



# BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Pharmazeutische Unternehmer  
- siehe Verteiler -

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
<http://www.bfarm.de>  
Telefon: (0228) 207-30  
(01888) 307-0  
Telefax: (0228) 207-5207  
(01888) 307-5207  
e-mail: [poststelle@bfarm.de](mailto:poststelle@bfarm.de)

Nachrichtlich:  
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom      Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben      (01888) 307-      3232      Bonn, 09.04.2008  
75-3822-A-10488-98297/08

## Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

hier: Schöllkraut-haltige Arzneimittel zur innerlichen Anwendung  
Arzneimittel siehe Anlage

Bezug: Anhörungsschreiben der Stufe II vom 06.05.2005  
Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer  
Stellungnahme der Verbände der pharmazeutischen Unternehmer unter Federführung  
des BAH und des BPI vom 12.08.2005

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht folgender

### Bescheid

1. Die Zulassungen derjenigen Schöllkraut-haltigen Arzneimittel, bei denen nach der Dosierungsanleitung in der Fach- oder Gebrauchsinformation mehr als 2,5 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Chelidonin, pro Tag verabreicht werden können, werden mit sofortiger Wirkung widerrufen.
2. Für diejenigen Schöllkraut-haltigen Arzneimittel, bei denen nach der Dosierungsanleitung in der Fach- oder Gebrauchsinformation 2,5 µg bis höchstens 2,5 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Chelidonin, pro Tag verabreicht werden können, wird die Zulassung mit Wirkung vom 01.07.2008 wie folgt geändert:

In die **Fachinformation** sind folgende Texte aufzunehmen:

#### Abschnitt „Dauer der Anwendung“

„Bei anhaltenden Beschwerden sollte ein Arzt aufgesucht werden. Bei einer Anwendung von mehr als 4 Wochen sollten die Leberfunktionswerte (Transaminasen) kontrolliert werden.“



#### Abschnitt „Gegenanzeigen“

„Bei bestehenden Lebererkrankungen oder solchen in der Vorgeschichte oder gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit leberschädigenden Eigenschaften darf das Arzneimittel nicht eingenommen werden.“

#### Abschnitt „Vorsichtsmaßnahmen“

„Wenn Zeichen einer Leberschädigung (Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin, entfärbter Stuhl, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit) auftreten, sollten Patienten die Einnahme von ‚Arzneimittelname‘ sofort beenden und einen Arzt aufsuchen.“

#### Abschnitt „Nebenwirkungen“

„Bei der Anwendung von Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln sind Fälle von Leberschädigungen (Anstieg der Leberenzymwerte und des Bilirubins bis hin zu arzneimittelbedingter Gelbsucht (medikamentös-toxischer Hepatitis)) sowie Fälle von Leberversagen aufgetreten.“

#### Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“

„/.../ darf von Schwangeren und Stillenden nicht eingenommen werden.“

In die **Gebrauchsinformation** sind folgende Texte aufzunehmen:

#### Abschnitt „Was müssen Sie vor der Einnahme von ‚Arzneimittelname‘ beachten?“

„Arzneimittelname‘ darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie an Lebererkrankungen leiden oder in der Vorgeschichte litten oder wenn Sie gleichzeitig Arzneimittel mit leberschädigenden Eigenschaften anwenden.“

„Besondere Vorsicht bei der Einnahme bzw. Anwendung von ‚Arzneimittelname‘ ist erforderlich,

Wenn Zeichen einer Leberschädigung (Gelbfärbung der Haut oder Augen, dunkler Urin, entfärbter Stuhl, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit) auftreten, sollten Sie die Einnahme von ‚Arzneimittelname‘ sofort beenden, und einen Arzt aufsuchen.“

#### Abschnitt „Wie ist ‚Arzneimittelname‘ einzunehmen?“

##### „Dauer der Anwendung

Bei anhaltenden Beschwerden sollte ein Arzt aufgesucht werden. Bei einer Anwendung von mehr als 4 Wochen sollten die Leberfunktionswerte (Transaminasen) kontrolliert werden.“

##### Abschnitt „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“

„Bei der Anwendung von Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln sind Fälle von Leberschädigungen (Anstieg der Leberenzymwerte, des Bilirubins bis hin zu arzneimittelbedingter Gelbsucht (medikamentös-toxischer Hepatitis) sowie Fälle von Leberversagen) aufgetreten.“

##### Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“

„/.../ darf von Schwangeren und Stillenden nicht eingenommen werden.“

Texte in den Produktinformationen, die diesen Aussagen widersprechen, sind zu streichen.

3. Die Einhaltung der unter 2. genannten Grenzwerte an Gesamtalkaloiden ist durch validierte Gehaltsbestimmungen zu gewährleisten.

4. Sofern die Arzneimittel auch für eine Anwendung bei Kindern vorgesehen sind, muß die o. g. Höchstdosis von 2,5 mg Gesamtkaloide, die für einen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht Gültigkeit hat, körperlgeichtsbezogen angepasst werden.
5. Nicht betroffen von dieser Maßnahme sind
  - Arzneimittel, die nach einer im Homöopathischen Teil des Arzneibuches beschriebenen spagyrischen Verfahrenstechnik nach Zimpel (Vorschriften 25 und 26) hergestellt werden;
  - Externa, Augentropfen und Parenteralia. Hier behält sich das BfArM eine präparate-spezifische Bearbeitung vor.
6. Gemäß § 30 Abs. 3 Satz 2 AMG ist die Anordnung nach 1. sofort vollziehbar.

### **Begründung**

Die Maßnahmen zu 1. werden gemäß § 30 Abs. 1 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 sowie § 39 Abs. 2 Nr. 4 des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12.12.2005 (BGBl. I vom 15.12.2005 Seite 3394), zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes zur Verbesserung der Bekämpfung des Dopings im Sport vom 24.10.2007 (BGBl. I S. 2510), angeordnet.

Die Maßnahmen zu 2. werden gemäß § 28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 2 und 2a, § 39 Abs. 1 sowie § 110 AMG angeordnet.

Die Anordnung der o. g. Maßnahmen ist nach den hier vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie nach Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer geboten, um die Verkehrskreise über die möglichen Risiken zu informieren und diese bei der Anwendung der o. g. Arzneimittel so weit wie möglich zu vermindern.

### **Risiken**

Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte liegen zu Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln Meldungen über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) mit Leberbeteiligung, insbesondere über hepatotoxische Reaktionen bis hin zu Hepatitiden, z. T. mit Cholestase, arzneimittelbedingtem Ikterus, Leberzellschädigung und Leberversagen, vor. In vielen dieser Fälle wurden Erhöhungen der Aktivitäten der Leberenzyme und / oder der Konzentrationen des Bilirubins im Blut gemessen. Es wurde über Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Müdigkeit und LeistungseinbuÙe berichtet, die als klinische Symptome einer Leberschädigung bekannt sind.

Die Einnahme erfolgte in vielen Fällen gerade wegen Oberbauchbeschwerden in Übereinstimmung mit der 1985 erschienenen Aufbereitungsmonographie "Chelidonii herba (Schöllkraut)". Nach Absetzen der Arzneimittel war in den meisten Fällen eine kontinuierliche Normalisierung der Leberenzymwerte bei Rückbildung der Symptomatik zu beobachten.

Informationen über Risiken, welche mit einer Schöllkrauttherapie verbunden sind, stammen im wesentlichen aus Spontanberichten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus dem Inland, dokumentiert in der Datenbank des BfArM. Sie wurden zum Teil auch publiziert<sup>1,2,3</sup>.

Für die Risikoanalyse und –bewertung beziehen wir uns vollinhaltlich auf die Ausführungen im Anhörungsschreiben der Stufe II vom 06.05.2005.

Zusammenfassend wurden die Einzelberichte wie folgt bewertet: Zum Zeitpunkt der Anhörung lagen dem BfArM 48 Einzelfallberichte (Spontanberichte und publizierte Einzelfallberichte) über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in der Organsystemklasse „Leber- und Galleerkrankungen“ nach innerlicher Anwendung von Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln vor. In acht der 14 Fälle, für die gut dokumentierte Fallberichte vorlagen, wurde der Kausalzusammenhang zwischen Einnahme des Schöllkraut-haltigen Arzneimittels und der unerwünschten Wirkung als wahrscheinlich

<sup>1</sup> Greving et al. 1998 Pharmacoepidemiology and drug safety 7, S66-S69

<sup>2</sup> Strahl et al. 1998 Deutsche Medizinische Wochenschrift 123, 1410-1414

<sup>3</sup> Benninger et al. 1999 Gastroenterology 117, 1234-1237

angesehen, in fünf Fällen als möglich und in einem Fall wurde kein Kausalzusammenhang gesehen.

In neun der 30 Fälle, für die keine sehr gute Falldokumentation vorlag, aber doch eine, die eine Kausalitätsbewertung im Einzelfall zuließ, wurde der Kausalzusammenhang auch als wahrscheinlich beurteilt, in den übrigen Fällen (21) immerhin als mindestens möglich.

Wenn als Kriterium für den Schweregrad einer UAW eine stationäre Aufnahme genommen wurde, so war in 17 der 22 im Anhörungsschreiben ausführlich dargestellten Fälle die Nebenwirkung als schwerwiegend einzustufen, in fünf Berichten fanden sich zu einem Krankenhausaufenthalt keine Angaben. In der Mehrzahl der Fälle (40 von 44) traten ikterische Verläufe auf.

In allen Fällen war die Leberfunktionsstörung, zum Teil mit weiterer Pharmakotherapie, zum Teil nur unter Weglassen der bis dahin eingenommenen Schöllkraut-haltigen Arzneimittel, reversibel.

Aus den Einzelfallberichten wurde deutlich, dass Patienten wegen unspezifischer Magen-Darm- bzw. Verdauungsstörungen Schöllkraut-haltige Arzneimittel einzunehmen begannen. Die im Verlauf der Einnahme dann auftretenden leberassoziierten Beschwerden und Leberfunktionsstörungen, belegt durch entsprechende Laborwerte, ähnelten denen, deretwegen das Schöllkraut-haltige Arzneimittel angewendet wurde. Insofern kommt der in fast allen Fällen berichteten Besserung der Beschwerden und Normalisierung der Laborwerte nach Beendigung der Einnahme des Schöllkraut-haltigen Arzneimittels große Bedeutung bei der Kausalitätsbewertung zu.

In der Mehrzahl der Berichte sind keine relevanten Risikofaktoren für das Auftreten der Leberreaktionen, etwa erhöhter Alkoholkonsum, dokumentiert. Schöllkraut-haltige Arzneimittel können also offensichtlich an sich unerwünschte Wirkungen an der Leber auslösen, hepatische Vorschädigungen können möglicherweise zum Auftreten der UAW beitragen oder deren Verlauf verschlimmern.

Da in der Schwangerschaft Erhöhungen der Transaminasen häufig sind, sollte ein potentiell hepatotoxisches Arzneimittel nicht eingenommen werden. Alkaloide sind fettlöslich, daher ist ein Übergang in die Muttermilch nicht auszuschließen.

Den im Rahmen des Anhörungsverfahrens seitens der pharmazeutischen Unternehmer geäußerten Einwänden im Hinblick auf die Bewertung der Einzelfälle kann, wie nachfolgend ausgeführt, nicht gefolgt werden.

Die Schöllkrautpräparate wurden aufgrund unspezifischer Beschwerden genommen, entsprechend der Indikation „dyspeptische Beschwerden“. Es handelt sich dabei um einen Begriff für Symptome, deren Ursache, nach Ausschluss aller anderer in Frage kommender Erkrankungen, nicht klar bestimmt werden kann. Für schwerwiegende Erkrankungen wie einer Leberentzündung, die mit einer z.T. ausgeprägten Gelbsucht und einer Leberenzymaktivitätserhöhung einhergehen, ist dieses Arzneimittel nicht vorgesehen.

Allerdings kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass die Patienten die Behandlung mit diesen Arzneimitteln ohne gesicherte ärztliche Diagnose durchgeführt haben, und damit die möglicherweise zugrunde liegende schwerwiegende Erkrankung verkannt wurde.

Alkoholmissbrauch kann eine Ursache für eine Leberenzymaktivitätserhöhung und eine Gelbsucht sein. Angaben hierzu bzw. ein Ausschluss eines Alkoholmissbrauchs würden einen Kausalzusammenhang der Erscheinungen mit der Medikamenteneinnahme noch wahrscheinlicher machen.

Tatsächlich aber ist es so, dass in Nebenwirkungsberichten mit Angaben zu einem anderen Risikofaktor für das Auftreten einer bestimmten Nebenwirkung nie von alternativen Ursachen ausgegangen werden darf (so genannte dichotome Bewertungen: entweder das Arzneimittel oder der alternative Sachverhalt haben die Nebenwirkung ausgelöst). Vielmehr kann ein Arzneimittel zusätzlich (additiv) dazu beitragen, dass sich bei bestehenden Risikofaktoren (hier: Alkoholmissbrauch) die gesundheitliche Schädigung (hier: Leberfunktionsstörung) überhaupt erst mit Symptomen manifestiert.

Im Übrigen ist seitens der pharmazeutischen Unternehmer keine Evidenz dafür vorgelegt worden, dass in den Fällen von Leberschädigung ein Alkoholmissbrauch vorlag. Es ist nicht zu akzeptieren, dass aus fehlenden Angaben zum Alkoholgebrauch geschlossen wird, ein solcher müsse doch angenommen oder könne nicht ausgeschlossen werden.

Nahmen die Patienten zusätzlich zu dem angeschuldigten Präparat noch andere Arzneimittel ein, so sollte man zunächst davon ausgehen, dass alle diese Arzneimittel für die Reaktionen verantwortlich sein können. Bei den in der Bekanntmachung vom 6.5.2005 bewerteten Fällen gab es allerdings auch drei, bei denen außer dem Schöllkrautpräparat keine weiteren Arzneimittel eingenommen wurden und dennoch die Symptome Gelbsucht und erhöhte Leberenzymwerte auftraten, was dafür spricht, dass das angeschuldigte Präparat für die Reaktionen verantwortlich ist.

Es ist bei der Beurteilung der Begleitmedikation zu unterscheiden, ob für diese eine Lebertoxizität bekannt ist. In diesem Fall ist es wahrscheinlich, dass diese Arzneimittel zumindest auch einen Einfluss auf die Entstehung der Schädigung hatten.

Der Rückgang der Symptome nach Absetzen speziell des Schöllkrautpräparates ist allerdings ein starkes Indiz dafür, dass die Begleitmedikation nicht bzw. nicht alleine für die Beschwerden verantwortlich gemacht werden kann.

Aussagen zur Inzidenz von Leberschädigungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Schöllkraut-haltigen Arzneimitteln sind auf der Grundlage von Einzelfallberichten (so genannten Spontanberichten) nicht möglich und nicht zulässig. Angaben zur Inzidenz können nur gemacht werden, wenn die tatsächliche Anzahl der behandelten Patienten und der tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen bekannt ist. Beide Zahlen liegen generell in Spontanerfassungssystemen für Nebenwirkungsberichte, so auch im vorliegenden Fall, nicht vor.

Das Einzige, was aus einer geänderten Anzahl von Nebenwirkungsberichten abgeleitet werden kann, sind unterschiedliche Berichtshäufigkeiten. Diese lassen keine Aussage dazu zu, ob und in welchem Ausmaß eine bestimmte Nebenwirkung seltener ausgelöst wurde. Auch eine um den Faktor 3 reduzierte Berichtshäufigkeit hat keine durchgreifende Bedeutung für die Quantifizierung des Risikos und für die Beurteilung eines Nutzen-Schaden-Verhältnisses.

Insgesamt war für die Schöllkraut-Monoprodukte, d.h. jenen, bei denen die Nebenwirkung nicht auf einen der anderen Wirkstoffe des Präparates oder ein Zusammenwirken mit einem der anderen Wirkstoffe zurückgeführt werden kann, eine Verringerung der Berichtshäufigkeit seit 1998 nicht zu beobachten. Hinsichtlich der Nebenwirkungen in dem Organsystem Leber/Galle gab es bis einschließlich 1998 27 Meldungen, nach 1998 26 Meldungen.

Im Februar 1998 haben die pharmazeutischen Unternehmer die Informationstexte für Schöllkraut-haltige Arzneimittel dahingehend geändert, dass auf die Nebenwirkungen an Leber und Galle hingewiesen wurde und die Präparate für Patienten mit vorgeschädigter Leber kontraindiziert wurden. Betrachtet man nur das Jahr 1998, so stiegen die Nebenwirkungsmeldungen zunächst an, möglicherweise durch Sensibilisierung der Ärzteschaft und Veröffentlichungen in der Presse. Von den 18 Nebenwirkungsberichten im Jahr 1998 wurden 13 erst nach Februar gemeldet. Wären die Zahl der Nebenwirkungsmeldungen nach Umsetzung der Textänderungen zurückgegangen, so hätte man dies als einen Hinweis werten können, dass die Maßnahme erfolgreich war, das Patientenrisiko zu minimieren. Die gleich bleibende Anzahl an Nebenwirkungsmeldungen gibt jedoch einen Hinweis darauf, dass die getroffenen Maßnahmen nicht ausreichend waren.

Die vorliegenden Berichte belegen somit, dass Schöllkraut-haltige Arzneimittel Schädigungen und Funktionsstörungen an der Leber auslösen können.

### **Festlegung des Grenzwertes**

Zur Berechnung eines Grenzwertes, ab dem die Zulassung zu widerrufen ist bzw. ab dem zusätzliche Sicherheitshinweise erforderlich sind, beziehen wir uns ebenfalls auf das

Anhörungsschreiben der Stufe II vom 06.05.2005, insbesondere auf die Analyse der Untersuchung von Gebhardt<sup>4</sup> zur Zytotoxizität von Schöllkraut-Reinkaloiden und -Extrakten an kultivierten Rattenhepatozyten. Diese Untersuchungen zeigten eindeutig, dass die Schöllkrautalkaloide ein zytotoxisches Potential besitzen.

Zur Festlegung der entsprechenden Grenzwerte sind weitere Unterlagen vorgelegt worden. Aus der chronisch-toxikologischen Studie mit einem Schöllkraut-haltigen Kombinationspräparat über 6 Monate an der Ratte (Notox Project 330211) ergibt sich ein Grenzwert von 2,6 mg Gesamtalkaloide / Tag, der die Unsicherheiten Interspeziesvariabilität und den Kombinationseffekt der verschiedenen Präparatekomponenten mit einem Sicherheitsabstand von 100 zur Humanexposition berücksichtigt und zudem durch die Dauer von 6 Monaten auch eine chronische Anwendung am Menschen absichert. Die Grenzwertabschätzung basiert auf einem NOEL >3,69 mg/kg/d Ratte ( $\times 70 = 258,3$  mg/d Mensch, geteilt durch  $10 \times 10 = \text{ca. } 2,6$  mg/d).

Die sich aus der 4-Wochen Toxizitäts-Studie an der Ratte (Weleda 2002) und aus der 3-Monate-Studie am Hund (Notox-Project 330222) ableitbaren Grenzwerte von 2 bzw. 0,2 mg/Tag basieren ebenfalls auf NOELs, die den Maximaldosierungen in den jeweiligen Studien entsprechen. Sie stehen daher nicht im Widerspruch zum höheren Grenzwert von 2,6 mg/Tag. Diese Studien können vielmehr unterstützend betrachtet werden, zumal mit der Studie am Hund eine zweite Spezies (Nicht-Nager) ohne Befund getestet wurde.

Das zytotoxische Potential von Schöllkraut-Zubereitungen führt somit ab einem Grenzwert von 2,5 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Chelidonin, pro Tagesdosis zu einer negativen Beurteilung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses, weswegen für Arzneimittel mit diesem Grenzwert die Zulassungen zu widerrufen sind. Für den Bereich von 2,5 µg – 2,5 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Chelidonin, pro Tagesdosis liegen keine validen Studien zum Beleg der Wirksamkeit vor, es sind auch keine neuen Erkenntnisse eingereicht worden. Bei Aufnahme der beauftragten Sicherheitshinweise ist aber das für den Patienten zu erwartende Risiko gering, so dass für diesen Dosisbereich von einem Widerruf der Zulassung derzeit abgesehen werden kann.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die unter der Anwendung bestimmter Schöllkraut-haltiger Arzneimittel aufgetretenen hepatotoxischen Effekte ein erhebliches gesundheitliches Risiko darstellen. Es besteht nach derzeitigem Erkenntnisstand der begründete Verdacht, dass Schöllkraut-haltige Arzneimittel, bei denen nach der Dosierungsanleitung in der Fach- oder Gebrauchsinformation mehr als 2,5 mg Gesamtalkaloide, berechnet als Chelidonin, pro Tag verabreicht werden können, schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Das Nutzen-Schaden-Verhältnis dieser Arzneimittel ist als ungünstig zu bewerten. Die Anordnung des Widerrufs der Zulassungen für diese Arzneimittel ist demnach geboten, um die möglichen Schäden, die bei der Anwendung der oben genannten Arzneimittel oberhalb der oben genannten Dosierung auftreten können, zu vermeiden.

Mit dieser Anordnung weicht das BfArM von der im Anhörungsschreiben vertretenen Auffassung ab, dass eine derartige Maßnahme bereits ab Tagesdosen von 2,5 µg Gesamtalkaloide erforderlich sei. Es wurden Unterlagen vorgelegt, die es vertretbar erscheinen lassen, betreffende Arzneimittel bis zu einer Dosis von 2,5 mg Gesamtalkaloide weiterhin auf dem Markt zu lassen. Aufgrund der wahrscheinlichen Dosisabhängigkeit der hepatotoxischen Wirkungen ist es jedoch erforderlich, dass bei diesen Arzneimitteln adäquat auf die möglichen Risiken und Vorsichtsmaßnahmen hingewiesen wird.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich dieses Stufenplanverfahren auf Grund der Bestimmungen des § 5 Abs. 1 AMG nicht nur auf registrierungs- oder zulassungspflichtige Fertigarzneimittel bezieht. Es betrifft u. a. auch den Verkauf der Arzneidroge selbst sowie

---

<sup>4</sup> Gebhardt: Testung Schöllkraut-Alkaloide. Bericht zur Cytotoxizitäts-Untersuchung, durchgeführt in der Zeit von Juli 1998 bis Februar 1999 im Auftrag eines Firmenverbundes und des BAH

diejenigen homöopathischen Arzneimittel, die auf Grund der Regelungen in § 38 Abs. 1 AMG von der Pflicht zur Registrierung freigestellt sind, sofern sie in Mengen bis zu 1000 Packungen in einem Jahr in den Verkehr gebracht werden. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer haben auch für diese Arzneimittel die angeordneten Maßnahmen unmittelbar umzusetzen. Dieses wird von den jeweils zuständigen Behörden überwacht.

### **Allgemeine Hinweise**

Es wird empfohlen, die Gebrauchs- und Fachinformation, soweit noch nicht geschehen, insgesamt an den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand anzupassen. Dies bedeutet, dass neben der inhaltlichen Aktualisierung auch eine strukturelle Anpassung an die aktuelle Version der SPC-Guideline sowie die auf der Webseite des BfArM veröffentlichten Muster für Gebrauchs- und Fachinformation vorzunehmen ist.

Es wird darauf hingewiesen, dass die betroffenen Arzneimittel, sofern sie die o. g. Sicherheitsanforderungen nicht erfüllen, ab dem genannten Termin nicht mehr verkehrsfähig sind und somit von keinem Verkehrskreis mehr, auch nicht von den Apothekern, in den Verkehr gebracht werden dürfen.

### **Hinweis zu Standardzulassungen**

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorlagen hat diese Anordnung nur für Arzneimittel mit Einzelzulassung Gültigkeit. Nutzer von diesbezüglichen Standardzulassungen sind jedoch aufgefordert, auf der Grundlagen von § 36 Abs. 1 AMG eigenverantwortlich im Vorgriff auf eine entsprechende Änderung der Rechtsverordnung über Standardzulassungen die o.g. Änderungen im Rahmen einer Anpassung an den aktuellen Erkenntnisstand unverzüglich zu übernehmen.

### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53113 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen. Die Kostenentscheidung zu dieser Amtshandlung erfolgt in einem getrennten Bescheid.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Axel Thiele

Anlage