



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

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

Pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>
Telefon: (0228) 207-30
(0228) 99307-0
Telefax: (0228) 207-5207
(0228) 99307-5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

Nachrichtlich : Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

(0228) 99307-

Bonn,

75-3822-V12617-
204289/10

3232

22.07.2010

Betr.: Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II
Hier: Arzneimittel, die unter Verwendung von Pflanzen der Familie der *Aristolochiaceae* mit der Gattung *Asarum* hergestellt werden
Arzneimittel s. Anlage

Bescheid des BGA vom 03.06.1981 (GV4-7251-01-5383/81)
Anhörungsschreiben des BfArM vom 07.12.2009 (75-3822-V12617-118994/09)
Stellungnahmen verschiedener pharmazeutischer Unternehmer

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit ergeht in der vorbezeichneten Angelegenheit folgender

Bescheid

Die Zulassungen / Registrierungen der o. g. Arzneimittel werden mit sofortiger Wirkung widerrufen.

Begründung

Die Anordnung der o. g. Maßnahmen beruht auf § 30 Abs. 1 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 und § 39 Abs. 2 Nr. 4 und Abs. 2d i. V. m. § 30 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl I S. 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl I S. 3172) geändert worden ist.

In der Homöopathie können Zubereitungen aus *Aristolochia clematitis*, *Aristolochia curarina*, *Aristolochia serpentaria* (= *Aristolochia officinalis*), *Aristolochia cymbifera e radice* (= *Aristolochia milhomens*), *Aristolochia rotunda*, *Asarum europaeum* und *Asarum canadense* in homöopathischen Verdünnungen eingesetzt werden.

Pflanzen der Familie der *Aristolochiaceae* und Zubereitungen daraus werden unter anderem auch in der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) eingesetzt, z.B. verschiedene *Aristolochia*-Arten, wie *Aristolochia fangchi*, *Aristolochia manshuriensis*, *Aristolochia contorta* und *Aristolochia debilis*¹ und *Asarum*-Arten, wie z.B. die getrockneten Wurzeln und das Rhizom von *Asarum sieboldii* und *Asarum heterotropoides*.

¹ European Medicines Agency. (23 Nov. 2005) "Public Statement on the Risks associated with the use of Herbal Products containing Aristolochia Species" [online], EMEA/HMPC/138381/2005. Available: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/13838105en.pdf>.



Anlass für die Erweiterung des Stufenplanverfahrens aus dem Jahr 1981 (s. o. g. Bescheid), das sich ausschließlich auf Arzneimittel bezog, die unter Verwendung von Pflanzen der Gattung *Aristolochia* hergestellt werden, ist der analytische Nachweis von Aristolochiasäure I (AA I) in drei homöopathischen Urtinkturen von *Asarum europaeum*, einer Urtinktur von *Asarum canadense* und in Proben der TCM-Droge *Asari radix e rhizoma*. Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen der Überarbeitung der HAB-Monographie „*Asarum europaeum*“ und im Rahmen der Erarbeitung der Ph. Eur. Monographie „Manchurian Wildginger Root and Rhizome“ (*Asari radix e rhizoma*). Bei Untersuchungen des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker (ZL) im Jahre 2007 wurde für die TCM-Drogen *Asari radix bzw. Asari radix e rhizoma* ebenfalls Aristolochiasäure mit Gehalten von 5,1 µg/g und 2,7 µg/g Aristolochiasäure nachgewiesen (DAC-Probe 7, Bestimmungsgrenze: 6 ppm).

Die Gehaltsbestimmung in den homöopathischen Urtinkturen von *Asarum europaeum* und von *Asarum canadense* erfolgte entsprechend der in Pharmeuropa 19.4 vom Oktober 2007 unter „Test for aristolochic acid I in herbal drugs“ (2.8.21) veröffentlichten Methode C (HPLC/MS/MS). Es wurden für *Asarum europaeum* AA I-Gehalte von 43,8 µg/kg, 85,0 µg/kg und 128,4 µg/kg, d.h. von ca. 0,044 – 0,13 ppm sowie für *Asarum canadense* von ca. 127,4 µg/kg bzw. ca. 0,13 ppm gefunden. Für die Gehaltsbestimmung in homöopathischen Urtinkturen sind Gehalte von über 100 µg/kg (= 0,1 ppm) als zuverlässig anzusehen. Die Sensitivität der HPLC-Methode C entsprechend Pharmeuropa liegt bei der Prüfung auf Aristolochiasäure in Drogen sogar bei 15 µg/kg (= 0,015 ppm).

Im Vergleich hierzu wurden im Rahmen der Überarbeitung der HAB-Monographie „*Aristolochia clematidis*“ in 3 Urtinkturen von *Aristolochia clematidis* mittels HPLC mit UV-Detektion bei 254 nm Aristolochiasäure-Gehalte für AA I und AA II von 0,008%, 0,017% und 0,022%, d.h. von maximal 220 ppm bestimmt (davon beträgt der Anteil an AA II ca. 33%).

Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand beschränkt sich das genuine Vorkommen von Aristolochiasäure innerhalb der Pflanzen ausschließlich auf die Familie der *Aristolochiaceae*¹. Berichte über den Nachweis von Aristolochiasäure in Spezies anderer Familien waren bislang auf kommerziell bezogene und taxonomisch nicht einwandfrei bestimmte bzw. verfälschte Probenmuster zurückzuführen².

Entsprechend den Angaben in der Literatur wurde in einer großen Anzahl von *Asarum*-Spezies Aristolochiasäure (fast ausschließlich AA I) gefunden^{3, 4, 5, 6}. In *Asarum canadense* (unterirdische Pflanzenteile verschiedener Herkunft) wurden sowohl AA I-Gehalte von 0,01 - 18,40 ppm⁷ als auch bis maximal 370 ppm³, bezogen auf das Trockengewicht, bestimmt.

² K.M. Wu, J.G. Farrelly, et al. (2007) "Complexities of the herbal nomenclature system in traditional Chinese medicine (TCM): Lessons learned from the misuse of *Aristolochia*-related species and the importance of the pharmaceutical name during botanical drug product development." *Phytomedicine* 14 (4): 273-279

³ Schaneberg, B. T., W. L. Applequist, et al. (2002). "Determination of aristolochic acid I and II in North American species of *Asarum* and *Aristolochia*." *Pharmazie* 57 (10): 686-689

⁴ Zhang, C., X. Wang, et al. (2006). "Simultaneous determination of five aristolochic acids and two aristololactams in *Aristolochia* plants by high-performance liquid chromatography." *Biomed. Chromatogr.* 20 (4): 309-318

⁵ Jong, T. T., M. R. Lee, et al. (2003). "Analysis of aristolochic acid in nine sources of Xixin, a traditional Chinese medicine, by liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization/tandem mass spectrometry." *J. pharmaceut. biomed.* 33 (4): 831-837

⁶ Schaneberg, B. T. and I. A. Khan (2004). "Analysis of products suspected of containing *Aristolochia* or *Asarum* species." *J. ethnopharmacol.* 94 (2-3): 245-249

⁷ McMillin, D.L., C.D. Nelson, et al. (2003) "Determination of Aristolochic Acid in *Asarum canadense* (Wild Ginger)" [online], Meridian Institute. Available: <http://www.meridianinstitute.com/reports/wgreport.html> [19th March 2008]

In mindestens weiteren 40 Spezies wurden AA I-Gehalte von bis zu 3.377 ppm (*Asarum crispulatum*)⁵, in der Regel im zweistelligen ppm-Bereich, bezogen auf das Trockengewicht, gefunden^{3, 5, 8, 9}.

Es muss deshalb davon ausgegangen werden, dass auch in den noch nicht untersuchten bzw. in den ohne Nachweis von Aristolochiasäure untersuchten Spezies von *Asarum* Aristolochiasäure vorkommt. Daher ist es erforderlich, die Risikobewertung nicht nur auf die in der Homöopathie und den nach jetzigem Erkenntnisstand in der TCM verwendeten Pflanzen der *Aristolochia*-Arten zu beschränken, sondern auf die gesamte Familie der *Aristolochiaceae* mit den Gattungen *Aristolochia* und *Asarum*, auszuweiten.

Toxikologische Bewertung

Die Aristolochiasäure ist der charakteristische Inhaltsstoff der *Aristolochia*-Arten. Sie kommt nach neusten Erkenntnissen jedoch auch in Pflanzenteilen von *Asarum*-, Arten vor. Man unterscheidet u. a. zwischen AA I und AA II, letztere stellt die demethoxylierte Form der AA I dar.

Aristolochiasäure ist genotoxisch und wurde in in-vitro- sowie in-vivo-Tests dahingehend als positiv befundet^{10, 11}. Aristolochiasäure wirkt darüber hinaus im Tierversuch kanzerogen. Die kanzerogene Wirkung von Aristolochiasäure im Tier ist verknüpft mit der Bildung von Aristolochiasäure-spezifischen DNA-Addukten. Aristolochiasäure wird reduktiv durch Nitroreduktasen metabolisch aktiviert und bildet als Nitreniumion (zyklisches N-Acylnitreniumion, das letztlich karzinogen wirkt¹²) N6-Adenosin- und N2-Guanosin-Addukte. Diese DNA-Addukte sind in der Lage, durch Mutationen im Protoonkogen *H-ras* Tumore im Vormagen und Gehörgang in der Ratte zu induzieren.

Einige Belege sprechen auch für eine tumorauslösende Wirkung im Harnleiter beim Menschen: Aristolochiasäure wird als der auslösende Faktor für die Krebserkrankungen in einer belgischen Patientengruppe mit terminalem Nierenversagen betrachtet (**Chinesische-Heilkräuter-Nephropathie** Patienten (CHN-Patienten), bei denen im Rahmen einer Schlankheitskur u. a. chinesische Heilkräuter eingesetzt wurden, darunter auch *Aristolochia fangchi*). Das DNA-Adduktmuster im Nierengewebe dieser Patienten entsprach demjenigen, das in Tieren gefunden wurde, die nach Aristolochiasäure-Gabe Tumoren entwickelt hatten. Insbesondere das von Aristolochiasäure hauptsächlich gebildete DNA-Addukt, ein Desoxyadenosin-Addukt [7-(Desoxyadenosin-N6-yl)-Aristolactam I, dA-AA I], wurde im Gewebe von Nieren und Harnleiter aller CHN-Patienten detektiert, selbst wenn die Exposition mit Aristolochiasäure durch die Schlankheitskur 10 Jahre zurücklag^{13, 14, 15, 16, 17}.

⁸ Kawamura, T., Y. Osada, et al. (2003) "Contents variation of aristolochic acid in the the plants of Aristolochiaceae; About the related plants of Chinese herb Xixin." Nat. Med. 57 (3): 105-109

⁹ Hashimoto, K., M. Higuchi, et al. (1999) "Quantitative analysis of aristolochic acids, toxic compounds, contained in some medicinal plants." J. Ethnopharm. 64 (2): 185-189

¹⁰ Kevekordes et al., 2001: Micronucleus formation in human lymphocytes and in the metabolically competent human hepatoma cell line Hep-G2: results with 15 naturally occurring substances. Anticancer Research 21, 1A, 461-469

¹¹ Robisch et al., 1982: Aristolochic acid is a direct mutagen in Salmonella typhimurium. Mutation Research 105, 4, 201-204

¹² NTP-Report on Carcinogens, Draft Background Document for Aristolochic Acid-Related Exposures: (1) Aristolochic Acid & (2) Botanical Products Containing Aristolochic Acid, U.S. Department of Health and Human Services Public Health Services National Toxicology Program Research Triangle Park, NC 27709, Scheduled Peer Review Date: January 24-25, 2008

¹³ Arlt et al., 2002: Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. Mutagenesis 17, 265-277

¹⁴ Cosyns et al., 1994. Urothelial malignancy in nephropathy due to Chinese herbs. Lancet 344 (8916): 188. (Support not reported. Authors affiliated with University of Louvain Medical School, Belgium)

¹⁵ Mengers et al., 1982 : The carcinogenic action of aristolochic acid in rats. Archives of Toxicology 51 (2), 107-119

¹⁶ Mengers, U., 1983: On the histopathogenesis of rat forestomach carcinoma caused by aristolochic acid. Archives of Toxicology 52 (3), 209-220

Zwei Prävalenzstudien (Daten aus Belgien) und eine Vielzahl von Fallberichten zu Urotheliumtumoren nach Aufnahme Aristolochiasäure-haltiger Produkte belegen die kanzerogene Wirkung von Aristolochiasäure am Menschen.^{12, 17, 18, 19}

Mechanistische Aspekte zu DNA-Addukten

DNA-Addukte stellen prämutagene Schäden dar, gelten also als Vorläufer für Mutationen. Diese strukturellen Veränderungen der Erbsubstanz stellen oftmals den ersten Schritt im Mehrstufenprozess der chemischen Kanzerogenese dar (Initiator-Wirkung). Das Mehrstufenkonzept der Kanzerogenese, die Unterscheidung von Tumorinitiation, Tumorpromotion, Tumorprogression als Stufen im Prozess der Tumorbildung, ist gekoppelt an eine Unterscheidung zwischen genotoxischen und nicht-genotoxischen/epigenetischen Risikofaktoren.²⁰

DNA-Addukte entstehen durch kovalente Bindung reaktiver Moleküle an die DNA. Daraus resultieren modifizierte Nukleotide. Durch Anlagerung an einzelne DNA-Bausteine wird die DNA-Raumstruktur verändert.

DNA-Addukt-Bildner sind direkte Mutagene, da sie im Zuge der Replikation an den Positionen dieser Modifikationen oder in unmittelbarer Nähe zu Basensubstitutionen, Deletionen, Leserasterverschiebungen führen und die korrekte DNA-Replikation verhindern können. Die DNA-Replikation fixiert diese genetischen Fehler irreversibel. Theoretisch kann jede Mutation potentiell zur Krebsentstehung führen. Für direkte Mutagene lassen sich daher keine Schwellenwerte definieren.²¹

Modifizierende Faktoren

Zellen verfügen zwar über Reparaturmechanismen, die Addukte entfernen können. Reicht die Reparaturkapazität jedoch nicht aus oder existieren für einen bestimmten Schadenstyp keine effizienten Reparaturmechanismen, können DNA-Schäden gravierende Auswirkungen auf die Zelle haben, diese kann entarten und die Noxe kann schließlich zum Tumorwachstum führen.

Persistenz der Aristolochiasäure-DNA-Addukte

Das von Aristolochiasäure hauptsächlich gebildete DNA-Addukt, ein Desoxyadenosin-Addukt [7-(Desoxyadenosin-N6-yl)-Aristolactam I, dA-AA I], wurde in den Nieren und im Harnleiter aller CHN-Patienten (s. oben) detektiert, selbst wenn die Exposition mit Aristolochiasäure in einer bestimmten Schilddrüsenkur 10 Jahre zurücklag.^{13, 22}

Abschätzungsproblematik bei DNA-Addukten allgemein

¹⁷ Nortier et al., 2000: Urothelial carcinoma associated with the use of a chinese herb -Aristolochia fangchi- N. Engl. J. Med., 342, 1686-1692

¹⁸ Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, van Ypersele de Strihou C. 1999 Urothelial lesions in Chinese-herb neuropathy. Am J Kidney Dis 33 (6): 1011-1017 (Support not reported. Authors affiliated with Universite Libre de Bruxelles, Belgium)

¹⁹ Nortier JL, Vanherweghem JL. 2002. Renal interstitial fibrosis and urothelial carcinoma associated with the use of Chinese herb (Aristolochia fangchi). Toxicology 181-182: 577-580 (Support not reported. Authors affiliated with universite Libre de Bruxelles, Belgium)

²⁰ Wörth C. C. T., 2000, Entwicklung eines Nachweis-Verfahrens für DNA-Addukte basierend auf Fluoreszenzderivatisierung und kapillarelektrophoretischer Trennung, Dissertation molekulare Toxikologie, Leiter Prof. Manfred Wießler am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg

²¹ Neumann HG (2006a) Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle. Teil I. Bundesgesundheitsblatt 49: S. 665–675

Neumann HG (2006b) Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil II. Bundesgesundheitsblatt 49, S. 818–823

Neumann HG (2006c) Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil III. Bundesgesundheitsblatt 49, S. 911–920

²² Arlt et al., 2001: Analyses of DNA adducts formed by ochratoxin A and aristolochic acid in patients with Chinese herbs nephropathy. Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 494, 143-150

Eine Adduktbildung gibt zwar Auskunft über eine Exposition bezüglich genotoxischer Substanzen, nicht jedoch, ob bei der Exposition auch eine toxische Wirkung die Folge ist.

Threshold of Toxicological Concern (TTC) nicht anwendbar

Aristolochiasäure ist nachgewiesenermaßen ein direktes Mutagen und eines der wirksamsten bekannten Kanzerogene^{11, 15, 23, 24, 25}.

Die mutagene Aktivität von Aristolochiasäure wurde mit der von N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin nach systemischer Anwendung verglichen. Sie war für Aristolochiasäure deutlich höher als für diese Vergleichssubstanz²⁶. Daher ist Aristolochiasäure in die Gruppe der hochpotenten genotoxischen Kanzerogene einzuordnen und somit gemäß *GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES (EMEA/CHMP/QWP/251344/2006)* vom Threshold of Toxicological Concern- (TTC-) Approach explizit ausgenommen:

"Some structural groups were identified to be of such high potency that intakes even below the TTC would be associated with a high probability of a significant carcinogenic risk²⁷. This group of high potency genotoxic carcinogens comprises aflatoxin-like-, N-nitroso- and azoxy-compounds that have to be excluded from the TTC approach."

(Zum TTC-Konzept-Ausschluss von Aristolochiasäure siehe auch POINTS TO CONSIDER ON NON-CLINICAL SAFETY OF HOMEOPATHIC MEDICINAL PRODUCTS OF BOTANICAL, MINERAL AND CHEMICAL ORIGIN, ADOPTION BY HMA, July 2007: *"Additionally, Aristolochia species are excluded from the TTC approach for homeopathic medicinal products of botanical origin in compliance with the Position Paper on the Risks Associated with the Use of Herbal Products containing Aristolochia species (EMEA/HMPWP/23/00)."*)

Abschätzung der „virtually safe dose“

Aufgrund des toxischen Potenzials wird basierend auf Humandaten ein Limit nach TTC von 0,36 ng/d Aristolochiasäure mit einem Restrisiko „*cancer life time risk*“ von weniger als 1:1.000.000 für akzeptabel gehalten.

Herleitung der „virtually safe dose“ auf Basis von Humandaten nach Nortier et al. (2000)¹⁷:

- 50%iges Tumorrisiko bei kumulierter Aufnahme von ca. 200 g *Aristolochia fanghi* über ca. 2 Jahre
- ausgehend von einem Gehalt von 0,65 mg Aristolochiasäure pro Gramm *Aristolochia fanghi* (Kraut),

ergibt eine Aufnahme von:

130 mg Aristolochiasäure über 2 Jahre pro Patient.

Dies entspricht einer täglichen Exposition von 0,18 mg Aristolochiasäure.

Unter Berücksichtigung eines Körpergewichts (KG) von 50 kg entspricht dies 0,0036 mg/kg KG Aristolochiasäure pro Tag.

Werden ein Restrisiko von 1 : 1.000.000 und ein 50% Tumorrisiko zugrunde gelegt, ergibt sich eine „virtually safe dose“ von 0,36 ng Aristolochiasäure pro Tag.

Berechnung der als unbedenklich angesehenen Potenzstufe für homöopathische Zubereitungen von *Asarum*

Die Berechnung erfolgt unter Berücksichtigung:

²³ Schmeisser et al., 1984: Cancer Lett 23: 97-101

²⁴ Pezzuto et al., 1988: Mutat Res 206: 447-454

²⁵ Mengs et al., 1988: Arch Toxicol 61: 504-505

²⁶ Maier et al., 1985: Mutat Res 143: 143-148

²⁷ Kroes et al., Food and Chemical Toxicology 42 (2004): 65-83

- des höchsten bekannten Aristolochiasäure-Gehalts in *Asarum crispulatum* von 3.377 ppm (= 750 ppm in der Urtinktur = 0,075%). Die Berechnung auf Basis dieser maximalen Gehalte wird als erforderlich angesehen, da bisher nur für 3 homöopathische Urtinkturen von *Asarum europaeum* und einer Urtinktur von *Asarum canadense* Untersuchungsergebnisse vorliegen. Allein auf Basis dieser 4 Gehaltswerte ist die Festlegung einer Grenzpotenz im Hinblick auf das hohe toxische Potenzial von Aristolochiasäure nicht möglich;
- der unter „worst-case“ Bedingungen angenommenen höchsten Tagesdosierung,
- der Darreichungsformen „Flüssige Verdünnung/Mischung“ und Tabletten.

Ausgangsmaterial für die Urtinkturen von *Asarum europaeum* bzw. *Asarum canadense* sind die frischen unterirdischen Teile der jeweiligen *Asarum*-Art. Die Herstellung der Urtinktur erfolgt nach HAB, Vorschrift 3a. Die 1. Dezimalverdünnung wird aus 3 Teilen Urtinktur und 7 Teilen Ethanol 62% (m/m) hergestellt, die D2 aus 1 Teil D1 und 9 Teilen Ethanol 62% (m/m). Entsprechend wird bei den folgenden Verdünnungen verfahren. Von der D4 an wird Ethanol 43% (m/m) verwendet.

Bei Annahme von 3.377 µg bzw. 3,377 mg Aristolochiasäure in 1 g getrocknetem Ausgangsmaterial:

Bei einem Trocknungsverlust von 60% entspricht dies ca. 1,35 mg Aristolochiasäure in 1 g Frischpflanze. Bei Herstellung nach HAB, Vorschrift 3a sind in 1 g Urtinktur 0,55 g Frischpflanze verarbeitet. Somit sind in 1 g Urtinktur ca. 0,75 mg Aristolochiasäure enthalten.

Flüssige Verdünnung/Mischung (Dosierungsangaben entsprechend Monographie):

Dosierung von 5-10 Tropfen halb- bis ganzstündlich.

10 Tropfen x 24 x 2 = 480 Tropfen

abzüglich 8 Stunden Schlafphase: 10 x 8 x 2 = 160 Tropfen

Somit beträgt die maximale Dosierung/Tag: 480 – 160 = 320 Tropfen.

(30 Tropfen entsprechen lt. Tropfentabelle 1 g Flüssiger Verdünnung)

Bei einer maximalen Tagesdosis von 320 Tropfen Urtinktur (UT) würden 11 g UT eingenommen.

In 11 g UT sind max. 8,25 mg Aristolochiasäure enthalten.

Dies entspricht in der D1 ca. 2,48 mg und der D8 ca. 0,248 ng.

Mit einer Potenzstufe D8 wird die „virtually safe dose“ von 0,36 ng/d Aristolochiasäure unterschritten.

Die hier zugrunde gelegte Dosierung von 320 Tropfen erfolgte vor dem Hintergrund, dass der Therapeut von der in der aktuellen Dosierungsempfehlung der Kommission D vom 17.03.2004 angegebenen Dosierung abweichen kann. Dies ergibt sich allein schon durch die Formulierung bei der Dosierungsangabe: „Soweit nicht anders verordnet...“

Da von den pharmazeutischen Unternehmen keine Beschränkung der Dosierung in der Gebrauchsinformation vorgenommen wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass dem Patienten eine höhere Dosis des Arzneimittels verabreicht wird.

Tabletten (zu je 250 mg Wirkstoff):

Dosierung von 1-3 Tabletten halb- bis ganzstündlich.

3 Tabletten x 24 x 2 = 144 Tabletten

abzüglich 8 Stunden Schlafphase: 3 x 8 x 2 = 48 Tabletten

Somit beträgt die maximale Dosierung/Tag: 144 – 48 = 96 Tabletten (entspricht 24 g Wirkstoff).

Ausgehend von der Menge an Aristolochiasäure in der Urtinktur ergibt sich für die D1 5,4 mg, die D8 0,54 ng und die D9 0,054 ng Aristolochiasäure.

Mit einer Potenzstufe D9 wird die „virtually safe dose“ von 0,36 ng/d Aristolochiasäure unterschritten.

Aufgrund des hohen toxischen Potenzials von Aristolochiasäure (s. o.) und in Anlehnung an das Stufenplanverfahren für *Aristolochia*-Arten von 1981 kann für *Asarum*-Arten ein vertretbares Risiko

erst ab D11 angenommen werden. Dies entspricht einer maximalen täglichen Exposition von 3,6 pg/Tag Aristolochiasäure.

Im Rahmen der Anhörung der pharmazeutischen Unternehmer ist mehrfach die Bitte geäußert worden, vor Erlass einer Anordnung die Diskussion im Ausschuss Analytik der HAB Kommission abzuwarten. Dieser Bitte können wir nicht nachkommen, da es bisher keine geeignete, valide und ausreichend empfindliche Gehaltsbestimmungsmethode zum Nachweis von Aristolochiasäure in Urtinkturen von *Asarum europaeum* gibt. Aufgrund der bekannten Wirkmechanismen ist es nicht akzeptabel, auf die Entwicklung einer zukünftigen Gehaltsbestimmungsmethode zu warten.

Zusammenfassung

Aristolochiasäure wurde nicht nur in homöopathischen Urtinkturen von *Aristolochia clematitis*, sondern auch in homöopathischen Urtinkturen von *Asarum europaeum* und *Asarum canadense* sowie in der TCM-Droge *Asari radix e rhizoma* nachgewiesen. Diese Befunde werden durch Angaben aus der Literatur zum Vorkommen von Aristolochiasäure in zahlreichen *Asarum*-Arten bestätigt.

Daher ist es erforderlich, die Maßnahmen, die im Stufenplanverfahren 1981 angeordnet wurden auch bei allen Arzneimitteln, die unter Verwendung von Pflanzen der Gattung *Asarum* hergestellt werden, zu ergreifen.

Aufgrund des hohen toxischen Potenzials von Aristolochiasäure und unter Zugrundelegung des höchsten bisher bekannt gewordenen Gehalts an Aristolochiasäure in *Asarum crispulatum* sowie der Umrechnung der „virtually safe dose“ in eine Potenzstufe unter Annahme einer „worst-case“-Dosierung und in Anlehnung an das Stufenplanverfahren für *Aristolochia*-Arten von 1981 wird die Festlegung der Potenzstufe D11 als Grenzpotenz für homöopathische Arzneimittel für erforderlich gehalten. Danach sind Arzneimittel, die unter Verwendung von Pflanzen der Familie der *Aristolochiaceae* mit der Gattung *Asarum* hergestellt werden, bis einschließlich der 10. Dezimalpotenz, bezogen auf das Fertigarzneimittel, bedenklich. Deshalb ist es erforderlich, die Zulassungen / Registrierungen der in der Anlage aufgeführten Arzneimittel zu widerrufen.

Es wird 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 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.

Hinweis zu Standardregistrierungen

Nach den arzneimittelrechtlichen Vorgaben hat diese Anordnung für Arzneimittel mit Einzelregistrierung / Einzelzulassung Gültigkeit. Nutzer von diesbezüglichen Standardregistrierungen sind jedoch aufgefordert, auf der Grundlage von § 39 Abs. 3 in Verbindung mit den Vorschriften von § 36 Abs. 1 AMG eigenverantwortlich im Vorgriff auf eine entsprechende Änderung der Rechtsverordnung über Standardregistrierungen die o. g. Maßnahmen im Rahmen einer Anpassung an den aktuellen Erkenntnisstand unverzüglich umzusetzen.

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, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. A. Thiele

Anlage