegebenen Indikation entweder den Schlafmitteln, den Tranquilizern, den Muskelrelaxantien oder den Antikonvulsiva zugeordnet.

In den 104 Präparaten sind 21 verschiedene Wirkstoffe verarbeitet. Die Anzahl der Präparate pro Wirkstoff liegt zwischen 1 und 16. Führend sind folgende Wirkstoffe: Tetrazepam (16 Präparate), Diazepam (13 Präparate), Bromazepam (12 Präparate), Oxazepam (12 Präparate) und Nitrazepam (10 Präparate)(Tab.1).

Die 4 Indikationsgruppen werden unterschiedlich häufig genannt: 60mal wird die Anwendung als Tranquilizer genannt, 45 mal als Schlafmit-

tel, 24 mal als Muskelrelaxans und 8 mal als Antikonvulsivum. Daraus ist ersichtlich, dass die Präparate vornehmlich als Tranquilizer oder Schlafmittel zur Verfügung stehen. Zum Teil werden bei einem Präparat beide Indikationen genannt. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, zu welchen Indikationen die Präparate von Seiten der Hersteller vorgesehen sind. Die Häufigkeit der Angabe einer jeweiligen Indikation pro Wirkstoff war Grundlage für die Gewichtung im Hinblick auf einen Indikationsschwerpunkt.

Tabelle 1: Benzodiazepinwirkstoffe mit Anzahl der vorhandenen Präparate und Indikationen; Indikationsschwerpunkt (++++), Indikation bei ca. 50% der Präparate (+++), Indikation bei ca. 25% der Präparate (++) , Indikation nur in Einzelfällen (+)

Substanzname	n Präparate	Tranquilizer	Hypnotikum	Muskelrelaxans	Antikonvulsivum
Tetrazepam	16			++++	
Diazepam	13	++++	+	+++	++
Bromazepam	12	++++			
Oxazepam	12	++++	++++		
Nitrazepam	10	++++	++		
Lorazepam	7	++++	+++		
Temazepam	5		++++		
Alprazolam	4	++++			
Flunitrazepam	4	+++	+++		
Lormetazepam	4		++++		
Chlordiazepoxid	3	++++			
Flurazepam	3	++++			
Clonazepam	2				++++
Medazepam	2	++++			
Brotizolam	1		++++		
Clobazam	1	++++			
Loprazolam	1	++++			
Midazolam	1	++++			
Nordazepam	1	+++	+++		
Prazepam	1	++++	+		
Triazolam	1		++++		

Bei 66 der 104 Gebrauchsinformationen wird zu Beginn dazu aufgefordert, die Notwendigkeit des Einsatzes nochmals zu überdenken („Indikationshinweis“, Anhang 2). Bei fast 90% (60/69) der Tranquilizer findet man den Hinweis. Er kommt bei keinem der insgesamt 16 Muskelrelaxanzien vor. Weiterhin haben 2 reine Antikonvulsiva und 11 reine Hypnotika diesen Hinweis nicht. Bei den reinen Hypnotika ohne „Indikationshinweis“ (Anhang 2) erscheint sozusagen ersatzweise der „EU- Indikationshinweis“ (Anhang 3).

Der „Benzodiazepinhinweis“ (Anhang 4) erscheint bei über 90% (96/104) der untersuchten Gebrauchsinformationen. Dabei kommen die Versionen A und B annähernd gleich häufig vor. Nur bei der Gruppe der Tetrazepam-Präparate wird bei fünf Präparaten die Version C gewählt. Der Hinweis, dass die Wirkung auch am Tag erwünscht sein muss, findet sich bei 30 Gebrauchsinformationen und kommt vorwiegend (26/30) bei Präparaten vor, die als Tagestranquilizer vorgesehen sind.

Da der „Benzodiazepinhinweis“ sehr relevant ist, wurden die acht Gebrauchsinformationen ohne „Benzodiazepinhinweis“ genauer untersucht. Es handelt sich um zwei Clonazepam-Präparate als reine Antikonvulsiva, ein Midazolam-Präparat (Tranquilizer mit Hauptindikation: diagnostische Eingriffe), vier der 16 reinen Muskelrelaxantien und ein Alprazolam-Präparat, dessen Gebrauchsinformation von November 1998 stammt. Mit Ausnahme der Gebrauchsinformation des letzten Präparates ist die Indikation am ehesten Grund für das Fehlen des Hinweises.

### 3.3.4 Warnhinweis: Suchtpotenzial

Bei 101 (97%) der untersuchten Gebrauchsinformationen fanden sich Hinweise auf das Suchtpotenzial des Präparates. Bei 96 Gebrauchsinformationen fand sich dieser Hinweis in einem bestimmten Formulierungstyp („Warnhinweis: Suchtpotenzial“, Anhang 5). Hierbei wurde in 76 Fällen (79%) die Version A gewählt. Die restlichen Suchthinweise verteilen sich auf die verbleibenden vier Versionen. In 16 Gebrauchsinformationen fanden sich zwei explizite Suchthinweise, wobei zum Teil der gleiche Hinweis zweimal aufgeführt wurde.

Dass es auch bei therapeutischer Dosierung bereits zu einer Abhängigkeit kommen kann, ist in 94 Gebrauchsinformationen (90%) erwähnt. Bei den 10 Gebrauchsinformationen ohne diesen Hinweis waren ein Clonazepam-Präparat (Antikonvulsivum), ein Midazolam-Präparat (Indikation: diagnostischer Eingriff) und ein Tetrazepam-Präparat (Muskelrelaxanz). Die restlichen Präparate lassen sich ohne Tendenz den Tranquilizern und Schlafmitteln zuordnen.

### 3.3.5 Dosierungshinweise

Der beschriebene „Dosierungshinweis“ (Anhang 6) findet sich bei 65 der 104 (63%) untersuchten

Gebrauchsinformationen. Sein Vorkommen verteilt sich über die Indikationsgruppen der Tranquilizer und Schlafmittel. Er kommt bei Midazolam, den Muskelrelaxantien und den Clonazepam-Präparaten grundsätzlich nicht vor. Ansonsten lässt sich für das Nichtvorkommen keine Systematik erkennen.

Bei 90 der 104 Gebrauchsinformationen (87%) wird ein Hinweis auf die zu begrenzende Behandlungsdauer gegeben. Bei 73 Gebrauchsinformationen (70%) wird in diesem Zusammenhang zwischen akuten und chronischen Störungen unterschieden („Differenzierung akut/chronisch“, Anhang 7). Hierbei handelt es sich zum größten Teil um Tranquilizer und Schlafmittel.

Die Empfehlung, dass der Arzt nach 2-wöchiger Behandlung einen Absetzversuch unternehmen soll, erfolgt in 74 der 104 Gebrauchsinformationen (71%).

Bei 38 der 60 als Tranquilizer vorgesehenen Präparate (63%) wird eine maximale Behandlungsdauer empfohlen, die bis auf wenige Ausnahmen mit 2 bis 4 Wochen angegeben wird. Ähnlich verhält es sich bei den als Schlafmitteln vorgesehenen Präparaten: bei 25 der 44 Präparate (57%) wird die maximale Behandlungsdauer mit 2 bis 4 Wochen angegeben.

Bei über 90% der untersuchten Gebrauchsinformationen (97/104) werden gesonderte Dosierungsempfehlungen für Alterspatienten und Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen gegeben.

### 3.3.6 Warnhinweis: Verkehrsteilnahme

Alle untersuchten Gebrauchsinformationen sind mit einem Verkehrswarnhinweis ausgestattet. Nur bei drei Gebrauchsinformationen gibt es keine eigene Überschrift für den Verkehrswarnhinweis. Diese drei Informationen stammen aus Februar 1994 und Januar bzw. Februar 1995.

Im wesentlichen werden drei verschiedene Versionen bei der Formulierung des Verkehrswarnhinweises (Anhang 9) verwendet, wobei die Version A eindeutig bevorzugt verwendet wird: 72 der 104 (69%) Verkehrswarnhinweise entsprechen dieser Version. Die Varianten B und C werden bei 12 bzw. 11 Gebrauchsinformationen verwendet. Die Version D entspricht insbesondere mit den prägnanten verneinten Imperativen den Empfehlungen des BfArM von 1994. Diese Version wurde nur zweimal gewählt. Die restlichen 8 Verkehrswarnhinweise lassen sich nicht

den aufgeführten Formulierungstypen zuordnen.

Bis auf 2 Präparate haben alle Präparate im Verkehrswarnhinweis einen direkten oder indirekten Verweis, dass Alkohol zu einer weiteren Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit führen kann. Dabei lässt sich bei Version A erkennen, dass der Verweis auf Alkohol direkt beinhaltet ist. Bei Version C jedoch wird nur ein indirekter Hinweis gegeben, indem auf den Unterpunkt „Wechselwirkung“ verwiesen wird. Diese Formulierung entspricht der europäischen Empfehlung zur Gestaltung des Verkehrswarnhinweises in der Fachinformation (nicht der Gebrauchsinformation!) von Benzodiazepinen (7). Alle Gebrauchsinformationen mit der Version C (11/104) haben auch in anderen Bereichen Anlehnung an die EU-Empfehlungen.

Während der direkte Hinweis auf Alkoholkonsum im Verkehrswarnhinweis der Version C wegfällt, wird nur in dieser Version die notwendige Schlafdauer nach Einnahme des Präparates erwähnt. Da die notwendige Schlafdauer nach Einnahme ein wesentlicher Aspekt für die Fahrtüchtigkeit ist, wurde auch an anderen Stellen der Gebrauchsinformationen nach entsprechenden Hinweisen gesucht. Als Hinweis hierzu ließ sich die Formulierung finden, dass keine Einnahme auf vollen Magen erfolgen soll, damit es nicht zu einem verzögerten Wirkungseintritt und somit zu einer Beeinträchtigung am nächsten Morgen kommt. Dieser Hinweis kommt bei 41 der 104 untersuchten Gebrauchsinformationen (40%) vor. Die Angabe zu einer konkreten Stundenanzahl im Hinblick auf eine notwendige Schlafdauer findet sich bei 21 der 104 untersuchten Gebrauchsinformationen (20%).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob insbesondere Präparate mit langwirksamen Benzodiazepin-Wirkstoffen diese Hinweise häufiger haben. Den Hinweis, dass die Wirkung auch am Tag erwünscht sein sollte und dass eine abendliche Einnahme nicht auf vollen Magen erfolgen sollte, haben jeweils knapp ein Viertel der langwirksamen Präparate. Bei den mittellangwirksamen Präparaten haben ebenfalls 25% den Hinweis auf Tageswirkung und 43% den Hinweis im Hinblick auf den „vollen Magen“, so dass hier kein Unterschied ausgemacht werden kann, der mit der Wirkdauer der Substanz in Zusammenhang steht. Erwartungs-

gemäß haben die Präparate mit kurzer Wirkungsdauer keinen derartigen Hinweis.

#### **4. Auswertung der Fachinformationen aus verkehrsmedizinischer Sicht**

##### **4.1 Methodik**

Der Stand der Information der jeweiligen Fachinformation wurde ermittelt.

Es wurde untersucht, ob der Hinweis, der sich auf grundsätzliche Aspekte der ärztlichen Verordnung von Benzodiazepin-Präparaten bezieht und „Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln“ darstellt, vorkommt. Dieser Hinweis umfasst unterschiedliche Gesichtspunkte, wie: Indikation, Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential, bisherige Verordnungsgewohnheiten wie zu lange und zu hochdosierte Verordnungen, andere Risiken wie z.B. die Verkehrsgefährdung durch Benzodiazepine, etc. Die Ärzte werden aufgefordert, bestimmte Richtlinien bei der Verordnung zu beachten. Diese wurden unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert (Anhang 10: „Benzodiazepinhinweis für Ärzte“).

Außerdem wurde untersucht, ob und welchen Verkehrswarnhinweis die Fachinformationen an den Arzt weitergeben und ob in der Überschrift der Verkehrswarnhinweis explizit genannt wird.

##### **4.2 Ergebnisse**

Es standen zunächst 78 Fachinformationen zur Verfügung. Die drei vorhandenen Fachinformationen der Benzodiazepinrezeptoragonisten wurden aus den genannten Gründen im weiteren Verlauf nicht berücksichtigt, so dass letztlich 75 Fachinformationen ausgewertet wurden.

Der Stand der Information reicht von März 1993 bis November 1999. Über die Hälfte der Fachinformationen stammt aus den Jahren 1998 und 1999. 84% stammen aus den Jahren 1995 oder später – also nach den Veröffentlichungen durch das BfArM.

93% der zur Verfügung stehenden Fachinformationen haben den „Benzodiazepinhinweis für

Ärzte“. Bei den 5 Fachinformationen, die nicht mit diesem Hinweis ausgestattet sind handelt es sich um ein Midazolam-Präparat (Tranquilizer mit Hauptindikation: diagnostischer Eingriff), zwei Antikonvulsiva und zwei Nitrazepam-Präparate.

Alle Fachinformationen haben einen Verkehrswarnhinweis, der in seiner Formulierungsversion dem der Gebrauchsinformation entspricht. Über 80% der Verkehrswarnhinweise entsprechen der Formulierung A (Anhang 9). Die restlichen Verkehrswarnhinweise lassen sich zu ungefähr gleichen Anteilen einer gekürzten A-Version und der Version B (entspricht den Empfehlungen der EU-Leitlinie zur Gestaltung der SPC) zuordnen. In über 70% der Fälle wird dem Verkehrswarnhinweis eine explizite Überschrift zugeordnet.

### 5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen/Empfehlungen im Hinblick auf die Verkehrssicherheit

In der vorliegenden Arbeit werden Gebrauchs- und Fachinformationen von Benzodiazepin-Präparaten hinsichtlich verschiedener Aspekte untersucht.

Insgesamt kann gesagt werden, dass in allen Gebrauchsinformationen ein deutlicher Hinweis auf das Abhängigkeitspotenzial von Benzodiazepinen und die mögliche Beeinträchtigung bei der Verkehrsteilnahme gegeben wird – wie bereits eine Auswertung der Gebrauchsinformationen der 21 am häufigsten verschriebenen Benzodiazepin-Präparate Anfang 1999 ergeben hatte [8]. Der speziellen Problematik, die mit der Einnahme von Benzodiazepin-Präparaten insgesamt verbunden ist, wird sowohl in der Fach- als auch in der Gebrauchsinformation Rechnung getragen. Punktuell zusammengefasste Verhaltensmaßregeln hinsichtlich der Verschreibung durch den Arzt und der Einnahme durch den Patienten sollen dem Missbrauch der Präparate entgegen wirken. Hier sind insbesondere bei den Gebrauchsinformationen der „Benzodiazepinhinweis“ (Anhang 4) und bei den Fachinformationen die „Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln“ (sog. „Benzodiazepinhinweis für Ärzte“, Anhang 10) zu nennen. Viele Aspekte, die sich aus den Empfehlungen des 37. Deutschen Verkehrsgesichtstages als Forderung ergeben, sind im Hinblick auf Verschreibungs- und Einnahmemoda-

litäten hier bereits umgesetzt. Der Rückgang der Verordnungszahlen der Benzodiazepine zeigt möglicherweise, dass Verordnungen aufgrund einer besseren Information über die beschriebenen Gefahren vorsichtiger und zurückhaltender getätigt werden.

In der Detailauswertung ergibt sich allerdings hinsichtlich des Verkehrswarnhinweises, dass die Empfehlungen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte von 1994 nicht in allen Punkten umgesetzt werden. Die explizit empfohlenen verneinten Imperative (siehe Anhang 9, Version D) finden sich kaum. Bei neueren Gebrauchsinformationen, die bereits Impulse aus den EG-Leitlinien umsetzen, wird der offiziell für die Fachinformation vorgeschlagene Text für den Verkehrswarnhinweis in die Gebrauchsinformation unverändert übernommen. Während in den meisten Verkehrswarnhinweisen ein direkter Hinweis auf die Wechselwirkung mit Alkohol gegeben wird, sind konkrete Angaben zu einer notwendigen Schlafdauer nicht die Regel. Bei den EG-orientierten Gebrauchsinformationen wird die Wechselwirkung mit Alkohol nicht mehr direkt genannt, sondern auf den Unterpunkt „Wechselwirkung“ verwiesen. Die Schlafdauer wird jedoch erwähnt.

Aus verkehrsmedizinischer Sicht sind die Empfehlungen des BfArM von 1994, konkrete Symptome der Beeinträchtigung im Verkehrswarnhinweis zu nennen, als positiv zu bewerten. Allerdings ist zu beobachten, dass dieser Trend zur konkreten Detailinformation in den EG-Leitlinien nicht übernommen wird und dass bei einigen EG-orientierten Gebrauchsinformationen die Formulierungen unpräziser und weniger patientenorientiert sind.

Unter Berücksichtigung der genannten Ergebnisse sollte angestrebt werden, dass der gute Qualitätsstandard der bisherigen Gebrauchs- und Fachinformationen von Benzodiazepinen auf nationaler Ebene hinsichtlich des Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzials unvermindert erhalten bleiben sollte.

Bei der Gestaltung des Verkehrswarnhinweises sollten folgende Aspekte in Zukunft auch auf europäischer Ebene vermehrt berücksichtigt werden:

1. Es sollen konkrete Symptome der Beeinträchtigung genannt werden, an denen der

Patient überprüfen kann, ob eine Minderung der Fahrtüchtigkeit zu vermuten ist.

2. Es soll weiterhin ein direkter Hinweis auf eine mögliche Wechselwirkung mit Alkohol gegeben werden und nicht, wie in der EG-Leitlinie zur Gestaltung der Fachinformation von Benzodiazepinen vorgesehen und in manchen Gebrauchsinformationen praktiziert, nur auf den Punkt „Wechselwirkung“ hingewiesen werden.
3. Soweit dies fachlich sachgerecht ist, soll im Verkehrswarnhinweis eine möglichst konkrete Angabe zur notwendigen Schlafdauer gemacht werden.
4. Die Zielgruppenorientierung der verwendeten Formulierungen soll beachtet werden. Textbausteine aus Fachinformationen sollen nicht unverändert in Gebrauchsinformationen übernommen werden.

Auf dem 10. Symposium „Verkehrsmedizin“ des ADAC im November 1999 wurde in einem Beitrag „Arzneimittel: Fachinformationen, Gebrauchsanweisung „Beipackzettel“ – Verkehrsmedizinische Forderungen“ diskutiert, ob die vorhandenen Hinweismöglichkeiten ausreichen oder ob weitere Normierungen, etwa Vereinfachungen durch optische Symbole, möglich sind und damit den verkehrsmedizinischen Anforderungen entsprechen. Der Autor beurteilt die Chancen, in Zusammenarbeit mit dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie die Gebrauchsinformationen sachgerechter zu gestalten, als positiv [9].

## Literatur

- [1] Bundesanzeiger Nr.161 S.9242 vom 26.03.1994: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung und über die Verlängerung der Zulassung von Human-Arzneimitteln nach § 105 AMG (Empfehlungen zur Gestaltung von Packungsbeilagen)
- [2] WALLUF-BLUME, D. (1992): Einheitliche Packungsbeilagen in der EG. Diskussionsstand aus deutscher Sicht. Deutsche Apotheker Zeitung 132: 4, 142-144
- [3] Council Directive 92/27/EEC of 31 March 1992 on the labelling of medicinal products for human use and on package leaflets
- [4] Europäische Zulassungsbehörde legt Zwischenbericht vor. Deutsche Apotheker Zeitung 136: 50, 73-74 (1993)
- [5] Guideline on the readability of the label and the package leaflet of medicinal products for human use. DG III, Brussels, September 1998
- [6] Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the community. DG III, Brussels, September 1999
- [7] Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics. Guidelines: Medicinal products for human use, Volume 3b, DG III, 1998
- [8] FRIEDEL, B. & BECKER, S.: Arzneimittel und Verkehrssicherheit. Deutsche Akademie für Verkehrswissenschaft: 37. Deutscher Verkehrsgerichtstag 1999. Veröffentlichung der auf dem 37. Deutschen Verkehrsgerichtstag am 28. und 29. Januar 1999 in Goslar gehaltenen Referate und erarbeiteten Empfehlungen
- [9] KEMPER, F.H.: Arzneimittel: Fachinformationen, Gebrauchsanweisung „Beipackzettel“ – Verkehrsmedizinische Forderungen. Vortrag beim 10. Symposium Verkehrsmedizin des ADAC: Alkohol, Drogen, Medikamente und Verkehrssicherheit. 19. bis 20. November 1999, Baden-Baden

**Anhang 1: Dokumentationssystematik**

Kriterium	Antwortmöglichkeiten
<b>Formale Aspekte</b>	
Präparatname	Frei
Substanzname (siehe Tab.1)	1 bis 23
Stand der Information	Monat/Jahr
Ausrichtung der Struktur an EU-Modell	Ja/nein
<b>Sprachliche Aspekte</b>	
Formulierung der Überschriften in Frageform	Ja/nein
Erklärung von Fachbegriffen	Ja/nein
Vorwiegend aktiver Satzbau	Ja/nein
<b>Inhaltliche Aspekte</b>	
Persönliche Ansprache des Patienten, die Gebrauchsinformation zu lesen	Ja/nein
Indikationszuordnung	1 bis 4*
Indikation nur dann, wenn Wirkung auch am Tag gewünscht ist	Ja/nein
„Indikationshinweis“	Ja/nein
„EU-Indikationshinweis“	Ja/nein
„Benzodiazepin-Standardhinweis“	A bis C
<b>Warnhinweis Sucht</b>	
Hinweis auf Suchtpotenzial allgemein	Ja/nein
„Warnhinweis Suchtpotenzial“	A bis E
Suchtgefahr bei therapeutischer Dosierung	Ja/nein
<b>Dosierungshinweise</b>	
„Dosierungshinweis“	Ja/nein
„Differenzierung akut/chronisch“	Ja/nein
Hinweis auf maximale Behandlungsdauer	Ja/nein
„Absetzversuch“	Ja/nein
Maximale Behandlungsdauer bei Anxiolyse konkret	1 bis 3**
Maximale Behandlungsdauer bei Schlafstörungen konkret	1 bis 3**
Hinweis zu Patienten in hohem Alter, mit Leben- oder Nierenproblemen	Ja/nein
<b>Warnhinweis Verkehr</b>	
Verkehrswarnhinweis vorhanden	Ja/nein
Verkehrswarnhinweis in eigener Überschrift genannt	Ja/nein
„Verkehrswarnhinweis“	A bis D
Hinweis auf Schlafdauer im Verkehrswarnhinweis	Ja/nein
Direkter Hinweis auf Wechselwirkung mit Alkohol im Verkehrswarnhinweis	Ja/nein
Indirekter Hinweis auf Alkohol („siehe Wechselwirkung“)	Ja/nein
Konkrete Angaben zu einer empfohlenen Schlafdauer	Ja/nein
„Einnahme bei vollem Magen kann zu verzögerten Wirkungseintritt führen“	Ja/nein

\* Indikationen: (1) Tranquilizer, (2) Schlafmittel, (3) Muskelrelaxans, (4) Antikonvulsium  
 \*\* Behandlungsdauer: (1) Bis vier Wochen, (2) vier bis acht Wochen, (3) acht bis zwölf Wochen

**Anhang 2: „Indikationshinweis“**

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bzw. nicht alle Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maß-

nahmen oder durch eine Behandlung der Grundkrankheit behandelt werden.

**Anhang 3: „EU-Indikationshinweis“**

Benzodiazepine sind nur dann indiziert, wenn die Störung ernsthaft und beeinträchtigend ist und für den Patienten eine extreme Stresssituation darstellt.

**Anhang 4: „Benzodiazepinhinweis“ (Version A bis C)**

**Version A**

Zur Beachtung für den Patienten  
 Dieses Arzneimittel enthält ein „Benzodiazepin“.  
 Benzodiazepine sind Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krankheitszustände, die mit Unruhe- und Angstzuständen, innerer Spannung und Schlaflosigkeit einhergehen.

Nicht alle Angst- oder Schlafstörungen bedürfen der Behandlung mit einem Arzneimittel. Oftmals sind Sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen oder anderer Konflikte und können durch andersartige Maßnahmen oder eine Behandlung der Grunderkrankung beeinflusst werden. Benzodiazepine beseitigen nicht die Ursache der Störung. Sie vermindern den Leidensdruck und können darüber hinaus eine wichtige Hilfe sein, um z.B. den Zugang für eine weiterführende Behandlung und die entsprechende Problemverarbeitung zu erleichtern.

Bei der Anwendung von Benzodiazepin-Arzneimitteln kann es zu einer Abhängigkeit kommen. Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten, wird Ihnen geraten, die folgenden Hinweise genau zu beachten:

1. Benzodiazepine sind allein zur Behandlung krankhafter Zustände geeignet und dürfen nur auf ärztliche Anordnung eingenommen werden.
2. Eine unkontrollierte längerfristige Einnahme muss vermieden werden, da sie zu einer Medikamentenabhängigkeit führen kann. Nach spätestens zweiwöchiger Einnahme sollte der Arzt aufgesucht werden, damit dieser über eine Weiterbehandlung entscheiden kann. Bei einer Einnahme ohne ärztliche Anweisung verringert sich die Chance, Ihnen durch ärztliche Verordnung mit diesen Arzneimitteln zu helfen.
3. Erhöhen Sie auf keinen Fall die vom Arzt vorgeschriebene Dosis, auch dann nicht, wenn die Wirkung nachlässt. Dies kann ein Zeichen einer Abhängigkeitsentwicklung sein. Durch eigenmächtige Dosissteigerung wird die gezielte Behandlung erschwert.
4. Bei Absetzen nach längerem Gebrauch können – oft mit Verzögerung von einigen Tagen – Unruhe, Angstzustände und Schlaflosigkeit auftreten. Diese Absetzerscheinungen verschwinden im allgemeinen nach einigen Tagen bis Wochen.
5. Wenn Sie derzeit oder früher einmal abhängig von Alkohol, Arzneimitteln oder Drogen sind bzw. waren, dürfen Sie Benzodiazepine nicht einnehmen; seltene, nur vom Arzt zu beurteilende Situationen ausgenommen. Machen Sie Ihren Arzt auf diesen Umstand aufmerksam.
6. Nehmen Sie Benzodiazepine enthaltende Arzneimittel nie ein, weil sie „anderen so gut geholfen haben“, und geben Sie diese Arzneimittel nie an andere weiter.

**Version B**

Zur Beachtung für den Patienten  
 Dieses Arzneimittel enthält ein „Benzodiazepin“.  
 Benzodiazepine sind Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krankheitszustände, die mit Unruhe- und Angstzuständen, innerer Spannung und Schlaflosigkeit einhergehen.

Bei der Anwendung von Benzodiazepin-Arzneimitteln kann es zu einer Abhängigkeit kommen. Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten, wird Ihnen geraten, die folgenden Hinweise genau zu beachten:

1. Benzodiazepine sind allein zur Behandlung krankhafter Zustände geeignet und dürfen nur auf ärztliche Anordnung eingenommen werden.
2. Eine unkontrollierte längerfristige Einnahme muss vermieden werden, da sie zu einer Medikamentenabhängigkeit führen kann. Nach spätestens zweiwöchiger Einnahme sollte der Arzt aufgesucht werden, damit dieser über eine Weiterbehandlung entscheiden kann. Bei einer Einnahme ohne ärztliche Anweisung verringert sich die Chance, Ihnen durch ärztliche Verordnung mit diesen Arzneimitteln zu helfen.
3. Erhöhen Sie auf keinen Fall die vom Arzt vorgeschriebene Dosis, auch dann nicht, wenn die Wirkung nachlässt. Dies kann ein Zeichen einer Abhängigkeitsentwicklung sein. Durch eigenmächtige Dosissteigerung wird die gezielte Behandlung erschwert.
4. Bei Absetzen nach längerem Gebrauch können – oft mit Verzögerung von einigen Tagen – Unruhe, Angstzustände und Schlaflosigkeit auftreten. Diese Absetzerscheinungen verschwinden im allgemeinen nach einigen Tagen bis Wochen.
5. Wenn Sie derzeit oder früher einmal abhängig von Alkohol, Arzneimitteln oder Drogen sind bzw. waren, dürfen Sie Benzodiazepine nicht einnehmen; seltene, nur vom Arzt zu beurteilende Situationen ausgenommen. Machen Sie Ihren Arzt auf diesen Umstand aufmerksam.
6. Nehmen Sie Benzodiazepine enthaltende Arzneimittel nie ein, weil sie „anderen so gut geholfen haben“, und geben Sie diese Arzneimittel nie an andere weiter.

#### Version C (Muskelrelaxanzien)

Dieses Arzneimittel enthält ein „Benzodiazepin“. Benzodiazepine sind überwiegend Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krankheitszustände, die mit Unruhe und Angstzuständen, innerer Spannung und Schlaflosigkeit einhergehen.

Xx wird zur Behandlung überhöhter Muskelspannung eingesetzt.

Bei der Anwendung von Benzodiazepin-Arzneimitteln kann es zu einer Abhängigkeit kommen. Um dieses Risiko so gering wie möglich zu halten, wird Ihnen geraten, die Hinweise im Abschnitt „Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Warnhinweise“ dieser Gebrauchsinformation zu beachten.

#### Anhang 5: Warnhinweis: Suchtpotenzial (Versionen A bis E)

##### Version A

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung/ Warnhinweise

Das Präparat besitzt eine suchtfördernde Eigenschaft (primäres Abhängigkeitspotential). Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich.

##### Version B

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung/ Warnhinweise

Bei mehrwöchiger täglicher Anwendung von (dem Präparat) besteht die Gefahr einer psychischen und körperlichen Abhängigkeitsentwicklung. Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur, wenn sie zwingend angezeigt ist, nach sorgfälti-

ger Abwägung des Behandlungsnutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit erfolgen.

##### Version C

#### Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen beachtet werden?

Eine Toleranzentwicklung, vor allem nach Langzeitbehandlung, ist möglich. Dabei läßt die krampflösende (antikonvulsive) Wirkung nach, und es kommt erneut zum Auftreten von epileptischen Anfällen.

Wie bei anderen Benzodiazepinen besteht auch bei (dem Präparat) die Gefahr einer psychischen und/oder physischen Abhängigkeitsentwicklung, insbesondere bei Langzeitbehandlung mit hohen Dosen.

##### Version D

#### Nebenwirkung

##### Toleranz

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen über wenige Wochen kann es zu einem Verlust der Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

##### Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von körperlicher und seelischer Abhängigkeit führen. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und kribbelndes Gefühl in den Armen und Beinen, Sinnestäuschungen oder epileptische Anfälle.

Außerdem Hinweise auf: Absetzerscheinungen, Gedächtnisstörungen, Verstärkung von Depressionen, Sinnestäuschungen und „paradoxe“ Reaktionen

##### Version E

#### Worauf müssen Sie noch achten?

Eine ununterbrochene, länger als 4 Wochen dauernde Anwendung sollte vermieden werden, da sie zur Abhängigkeit führen kann. Bei einer Anwendung ohne ärztliche Anweisung verringert sich die Chance, Ihnen mit diesem Arzneimittel zu helfen.

#### Anhang 6: „Dosierungshinweis“

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Reaktionslage, Alter und Gewicht des Patienten sowie Art und Schwere des Krankheitsbildes. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

#### Anhang 7: „Differenzierung akut/chronisch“

Die Anwendungsdauer wird vom Arzt bestimmt und ist bei akuten Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen oder Schlafstörungen auf die Anwendung von Einzelgaben bzw. auf wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Krankheitszuständen richtet sich die Behandlungsdauer der Anwendung nach dem Verlauf.

**Anhang 8: „Absetzversuch“**

In solchen Fällen (d.h. chronischen Krankheitszuständen) sollte der behandelnde Arzt nach mehrwöchiger (ca. 2 Wochen) Einnahme überprüfen, ob die Indikation zur weiteren Behandlung noch gegeben ist.

**Anhang 9: „Warnhinweis: Verkehrsteilnahme“ (Versionen A bis D)****Version A**

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, dass sie Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten Sie das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterlassen. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

**Version B**

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Schläfrigkeit, Gedächtnisstörungen, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder auf die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer (s. auch „Wechselwirkungen“).

**Version C**

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von (dem Präparat) sollten Sie, insbesondere während der ersten Tage der Behandlung, mit Einschränkungen Ihres Reaktionsvermögens rechnen. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell genug reagieren. Fahren Sie nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine gefährlichen elektrischen Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt! Beachten Sie besonders, dass Alkohol Ihr Reaktionsvermögen noch weiter verschlechtert.

Die Entscheidung darüber, inwieweit eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder andere gefährliche Tätigkeiten möglich sind, trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung Ihrer individuellen Reaktion und der Dosierung.

**Version D**

Was müssen Sie im Straßenverkehr sowie bei der Arbeit mit Maschinen und bei Arbeiten ohne sicheren Halt beachten?

Am Tag und vor allem am Morgen nach der abendlichen Einnahme von (dem Präparat) ist mit einer deutlichen Restmüdigkeit und Konzentrationsstörungen sowie verlängerter Reaktionszeit zu rechnen. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell genug reagieren. Fahren Sie nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine gefährlichen elektrischen Werkzeuge oder Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt! Beachten Sie besonders, dass Alkohol Ihr Reaktionsvermögen noch weiter verschlechtert. Die Entscheidung trifft in jedem Ein-

zelfall Ihr behandelnder Arzt unter Berücksichtigung Ihrer individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

**Anhang 10: „Benzodiazepinhinweis für Ärzte“**

*Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln:*

Benzodiazepine sind Arzneimittel zur symptomatischen Behandlung vorübergehend medikamentös behandlungsbedürftiger schwerer Angstzustände und Schlafstörungen. Seit längerem geben Missbrauch und Abhängigkeit Anlaß zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Höhe der Dosis und Dauer der Anwendung. Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken wie die von Residualeffekten (Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, z.B. Verkehrsgefährdung), Absetz-Phänomenen einschließlich Rebound-Effekten (verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograde Amnesie, neuropsychiatrische Nebenwirkungen einschließlich paradoxer Reaktionen, ferner Änderung der Halbwertszeiten bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen.

Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen!
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen; Dosis möglichst schon in der ersten Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosisintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Nach längerfristiger Anwendung (über eine Woche) schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z.B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Benzodiazepin-Verschreibungen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.