

**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte**  
**Bekanntmachung**

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

vom 01. März 2023

### **I. Einleitung**

Am 7. Juli 2021 verabschiedete das Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) das “Public Statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs), including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with PAs” (EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1). Die Bewertung der Toxizität von Pyrrolizidinalkaloiden und die Entwicklung der unterschiedlichen Grenzwerte wurde hierbei zusammenfassend dargestellt. Ein Grenzwert von maximal 0,0237 µg/kg Körpergewicht (KG) [entspricht gerundet 1,0 µg PA/Tag für Erwachsene (50 kg KG)] wurde definiert und zusätzlich eine Differenzierung für sensible Personengruppen vorgenommen.

Dabei beruht die Risikominimierung auf zwei Säulen: Implementierung geeigneter analytischer Testmethoden zur Kontrolle der PA-Gehalte und Implementierung von Maßnahmen zur Vermeidung/Reduktion einer PA-Kontamination.

### **II. Anwendung des Public Statement des HMPC zu PA (EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1)**

Diese Veröffentlichung des HMPC gilt vollumfänglich für Arzneimittel, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen enthalten und gilt analog auch für pflanzliche Drogen für homöopathische Zubereitungen, Urtinkturen, homöopathische Zubereitungen und homöopathische Arzneimittel, einschließlich anthroposophischer Arzneimittel, die homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten (siehe auch unter III.).

### **III. Maßnahmen zur Sicherung der Qualität von Arzneimitteln, die homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen enthalten**

Für die Qualitätssicherung homöopathischer/anthroposophischer Arzneimittel ist zwischen folgenden unterschiedlichen Vorgehensweisen/Fällen zu unterscheiden:

#### **1. Keine bis geringe Kontaminationsproblematik aufgrund der Verdünnungsstufe / rechnerischen Risikobewertung**

Für homöopathische oder anthroposophische Fertigarzneimittel mit Wirkstoffen pflanzlichen Ursprungs,

- a) deren jeweilige Endkonzentration im Arzneimittel mindestens einem Verdünnungsgrad von D4 entspricht, ist die Vorlage einer Risikobewertung nicht erforderlich.
- b) deren jeweilige Endkonzentration im Arzneimittel einem kleineren Verdünnungsgrad als D4 entspricht, ist in einer Risikobewertung darzulegen, in welchen Endkonzentrationen

die Wirkstoffe vorliegen und weshalb auf eine PA-Gehaltsbestimmung verzichtet werden kann (sichere Potenzstufe).

Der rechnerischen Risikobewertung ist eine auf der Basis der in der genannten Veröffentlichung des HMPC diskutierten Daten berechnete unbedenkliche PA-Zufuhr von **0,0237 µg/kg Körpergewicht pro Tag** zu Grunde zu legen.

Zusätzlich erfolgt die Risikobewertung unter Berücksichtigung der Herstellungsvorschrift, des Anwenderkreises (der intendierten Personengruppen) und der Darreichungsform (siehe Anhang). Bei Kombinationsprodukten ist der Eintrag aller Kombinationspartner zu beachten.

Ab der jeweiligen ersten sicheren Potenzstufe kann eine weitere/ausführliche rechnerische Risikobewertung im Dossier unter Modul 3.2.S.3.2 entfallen, analytische Daten müssen nicht vorgelegt werden. Ein Pyrrolizidinalkaloid-Grenzwert ist weder für das Arzneimittel noch die Urtinktur(en)/den (die) Wirkstoff(e) zu spezifizieren.

## **2. Relevante Kontaminationsproblematik/produktspezifische analytische Unterlagen**

### Spezifikation von Pyrrolizidinalkaloid-Grenzwert(en)

Unterhalb der ersten sicheren Potenzstufe ist ein Pyrrolizidinalkaloid-Grenzwert verbindlich in die Freigabe-Spezifikation des Fertigarzneimittels aufzunehmen, bei Zulassungen unter Bezug auf die maximale Tagesdosis, bei Registrierungen unter Bezug auf die toxikologische Bezugsgröße (siehe Anhang). Da die genannte Veröffentlichung des HMPC auch sensible Personengruppen berücksichtigt, ist die Einhaltung des jeweiligen Grenzwertes (0,0237 µg/kg Körpergewicht pro Tag) für den gesamten Anwenderkreis/die intendierten Personengruppen sicherzustellen.

Zusätzlich ist anzugeben, auf welcher Stufe die Prüfung stattfindet (am Ausgangsmaterial, der Zubereitung oder dem Fertigarzneimittel).

### Analytische Prüfung

Die analytische Prüfmethode muss für das authentische Material (repräsentative Matrix aus den Matrixgruppen) validiert sein, an dem die Prüfung durchgeführt wird.

Hierbei ist Kapitel 2.8.26 des Europäischen Arzneibuchs zu berücksichtigen: Die dort genannten Validierungsanforderungen sind einzuhalten und die Konformität mit den Akzeptanzkriterien der einzelnen Validierungsparameter ist zu dokumentieren.

Firmeneigene Monitoring-Konzepte können vorgelegt werden, wobei die aussagekräftigen Risikobewertungen durch produktspezifische Daten zu belegen sind.

Dabei sind alle für die Pyrrolizidinalkaloid-Kontamination relevanten Faktoren zu berücksichtigen (u.a. Erntetechnik und -zeitpunkt, Anbauflächen/Wildsammlung, Pharmakognosie, natürliche Trocknung und Pollenflug).

## **IV. Umsetzung**

Die genannten Vorgaben sind im Rahmen ihrer Verantwortung von allen pharmazeutischen Unternehmen anzuwenden.

Durch die konsequente Umsetzung des ALARA-Konzeptes („as low as reasonably achievable“) sollte durch Implementierung geeigneter Maßnahmen eine weitere Minimierung der Exposition mit Pyrrolizinalkaloiden erreicht werden.

## V. Außerkraftsetzung der Bekanntmachung vom 01. März 2016

Diese Bekanntmachung ersetzt die „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 01. März 2016.

Der Präsident

Prof. Dr. Broich

### Anhang

#### Berechnung der ersten sicheren Potenzstufe (rechnerische Endpotenz)

Berechnung des PA-Gehaltes in Abhängigkeit von der Herstellungsvorschrift

Vorschriften 2a und 3a		Vorschrift 4a	
Verdünnungsstufe	PA-Gehalt in 10 g FAM	Verdünnungsstufe	PA-Gehalt in 10 g FAM
D1	6,67 µg	Urtinktur = D1	10 µg
D2	0,667 µg	D2	1,0 µg
D3	0,0667 µg	D3	0,1 µg
D4	0,00667 µg	D4	0,01 µg

Die Beispielrechnungen wurden unter Annahme einer Belastung von 10 mg PA/kg getrocknete Droge (10 ppm) durchgeführt.

#### Zulassung

Unter Berücksichtigung der im Rahmen der beanspruchten Dosierung maximal pro Tag aufgenommenen/angewendeten Menge des Fertigarzneimittels ist die erste sichere Potenzstufe unter Beachtung der beantragten Personengruppen zu berechnen.

#### Registrierung

Unter Berücksichtigung der für die Darreichungsform des Fertigarzneimittels festgelegten toxikologischen Bezugsgröße ist die erste sichere Potenzstufe unter Beachtung der beantragten Personengruppen zu berechnen.

Bezugsgrößen der toxikologischen Bewertung für registrierte homöopathische Arzneimittel:

Flüssige Zubereitungen zur oralen Anwendung	10 ml (analog der First Safe Dilution der HMPWG)
Globuli	z. B. Größe 3: 2 g (1 g = 110 bis 130 Streukügelchen) z. B. Größe 5: 6 g (1 g = 40 bis 50 Streukügelchen)
Tabletten	24 Stück
Injektabilia	3 Ampullen (ggf. in Abhängigkeit von der Ampullengröße; in der Regel wird bei 1 bis 2 ml pro Ampulle maximal eine dreimalige Anwendung pro Tag angenommen)
Cremes, Gele, Salben	In der Regel 10 g
Verreibungen	10 g