



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Pyrrolizidinalkaloide in Arzneimitteln

Dr. Jacqueline Wiesner

Inhaltsverzeichnis

1. Stufenplan von 1992

2. Public statement of the HMPC

3. Untersuchung des BfR (2013)

4. Ausblick



Inhaltsverzeichnis

1. Stufenplan von 1992

2. Public statement of the HMPC

3. Untersuchung des BfR (2013)

4. Ausblick



Stufenplan 1992

Bundesanzeiger Nr.111 vom 17.06.1992

Bundesgesundheitsamt

Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Abwehr von Arzneimittelrisiken – Stufe II)

Vom 5. Juni 1992
Bescheid

Die Zulassungen der Arzneimittel, die Pyrrolizidin-Alkaloide mit einem 1,2-ungesättigten Necin-Gerüst enthalten:

Alle Arten der Gattungen

Beinwell (Symphytum)

Boretsch (Borago)

Brachyglottis

Cineraria

Färberkraut (Alkanna)

Feuerkraut (Erechthites)

Huflattich (Tussilago)

Hundszunge (Cynoglossum)

Kreuzkraut (Senecio)

Kunigundenkraut (Eupatorium außer E. perfoliatum)

Ochsenzunge (Anchusa)

Pestwurz (Petasites)

Sonnenwendkraut (Heliotropium)

Steinsame (Lithospermum)

werden wie folgt geändert:

I. Maßnahmen

1. Soweit Indikationen von Pyrrolizidin-Alkaloiden mit einem 1,2-ungesättigten Necin-Gerüst enthaltenden Arzneimittel (im folgenden PA-haltige Arzneimittel) inhaltlich nicht in Monographien nach § 25 Abs. 7 des Arzneimittelgesetzes (AMG) anerkannt sind, wird die Zulassung für diese Indikationen mit sofortiger Wirkung widerrufen. Die Anordnung ist gem. § 30 Abs. 3 Satz 2 AMG sofort vollziehbar.
2. Für PA-haltige Arzneimittel mit in Monographien nach § 25 Abs. 7 AMG anerkannten Anwendungsgebieten wird die Zu-

3. Von den Maßnahmen nach I.1- und I.2 nicht betroffen sind:
 - a) PA-haltige Arzneimittel, bei deren maximaler Dosierung gemäß Anleitung in der Packungsbeilage eine tägliche Exposition von
 - 0,1 µg bei innerer Anwendung
 - 10 µg bei externer Anwendungnicht überschritten wird. Der Nachweis der Einhaltung dieser Konzentrationen ist analog I.2.a zu führen.
 - b) PA-haltige homöopathische Arzneimittel ab einer Potenzstufe
 - von D 6 bei innerer Anwendung
 - bzw. von D 4 bei externer Anwendung

II. Fristen

1. Bei PA-haltigen Arzneimitteln, für deren Anwendung die Einhaltung der unter I.3 genannten unteren Konzentration nicht dokumentiert ist, sind die unter I.2.b aufgeführten Angaben in die Fach- und Gebrauchsinformation mit Wirkung vom 1. September 1992 aufzunehmen.
2. Die übrigen Anordnungen werden am 1. Januar 1993 wirksam. Ihnen ist spätestens zu diesem Zeitpunkt zu entsprechen.

Begründung:

1 Maßnahmen / Rechtsgrundlagen

Nach eingehender Auswertung der auf die Anhörungsschreiben vom 10. August 1988 (G V 7-7251-01-25365/1) und vom 10. September 1990 (G V 7-7251-01-25365/1082) eingereichten Unterlagen und unter Berücksichtigung der Voten der zuständigen Aufbereitungskommissionen hält das Bundesgesundheitsamt die Anordnung vorstehender Maßnahmen zur Senkung des mit der Anwendung PA-haltiger Arzneimittel verbundenen Risikos für geboten.

Tragender Grund für die Maßnahmen des Bundesgesundheitsamtes ist die aus den belegten toxikologischen Eigenschaften

Stufenplan 1992

I. Maßnahmen

1. Soweit Indikationen von Pyrrolizidin-Alkaloiden mit einem 1,2-ungesättigten Necin-Gerüst enthaltenden Arzneimittel (im folgenden PA-haltige Arzneimittel) inhaltlich nicht in Monographien nach § 25 Abs. 7 des Arzneimittelgesetzes (AMG) anerkannt sind, wird die Zulassung für diese Indikationen mit sofortiger Wirkung widerrufen. Die Anordnung ist gem. § 30 Abs. 3 Satz 2 AMG sofort vollziehbar.
2. Für PA-haltige Arzneimittel mit in Monographien nach § 25 Abs. 7 AMG anerkannten Anwendungsgebieten wird die Zulassung mit der folgenden Auflage verbunden:
 - a) Vom pharmazeutischen Unternehmer ist durch geeignete Maßnahmen bei der Herstellung sicherzustellen, daß die tägliche Exposition bei der gemäß Anleitung in der Packungsbeilage maximalen Dosierung folgende Werte nicht übersteigt:
 - 100 µg bei externer Anwendung,
 - 1 µg bei innerer Anwendung,
 - 10 µg bei der Anwendung von Huflattichblättern als Teeaufguß.

Die Angabe ist auf die Summe aller Pyrrolizidin-Alkaloide mit einem 1,2-ungesättigten Necin-Gerüst sowie deren N-Oxide bezogen. Der Nachweis der Einhaltung dieser Konzentration ist anhand geeigneter Prüfverfahren und nachvollziehbarer Berechnung der im Fertigarzneimittel enthaltenen PA zu führen. Es müssen mindestens die im Anhang genannten Anforderungen an die Prüfverfahren und die Dokumentation der Qualität erfüllt sein.

Die Anordnung ist gemäß § 30 Abs. 3 Satz 2 AMG sofort vollziehbar.

- b) Für die Arzneimittel nach I 2.a ist die empfohlene Dauer der Anwendung auf maximal 6 Wochen pro Jahr zu begrenzen. Im Abschnitt Gegenanzeigen ist bei Arzneimitteln zur inneren Anwendung folgender Hinweis aufzunehmen:

„Nicht anzuwenden in Schwangerschaft und Stillzeit“

Bei Arzneimitteln, die zur topischen Anwendung bestimmt sind, ist der Hinweis aufzunehmen: „Die Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen. Die Anwendung darf nur auf intakter Haut erfolgen.“

Die sofortige Vollziehung dieser Auflagen wird angeordnet.



Stufenplan 1992

3. Von den Maßnahmen nach I.1- und I.2 nicht betroffen sind:
- PA-haltige Arzneimittel, bei deren maximaler Dosierung gemäß Anleitung in der Packungsbeilage eine tägliche Exposition von
 - 0,1 µg bei innerer Anwendung
 - 10 µg bei externer Anwendungnicht überschritten wird. Der Nachweis der Einhaltung dieser Konzentrationen ist analog I.2.a zu führen.
 - PA-haltige homöopathische Arzneimittel ab einer Potenzstufe
 - von D 6 bei innerer Anwendung
 - bzw. von D 4 bei externer Anwendung

II. Fristen

- Bei PA-haltigen Arzneimitteln, für deren Anwendung die Einhaltung der unter I.3 genannten unteren Konzentration nicht dokumentiert ist, sind die unter I.2.b aufgeführten Angaben in die Fach- und Gebrauchsinformation mit Wirkung vom 1. September 1992 aufzunehmen.
- Die übrigen Anordnungen werden am 1. Januar 1993 wirksam. Ihnen ist spätestens zu diesem Zeitpunkt zu entsprechen.



Stufenplan 1992

In den vorliegenden Kanzerogenitätsstudien wurden bei verschiedenen dieser PA deutliche kanzerogene Effekte, vor allem in der Leber (Leberkarzinome, Hämangiosarkome) schon bei täglichen Dosen zwischen 0,35 und 10 mg/kg KG beobachtet (6).

(6) Culvenor C (1983) Estimated intakes of Pyrrolizidine alkaloids by humans. A Comparison with dose rates causing tumors in rats. Journal of Toxicology and Environmental Health 11: 625-635

Culvenor (1983) reflektiert auf:

- Heliotrin und verwandte Alkaloide
- Echimidin und verwandte Alkaloide
- Indicin N-oxide
- Croatananin
- Retrorsin, Riddelliin



Inhaltsverzeichnis

1. Stufenplan von 1992

2. Public statement of the HMPC

3. Untersuchung des BfR (2013)

4. Ausblick



Public statement of the HMPC



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 November 2014
EMA/HMPC/893108/2011
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)

Final

Draft discussed by Working Party on Community monographs and Community list (MLWP)	November 2011 January 2012 March 2012 May 2012
Adopted by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) for release for consultation	24 September 2012
Start of public consultation	25 October 2012

Public statement of the HMPC

Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)

Table of contents

1. Introduction (Problem statement)	3
1.1. Pyrrolizidine alkaloids (PAs)	3
1.2. Chemistry of pyrrolizidine alkaloids.....	3
2. Discussion	5
2.1. Regulatory/legal status of PAs or PA-containing products	5
2.2. Mechanism of toxic action of PAs	6
2.3. Pharmacokinetics of PAs	7
2.4. Single and repeat dose toxicity in animals	9
2.5. Acute and chronic toxicity in humans	11
2.6. Genotoxicity and Carcinogenicity of PAs	12
2.7. Human exposure to PA by food	14
3. Conclusions and recommendations	17
4. References	20

Public statement of the HMPC

1. Introduction (Problem statement)

It became apparent during assessment of *Symphytum officinale* (monograph EMEA/HMPC/572844/2009) that the risk assessment of pyrrolizidine alkaloids (PAs) poses considerable difficulties, with several PAs being regarded as both hepatotoxic and carcinogenic. Considering that PAs are natural constituents of a number of plants used for medicinal purposes and that PAs might be part of the food chain, the HMPC decided to prepare a public statement on the use of herbal preparations containing PAs.

1.1. Pyrrolizidine alkaloids (PAs)

Pyrrolizidine alkaloids are heterocyclic organic compounds. They occur in nature in more than 6,000 plants (in excess of 300 plant species of up to 13 families, mainly in the families of Boraginaceae (all genera), Asteraceae (tribes Senecioneae and Eupatorieae) and Fabaceae (genus *Crotalaria*)) [PRAKASH *et al.* 1999]. More than 350 different PAs, excluding the N-Oxides, were described up to now and it is assumed that about half of them are hepatotoxic [Fu *et al.* 2004].

Furthermore, both the composition and concentration of PAs may fluctuate according to climatic and environmental conditions, the age and part of the plant as well as the variety (genotype/chemotype) [HOOGENBOOM *et al.* 2011]. Thus, all known PAs of a PA-containing plant are not necessarily present at the same time. Furthermore, the same species growing in different locations or in different seasons may contain different alkaloids [MATTOCKS 1986].

1.2. Chemistry of pyrrolizidine alkaloids

Public statement of the HMPC



- Culvenor 1983 und IPCS 1988 erwähnt
- 2 neuere Studien:

NTP (1978) Bioassay of Lasiocarpine for possible carcinogenicity.
(https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr039.pdf)
Fütterungsstudie; Hämangiosarkome der Leber

NTP (2008) Final Report on Carcinogens - Background Document
for Riddelliine.

([http://ntp.niehs.nih.gov/files/Riddelliine-FINAL_\(11_Aug_2008\)_508.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/files/Riddelliine-FINAL_(11_Aug_2008)_508.pdf))

Gavagestudie; 5 Tage/Woche; Hämangiosarkome der Leber

Stufenplan - Public Statement

Quelle	Pflanzen	Grenzwerte	Anwendungs-dauer	Besonderheiten
Stufenplan BGA (1992)	alle Arten von speziell aufgeführten Gattungen	mit Monographie der Komm. E: intern: 1 µg/Tag extern: 100 µg/Tag ohne Monographie der Komm. E intern: 0,1 µg/Tag extern: 10 µg/Tag	6 Wochen im Jahr -	intern: Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert extern: nur auf intakter Haut -
Public statement HMPC (2014)	pflanzliche Zubereitungen, die PA enthalten	oral: 0,007µg PA/kg KG = 0,35 µg für Heranwachsende + Erwachsene/Tag kutan: s. oben, in der TD FAM können höhere Gehalte enthalten sein, wenn geringere Resorptionsraten für das FAM gezeigt werden können	max. 14 Tage	Schwangere und Stillende + Kinder mit eingeschlossen extern: nur auf intakter Haut

Stufenplan - Public Statement

Stufenplan



- § 63 AMG: Stufenplan

Die Bundesregierung erstellt durch allgemeine Verwaltungsvorschrift mit Zustimmung des Bundesrates zur Durchführung der Aufgaben nach § 62 einen Stufenplan. In diesem werden die Zusammenarbeit der beteiligten Behörden und Stellen auf den verschiedenen Gefahrenstufen, die Einschaltung der pharmazeutischen Unternehmer sowie die Beteiligung der oder des Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten näher geregelt **und die jeweils nach den Vorschriften dieses Gesetzes zu ergreifenden Maßnahmen bestimmt**. In dem Stufenplan können ferner Informationsmittel und -wege bestimmt werden.

Stufenplan - Public Statement



Public Statement HMPC

- § 26 AMG (Arzneimittelprüfrichtlinien):
 - (1) Das Bundesministerium wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates **Anforderungen** an die in den §§ 22 bis 24, auch in Verbindung mit § 38 Absatz 2 und § 39b Absatz 1 bezeichneten Angaben, **Unterlagen und Gutachten sowie deren Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde zu regeln**. Die Vorschriften müssen dem jeweils gesicherten **Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse** entsprechen und sind **laufend an diesen anzupassen**, insbesondere sind Tierversuche durch andere Prüfverfahren zu ersetzen, wenn dies nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Prüfungszweck vertretbar ist. ...

Stufenplan - Public Statement

Public Statement HMPC



- Arzneimittelprüfrichtlinien
„Zweite Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien“ (2004)

Artikel 2

Änderung der Anlage (Arzneimittelprüfrichtlinien)

- (2) Bei der Zusammenstellung des Antrages müssen die **wissenschaftlichen Leitlinien** für die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln ... berücksichtigt worden sein, die vom **Ausschuss für Humanarzneimittel** und dem **Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel** verabschiedet und von der Europäischen Arzneimittel-Agentur veröffentlicht wurden

Zusammenfassung rechtliche Regelungen

- **Stufenplan** mit Grenzwerten für pflanzliche Arzneimittel seit 1992
- seit 2014 **Public Statement** des HMPC mit Grenzwert von $0,007 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (liegt im Bereich des Stufenplans)



Inhaltsverzeichnis

1. Stufenplan von 1992

2. Public statement of the HMPC

3. Untersuchung des BfR (2013)

4. Ausblick



Untersuchung des BfR (2013)

www.bfr.bund.de



Bundesinstitut für Risikobewertung

Pyrrrolizidinalkaloide in Kräutertees und Tees

Stellungnahme 018/2013 des BfR vom 5. Juli 2013

Pyrrrolizidinalkaloide sind sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, die von einer Vielzahl weltweit vorkommender Pflanzenarten zum Schutz vor Fraßfeinden gebildet werden. Das Vorkommen von Pyrrrolizidinalkaloiden in Pflanzen variiert stark nach Pflanzenart und Teil der Pflanze und wird auch von weiteren Faktoren (z.B. Klima, Bodenbeschaffenheiten) beeinflusst. Aufgrund ihres gesundheitsschädigenden Potenzials sind insbesondere 1,2-ungesättigte Pyrrrolizidinalkaloide (PA) in Lebens- und Futtermitteln gesundheitlich bedenklich. In hoher Dosierung können sie zu akuten Leberschädigungen führen. Im Tierversuch haben sich bestimmte PA als genotoxische Kanzerogene erwiesen.

Das BfR führt derzeit ein Forschungsprojekt zum Thema „Bestimmung von Pyrrrolizidinalkaloiden in Lebens- und Futtermitteln“ durch. In dem Projekt wurden 221 verschiedene handelsübliche Kräutertee- und Teeproben sowie Teedrogen auf den Gehalt an PA untersucht. Folgende Teesorten wurden analysiert und in die Schätzung der Exposition einbezogen: Babyfencheltee, Fencheltee, Kamillentee, Kräutertee, Pfefferminztee, Brennnesseltee, Melissentee. Die Auswahl der Teesorten ist nicht repräsentativ. Die ersten erhobenen Daten des Forschungsprojekts sollten, zum Beispiel im Rahmen des Lebensmittel-Monitorings, verifiziert werden.

Untersuchung des BfR (2013)

Contamination of herbal products

The BfR conducted a research project "Determination of Pyrrolizidine Alkaloids in Food and Feed". In the project 221 different commercially available herbal tea and tea samples as well as herbal drugs were analysed for their PA content. Based on the first results of non-representative surveys total PA contents from 0 to 3430 µg/kg dry matter were measured in the herbal tea and tea samples, including fennel tea, chamomile tea, peppermint tea, nettle tea and melissa tea. Considerable variations in PA contents, also for the same tea variety were found. It was concluded that for longer-term consumption

Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs)
EMA/HMPC/893108/2011

Page 16/24

of products with high PA contents, there is a risk of health impairment, particularly in the case of children, pregnant women and breast feeding mothers [BFR 2013].

3. Conclusions and recommendations

Hepatotoxicity following the intake of toxic, unsaturated PAs is established. However, the dose-effect relationship remains unclear and inter-individual differences in susceptibility are large. The intoxications with toxic, unsaturated PAs were described as an "iceberg disease". That means that only

Inhaltsverzeichnis

1. Stufenplan von 1992

2. Public statement of the HMPC

3. Untersuchung des BfR (2013)

4. Ausblick



Ausblick

„Code of Practise“ der Industrie in Entwicklung

- freiwillige Basis
- wirksame Umsetzung - Zeitpunkt?
- inländische vs. ausländische Firmen?



Ausblick

on-going Diskussion

- Diskussion über verfügbare Daten für alle PA
- Diskussion über Dauer der Anwendung von Lebensmitteln und Arzneimitteln („less than lifetime“)



Ausblick

Daten für alle PA:



- Diskussionspunkt: die „bewiesene unterschiedliche Toxizität“ der einzelnen PA

Stufenplan/Public Statement fokussiert auf Kanzerogenität

Studien zur Karzinogenität nur für eine verschwindend geringe Anzahl von PA

keine Studien zu eventuellen additiven Effekten von PA-Mischungen

Ausblick

Lebensmitteln/Arzneimittel:

- Diskussion um die Zeitdauer der Anwendung:
pflanzliche Arzneimittel: 14 Tage
Nahrungsmittel: ohne Einschränkung



BfR: „Dies bedeutet, dass tägliche Dosen von $0,007 \mu\text{g PA/kg KG}$... hinsichtlich möglicher Krebsrisiken als wenig bedenklich angesehen werden. Das BfR empfiehlt daher, diese Aufnahmemenge bei Berücksichtigung der Zufuhr **aus allen Quellen** möglichst nicht zu überschreiten.“

HMPC: „Risk assessment by various scientific organisations ... deduced a permitted daily intake of $0.007 \mu\text{g PA/kg bw}$... *[0.35 μg per day from all sources: food and HMP]* ... The HMPC concluded that the short-time **(maximum 14 days) daily intake of $0.35 \mu\text{g}$ toxic, unsaturated PAs/day from herbal medicinal products** might be acceptable.“

Take-home message

- seit 1992: **Stufenplan** mit Grenzwerten für pflanzliche Arzneimittel
- seit 2014: **Public Statement** des HMPC (Grenzwert von 0,007 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$)
- Probleme mit **Verunreinigungen** pflanzlicher Arzneimittel durch „Beikräuter“
- **zeitnahe Anstrengungen der Industrie** nötig, um Risiko weiter zu minimieren
- **Vorgabe des BfArM** an Unternehmen und Landesbehörden in Vorbereitung



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung 4
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartner
Jacqueline Wiesner
Jacqueline.Wiesner@bfarm.de
www.bfarm.de

