

**Mögliche Kontaminationen mit Pyrrolizidinalkaloiden:
Anforderungen an die produktspezifische Dokumentation
der Qualitätskontrolle
Aktualisierte Empfehlungen der Verbände BAH und BPI**

Stand: 6. November 2023

Mit der Bekanntmachung des BfArM vom 1. März 2016 [1] waren alle pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, produktspezifisch die Qualitätskontrolle ihrer Arzneimittel pflanzlichen Ursprungs im Hinblick auf eine mögliche Kontamination mit Pyrrolizidinalkaloiden unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten zu definieren. Aus diesem Grunde hatten die Verbände BAH und BPI Empfehlungen für die pharmazeutischen Unternehmer zum Umfang und Inhalt der vorzulegenden Unterlagen abgegeben, die zuletzt im Januar 2022 aktualisiert wurden. Diese Empfehlungen berücksichtigten das am 14. August 2021 publizierte aktualisierte „HMPC Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids“ [2], das neue Ph.Eur.-Kapitel 2.8.26 [3] mit einer Bestimmungsmethode für PA-Kontaminationen sowie eine Vielzahl an Erfahrungen der pharmazeutischen Unternehmen.

Die neue Bekanntmachung des BfArM vom 1. März 2023 [4] ersetzt die bisherige Bekanntmachung des BfArM vom 1. März 2016 [1] und wendet das HMPC Public Statement [2] vollumfänglich für Arzneimittel an, die pflanzliche Stoffe bzw. pflanzliche Zubereitungen enthalten. Es 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.

Spezifikationen

Allgemein

In die Spezifikation des Fertigarzneimittels ist der maximale PA-Gehalt als Parameter aufzunehmen. Je nach Art der Drogenzubereitung und Darreichungsform des pflanzlichen Fertigarzneimittels ist aufgrund von matrixabhängigen Störfaktoren eine Prüfung auf PA am Fertigarzneimittel oder Wirkstoff sinnvoll. Bei Prüfung auf einer geeigneten Vorstufe, z.B. Extrakt oder Urtinktur, ist es ausreichend, wenn in der Spezifikation des Fertigarzneimittels darauf hingewiesen wird, dass der PA-Gehalt rechnerisch aus den Daten der Vorstufe ermittelt wird. In diesem Fall ist der Rechenweg zu erläutern, z.B. im Kapitel „*Justification of Specification*“.

Bei Extrakten sind als Basis für einen Verwendungsentscheid in der Regel nur Analyseergebnisse aussagekräftig, die an der konkreten Extraktcharge bzw. an den Grundextrakten gewonnen wurden. Eine Extrapolation auf Basis von an der Ausgangsdroge ermittelten Werten ist häufig aufgrund der Heterogenität des Ausgangsmaterials nicht belastbar.

Akzeptanzkriterien für den Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden

Der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden ist als Summe der Gesamt-Pyrrolizidinalkaloide gemäß Ph.Eur. [3] produktspezifisch in Abhängigkeit von der Tagesdosierung des Fertigarzneimittels als mengenmäßiger Maximalwert pro Masse Fertigprodukt zu berechnen. Erfolgt die Prüfung auf einer Vorstufe, so ist der Anteil der Vorstufe im Fertigarzneimittel zu berücksichtigen.

Grundlage für die Festlegung des Akzeptanzkriteriums bildet der vom HMPC vorgegebene Maximalwert von 1,0 µg pro Tag für Erwachsene. Bei Arzneimitteln, die auch zur Anwendung von Kindern vorgesehen sind, ist für den Maximalgehalt an PA im Fertigprodukt die höchste Dosierung für die jüngste Altersgruppe maßgeblich. Dieser Maximalwert wird auf Basis der EFSA-Referenzdosis von 0,0237 µg/kg KG (Basis: Riddelliin) [5] individuell berechnet. So ergibt sich bei einer Berechnung der täglichen Höchstmenge auf Basis des Körpergewichtes der Altersgruppe laut HMPC z.B. bei einem Körpergewicht von 20 kg eine akzeptable tägliche Aufnahme von 0,5 µg toxischer, ungesättigter PA. Das BfArM erwartet in der individuellen Berechnung, dass für die Körpergewichte die RKI-Veröffentlichung zum Körpergewicht von Kindern aus 2013 (KiGGS, [6]) herangezogen wird. Insbesondere ist für das Körpergewicht das niedrigste Gewicht der Altersgruppe, d.h. das 3. Perzentil zu verwenden.

Da die eingesetzten Extrakte bzw. Drogen in verschiedenen Arzneimitteln mit unterschiedlichen Dosierungen verwendet werden, ist die pauschale Festlegung eines Grenzwertes in der Spezifikation für einen Wirkstoff (Extrakt oder Drogenpulver) nicht immer zweckmäßig.

Bei der Rezeptur eines Fertigarzneimittels ist zu beachten, dass nur Wirkstoffchargen Verwendung finden, die zu einem Produkt führen, das den Akzeptanzkriterien des Fertigarzneimittels entspricht. Insbesondere bei Kombinationsprodukten ist eine chargenspezifische Betrachtung aller jeweils einfließenden Komponentenchargen (ggf. einschließlich z.B. Hilfsdrogen) erforderlich. Bringt eine der Komponenten im Einzelfall gar keinen oder aber einen im Hinblick auf die 1,0 µg-Grenze des Fertigproduktes hohen Beitrag an PA-Kontamination mit, so beeinflusst dies unmittelbar die Mengen, welche für die anderen Komponenten noch toleriert werden können.

Risikobewertung, Prüfintervalle und Spezifikationsbegründung

Die vormals mit der Bekanntmachung des BfArM vom 1. März 2016 [1] festgelegte Kategorisierung (A,B,C) und die Verpflichtung, Prüffrequenz und Bewertungsmaßstäbe anhand dieser festzulegen, entfällt mit der neuen Bekanntmachung des BfArM „zur Prüfung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten“ vom 1. März 2023 [4].

Mit dieser neuen Bekanntmachung fordert das BfArM nun im Abschnitt 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).“

Dies bedeutet, dass wie bisher grundsätzlich eine Chargenprüfung auf einer geeigneten Stufe durchzuführen ist, diese jedoch auf Basis aussagekräftiger Daten im Sinne eines Skip Testing reduziert werden kann. Dies könnte theoretisch auf Basis der bisherigen Kategorieneinteilung aus der früheren BfArM Bekanntmachung [1] erfolgen. Wird dieses Modell angewendet, ändert sich nichts. Änderungen gegenüber einer vormals dem BfArM angezeigten Risikobewertung/Prüffrequenz erfordern jedoch eine Änderungsanzeige.

Wurde dem BfArM auf Basis der früheren Bekanntmachung eine Spezifikation vorgelegt, die einen niedrigeren Grenzwert als umgerechnet 1,0 µg/Tag ausweist und soll diese Spezifikation nun auf umgerechnet 1,0 µg/Tag angepasst werden, so ist dies unabhängig von der Prüffrequenz ebenfalls per Änderungsmeldung anzuzeigen.

Es gibt bestimmte Drogen, bei denen entweder bisher keine PA-Belastung nachgewiesen werden konnte und/oder bei denen aufgrund des Gewinnungsprozesses von einer unwahrscheinlichen Belastung ausgegangen werden kann und/oder die bei einer niedrigen Belastung aufgrund ihrer Dosierung ein niedriges Gefährdungspotential aufweisen. Diese können nach einer individuellen Risikobewertung durch den pharmazeutischen Unternehmer und mit einer produktindividuellen Argumentation Kandidaten für ein Skip Testing sein. Grundlagen für eine solche Argumentation können z.B. sein

- Die Datenlage der BAH/BPI-Datenbank mit einer überwiegenden Anzahl von negativen Befunden und demzufolge einer sehr geringen Belastungswahrscheinlichkeit
- Die Eigenschaften der Droge sowie Aspekte des Gewinnungsprozesses z.B. der Größe und Beschaffenheit der Drogen (z.B. Rindendrogen oder Samen in Schalen), der Wuchshöhe der Pflanze bzw. der Erntetechnik (z.B. Handernte von Kleinmengen), wodurch eine Mitbeerntung von Beikräutern unwahrscheinlich ist
- Eine niedrige Dosierung eines pflanzlichen Inhaltsstoffs basierend auf Worst Case-Berechnung für das Fertigarzneimittel

Inwieweit die Aussagen auf daraus hergestellte Zubereitungen übertragbar sind, muss vom Hersteller/Inverkehrbringer individuell im Einzelfall ermittelt werden. Grundsätzlich ist zu beachten, dass stets firmeneigene Daten, die herkunfts- und

prozessindividuelle Besonderheiten berücksichtigen, für die Risikobewertung und für die Festlegung eines Skip Testing-Plans und der Prüffrequenz herangezogen werden müssen. Dabei akzeptiert das BfArM nach derzeitigen Erkenntnissen nicht, die Einordnung der Drogenzubereitungen und Fertigarzneimittel auch auf Basis von weniger als 10 Chargendaten durchzuführen.

Die PA-Belastung von Drogen kann je nach Herkunft, Ernteperiode oder anderer Einflüsse periodisch schwanken. Es ist daher regelmäßig erforderlich, einen Review der Risikobewertung vorzunehmen und Prüfintervalle/-frequenzen ggf. anzupassen.

In Bezug auf ätherische Öle führt das HMPC auf Basis von Daten aus Forschungsarbeiten [7] aus, dass ätherische Öle mit pharmazeutischer Qualität wenig Anlass zu Bedenken geben, da mögliche PA-Verunreinigungen im Ausgangsmaterial aufgrund der eher hydrophilen Natur von PA und des zweistufigen Herstellungsprozesses (Wasserdampfdestillation oder Kaltpressung gefolgt von einer Rektifizierung) nicht in die ätherischen Öle überführt werden. Für ätherische Öle in pharmazeutischer Qualität müssten daher keine Spezifikationen für den PA-Gehalt vorgelegt werden [2].

Empfehlung für „Richtwerte“ und „Maximalwerte“ bei Extrakten

Wird ein und derselbe Extrakt (z.B. für verschiedene Fertigarzneimittel) verwendet, kann der maximal tolerierbare PA-Gehalt (in µg/kg Extrakt) je nach Rezeptur und Dosierung unterschiedlich sein. Bei Kombinationsprodukten kann der relative Beitrag der verschiedenen Wirkstoffe von Charge zu Charge schwanken. Es kann sinnvoll sein, für die Komponenten anteilig aus der Rezeptur und auf empirischer Basis „**Richtwerte**“ abzuleiten, bei deren Einhaltung für alle Komponenten gleichzeitig die Einhaltung der Fertigproduktspezifikation sichergestellt ist. *Für die firmeninterne Betrachtung* wird empfohlen, zusätzlich einen „**Maximalwert**“ zu beschreiben, der die 100%ige Ausschöpfung des Grenzwertes des Fertigarzneimittels für die Komponente enthält und für den Wirkstoff die absolute Obergrenze darstellt. Diese Kriterien sind Gegenstand der Bestellspezifikation des pharmazeutischen Unternehmers an den Extrakt- bzw. Drogenlieferanten. Bei Eigenherstellung gilt Entsprechendes firmenintern. Die Entscheidung über die Verwendung eines Wirkstoffes, der Rückstände im Bereich zwischen Richtwert und Maximalwert enthält, obliegt der entsprechend verantwortlichen Person.

Methoden zur Bestimmung von PA

Das Europäische Arzneibuch beschreibt im Kapitel 2.8.26 „Contaminant Pyrrolizidine Alkaloids“ [3] eine Beispielmethode, die Validierungs- und Verifizierungskriterien für die Spurenanalytik von PAs sowie die zu prüfenden Target PAs. Die Rückstandsanalytik von Pyrrolizidinalkaloiden in pflanzlichen Drogen, pflanzlichen Zubereitungen und pflanzlichen Fertigarzneimitteln muss mit einer validierten/verifizierten LC-MS/MS Methode durchgeführt werden. Aufgrund der Komplexität der analytischen Fragestellungen im Spurenbereich und der erforderlichen Vergleichbarkeit der Ergebnisse sind LC-MS/MS-Methoden als Stand der Technik anzusehen.

Neben der vorgeschlagenen Beispielmethode des Arzneibuchs können auch andere, validierte LC-MS/MS Methoden sowie auch hochauflösende LC-MS Methoden verwendet werden. Die Kriterien für die Validierung und Verifizierung sind angegeben. Auf Grund des Einsatzes unterschiedlicher Messgeräte sind unterschiedliche Probenvorbereitungen und Messbedingungen möglich, solange die in Ph.Eur. 2.8.26 beschriebenen Akzeptanzkriterien eingehalten werden. Dieses Kapitel enthält auch Angaben zu den 28 Referenzsubstanzen [3].

Die Methode Ph.Eur. 2.8.26 steht im allgemeinen Teil des Arzneibuchs (Methods of analysis). Es ist geplant, die Methode in der Allgemeinen Monographie „Pharmaceutical preparations“ unter „Tests“ zu referenzieren (Pharmeuropa 35.4) [8]. Damit wird der Hersteller verpflichtet die Prüfung durchzuführen, wenn sie notwendig ist.

Wie bei anderen Summenparametern mit Maximallimits ist auch bei der PA-Analytik eine Konvention für den Umgang mit Werten unter Bestimmungsgrenze ($< LOQ$) erforderlich. Dies kommt insbesondere dann zum Tragen, wenn aus der Tagesdosierung eines Produktes ein besonders niedriger Grenzwert für die Summe der PA in dem/n betreffenden Wirkstoff/en resultiert. In diesen Fällen führt der von manchen Zulassungsbehörden geforderte Upperbound-Ansatz dazu, dass unabhängig vom tatsächlichen Vorhandensein quantifizierbarer PA-Mengen ein Default-Gehalt in Höhe der summierten Bestimmungsgrenzen aller 28 PA resultiert. Bei einer Bestimmungsgrenze von $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ pro PA ergibt dies eine Default-Belastung von $280 \mu\text{g}/\text{kg}$. Führt dieser Wert in Verbindung mit der Tagesdosis des betroffenen Produktes zu einer Aufnahmemenge von mehr als $1,0 \mu\text{g}/\text{Tag}$, so müssten die Bestimmungsgrenzen im Einzelfall in erheblichem Maße gesenkt, respektive eine Auswertung über die i.d.R. um den Faktor 3 niedrigere Nachweisgrenze durchgeführt werden. Im Arzneimittelbereich gibt es bisher keine ausdrückliche Konvention für den Umgang mit dieser Fragestellung. Die Forderung mancher Zulassungsbehörden, in den oben beschriebenen Grenzfällen den Upperbound-Ansatz anzuwenden, stützt sich daher auf keine formale Grundlage. Von der fachlichen Seite betrachtet ist ein solcher pauschaler Ansatz in Frage zu stellen, denn der Prüfumfang der 28 PA bildet die Gesamtheit der bisher in Arzneidrogen in im Einzelfall wesentlichen Mengen gefundenen PA ab. Im konkreten Einzelfall tragen jedoch stets nur wenige PA aus diesem Gesamtspektrum zur Gesamtmenge wesentlich bei, denn dies ist auch in den dafür ursächlichen Beikräutern der Fall, und von letzteren sind in aller Regel nicht mehr als 1 bis 2 Arten wesentlich für den Eintrag. Auch ist nicht zu erwarten, dass sämtliche nicht quantifizierbaren PA in jedem Fall jeweils mengenmäßig die BG erreichen.

Im Lebensmittelbereich wird mit der neuen Kontaminanten-Verordnung (EU) 2023/915 [9] der Lowerbound-Ansatz als Regel für die Summenbestimmung von allen Kontaminanten festgelegt. Einzige Ausnahme sind die Dioxine, für welche expressis verbis der Upperbound-Ansatz festgelegt ist. Das Europäische Arzneibuch verweist in verschiedenen Monographien für Lebertran, Fischöle etc. hinsichtlich der Dioxine und Dioxin-ähnlichen polychlorierten Biphenyle auf die Methoden und Limits der Europäischen Union bzw. anderer Regularien.

Auch in den relativ seltenen Grenzfällen relativ hoher mengenmäßiger Dosierungen pflanzlicher Wirkstoffe führt der Upperbound-Ansatz über alle 28 PA-Congenere hinweg zu einer systematischen Überschätzung des Risikos. Sachgerechter erscheint in diesen Fällen eine produktspezifische Risikobewertung unter Berücksichtigung von

Faktoren wie dem geographischen Ursprung, Sammel-/Anbau- und Weiterverarbeitungsbedingungen und Umfang verfügbarer wirkstoffspezifischer Daten des Herstellers zu Art und Menge bisher gefundener PA.

Musterzug

Entsprechend dem Public Statement des HMPC [2] sollte, je nachdem, ob der pflanzliche Stoff (Punktkontamination) oder die pflanzliche Zubereitung/das Fertigprodukt (homogene Probe) geprüft wird, ein geeigneter Probenahmeplan entwickelt werden. Die Probenahme sollte („should“) in Übereinstimmung mit der Verordnung 401/2006/EG („Mykotoxin-Verordnung“) [10] erfolgen, die Vorgaben für die Probenahme zur Amtlichen Kontrolle von Lebensmitteln enthält. In dieser Verordnung werden verschiedene Musterzüge in Abhängigkeit der Art des Lebensmittels (z.B. Mehl, Trockenobst, Gewürze, pflanzliche Öle) dargestellt.

Für die amtliche Kontrolle von PA in Lebensmitteln ist eine neue Verordnung geplant, die die Probenahme und die Kriterien für die Analytik von Pflanzentoxinen festlegt [11]. Bei der Probenahme wird auf die Verordnung 401/2006/EG [10] verwiesen, was für getrocknete Kräuter bei einer Chargengröße von >15 Tonnen eine Anzahl von 50 Einzelmustern à 40 g bedeutet.

Für die Probenahme von pflanzlichen Drogen gibt es außerdem Vorgaben aus dem Arzneibuch (Kapitel 2.8.20 Pflanzliche Drogen: Probenahme und Probenvorbereitung) [12]. Grundprinzip der Probenahme beider Vorgaben ist die Herstellung einer Mischprobe aus einer zu berechnenden Anzahl an Einzelproben.

Eine pauschale Vorgehensweise ist aufgrund der unterschiedlichen Fallkonstellationen und individuellen Prozessbedingungen nicht möglich. Basierend auf den Erfahrungen des Unternehmens sollten daher Musterzugspläne risikobasiert abhängig von der Verarbeitungsstufe, dem Homogenitätsgrad der Charge und dem Bestimmungszweck der Charge festgelegt werden. So ist es z.B. sinnvoll zu differenzieren, ob die Untersuchung an einem sehr frühen Prozesspunkt (z.B. Ausgangsstoff/Rohware), für eine homogene Zwischenstufe (Teemischung, Extrakt, Halbfertigware) oder für eine Endfreigabe benötigt wird. Besonders wichtig für ein valides Analysenergebnis ist eine möglichst homogene Verteilung der PA im Material, die aufgrund der geringen Gehalte und der Möglichkeit von Spotkontaminationen speziell bei ungenügender Homogenisierung analytisch gegebenenfalls nicht repräsentativ für die Charge erfasst werden. Im Rahmen der Weiterverarbeitung der Probe sollten insbesondere bei pflanzlichen Drogen eine ausreichende Probenmenge und ein geeigneter Zerkleinerungsgrad gewählt werden. Im Falle einer Abweichung sollten risikobasiert diese Besonderheiten berücksichtigt und ggf. detailliert untersucht werden. Auf Basis dieser weitergehenden Untersuchungen können dann Teilfreigabe oder Sperre der betreffenden Charge abgeleitet werden. Es sollten deshalb individuelle Lösungen in Abstimmung mit der jeweiligen Überwachungsbehörde möglich sein und gesucht werden, die sich am Gesamtkontext der Patientensicherheit orientieren.

Besonderheiten Homöopathika (Ausnahmen ab bestimmten Potenzstufen)

Homöopathische Arzneimittel werden gemäß Herstellmethoden des Europäischen Arzneibuches, des HAB oder anderer relevanter Pharmakopöen hergestellt. Im Laufe

des Herstellprozesses wird die zunächst aus dem pflanzlichen Material erhaltene Urtinktur sukzessive potenziert, wobei sich der Anteil an vorhandenen pflanzlichen Inhaltsstoffen mit jeder Potenz verringert.

In der Regel werden relativ kleine Mengen an pflanzlichem Ausgangsmaterial benötigt. Diese geringen Mengen werden üblicherweise mittels einer manuellen Erntetechnik geerntet, wodurch das Risiko einer Untermischung mit fremden Pflanzenbestandteilen erheblich reduziert ist.

Durch die Potenzierungen während des homöopathischen Herstellprozesses wird auch die Konzentration an potentiell enthaltenen PA verringert.

Anforderungen gemäß BfArM-Bekanntmachung vom 1. März 2023

Gemäß der aktuellen BfArM-Bekanntmachung ist zwischen folgenden unterschiedlichen Vorgehensweisen/Fällen bei der Bewertung von homöopathischen und anthroposophischen Arzneimitteln mit Wirkstoffen pflanzlichen Ursprungs zu unterscheiden:

1. Keine bis geringe Kontaminationsproblematik aufgrund der Verdünnungsstufe/ rechnerischen Risikobewertung:
 - a) Ab der Potenz D4 ist die Vorlage einer Risikobewertung nicht erforderlich.
 - b) Bei einem kleineren Verdünnungsgrad als D4 ist risikobasiert darzulegen, weshalb auf eine PA-Gehaltsbestimmung verzichtet werden kann (sichere Potenzstufe). Bei einer rechnerischen Risikobewertung ist von einer unbedenklichen PA-Zufuhr von 0,0237 µg/kg Körpergewicht pro Tag auszugehen. Zusätzlich ist die Herstellungsvorschrift, der Anwenderkreis und die Darreichungsform zu berücksichtigen. Bei Kombinationsarzneimitteln ist in der Bewertung der potenzielle Eintrag aller Einzelkomponenten zu berücksichtigen.

Ab der jeweiligen sicheren Potenzstufe kann sowohl auf Analysendaten als auch auf eine weitere/ ausführliche rechnerische Risikobewertung verzichtet werden. Ein PA-Grenzwert muss weder für das Arzneimittel noch für die einfließende Urtinktur spezifiziert werden.

2. Relevante Kontaminationsproblematik/ produktspezifische analytische Unterlagen
Bei Potenzen unterhalb der sicheren Potenzstufe ist ein PA-Grenzwert in die Freigabe-Spezifikation des Fertigarzneimittels aufzunehmen. Dabei soll bei Zulassungen die maximale Tagesdosis, bei Registrierungen die jeweilige toxikologische Bezugsgröße (siehe Anhang Bekanntmachung) und der jeweilige Anwenderkreis/ die intendierten Personengruppen berücksichtigt werden. Zudem muss angegeben werden, auf welcher Stufe die Prüfung erfolgt.

Berechnung der ersten sicheren Potenzstufe (rechnerische Endpotenz)

Unter Berücksichtigung einer angenommenen maximalen Verabreichung von 10 g für flüssige orale Zubereitungen, 2 g für Globuli der Größe 3, 6 g für Globuli der Größe 5 und 24 Tabletten stellt eine Risikobetrachtung für flüssige orale Zubereitungen den „worst case“ dar. Anhand der folgenden Beispielrechnung unter Annahme einer

Belastung von 10 mg PA/kg getrocknete Droge (10 ppm) wird die sichere Potenzstufe in Abhängigkeit von der Herstellungsvorschrift berechnet.

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

Tab. 1: Berechnung des PA Gehaltes in Abhängigkeit von der Herstellungsvorschrift entsprechend Anhang der BfArM Bekanntmachung [4]

Aus diesen Berechnungen ergeben sich beispielhaft folgende sichere Potenzen für die entsprechenden Darreichungsformen und toxikologischen Bezugsgrößen:

Darreichungsform	Tagesdosis	Erste sichere Potenz
Flüssige Zubereitungen	10 g	D2 (aus V2a und V3a hergestellt)*
Tabletten	24 Tabletten**	D2 (aus V2a und V3a hergestellt)*
Globuli	2 g	D1 (Größe 3)*
	6 g	_D1 (Größe 5)*

Tab. 2: Erste sichere Potenzen der jeweiligen Darreichungsformen, berechnet auf Basis der BfArM Bekanntmachung [4]

*Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre (Referenzgewicht 38 kg)

**Die Anzahl der Tabletten als maximale Tagesdosis bezieht sich auf eine durchschnittliche Tablettenmasse von 250 mg

Durch die Verdünnung und auf Basis der vorliegenden Ergebnisse ist z.B. für die V2a und V3a Urtinkturen und die daraus hergestellten Potenzstufen somit rechnerisch ab der Potenz D2 selbst bei einer kontaminierten Ausgangsdroge für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren kein signifikantes Risiko mehr vorhanden. Für Globuli kann zusätzlich zu einer niedrigeren täglichen Aufnahmemenge von 2 bzw. 6 g herstellbedingt der Faktor 100 mit eingerechnet werden, wodurch hier für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ab der D1 die Potenzen grundsätzlich als sicher angesehen werden können. Somit können beim Einsatz pflanzlicher Ausgangsstoffe von genuin nicht PA-haltigen Pflanzen für Fertigarzneimittel ab diesen Potenzen weitere Maßnahmen bzgl. der PAs (z.B. Prüfung, individuelle Bewertungen) grundsätzlich entfallen. Bei den Berechnungen sind gemäß Anwenderkreis/ intendierten Personengruppen gegebenenfalls auch Kinder <12 Jahren zu berücksichtigen.

Zur PA-Thematik von homöopathischen und anthroposophischen Urtinkturen sei auch auf die von mehreren Herstellern erarbeitete Publikation verwiesen [13]. Dort wurden Ergebnisse von 577 Datensätzen aus 203 verschiedenen Urtinkturen aufgeführt, die auf ihr potentielles Risiko einer PA-Kontamination untersucht worden waren. In 98,3%

aller Proben konnten keine PA oberhalb der Bestimmungsgrenze nachgewiesen werden, und in den wenigen positiven Proben wurden nur sehr geringe Konzentrationen detektiert. Ein Vorschlag für eine mögliche Risikobewertungsstrategie ist in einer weiteren Publikation einer Gruppe von Herstellern enthalten, die insbesondere auf niedrigere Potenzen (<D2) fokussiert [14].

Formale Aspekte

Nachdem das BfArM zunächst auf Basis seiner Bekanntmachung vom 1. März 2016 die Unterlagen in Bezug auf Spezifikationen für und Prüfungen auf PA in laufenden Verfahren angefordert hatte, ist die Behörde im Jahr 2019 dazu übergegangen, die ihr vorliegenden Unterlagen alle betroffenen Arzneimittel zu prüfen. Mit der Bekanntmachung vom 1. März 2023 sind Neueinreichungen und Aktualisierungen entsprechend dieser Bekanntmachung vorzunehmen.

- Variation Regulation: die Änderungen, die die Spezifikation des Fertigarzneimittels (ggf. einschließlich der Spezifikationsänderungen der arzneilich wirksamen Bestandteile/Ausgangsstoffe) betreffen (einschließlich der Änderung der Qualitätsdokumentation in Bezug auf die Validierung der Messmethode), sind als Type IB (B.II.d.1.g) Variation anzuzeigen.
- Nationale Änderungen nach § 29 AMG: die Änderungen, die die Spezifikation des Fertigarzneimittels (ggf. einschl. der Spezifikationsänderungen der arzneilich wirksamen Bestandteile/Ausgangsstoffe) betreffen (einschließlich der Änderung der Qualitätsdokumentation in Bezug auf die Validierung der Messmethode), sind als zustimmungspflichtige Änderungen anzuzeigen.
- Für den Fall, dass in einer anschließenden Änderung noch ergänzende Unterlagen (z.B. zur Matrixspezifität bzw. Verifizierungsunterlagen) nachzureichen sind, sind diese als nicht-zustimmungspflichtig gemäß § 29 AMG bzw. Type IB Variation vorzulegen.
- Für homöopathische und anthroposophische Arzneimittel, die Wirkstoffe aus pflanzlichen Ausgangsstoffen enthalten „*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)*“. Diese ist im Modul 2.3 spätestens im Zusammenhang mit der nächsten regulatorischen Maßnahme (z.B. einem Verfahren gemäß § 31 Abs. 1 oder § 39 Abs. 2c AMG oder einer Änderungsanzeige) vorzulegen.

Literatur

- [1] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 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. Bonn: BfArM; 1. März 2016.
- [2] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids (EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1). 7 July 2021.
- [3] European Pharmacopoeia. Chapter 2.8.26. Contaminant pyrrolizidine alkaloids. Strasbourg: European Pharmacopoeia 10th edition, 1 July 2021.
- [4] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bekanntmachung zur Prüfung des Gehalts an Pyrrolizidinalkaloiden zur Sicherstellung der Qualität und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln, die homöopathische Zubereitungen aus pflanzlichen Ausgangsstoffen als Wirkstoffe enthalten. Bonn: BfArM; 1. März 2023
- [5] EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements. EFSA Journal 2017;15(7): 4908-4943.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4908>
- [6] RKI. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), 2. erweiterte Auflage, Robert Koch-Institut, Berlin 2013.
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile
- [7] Giera DS, Preisitsch M, Brevard H, Nemetz J. Quantitative Removal of Pyrrolizidine Alkaloids from Essential Oils by the Hydrodistillation Step in Their Manufacturing Process. *Planta Med* 2021. DOI: 10.1055/a-1534-6928
- [8] Pharmaceutical Preparations – Pharmaceutica. 2619. *Pharmeuropa* 35.3. July 2023.
- [9] Verordnung (EU) 2023/915 der Kommission vom 25. April 2023 über Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006. *Amtsblatt der Europäischen Union* L 117/103 vom 5. Mai 2023.
- [10] European Commission. Commission Regulation (EC) No 401/2006 of 23 February 2006 laying down the methods of sampling and analysis for the official control of the levels of mycotoxins in foodstuffs, 2006. <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/401/oj>
- [11] Commission Implementing Regulation (EU) .../... laying down the methods of sampling for the control of the levels of plant toxins in food and repealing Regulation (EU) 2015/705. Draft SANTE 11494R1/2021.
- [12] European Pharmacopoeia. Chapter 2.8.20. Herbal drugs: sampling and sample preparation. *European Pharmacopoeia* 11th ed. 2022.

- [13] Busch J, Bauer S, Linek M, Zeller J, Criswell M, Noetel A, Steinhoff B. Pyrrolizidine alkaloids as potential contaminants in homoeopathic mother tinctures: Evaluation of available data. *Pharm Ind* 2017; 79(5):701-709.
- [14] Busch J, Kammerer D, Linek M, Steinhoff B, Zeller J. Risk evaluation strategy for potential pyrrolizidine alkaloid contamination in homoeopathic and anthroposophic medicinal products of herbal origin: A concept from industry. *Pharm Ind* 2019; 81(2): 235-247.