



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Bekanntmachung

zur Prüfung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen oder homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten

vom 1. März 2016

1. Einleitung

Aktuelle analytische Messungen haben gezeigt, dass auch in pflanzlichen Stoffen Pyrrolizidinalkaloide nachgewiesen wurden, bei denen die Synthese dieser Inhaltsstoffe bisher nicht bekannt war. Aus weitergehenden Untersuchungen konnte geschlossen werden, dass der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden wahrscheinlich auf so genannte Beikräuter zurückzuführen ist, die bei der Ernte als Verunreinigungen in die jeweiligen Chargen gelangen. Da unter Umständen der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden aus einer Verunreinigung mit sehr wenigen Pflanzen resultieren kann, kann die Kontrolle nicht allein mit Maßnahmen aus dem Bereich der „Good Agricultural and Collection Practice“ sichergestellt werden.

Das BfArM begrüßt die bislang von pharmazeutischen Unternehmen unter der Koordination von BAH und BPI durchgeführten eigenverantwortlichen Maßnahmen. Diese betrafen die Erforschung der Ursachen, eine vermehrte Prüfung von Chargen im Rahmen der Herstellung pflanzlicher und traditioneller pflanzlicher Arzneimittel, die Initiierung gezielter Forschungsprojekte sowie die Erarbeitung eines „Code of Practice“.

Die Toxizität von Pyrrolizidinalkaloiden wurde bereits national (Stufenplan von 1992; Bundesanzeiger Nr. 111 vom 17.06.1992) und europäisch (Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids; EMA/HMPC/893108/2011) bewertet.

2. Maßnahmen zur Sicherung der Qualität von Arzneimitteln, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen oder homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen enthalten

Die im Folgenden geforderten Maßnahmen berücksichtigen sowohl die bisher vorliegenden Daten als auch die Herausforderungen der analytischen Entwicklung. Die Methoden zur Analytik einer stetig steigenden Anzahl von Pyrrolizidinalkaloiden wurden in den letzten Jahren weiter entwickelt.

Nach den bisher vorliegenden Daten ist eine Verunreinigung von pflanzlichen Stoffen mit Pyrrolizidinalkaloid-haltigen Beikräutern nicht allgemein verbreitet, sondern tritt bei spezifischen pflanzlichen Stoffen gehäuft auf. Daher ist es erforderlich, dass die pharmazeutischen Unternehmer produktspezifisch die Qualitätskontrolle unter

Berücksichtigung der vorliegenden Daten definieren. Dabei sind hinsichtlich des Umfangs der analytischen Prüfungen folgende Kategorien zu berücksichtigen:

A Sehr geringe oder keine Kontaminationsproblematik

Aufgrund vorliegender Daten kann nachvollziehbar belegt werden, dass in der Regel der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden im Fertigarzneimittel $\leq 0,1 \mu\text{g}$ Pyrrolizidinalkaloide bezogen auf die Tagesdosis ist. Die Einordnung in diese Kategorie ist akzeptabel, wenn der Wert bei 90% der untersuchten Proben diesen Grenzwert unterschreitet und keine Probe über einem Wert von $0,35 \mu\text{g}$ Pyrrolizidinalkaloide bezogen auf die Tagesdosis liegt.

Für diese Kategorie ist lediglich eine Stichprobenprüfung erforderlich. Der spezifische Umfang ist aus den vorliegenden Daten abzuleiten.

B Geringe Kontaminationsproblematik

Aufgrund vorliegender Daten kann nachvollziehbar belegt werden, dass in der Regel der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden im Fertigarzneimittel $\leq 0,35 \mu\text{g}$ Pyrrolizidinalkalide bezogen auf die Tagesdosis ist. Die Einordnung in diese Kategorie ist akzeptabel, wenn der Wert bei 90% der untersuchten Proben diesen Grenzwert unterschreitet und keine Probe über einem Wert von $1,0 \mu\text{g}$ Pyrrolizidinalkaloide bezogen auf die Tagesdosis liegt.

Für diese Kategorie ist eine engmaschigere Stichprobenprüfung erforderlich. Der spezifische Umfang ist aus den vorliegenden Daten abzuleiten.

C Relevante Kontaminationsproblematik

Liegen keine Daten vor oder ist aufgrund vorliegender Daten eine Zuordnung zu den Kategorien A oder B nicht möglich, so ist eine Routineprüfung in die Freigabespezifikation aufzunehmen, die einen oberen Grenzwert von $1,0 \mu\text{g}$ Pyrrolizidinalkaloiden bezogen auf die Tagesdosis festlegt.

Bezüglich der analytischen Prüfungen sind der Anhang des Stufenplans von 1992 und die Mitteilung Nr. 002/2016 des BfR vom 05.01.2016 zu berücksichtigen.

3. Umsetzung

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen ihrer Verantwortung von allen pharmazeutischen Unternehmern anzuwenden. Das BfArM wird in anhängigen Verfahren prüfen, ob die vorgelegten Unterlagen den Vorgaben entsprechen.

Durch die seitens der Verbände initiierten weiteren mittelfristigen Maßnahmen sollte eine weitere Minimierung der Exposition erreicht werden.

Der Präsident
Prof. Dr. Broich