

## Entwurf

### Bewertung möglicher pharmakokinetischer Arzneimittel-Interaktionen mit Phytopharmaka

Stand 16.01.2004

In der Richtlinie 2001/83 Anhang I, Teil 5.2.3 b) und analog in 5.2.5 b) heißt es zu den klinischen Unterlagen:

"Soll das Arzneimittel gewöhnlich in Verbindung mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, so sind Angaben bezüglich der Versuche über die gleichzeitige Verabreichung zu machen, die zum Nachweis einer möglichen Änderung der pharmakologischen Wirkung durchgeführt werden. Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und anderen Arzneimitteln oder Stoffen sind zu untersuchen."

Auf dieser Grundlage sind Untersuchungen oder bibliographische Daten zu Wechselwirkungen bereits für Arzneimittel zu fordern, die z.B. gewöhnlich bei älteren, multimorbiden Patienten gegeben werden, die häufig weitere Arzneimittel einnehmen. Dieser Sachverhalt trifft unter anderem auf Weissdorn-Zubereitungen in der Indikation „nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens, entsprechend NYHA II“ zu.

Untersuchungen sind auch erforderlich, wenn sich aus Fallberichten oder Literaturdaten Anhaltspunkte für mögliche pharmakokinetische Interaktionen ergeben.

Für Zubereitungen aus folgenden Drogen sind beispielsweise derartige mögliche Wechselwirkungen dokumentiert:

- Curcuma domestica/xanthorrhiza Wurzelstock, Eukalyptusblätter aufgrund tierexperimenteller Befunde,
- Johanniskraut aufgrund gut dokumentierter Fallmeldungen und klinischer Studien
- Colchicum autumnale aufgrund gut dokumentierter Fallmeldungen zu Colchicin.

In den bislang in Rahmen der Zulassung und Nachzulassung vorgelegten Unterlagen sind Untersuchungen zum Interaktionspotential nur in wenigen Einzelfällen enthalten. Zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit sind daher zusätzliche Untersuchungen erforderlich.

Anforderung an Unterlagen im Rahmen der Zulassung und Verlängerung der Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln:

Im Rahmen der Zulassung bekannter Phytopharmaka und der Nachzulassung werden beim Vorliegen der oben genannten Gegebenheiten Untersuchungen angeordnet, die bis zur nächsten Verlängerung vorzulegen sind.

Für neue Arzneimittel, sind zur Zulassung zumindest in vitro Untersuchungen zu Interaktionen vorzulegen. Falls sich hieraus ein Verdacht ergibt, sind klinische Studien notwendig.

## Modelle und Untersuchungsstrategien bei pflanzlichen Arzneimitteln

### 1. in vitro Untersuchungen sind je nach Verdacht in folgenden Modellen durchzuführen:

Zu beachtende Empfehlungen:

Es sind die Angaben der FDA-Guidance for Industry: Drug Metabolism/ Drug Interaction Studies in the Drug Development: Process: Studies in vitro April 1997 und die Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions: Juni 1998 (CPMP/EWP/560/95) zu beachten.

Die Ergebnisse der Untersuchungen können für wässrige, wässrig-alkoholische (40-70% (V/V) Methanol oder Ethanol), und lipophile Extrakte in Gruppen übertragen werden, solange keine widersprüchlichen Befunde vorliegen.

### In vitro Methoden zur Untersuchung der verschiedenen Mechanismen der Interaktionen

Mechanismus	P-Glykoprotein	CYP450
<b>Substratidentifikation</b>	Caco 2 Zellen MDR 1 transfizierte Zelllinien	Humane Lebermikrosomen cDNA exprimierte CYP Isoformen
<b>Induktion</b>	LS 180 Zellen	Primäre humane Hepatozyten HepG2 Zellen LS180 Zellen
<b>Inhibition</b>	Caco 2 Zellen MDR 1 transfizierte Zelllinien	Humane Lebermikrosomen cDNA exprimierte CYP Isoformen

Zur Substratidentifikation und zu Inhibitionsuntersuchungen des PgP werden in der Literatur Untersuchungen an Caco 2 Zellen oder an MDR1 transfizierten Zelllinien durchgeführt. Es ist zu beachten, dass Caco 2 Zellen ihre maximale PgP Expression erst bei Konfluenz der Monolayer entwickeln und die Untersuchungsergebnisse an dieser Tumorzelllinie nicht von Labor zu Labor übertragbar sind. Die Ergebnisse von Untersuchungen an etablierten MDR1 transfizierten Zelllinien, die humanes PgP stabil exprimieren, jedoch andere sterische Konfigurationen des PgP in den Zellmembranen der Zelllinien verschiedener Tierspezies aufweisen, erlauben nur Vergleiche im selben Modell.

Zur Induktionsuntersuchung für PgP eignen sich LS 180 Zellen besser, da sie als Humane Adenocarcinomzelllinie, nach Selektion im Hinblick auf eine erhöhte PgP Expression mit Vinblastin gut induzierbar ist, während Caco 2 Zellen ihre maximale PgP Expression erst nach Konfluenz der Monolayer (21-28 Tagen) erreichen.

Zur Substratidentifikation und zu Inhibitionsuntersuchungen des CYP 450 Systems sind nach den Angaben der FDA-Guidance for Industry: Drug Metabolism/ Drug Interaction Studies in the Drug Development: Process: Studies in vitro April 1997 Untersuchungen an humanen Lebermikrosomen durchzuführen. Wenn hier positive Befunde dokumentiert werden, sind die Isoenzyme des CYP 450 an cDNA exprimierten CYP Isoformen zu identifizieren.

Das Mindestspektrum der zu untersuchenden Isoenzyme des CYP 450 betrifft: 3A4; 2D6; 2C9; 1A2; 2C19. Die Nichtuntersuchung eines dieser Isoenzyme ist inhaltlich zu begründen.

Zur Induktionsuntersuchung des CYP450 Systems eignen sich primäre humane Hepatozyten, die kryopreserviert in Polysaccharidmatrix eingebettet angeboten werden. In diesen intakten Zellen stehen alle zellulären Stoffwechselwege zur Verfügung. Die Tumorzelllinien HepG2 und LS180 Zellen begrenzen die Ergebnisse durch die Folgen der malignen Transformation. Hier ist das gewählte Modell zu diskutieren.

In allen genannten Modellen sind die eingesetzten Extraktkonzentrationen, sowie koinkubierte Substratkonzentrationen im Hinblick auf die klinische Relevanz zu wählen und die gewählten Konzentrationsbereiche sowie Reaktionszeiten zu diskutieren.

In jedem Fall sind Untersuchungen zur Induktion und Inhibition vorzulegen.

Sind die Ergebnisse plausibel negativ, sind keine weiteren Untersuchungen notwendig.

## **2. Klinische Studien:**

Zu beachtende Empfehlungen:

Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions: Juni 1998 (CPMP/EWP/560/95)  
FDA: Guidance for Industry :In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling, November 1999

Sind die unter 1. erhaltenen Ergebnisse positiv, sind klinische Studien mit relevanten Komedikationen, die über das/die interaktionsverdächtigen Isoenzyme metabolisiert werden (Substrate, die möglichst selektiv über dieses Isoenzym abgebaut werden) durchzuführen. Welches Studiendesign gewählt wurde, ist zu begründen (randomisiert cross-over; prä-post; parallel). Die Dosisregimes sind nach der klinischen Relevanz zu wählen ( single/single; single/multiple; multiple/single; multiple/multiple) und zu diskutieren. Die Ergebnisse können jeweils für die Bewertung unterschiedlicher wässriger, wässrig-alkoholischer (40-70% (V/V) Methanol oder Ethanol), und lipophiler Extrakte verwendet werden, solange keine widersprüchlichen Befunde vorliegen.

## **3. Konsequenzen für die Umsetzung in den informativen Texten:**

Falls der pU eine Kontraindikation für die möglicherweise von der Interaktion betroffene Komedikation in Gebrauchsinformation und Fachinformation aufnimmt, kann auf die Durchführung klinischer Studien verzichtet werden.

Hat die Interaktion klinische Relevanz (Studien oder Fallmeldungen), ist bei schwerwiegenden klinischen Folgen (z. Bsp. Interaktion Johanniskraut/Irinotecan oder Indinavir) ein Klassenlabeling in Bezug auf die betroffene Wirkstoffklasse als Kontraindikation die Folge. Es sei denn, es kann begründet anhand spezifischer Daten werden, dass diese Angabe unzutreffend ist (z. Bsp. unterschiedliche Metabolisierung).

Betrifft die Interaktion Arzneimittel, für die Spiegelkontrollen und Dosisadaptationen ohne schwerwiegende klinische Konsequenzen in der Praxis üblich sind (z.B. Digoxin,

Theophyllin, Antiepileptica,) oder Verhaltensanweisungen ausreichen (Kontrazeptiva) wird die Interaktion unter Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen dargestellt.

Alle klinisch relevanten Interaktionen werden zur Erläuterung mit der Angabe des Mechanismus unter Wechselwirkungen geführt.