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

Die Bekanntmachung des BfArM vom 1. März 2016 [1] fordert, dass die pharmazeutischen Unternehmer produktspezifisch die Qualitätskontrolle unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten definieren. Das BfArM führt aus, dass die genannten Vorgaben im Rahmen ihrer Verantwortung von allen pharmazeutischen Unternehmern anzuwenden sind, und das BfArM in anhängigen Verfahren prüfen wird, ob die vorgelegten Unterlagen den Vorgaben entsprechen.

Diese Empfehlungen für Umfang und Inhalt der vorzulegenden Unterlagen sind mit dem BfArM in einem Gespräch am 18. November 2016 diskutiert worden.

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 Analysenergebnisse 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 (mindestens 28 BfR-PA) 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 von der BfArM-Bekanntmachung vorgegebene Maximalwert von 1,0 µg pro Tag. Dieser Wert wird in keiner der drei Kategorien überschritten. Damit ist ein Wert von maximal 1,0 µg pro Tag für die Spezifikation des Fertigprodukts zugrunde zu legen. Die Festlegung der Prüfintervalle erfolgt auf Basis der vorhandenen Daten entsprechend der Risikoklassifizierung wie in der BfArM-Bekanntmachung beschrieben.

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.

Prüfintervalle und Spezifikationsbegründung

Das Prüfintervall für die Untersuchung auf PA ist vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend der BfArM-Kategorisierung festzulegen.

Grundsätzlich sollte unter Berücksichtigung eines Worst Case-PA-Gehalts in der Vorstufe oder im Fertigarzneimittel eine theoretische Risikobetrachtung für einzelne Arzneimittel möglich sein. Basis dieser Worst Case-Betrachtung bilden Höchstwerte für den PA-Gehalt in Vorstufen. Ergibt sich durch eine solche Berechnung eine errechnete maximale Aufnahmemenge von < 0,1 µg PA pro Tag, ist zu begründen, dass eine Prüfung nicht erforderlich ist. In Abhängigkeit von der Risikobetrachtung sind produktspezifische Daten für die Zuordnung des Fertigarzneimittels bzw. der Vorstufen zu den einzelnen Kategorien (A, B oder C) erforderlich.

Bei Vorliegen von mindestens 10 Prüfergebnissen, die zeigen, dass 90% der Chargen eine PA-Aufnahme von max. 0,1 µg bzw. 0,35 µg pro Tag gewährleisten und keine Überschreitung der Grenzwerte 0,35 µg bzw. 1,0 µg pro Tag vorhanden ist, kann das Produkt bzw. die Vorstufen in die Kategorien A bzw. B aufgenommen werden und damit die PA-Gehaltsbestimmung stichprobenweise erfolgen. Liegen keine oder unvollständige Daten vor, erfolgt eine Zuordnung zu Kategorie C und damit eine Routineprüfung.

In einigen Fällen kann aufgrund der Beschaffenheit der Ausgangsdrogen (z.B. deren Größe, deren Art z.B. Rindendrogen oder der Erntetechnik z.B. Handernte von Kleinmengen) eine Mitbeerntung von Beikräutern ausgeschlossen werden. Gleichwohl akzeptiert das BfArM nach derzeitigen Erkenntnissen nicht, die Einordnung der Drogenzubereitungen und Fertigarzneimittel auch auf Basis von weniger als 10 Chargendaten durchzuführen. Um zu bewerten, ob bestimmte

Drogen, Substanzen oder Substanzgruppen (z.B. Samen in Schalen, durch Wasserdampfdestillation gewonnene ätherische Öle etc.) generell auszunehmen sind, wird die Erstellung einer mit dem BfArM abgestimmten „Positivliste“ angestrebt.

Die Einstufung in die Klassen A, B oder C ist grundsätzlich für das Fertigarzneimittel vorzunehmen. Soweit die PA-Prüfung ausschließlich an den einzelnen Komponenten erfolgt und der Gehalt im Fertigprodukt rechnerisch ermittelt wird, ist es sinnvoll, auch auf Komponentenebene eine Klasseneinstufung vorzunehmen, um darauf basierend für die einzelnen Wirkstoffe den Prüfplan auf PA festzulegen.

Die Zuordnung zu den Kategorien ist in Abständen zu prüfen. Überschreitet z.B. mindestens ein Chargenergebnis eines Produkts der Kategorie A den Grenzwert von 0,35 µg PA pro Tag (bis maximal 1,0 µg), so erfolgt eine Hochstufung in Kategorie B. Liegen mehr als 10% der Chargenergebnisse > 0,1 µg / Tag erfolgt eine Hochstufung von A nach B. Liegen bei einem Produkt mehr als 10 % über 0,35 µg/Tag erfolgt eine Routineprüfung entsprechend Kategorie C ebenso wie für den Fall, dass ein Ergebnis den Wert von 1,0 µg/Tag überschreitet.

Bei Kombinationsarzneimitteln werden im Falle der Überprüfung von Vorstufen Analysenergebnisse zu jeder Vorstufe der Klassen B und C benötigt, um das Fertigarzneimittel beurteilen zu können. Es darf hier kein Wert einer Komponente auf Grund von Skip Testing fehlen.

Anpassung der Risikoklassen

Die PA-Belastung von Drogen kann je nach Herkunft, Ernteperiode oder anderer Einflüsse periodisch schwanken. Es wird daher zukünftig regelmäßig erforderlich sein, einen Review der Einteilung in Risikoklassen vorzunehmen. Dies wird zu einer regelmäßigen Anpassung der Risikoklasse, des Prüfplans und der Grenzwerte führen.

Details zur Methodenbeschreibung

Die Rückstandsanalytik von Pyrrolizidinalkaloiden in pflanzlichen Drogen, pflanzlichen Zubereitungen und pflanzlichen Fertigarzneimitteln sollte mit einer validierten LC-MS/MS Methode durchgeführt werden. Aufgrund der Komplexität der analytischen Fragestellungen und der erforderlichen Vergleichbarkeit der Ergebnisse sind LC-MS/MS-Methoden wie z.B. die Methode BfR-PA-Tee-2.0/2014 [2] heute als Stand der Technik anzusehen.

Die Bekanntmachung des BfArM vom 1. März 2016 [1] weist darauf hin, dass bezüglich der analytischen Prüfungen der Anhang des Stufenplanbescheides [3] und die Mitteilung Nr. 002/2016 des BfR vom 5. Januar 2016 [4] zu berücksichtigen sind. Diese nimmt Bezug auf die Methode BfR-PA-Tee-2.0/2014 [2], die einen Prüfumfang von 28 Substanzen vorsieht.

Neben der vom BfR vorgeschlagenen Methode sind in der Praxis auch andere, validierte LC-MS/MS Methoden geeignet (z. B. andere Probenvorbereitung und/oder andere Messbedingungen), sowie auch hochauflösende LC-MS oder GC-MS

Methoden [5]. Auf Grund des Einsatzes unterschiedlicher Messgeräte sind auch unterschiedliche Probenvorbereitungen und Messbedingungen möglich.

Um einen für pflanzliche Arzneimittel verbindlichen Stand der Wissenschaft und Technik im Rahmen anerkannter Regelwerke zu etablieren, wird empfohlen, zeitnah in das Europäische Arzneibuch analog zu den Monographien für Pestizide und Schwermetalle eine Vorschrift aufzunehmen, die Methodenprinzip, Kalibrierungsangaben, Systemeignungstest und Akzeptanzkriterien für die Validität der Methode enthält. Die Akzeptanzkriterien und die Validierungsstrategie sollte sich an der in der Rückstandsanalytik als Stand von Wissenschaft und Technik anzusehenden Vorgehen gemäß dem Dokument SANTE 11945/2015: "Guidance document on analytical quality control and validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed" [6] orientieren. Die Vorgehensweise nach diesem Dokument ist in den Rückstandslaboratorien etabliert und erlaubt eine pragmatische und effiziente Prüfung und Validierung von zahlreichen Probenmatrizes.

Eine möglichst rasche Etablierung einer Arzneibuchmonographie ist auch vor dem Hintergrund sinnvoll, dass die Einhaltung des Grenzwertes von derzeit 1,0 µg PA pro Tag in einem von den europäischen Zulassungsbehörden verabschiedeten HMPC-Dokument [7] für eine Übergangszeit als akzeptabel angesehen wird und deshalb einen europaweit akzeptierten Qualitätsparameter darstellt.

Validierungsumfang/Verifizierung

Wie oben dargestellt, wurde vorgeschlagen, mit hoher Priorität die Akzeptanzkriterien für die Validität der Methode sowie den Validierungsumfang im Europäischen Arzneibuch festzulegen. Da es sich um eine Rückstandsanalytik handelt, sollte dazu das o.g. Dokument SANTE 11945/2015 [6]) als Stand der Technik herangezogen werden, in dem u.a. ein Matrixgruppenkonzept beschrieben ist.

Da aus Sicht der Hersteller eine vollumfängliche matrixspezifische Validierung für jede einzelne Matrix nicht leistbar und auch nicht sinnvoll ist, wurde dem BfArM vorgeschlagen, im Rahmen einer Erstvalidierung die Methode an ausgewählten Matrices aus einer Matrixgruppe beispielhaft vollumfänglich zu validieren. Wenn alle Validierungskriterien erfüllt werden, sollte die Methode für die Matrixgruppe als validiert gelten. Durch Verifizierungen bzw. Ongoing Validierungen kann – wo im Einzelfall erforderlich - an einer einzelnen Matrix einer Matrixgruppe gezeigt werden, dass die Methode auch für diese Matrix valide ist.

Das BfArM zeigte sich einem solchen Konzept grundsätzlich offen gegenüber, allerdings müsse begründet und anhand von Daten gezeigt werden, dass die Methode auch für andere Drogen aus derselben Matrixgruppe funktioniert.

Es wurde diskutiert, ob eine antragsspezifische Vorlage der Validierungsunterlagen unter Berücksichtigung des enormen Volumens einzureichender Dokumente und der hiermit verbundenen zeitaufwändigen antragsspezifischen Prüfung durch das BfArM, notwendig ist, da ein solches Vorgehen auch unter Berücksichtigung möglicher Variations, aus Sicht der Hersteller wenig zweckmäßig und nicht zielführend ist. Aus

Sicht des BfArM ist es jedoch auf Basis der derzeitigen rechtlichen Voraussetzungen nicht machbar, dass die Unterlagen direkt von den Prüflaboren den Behörden zur Verfügung gestellt werden.

Charakterisierung von Referenzsubstanzen

Es sollten für die Charakterisierung von Referenzsubstanzen Unterlagen zum Beleg von Identität, Gehalt und Reinheit der einzelnen PA geliefert werden. Aus Sicht der Hersteller ist es bei 28 unterschiedlichen Substanzen jedoch derzeit praktisch nicht umsetzbar, jede Substanz vollumfänglich zu charakterisieren. Das BfArM ist sich dieser Schwierigkeit bewusst und schlägt vor, hier gemeinsam mit den Antragstellern einen gangbaren Weg zu finden, der möglicherweise auch das Europäische Arzneibuch bzw. das EDQM einbeziehen könnte.

Besonderheiten Homöopathika (Ausnahme 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. Dies wird durch Analysendaten bestätigt. Die Datenbank zu Urtinkturen enthält aktuell 261 Daten zu PA-Untersuchungen (Stand 30. April 2016), wobei 10 positive Befunde mit einer Kontaminationsspanne zwischen 0,011 und 0,083 mg/kg (3,8% aller untersuchten Urtinkturen) vorliegen.

Durch die Potenzierungen im Laufe des homöopathischen Herstellprozesses wird auch die Konzentration an potentiell enthaltenen Pyrrolizidinalkaloiden verringert. Dies soll durch die folgende Beispielrechnung illustriert werden:

Urtinktur	PA-Gehalt = 0,083 mg/kg*
	Worst Case-Annahme: Einsatz der Urtinktur als Fertigarzneimittel
Fertigarzneimittel	Maximale Tagesdosierung: 30 Tropfen (vereinfachte Annahme von 30 Tropfen = 1g für Ethanol 43%) Tagesdosis = 0,083 µg *-> liegt unter dem BfArM-Grenzwert von 1,0 µg bei Klasse C und sogar unter dem Zielwert von 0,35 µg*

* gemäß Datenbank höchster bisher gemessener Wert in einer homöopathischen Urtinktur einer nicht-genuinen PA-Pflanze

Aufgrund der bereits erwähnten geringen benötigten Mengen erfolgt bei vielen Pflanzen eine Beschaffung relativ selten (z.B. alle 5-10 Jahre). Eine geforderte produktspezifische Risikobewertung wie auch eine PA-Datensammlung zur Einstufung in eine Kategorie A bis C (z.B. wie gefordert von 10 Chargen) wird hier deshalb aus Sicht der Hersteller als nicht realistisch angesehen. Darüber hinaus sollte für pflanzliche Ausgangsstoffe homöopathischer Arzneimittel, bei denen aufgrund der manuellen Erntetechnik ein grundsätzlich geringeres Risiko einer Kontamination mit PA-haltigen Pflanzen vorliegt, eine gemeinsame Risikobewertung möglich sein. Individuelle Risikobetrachtungen bzw. erhöhte Prüffrequenzen könnten bei Pflanzen mit einem identifizierten erhöhten Risiko z.B. aufgrund der Erntetechnik bei maschineller Ernte erfolgen.

Es besteht Konsens mit der Zulassungsbehörde, dass beim Einsatz pflanzlicher Ausgangsstoffe von nicht PA-produzierenden Pflanzen für Fertigarzneimittel ab der Potenz **D2** weitere Maßnahmen (z.B. Prüfung, individuelle Bewertungen) grundsätzlich entfallen können. Durch die Verdünnung und auf Basis der vorliegenden Ergebnisse besteht rechnerisch ab **D2** kein Risiko mehr, dass eine Kontamination der Ausgangsdroge zu einer Belastung der Zubereitung führt. Geht man auf dieser Basis exemplarisch von einer Kontamination von 5 mg/kg aus, kann die daraus ableitbare mögliche Maximalkontamination für eine Herstellung nach Ph.Eur.-Methode 1.1.8 (Vorschrift 4a HAB) berechnet werden:

Vorschrift Ph. Eur. 1.1.8 (4a HAB): Urtinkturen aus getrocknetem Pflanzenmaterial	Getrocknetes Pflanzenmaterial mit PA-Gehalt von 5 mg/kg
	PA-Gehalt Urtinktur (D1) = 0,5 mg/kg (1 Teil getrocknetes Pflanzenmaterial + 10 Teile Ethanol)
	PA-Gehalt D2 = 0,05 mg/kg = 50 µg/kg = 0,05 µg/g (theoretischer Gehalt, Verd.faktor 10)
Fertigarzneimittel	Maximale Tagesdosierung: 30 Tropfen (vereinfachte Annahme von 30 Tropfen = 1g, für Ethanol 43%) Tagesdosis = 0,05 µg *-> liegt unter dem BfArM-Grenzwert von 1,0 µg bei Klasse C und sogar unter 0,1 µg*

Selbst bei diesem Fall einer extrem hohen PA-Kontamination liegt die Tagesdosis unterhalb der BfArM-Grenze. Daher kann gemäß der obigen Berechnung bei nicht-PA-haltigen Pflanzen die **D2** als erste sichere Potenz angesehen werden. Entsprechend sind beim Einsatz dieser Pflanzen in Fertigarzneimitteln ab einer Potenz von **D2** keine weiteren Maßnahmen erforderlich, soweit die rechnerische Ermittlung dieser Potenzstufe im konkreten Fall plausibel gemacht wird.

Für Fertigarzneimittel mit einer Potenzstufe unterhalb von D2 können gegebenenfalls individuelle Risikobetrachtungen durchgeführt werden, die risikominimierende Maßnahmen wie z.B. den Einsatz manueller Erntetechnik berücksichtigen.

Das BfArM hat ausgeführt, dass für homöopathische und anthroposophische Arzneimittel, die Wirkstoffe aus pflanzlichen Ausgangsstoffen enthalten, die rechnerisch einer Potenzstufe gleich oder höher einer D2 entsprechen, geeignete Risikoabschätzungen im Modul 2.3 zu dokumentieren sind (zur Vorlage der entsprechenden Unterlagen s.u. unter „Formale Aspekte“, vierter Punkt).

Formale Aspekte

Die Frist, in der fehlende Unterlagen nachgeliefert werden müssen, variieren in den Mängelschreiben zwischen vier Wochen und drei Monaten. Angesichts der teilweise umfangreichen Unterlagen haben die Hersteller vorgeschlagen, auf Antrag des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten für diejenigen Unterlagen einzuräumen, die nicht innerhalb von vier Wochen beigebracht werden können. Hierzu soll dann jeweils eine individuelle Begründung vorgelegt werden. Das BfArM geht dabei davon aus, dass die Hersteller seit Veröffentlichung der Bekanntmachung am 1. März 2016 aktiv die Erstellung der Unterlagen vorbereiten.

Auch ist das BfArM in einigen laufenden Verfahren dazu übergegangen, nach Einreichung der Spezifikation und erster Daten keine konkrete Frist für die Nachreichung fehlender Daten mehr zu setzen und das Verfahren abzuschließen mit der Vorgabe, fehlende Unterlagen per Änderungsanzeige (in angemessener Zeit) vorzulegen.

Im Hinblick auf Variations hat das BfArM am 15. Dezember 2016 den Verbänden BAH und BPI folgendes mitgeteilt:

- 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.

- Abweichend davon sind für homöopathische und anthroposophische Arzneimittel, die Wirkstoffe aus pflanzlichen Ausgangsstoffen enthalten, die rechnerisch einer Potenzstufe gleich oder höher einer D2 entsprechen, geeignete Risikoabschätzungen 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] Bundesinstitut für Risikobewertung. Bestimmung von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Pflanzenmaterial mittels SPE-LC-MS/MS. Methodenbeschreibung. BfR-PA-Tee-2.0/2014.
http://www.bfr.bund.de/cm/343/bestimmung-von-pyrrolizidinalkaloiden.pdf

[3] Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln vom 5. Juni 1992 Abwehr von Arzneimittelrisiken – Stufe II, hier: Arzneimittel, die Pyrrolizidin-Alkaloide mit einem 1,2-ungesättigtem Necin-Gerüst enthalten. Bundesanzeiger Nr. 111 vom 17. Juni 1992.

[4] Vorläufige Empfehlungen des BfR zur Analytik von Pyrrolizidinalkaloiden (PA) in Kräutertee und Tee (Analytspektrum und Probenahmeverfahren) Mitteilung Nr. 002/2016 des BfR vom 05.01.2016.
http://www.bfr.bund.de/cm/343/vorlaeufige-empfehlungen-des-bfr-zur-analytik-von-pyrrolizidinalkaloiden-pa-in-kraeutertee-und-tee.pdf

[5] Code of Practice zur Vermeidung und Verringerung von Kontaminationen pflanzlicher Arzneimittel mit Pyrrolizidinalkaloiden. Bonn, Berlin: BAH, BPI. 29. April 2016

[6] European Commission. Guidance document on analytical quality control and validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed.
SANTE/11945/2015 30 November -1 December 2015 rev. 0.

[7] HMPC. Public Statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids – Transitional recommendations for risk management and quality control (EMA/HMPC/328782/2016). 31 May 2016.

16. Dezember 2016

Anhang:

Die Ausführungen in diesem Anhang sind nicht mit dem BfArM abgestimmt und diesem auch nicht zur Kenntnis gegeben worden. Sie sollen für die Firmen als Empfehlung dienen, wie bei den genannten Fragestellungen vorgegangen werden kann bzw. eine Argumentationshilfe in der Diskussion mit BfArM bzw. Überwachungsbehörden darstellen.

„Richtwerte“ und „Maximalwerte“

Wird ein und derselbe Extrakt (z.B. für verschiedene Fertigarzneimittel verwendet, kann der maximal tolerierbare PA-Gehalt für diesen Wirkstoff 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.

Verifizierung der matrixgruppenspezifischen Validierung

Im Moment wird vom BfArM zusätzlich zur matrixgruppenspezifischen Validierung für jedes Produkt bzw. für jede einzelne Matrix eine Verifizierung verlangt. Diese Anforderung ist auf Grund der vielen unterschiedlichen Matrices nur schwer ableistbar (Belegung von Laborkapazität) und aus analytischer Sicht auch nicht immer notwendig. Wird z.B. das Verfahren der Standardaddition angewendet, so wird ein evtl. auftretender Matrixfehler eliminiert. Der ermittelte Gehalt und die Wiederfindung sind matrixunabhängig. Das Standard-Additionsverfahren wird gerade dann bevorzugt eingesetzt, wenn das Analytsignal durch eine komplexe Probenmatrix stark beeinflusst wird und niedrige Konzentrationsbereiche vorliegen. Eine matrixspezifische Verifizierung ist für dieses Analysen- und Kalibrierverfahren daher nicht notwendig. Weiterhin haben Verifizierungsmessungen in verschiedenen Laboratorien an über 400 unterschiedlichen Matrices gezeigt, dass die vorliegenden Methoden geeignet sind. Wenn also der Antragsteller zeigen kann, dass das von ihm beauftragte Labor an einer großen Anzahl an Matrices die Eignung der verwendeten Methoden aufzeigen kann, sollte dies als Argumentation gegen eine zusätzliche Verifizierung ausreichen.

Musterzug

Von manchen Überwachungsbehörden wird ein Musterzug entsprechend der Mykotoxin-Verordnung (Anhang 1 E4) verlangt, was bei großen Lieferungen für die Hersteller kaum realisierbar ist. Eine pauschale Vorgehensweise ist aufgrund der unterschiedlichen Fallkonstellationen und individuellen Prozessbedingungen nicht

möglich. Basierend auf den Erfahrungen des Unternehmens sollten daher Musterzugspläne 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.

Stand der internen Empfehlungen: 23. August 2017