

Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht 74. Sitzung

Colocynthis fructus zur oralen Anwendung



ANTRAG AUF ENTLASSUNG AUS DER VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Colocyntidis fructus und ihre Zubereitungen

zur oralen Anwendung bei Menschen bis zu einer Tagesdosis von 100 mg Colocyntidis fructus für eine maximale Anwendungsdauer von 14 Tagen



KOLOQUINTHENFRÜCHTEAUSZUG

Ausgangsdroge für die Herstellung von Koloquinthenfrüchteauszug sind getrocknete Koloquinthenfrüchte (*Colocynthis fructus*). Die in der Literatur als pharmakologisch und toxikologisch relevant beschriebenen Cucurbitacine (CCB), dienen zur analytischen Charakterisierung von Droge, Zubereitungen, Fertigarzneimittel. Der CCB-Gehalt in der Droge (Koloquinthenfrüchte mit Samen- & Schalen-Bestandteilen) wird mit bis zu 3 % angegeben – mit den CCB-Hauptkomponenten: Cucurbitacin-E-glucosid, Cucurbitacin-I-glucosid, Cucurbitacin-K-glucosid.



ZULASSUNGSSTATUS UND VERKAUFSABGRENZUNG

Arhama Tinktur N, ENR: 1372749, verschreibungspflichtig, fiktive Zulassung, Zulassung nach § 105 AMG aufgrund eines Klageverfahrens noch nicht abgeschlossen; anhängiges Registrierungsverfahren als traditionelles pflanzliches Arzneimittel, Voraussetzung: Entlassung aus der Verschreibungspflicht.

100 g (= 96 ml) Flüssigkeit enthalten:

19,4 g Fluidextrakt aus frischen Salbeiblüten (1 : 0,37-0,45), Auszugsmittel: Ethanol 68 % (V/V) und 3,9 g Auszug aus getrockneten Koloquinthenfrüchten (1 : 3,4-4,3), Auszugsmittel: Ethanol 42 % (V/V)

Anwendungsgebiete: Zur Anwendung bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen bei Magen- und Darmbeschwerden, die von Durchfällen begleitet sind, wie Diarrhöen im Gefolge von Infektionen der Salmonellengruppen (Typhus-, Paratyphus- und Enteritis-Bakterien).

Dosierung: Jeden 2. Tag 7,5 ml entsprechen 73 mg bis 95 mg Drogenäquivalent jeden 2. Tag.

Anwendungsdauer: ununterbrochen nicht über einen längeren Zeitraum (mehr als 2 Wochen)



ZULASSUNGSSTATUS UND VERKAUFSABGRENZUNG

Koloquinthen-Essenz-Bombastus, ENR: 3000743, zugelassen nach § 105 AMG, verschreibungspflichtig, 100 g (= 105,7 ml) Flüssigkeit enthalten 25 g Auszug aus getrockneten Koloquinthenfrüchten (1 : 10-13), Auszugsmittel Ethanol 42 % (V/V).

Anwendungsgebiet: Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen

Dosierung: 2 x täglich 3 – 10 ml, entsprechen einem Drogen-äquivalent von 110 mg bis 475 mg Tagesdosis.

Anwendungsdauer: Nicht länger als 14 Tage hintereinander und innerhalb eines Jahres nicht an mehr als 30 Tagen.



KLINISCHE UNBEDENKLICHKEIT

Aus der Anwendung in klinischen Untersuchungen liegen Daten zu Arhama Tinktur N von 266 Patienten und zu Koloquinthen-Essenz-Bombastus von 240 Patienten vor.

Seit 1977 wurden von Arhama Tinktur N 7.774.550 ml verkauft. Unter Berücksichtigung einer Tagesdosis von 7,5 ml sind dieses ca. 1.036.607 Tagesdosen und 2838 Patientenjahre.

Seit 1951 wurden von Koloquinthen-Essenz-Bombastus 49.713.518 ml verkauft. Unter Berücksichtigung einer Tagesdosis von 6 ml sind dieses ca. 8.285.586 Tagesdosen und 22685 Patientenjahre.

Weder aus den klinischen Untersuchungen noch aus dem Spontanmeldesystem ist ein spezielles Risiko bei bestimmungsgemäßer Anwendung erkennbar. Allerdings werden leichte Nebenwirkungen aus dem gleichen Anwendungsbereich nicht für den Patienten erkennbar sein und gemeldet werden.



PRÄKLINISCHE UNBEDENKLICHKEIT

Toxizität nach ein-/mehrmaliger Applikation

Bezugsgröße	maxTD Arhama-Tinktur	Abstand	Anmerkungen
Toxizität nach einmaliger Applikation - akute Toxizität Ratte			
niedrigste berichtete LD ₅₀ = 2786 mg/kg ^a	1,58 mg/kg ^a	pU 1763 ^b	LD ₅₀ (mittlere letale Dosis) ist eine für eine fachgerechte toxikologische Abschätzung unzureichende Bezugsgröße. Fazit: Der seitens des pU abgeleitete Sicherheitsabstand stellt kein angemessenes Sicherheitskriterium dar.
Toxizität nach mehrmaliger Applikation - subakute Toxizität Ratte			
NOAEL ^c = 178,5 mg/kg ^a	1,58 mg/kg ^a	pU 113	zu adressierende Unsicherheiten: Interspeziesvariabilität Ratte-Mensch, Intraspeziesvariabilität, Studiendauer, Datenqualität Fazit: Der seitens des pU abgeleitete Sicherheitsabstand wird unter Berücksichtigung der zu adressierenden Unsicherheiten als nicht ausreichend erachtet.
nach Konversion HED ^d = 28,7 mg/kg ^a (Erw. 1722 mg/d)	1,58 mg/kg ^a (Erw. 95 mg/d)	18	zu adressierende Unsicherheiten: Intraspeziesvariabilität, (Interspeziesunterschiede bereits berücksichtigt), Studiendauer, Datenqualität

^a Droge, getr. Koloquinthenfrüchte

^b vom pU als ausreichend eingeschätzt, LD₅₀ oral Ratte Grünheid (2001); NCO nonclinical overview S. 42

^c NOAEL: *no observed adverse effect level*, Dosis, die in chronischen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung über einen längeren Zeitraum keine adversen Effekte verursacht

^d human equivalent dose (NOAEL 178,5 mg/kg : Konversionsfaktor Ratte 6,2 = HED 28,7 mg/kg)



PRÄKLINISCHE UNBEDENKLICHKEIT

Toxizität nach mehrmaliger Applikation

NOAEL nach 4 Wochenstudie (Ratte): 178,5 mg Drogenäquivalent/kg

Berechnung PDE (permitted daily exposure) = $\text{NOAEL} \div F1 \times F2 \times F3$

F1 = Faktor 5 für Umrechnung Ratte – Mensch

F2 = Faktor 10 für Variabilität zwischen Individuen

F3 = Faktor 10 für die Ableitung aus Studien, die kürzer als 3 Monate waren
[z. B. ICH Q3C(R5)]

$$\text{PDE} = 178,5 \text{ mg/kg} \div 500 = 0,36 \text{ mg Drogenäquivalent/kg}$$

Dosierung Arhama Tinktur N:

$$\begin{aligned} \text{jeden 2. Tag} &= 73 \text{ mg} - 95 \text{ mg Drogenäquivalent} \\ &= 73 - 95 \text{ mg/50 kg} \\ &= 1,46 - 1,9 \text{ mg/kg (Faktor 4,0 - 5,2 über PDE)} \end{aligned}$$



PRÄKLINISCHE UNBEDENKLICHKEIT

Fertilitätsstudien – Mutagenitätstests

Die seitens des pU abgeleiteten Abstände mit Bezug auf Fertilitätsstudien sind nicht aussagekräftig [die in der Ratte getesteten Dosen – jeweils eine einzige untersuchte Dosis, mehrere Zeiträume – stellen Effektdosen und somit keinen NOAEL- oder LOAEL-Wert, *no/lowest observed (adverse) effect level*, dar]. In Ermangelung eines NOAEL-Wertes kann kein sachgerechter Sicherheitsabstand abgeleitet werden.

Die Unbedenklichkeit des arzneilich wirksamen Bestandteils im Hinblick auf die Mutagenität ist mit den derzeit vorgelegten Unterlagen unzureichend belegt.



PRÄKLINISCHE UNBEDENKLICHKEIT

Zusammenfassung

- Die präklinische Datenlage ist insgesamt als unzureichend einzustufen.
- Die seitens des pU beanspruchten Sicherheitsabstände werden unter Berücksichtigung der zu adressierenden Unsicherheiten als nicht ausreichend erachtet.
- Insbesondere wird bei den tierexperimentellen Hinweisen auf Fertilitätseffekte kein Sicherheitsabstand dargelegt.
- Der Ausschluss Mutagenität ist nicht ausreichend belegt.
- Die präklinischen Daten reichen nicht aus, ein angemessenes Sicherheitskriterium für die Entlassung aus der Verschreibungspflicht darzustellen und diese sachgerecht zu begründen.



SCHLUSSFOLGERUNG

Das BfArM hält die vorgelegten Unterlagen, insbesondere die präklinischen Unterlagen, für unzureichend, die Entlassung aus der Verschreibungspflicht zu begründen.

Vom BfArM werden insbesondere die Literaturangaben zur Reproduktionstoxikologie (u. a. Beeinträchtigung der männlichen sowie weiblichen Fertilität der Ratte) als kritisch eingestuft.

Die derzeitigen Anwendungsgebiete von Arhama Tinktur N („...Magen- und Darmbeschwerden, die von Durchfällen begleitet sind, wie Diarrhöen im Gefolge von Infektionen der Salmonellengruppen (Typhus-, Paratyphus- und Enteritis-Bakterien)“) stehen im Widerspruch zu einer Freistellung.

Aus den o. g. Gründen wird – trotz des insgesamt günstigen klinischen Risikoprofils – die Entlassung aus der Verschreibungspflicht nicht empfohlen.

