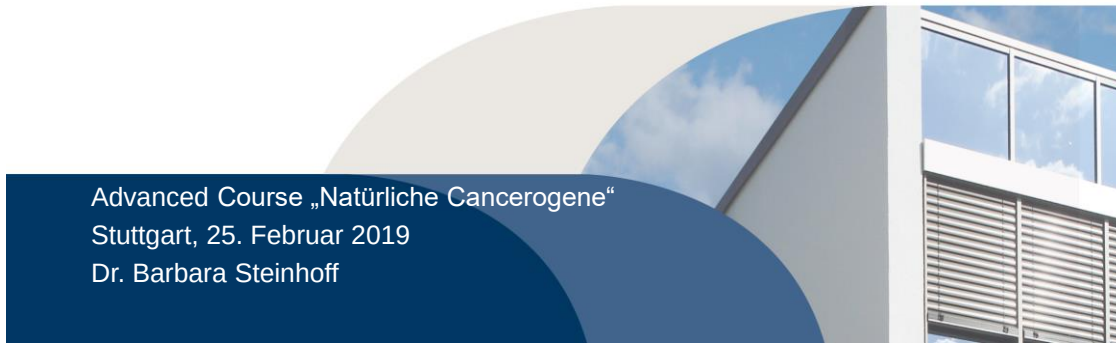
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H
beraten • analysieren • handeln

STANDARDS IN ANBAU UND PRODUKTION PFLANZLICHER ARZNEIMITTEL



Advanced Course „Natürliche Cancerogene“
Stuttgart, 25. Februar 2019
Dr. Barbara Steinhoff

GLIEDERUNG

- Standards im Anbau: GACP
- Herstellung pflanzlicher Arzneimittel: GMP
- Standards bei der Prüfung vom Ausgangsstoff bis zum Fertigarzneimittel: Arzneibuch, HMPC-Guidelines
- Rückstände und Kontaminanten: Metalle, Pflanzenschutzmittelrückstände, PAK, PA
- Ausblick

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H
beraten • analysieren • handeln

GMP UND QUALITÄTSSICHERUNGSSYSTEM

- Commission **Directive 2003/94/EC** of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of Good Manufacturing Practice ... (1. Ebene)
- Article 6: „The manufacturer shall establish and implement an effective pharmaceutical Quality Assurance (QA) System …“
- Ausgestaltung der **Directive 2003/94/EC** durch **EG-GMP-Leitfaden** (2. Ebene)
  - Teil I: Herstellung der (Fertig-)Arzneimittel
  - Teil II: „Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials“= Wirkstoff-Herstellung, z.B. auch Lieferantenqualifizierung, Audits
- Anhänge z.B. Anhang 7 für pflanzliche Arzneimittel (3. Ebene)

GACP: GOOD AGRICULTURAL AND COLLECTION PRACTICE

- Wichtige und sinnvolle Anleitung „to fill the gap“ für die initialen Produktionsschritte pflanzlicher Wirkstoffe, wenn GMP-Regelungen nicht direkt anwendbar sind („auf dem Feld“)
- Ziel: Hohe und gleichbleibende Qualität
- Identifizierung kritischer Prozessschritte
- Bestandteil des Qualitätssicherungs (QA-)Systems
- *„State-of-the art, adequate and well-accepted”**

*) Publikation M. Graf vom Hagen-Plettenberg et al. Pharm Ind 2012;74(7): 1078-84

STANDARDS IM ANBAU: GACP

European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 20 February 2006
Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC)

GUIDELINE ON GOOD AGRICULTURAL AND COLLECTION PRACTICE (GACP) FOR STARTING MATERIALS OF HERBAL ORIGIN

ADOPTION BY HMPC FOR RELEASE FOR CONSULTATION	July 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	30 October 2005
AGREED BY HMPC QUALITY DRAFTING GROUP	January 2006
ADOPTION BY HMPC	12 January 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 August 2006

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf

STANDARDS IM ANBAU: GACP

Inhalte

1 Introduction
2 General
3 Quality Assurance
4 Personnel and Education
5 Buildings and Facilities
6 Equipment
7 Documentation
8 Seeds and Propagation material
9 Cultivation
10 Collection
11 Harvest
12 Primary processing
13 Packaging
14 Storage and Distribution

Grundprinzipien

2.2 The main aim is to ensure consumer safety by establishing appropriate quality standards for medicinal plants/herbal substances. Especially important aspects are that medicinal plants/herbal substances:

- are produced hygienically, in order to reduce microbiological load to a minimum,
- are handled with care so that medicinal plants/herbal substances are not adversely affected during collection, cultivation, processing and storage.

During the course of the production process medicinal plants/herbal substances and

VORKOMMEN VON UNKRÄUTERN

https://www.google.de/search&source=iu&ictx=1&fir=gJVz5V-Bl2c6IM%253A%252CNBLkebfytTzTpM%252C_&usg=AFrqEzdW7go-O3TbgOa0k24gm93Dg2CATg&sa=X&ved?q=bild+johanniskraut&tbm=isch=2ahUKEwja4fy466_dAhUhtIsKHSjxCMsQ9QEwCHoECAYQFA#imgdii=vLabiSYaQw9DKM:&imgrc=l8g5UixOnaYecM:

https://www.google.de/search?q=bild+johanniskraut&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=gJVz5V-Bl2c6IM%253A%252CNBLkebfytTzTpM%252C_&usg=AFrqEzdW7go-O3TbgOa0k24gm93Dg2CATg&sa=X&ved=2ahUKEwja4fy466_dAhUhtIsKHSjxCMsQ9QEwCHoECAYQFA#imgrc=l8g5UixOnaYecM:

- Pharmaplant/FAH-Studie (2016-2019): Pro Hektar Anbaufläche 80.000 Unkräuter, 200 Species, wenige davon toxisch (PA-haltig z.B. Senecio, Myosotis)
- Unkrautwachstum vs. Pestizideinsatz
- Maßnahmen zur Unkrautreduktion z.B. Fruchtfolge, mechanische oder von-Hand-Entfernung, Ernteverfahren

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

DOKUMENTATION NACH GACP

7. DOCUMENTATION

7.1 All processes and procedures that could affect the quality of the product must be documented.

7.2 Extraordinary circumstances during the growth period that may influence the chemical composition of the medicinal plant/herbal substance such as extreme weather conditions and pests, particularly in the harvest period must be documented.

7.3 For cultivated medicinal plants/herbal substances all processing steps have to be documented including the location of cultivation. Field records showing previous crops and plant protect products used should be maintained by all growers.

7.4 For cultivated medicinal plants/herbal substances, it is essential to document the type, quantity and the date of harvest as well as the chemicals and other substances used during production such as fertilizers, pesticides, herbicides and growth promoters.

7.5 The application of fumigation agents must be documented.

7.6 The geographic location of the collection area and the harvest period should be described as precise as possible.

7.7 Batches of medicinal plant materials should be unambiguously and unmistakeably traceable to their sources. Therefore appropriate labelling and batch assignment should take place as early as possible.. Collected and cultivated medicinal plant/herbal substance material should carry different batch numbers.

7.8 Batches from different geographical areas shall be mixed only if it can be guaranteed

Quelle:HMPC

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

GACP UND GMP: ANHANG 7 ZUM EG-GMP-LEITFADEN

Activity	Good Agricultural and Collection Practice	Part II of the GMP Guide	Part I of the GMP Guide
Collection, Cultivation and harvesting of plants, algae, fungi and lichens, and collection of exudates			
Cutting and drying of plants, algae, fungi, lichens and exudates			
Expression from plants and distillation			
Comminution, processing of exudates, extraction from plants, fractionation, purification, concentration or fermentation of herbal substances substances			
Further processing into a dosage form including packaging as a medicinal product			

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

STANDARDS BEI DER HERSTELLUNG

Dokumentation der Herstellungsschritte als Bestandteil der Arzneimittelzulassung

dry residue of the soft extract in order to achieve a content of 80% (m/m) of valerian root dry extract, 15% (m/m) of liquid glucose and 5% (m/m) of colloidal anhydrous silica in the herbal preparation.

Calculation formula for the quantities of excipients is provided here.

In process controls and acceptance criteria

Manufacturing stage	Test parameter (method)	Acceptance criteria
Grinding of herbal substance (IPC 1)	Size of the comminuted herbal substance (sieve analysis)	≥ 85% ≤ 6 mm
Extraction (IPC 2)	Temperature, time	≥ 65 °C, 16 h
Concentration (IPC 3)	Absence of herbal substance (visual examination)	Absent
Homogenisation (IPC 4)	Homogeneity (visual examination)	Homogeneous
Homogenisation (IPC 5)	Dry residue of the soft extract (Ph. Eur. 2.8.16)	65 – 85%
Homogenisation (IPC 6)	Yield of dry substance (arithmetically)	Determine value
Drying (IPC 7)	Loss on drying (Ph. Eur. 2.8.17)	≤ 6% (m/m)

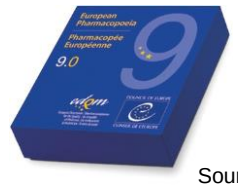
Beispiel: Beschreibung der In-Prozess-Kontrollen

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-use-ctd-format-preparation-registration-application-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

STANDARDS BEI DER PRÜFUNG

Europäisches Arzneibuch



Source: EDQM

FR Document en Français | PDF | Knowledge Database | General Monographs | General Notices

01/2012:1391

ARNICA FLOWER

Arnicae flos

DEFINITION

Whole or partially broken, dried flower-heads of *Arnica montana* L.

Content: minimum 0.40 per cent *m/m* of total sesquiterpene lactones, expressed as dihydrohelenalin tiglate (dried drug).

CHARACTERS

Aromatic odour.

The capitulum, when spread out, is about 20 mm in diameter and about 15 mm deep, and has a peduncle 2-3 cm long. The involucre consists of 18-24 elongated lanceolate bracts, with acute apices, arranged in 1-2 rows: the bracts, about 8-10 mm long, are green with yellowish-green external hairs visible under a lens. The receptacle, about 6 mm in diameter, is convex, alveolate and covered with hairs. Its periphery bears about 20 ligulate florets 20-30 mm long; the disc bears a greater number of tubular florets about 15 mm long. The ovary, 4-8 mm long, is crowned by a pappus of whitish bristles 4-8 mm long. Some brown achenes, crowned or not by a pappus, may be present.

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

STANDARDS BEI DER PRÜFUNG

Dokumentation entspr. HMPC-Guidelines (CTD)

Specification for stability testing (to define the retest-period)

Valerian root-dry-extract retest-specification	**Valid from: 12.12.2010**	**Version number aaa**
Parameters	**Acceptance criteria**	**Test procedures**
Organoleptic test	brown, hygroscopic powder , with characteristic valerian smell	sensory
Loss on drying	≤ 6%	Ph. Eur. 2.8.17
Fingerprint test	TLC is comparable to the initial fingerprint	Ph. Eur. 2.2.27
Assay (sesquiterpenic acids, expressed as valerenic acid)	90 – 110%* of the initial value (dried extract) HPLC	Ph. Eur. 2.2.29
Microbiological quality **	maximum acceptable count in accordance with Ph. Eur. 5.1.8 B TAMC ≤ 5 x 10^4 TYMC ≤5 x 10^2 bile-tolerant gram-negative bacteria: ≤ 10^2 *Salmonella:* absence (in 25 g) *E. coli:* absence (in 1 g)	Ph. Eur. 2.6.31/ Ph. Eur. 2.6.31

*refer to 3.2.S.4.5.2 **not tested within every testing point

Beispiel: Stabilitätsprüfung

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-use-ctd-format-preparation-registration-application-traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

RÜCKSTÄNDE UND KONTAMINANTEN

Beispiele

- Schwermetalle/ elementare Verunreinigungen
- Pflanzenschutzmittelrückstände
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)
- Pyrrolizidinalkaloide (PA)

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

HÖCHSTMENGEN VS. GRENZWERTE

Rückstand/ MRL = maximum residue limit (für Ausgangsstoff) bei Pestiziden

≠

Grenzwert = maximum limit (meist für Endprodukt) bei Kontaminanten

<u>Hinweise:</u>

Für die toxikologische Bewertung (Verbraucherschutz) Grenzwert für Endprodukt und Tagesdosis

Für Anbau und Hersteller (GACP/GMP-Aspekte) Grenzwerte für Ausgangsstoffe wichtig

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

SCHWERMETALLE/ ELEMENTVERUNREINIGUNGEN

Europäisches Arzneibuch „Herbal Drugs“

- Grenzwerte für Cadmium (1,0 ppm), Blei (5,0 ppm) und Quecksilber (0,1 ppm); für Drogen und Extrakte

Leitlinie ICH Q3D (Arzneimittel), Ph.Eur. Kap. 5.20

- 24 Elemente mit toxikologischer Bewertung
- Für orale Darreichungsformen Klassen 1 (Arsen, Blei, Cadmium, Quecksilber) und 2 (Kobalt, Nickel, Vanadium) relevant, Grenzwerte anwendbar auf Endprodukt/ Fertigarzneimittel
- „Herbal products“ formal ausgenommen, aber: Risiko-bewertung schließt auch Hilfsstoffe, Geräte, Packmittel ein

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

SCHWERMETALLE/ ELEMENTVERUNREINIGUNGEN

Ph.Eur.-Kapitel „Pharmaceutical preparations“

– safety tests (e.g. safety tests for biological products).

Elemental impurities. General chapter *5.20*. *Elemental impurities* applies to pharmaceutical preparations except products for veterinary use, unlicensed preparations and other products that are excluded from the scope of this chapter.

For pharmaceutical preparations outside the scope of general chapter *5.20*, manufacturers of these products remain responsible for controlling the levels of elemental impurities using the principles of risk management.

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

SCHWERMETALLE/ ELEMENTVERUNREINIGUNGEN

Auswertung der BAH-Datenbank 2008 - 2015

- Untersuchungsumfang: 18401 Proben (628 Produkte), davon BIO 5304 Proben (204 Produkte)
- Anzahl Datensätze: 17071 (Cd), 16954 (Pb), 13277 (Hg), 4336 (Ni), 4051 (V), 4022 (Co), 2028 (As)
- Schlussfolgerungen: Ph.Eur. Limits Cd, Pb, Hg o.k., Skip Lot Testing (mit Risikobewertung) möglich, kein Ph.Eur.-Regelungsbedarf für As, Co, Ni, V
- Ätherische Öle kein Risiko eines Schwermetalleintrages, deshalb Routineprüfung nicht notwendig

Albert H, Klier B, Knödler M, Steinhoff B. Findings on the heavy metal content in herbal drugs and essential oils – an update. Pharmeuropa Bio & SN 2018:62-111.

PFLANZENSCHUTZMITTEL-RÜCKSTÄNDE

Europäisches Arzneibuch Kap. 2.8.13

The competent authority may grant total or partial exemption from the test when the complete history (nature and quantity of the pesticides used, date of each treatment during cultivation and after the harvest) of the treatment of the batch is known and can be checked precisely according to good agricultural and collection practice (GACP).

Table 2.8.13.-1

Substance	Limit (mg/kg)
Acephate	0.1
Alachlor	0.05
Aldrin and dieldrin (sum of)	0.05
Azinphos-ethyl	0.1
Azinphos-methyl	1
Bromophos-ethyl	0.05
Bromophos-methyl	0.05
Brompropylate	3
Fonophos	0.05
Heptachlor (sum of heptachlor, *cis*-heptachlorepoxide and *trans*-heptachlorepoxide)	0.05
Hexachlorbenzene	0.1
Hexachlorocyclohexane (sum of isomers α-, β-, δ- and ε)	0.3
Lindan (γ-hexachlorocyclohexane)	0.6
Malathion and malaoxon (sum of)	1
Mecarbam	0.05
Methacriphos	0.05
Methamidophos	0.05
Methidathion	0.2
Methoxychlor	0.05
Mirex	0.01
Monocrotophos	0.1
Parathion-ethyl and Paraoxon-ethyl (sum of)	0.5
Parathion-methyl and Paraoxon-methyl (sum of)	0.2

Auszug; Quelle: Ph.Eur. 9.8

- Behörden können bei bekannter „Historie“ (GACP) Verzicht auf Prüfungen erlauben

PFLANZENSCHUTZMITTEL-RÜCKSTÄNDE

- Nicht in Ph.Eur. 2.8.13 gelistete Substanzen: Bezug auf Lebensmittelregelungen (Regulation No. 396/2005 on maximum residue levels of pesticides ...)

Annexes to Regulation 396/2005

- I: (Groups of) products to which MRLs apply (including herbal teas)
- II: MRLs formerly defined for products under EC Directives
- III: Temporary MRLs for defined products
- IV: Substances for which no MRLs are required
- (V and VI not yet published, e.g. conversion factors for processed commodities)
- VII: Fumigants

24.1.2019 DE Amtsblatt der Europäischen Union L 22/13

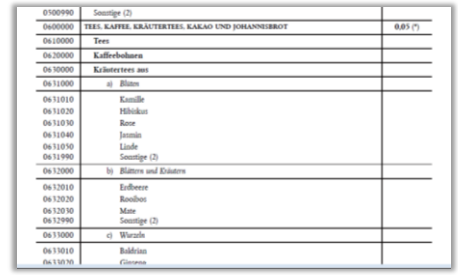
VERORDNUNG (EU) 2019/89 DER KOMMISSION

vom 18. Januar 2019

zur Änderung der Anhänge II, III und V der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Bromadiolon, Etofenprox, Paclobutrazol und Penconazol in oder auf bestimmten Erzeugnissen

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —



0500990	Sonstige (2)	
0600000	TEES, KAFFEE, KRÄUTERTEES, KAKAO UND JOHANNISBROT	0,05 (*)
0610000	Tees	
0620000	Kaffeebohnen	
0630000	Kräutertees aus	
0631000	a) Blüten	
0631010	Kamille	
0631020	Hibiskus	
0631030	Rose	
0631040	Jasmin	
0631050	Linde	
0631990	Sonstige (2)	
0632000	b) Blättern und Kräutern	
0632010	Erdbeere	
0632020	Rooibos	
0632030	Mate	
0632990	Sonstige (2)	
0633000	c) Wurzeln	
0633010	Baldrian	

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

PFLANZENSCHUTZMITTEL-RÜCKSTÄNDE

http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

POLYZYKLISCHE AROMATISCHE KOHLENWASSERSTOFFE

VO 2015/1993 zur Änderung der VO 1881/2006

"Section 6:Polycyclic aromatic hydrocarbons

Foodstuffs		Maximum levels *(µg/kg)*	
6.1	Benzo(a)pyrene, benz(a)anthracene, benzo(b)fluoranthene and chrysene	Benzo(a)pyrene	Sum of benzo(a)pyrene, benz(a)anthracene, benzo(b)fluoranthene and chrysene[45]
6.1.1	Oils and fats (excluding cocoa butter and coconut oil) intended for direct human consumption or use as an ingredient in food	2,0	10,0
6.1.13	Food supplements containing botanicals and their preparations [39] (*) (**) Food supplements containing propolis, royal jelly, spirulina or their preparations [39]	10,0	50,0
6.1.14	Dried herbs	10,0	50,0
6.1.15	Dried spices with the exception of cardamon and smoked *Capsicum* spp.	10,0	50,0

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

POLYZYKLISCHE AROMATISCHE KOHLENWASSERSTOFFE

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 May 2016
EMA/HMPC/300551/2015
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

Reflection paper on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products

Draft agreed by Working Party on European Union monographs and European Union list (MLWP)	April 2016
Adopted by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) for release for consultation	31 May 2016
Start of public consultation	29 June 2016
End of consultation (deadline for comments)	15 December 2016

Quelle: EMA Homepage, HMPC

- Vorkommen in Arzneipflanzen und mögliche Ursachen: Räuchern, Rösten, Trocknungsprozesse, Umwelteinflüsse
- Genotoxizität, Kanzerogenität
- Aufruf des HMPC zu Kontrollen und Datensammlung
- Derzeit keine Grenzwertfestlegung → Überarbeitung der Guidelines „Quality“ und „Specifications“ und Weiterarbeit am Reflection Paper

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

POLYZYKLISCHE AROMATISCHE KOHLENWASSERSTOFFE

Aktivitäten der Hersteller (I)

- Zunächst individuelle Risikobewertung (Eintragsquellen wie Böden, Verarbeitungsprozesse, benachbarte Anlagen oder Kohleheizung etc.)
- Sammlung und Auswertung von Daten hilfreich
- Korrelation der Untersuchungsergebnisse mit Herkunft der Droge und Prozessen prüfen
- Befunde aus der täglichen Praxis der Firmen zeigen Vorkommen in Drogen, aber deutlich unter den für Nahrungsergänzungsmittel festgesetzten Grenzwerten

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

POLYZYKLISCHE AROMATISCHE KOHLENWASSERSTOFFE

Aktivitäten der Hersteller (II)

- Einfluss durch die Umwelt wenig steuerbar: deshalb „Grundrauschen“ unvermeidbar
- Prozessschritte wie Rösten, Räuchern oder bestimmte Formen der Trocknung: nach Möglichkeit Einflussnahme durch die Wahl alternativer Verfahren (GACP)
- Verdünnungsfaktor bei Zubereitungen, geringe Übergangsrate bei Tees und wässrigen Extrakten
- Empfehlungen für die Hersteller zur Vermeidung einer PAK-Belastung (in Absprache mit BfArM) in Arbeit

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

PYRROLIZIDINALKALOIDE (PA)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 May 2016
EMA/HMPC/328782/2016
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products[1] with pyrrolizidine alkaloids

Transitional recommendations for risk management and quality control

Discussion in Working Party on European Union Monographs and European Union List (MLWP)	April 2016
Adoption by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)	31 May 2016

"A contamination level of herbal medicinal products leading to a daily intake of maximum 1.0 µg PAs/day during a transitional period of 3 years is acceptable …. During this time period the producers of herbal medicinal products should take actions necessary to reduce the contamination to a level leading to a daily intake not exceeding 0.35µg PAs/day."

Quelle: EMA Homepage, HMPC

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

BFARM 1. MÄRZ 2016 ZU PA

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2016/pm4-2016.html?nlId=7688668

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

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

vom 1. März 2016

1. Einleitung

Aktuelle analytische Messungen haben gezeigt, dass auch in pflanzlichen Stoffen Pyrrolizidinalkaloide nachgewiesen wurden, bei denen die Synthese dieser Inhaltsstoffe bisher nicht bekannt war. Aus weitergehenden Untersuchungen konnte geschlossen werden, dass der Gehalt an Pyrrolizidinalkaloiden wahrscheinlich auf so genannte Beikräuter zurückzuführen ist,

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

BFARM 1. MÄRZ 2016 ZU PA

A. Sehr geringe oder keine Kontaminationsproblematik: Beleg, dass ≤ 0,1 µg PA pro Tag → Stichprobenprüfung

B. Geringe Kontaminationsproblematik: Beleg, dass ≤ 0,35 µg PA pro Tag → engmaschigere Stichprobenprüfung

C. Relevante Kontaminationsproblematik: Keine Daten vorhanden oder keine Einordnung in A oder B möglich → Routineprüfung mit oberem Grenzwert 1,0 µg PA pro Tag

- AM-Hersteller muss Anforderungen an Ausgangsstoffe anhand der Tagesdosis berechnen; ggf. Ablehnung von Chargen (!)
- Einstufung in die Kategorien → Schaffung einer ausreichenden Datenbasis essentiell
- Aufbau einer Datenbank durch die Hersteller seit 2013 mit jährlicher Auswertung
- Datenauswertung 2018: 1. Mai 2017 bis 30. April 2018

FAZIT AUS DER DATENAUSWERTUNG 2018

- Deutliche Verbesserung über die letzten drei Jahre
- Identifizierung kritischer Drogen und Extrakte
- Kontinuierliche Überprüfung der Effizienz der Maßnahmen

pharmind europharm

Code of Practice zur Vermeidung und Verringerung von Kontaminationen pflanzlicher Arzneimittel mit Pyrrolizidinalkaloiden

Code of practice to prevent and reduce pyrrolizidine alkaloid contaminations of medicinal products of plant origin

Submit Your Paper
View Articles
Guide for Authors
Abstracting/ Indexing
Order Journal
Journal Metrics

Letter to the Editor

http://www.journals.elsevier.com/journal-of-applied-research-on-medicinal-and-aromatic-plants/news

- Nur 37% der Drogen können den Grenzwert von 0,35 µg/d einhalten, hingegen 63% den Wert von 1,0 µg/d → zum 31. Mai 2019 Reduktion auf 0,35 µg/d nicht möglich

HMPC 14. – 16. JANUAR 2019

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 January 2019
EMA/HMPC/26549/2019
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

HMPC meeting report on European Union herbal monographs, guidelines and other activities

The 86th HMPC meeting, held on 14-16 January 2019

Quelle: EMA Homepage, 1. Februar 2019

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

HMPC 14. – 16. JANUAR 2019

Scientific/regulatory guidance

Update to Public statement on Contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids (EMA/HMPC/328782/2016)

Since the HMPC Public Statement from May 2016, new information on the risks of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions (herbs) and food supplements was published by the European Food Safety Authority (EFSA)[1]. Furthermore, the European Directorate for Quality of Medicines (EDQM) has established a Working Party to develop a general Ph. Eur. method for testing pyrrolizidine alkaloids (PAs); this work is ongoing[2].

Due to ongoing European discussions and efforts for harmonization to characterise the risk of exposure of PAs to human health, the HMPC has agreed by consensus to extend the transitional period for products with levels up to 1.0 µg PAs/day for a further 2 years.

Whilst difficulties for manufacturers of herbal medicinal products to implement measures to reduce PA contamination are acknowledged, manufacturers should continue to take appropriate actions including implementation of enhanced GACP to ensure daily intake does not exceed 1.0 µg PAs/day.

As part of the HMPC work plan, the public statements on pyrrolizidine alkaloids (PAs) (EMA/HMPC/328782/2016 and EMA/HMPC/893108/2011) will be revised to provide direction/guidance for industry and NCAs.

Calls for data will be published on the EMA website at:

https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-herbal-medicinal-products

Interested parties are invited to provide available new information **by 31 July 2019**.

Quelle: EMA Homepage, 1. Februar 2019

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

PA IM LEBENSMITTELBEREICH

Mitte Januar 2019: EU-Kommission leitet Konsultations-prozess zur Festsetzung von Höchstgehalten u.a. für Pyrrolizidinalkaloide ein:

– Kräutertees (herbal infusions) 200 µg/kg Produkt
– Rooibos-Tee 400 µg/kg
– Tee (Camellia sinensis) 100 µg/kg
– Baby-Tees 75 µg/kg (getr. Produkt) bzw. 1,0 µg/kg (Aufguss)
– pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel (ohne Öle) 400 µg/kg
– Kräuter (frisch, gefroren und getrocknet) 400 µg/kg
– Kreuzkümmel (cumin seeds) 400 µg/kg

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

FAZIT

- Die Festsetzung strenger Grenzwerte geschieht im Sinne von Verbraucherschutz und Patientensicherheit
- Die Sammlung und Auswertung von Daten im Rahmen eines firmenspezifischen/-übergreifenden Monitoring bietet einen Überblick über mögliche Belastungen und gibt Unternehmen die Möglichkeit einer Risikoabschätzung (z.B. hinsichtlich der Gestaltung der Prüffrequenzen)
- Hohe Standards bei der Herstellung und Qualitäts-kontrolle garantieren eine hohe und gleichbleibende Qualität der Produkte: pflanzliche Arzneimittel, traditionelle pflanzliche Arzneimittel und Arzneitees

Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. B.A.H beraten • analysieren • handeln

REGULATORISCHER AUSBLICK

- Der Status als Arzneimittel bedeutet die behördliche Überprüfung im Zulassungs-/Registrierungsverfahren einschließlich der Dokumentation der Herstellung und Prüfungen (validierte Methoden, Einhaltung der gesetzlichen Grenzwerte)
- Der Zulassung/Registrierung liegt immer eine Nutzen-Risiko-Bewertung zugrunde: „recognised efficacy and an acceptable level of safety“ (Art. 10a) bzw. „the product proves not to be harmful … pharmacological effects or efficacy are plausible on the basis of long-standing use and experience“ (Art. 16a der Richtlinie 2001/83/EG)

REGULATORISCHER AUSBLICK

- Informationen zum sicheren Gebrauch (z.B. Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Dosierung, Anwendungsdauer) sind in der genehmigten Packungsbeilage enthalten
- Pflanzliche Arzneimittel unterliegen den geltenden Regelungen der Pharmakovigilanz
- Pflanzliche Arzneimittel sind ein wichtiger Bestandteil des deutschen/europäischen Arzneischatzes mit geprüfter Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit