



## Phytopharmaka in der Pädiatrie

### Regulatorische Erfahrungen

Dr. med. Hieronyma Schell

1

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Gliederung

1. Altersgruppen
2. Gesetzliche Grundlagen / Relevante Leitlinien
3. Grundsätzlich mögliche Szenarien und Beispiele

2

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## 1. Altersgruppen

(mögliche Kategorisierung gemäß CPMP/ICH/2711/99)

- Frühgeborene
- Neugeborene (0 bis 27 Tage)
- Säuglinge und Kleinkinder (28 Tage bis 23 Monate)
- Kinder (2 bis 11 Jahre)
- Jugendliche (12 bis 18 Jahre)

In den meisten Fällen – in Abhängigkeit von der Indikation – werden keine separaten Daten für Jugendliche gefordert!

3

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## 2. Gesetzliche Grundlagen (EU)

**VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES  
EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES  
RATES  
vom 12. Dezember 2006  
über Kinderarzneimittel und zur Änderung der  
Verordnung (EWG) NR. 1768/92, der  
Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG  
sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004**

4

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Gesetzliche Grundlagen (AMG)

### § 25 Abs. 7a Arzneimittelgesetz:

„Zur Vorbereitung der Entscheidung über den Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, das auch zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen bestimmt ist, beteiligt die zuständige Bundesoberbehörde die Kommission. ....Für die Arzneimittel der Phytotherapie, Homöopathie und anthroposophische Medizin werden die Aufgaben und Befugnisse nach den Sätzen 3 bis 7 von den Kommissionen nach Absatz 7 Satz 4 wahrgenommen.“

→ **Kommission E!**

5

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Relevante Leitlinien

- GUIDELINE ON THE NEED FOR NON-CLINICAL TESTING IN JUVENILE ANIMALS OF PHARMACEUTICALS FOR PAEDIATRIC INDICATIONS  
(DOC. REF. EMEA/CHMP/SWP/169215/2005)
- NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION  
(CPMP/ICH/2711/99)

6

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Relevante Leitlinien

- REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION  
(EMA/CHMP/PEG/194810/2005)
- GUIDELINE ON CONDUCT OF PHARMACOVIGILANCE FOR MEDICINES USED BY THE PAEDIATRIC POPULATION  
(Doc. Ref. EMA/CHMP/PhVWP/235910/2005-rev.1)

7

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## 3. Grundsätzlich mögliche Szenarien und Beispiele

### Übersicht:

1. Arzneimittel, die nicht zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen in Frage kommen
2. Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen, die einen separaten Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfordern
3. Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen, für die die Unbedenklichkeit der Anwendung und die Plausibilität der Dosierung begründet werden müssen

8

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## 1. Arzneimittel, die nicht zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen in Frage kommen

### Mögliche Gründe (und Beispiele):

- Indikation existiert nicht bei Kindern/Jugendlichen (z. B. Cimicifuga bei Wechseljahrsbeschwerden)
- Darreichungsform nicht für Kinder/Jugendliche geeignet (z. B. große Kapseln für Säuglinge und Kleinkinder)
- Risiko durch Wirkstoff oder sonstigen Bestandteil (z. B. große Menge Ethanol als sonstiger Bestandteil)



9

## 2. Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen, die einen separaten Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfordern

- Arzneimittel ist nur zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen bestimmt
  - Neue pflanzliche Stoffe
  - Neue Indikationen für bekannte Stoffe
  - An den Beleg der Wirksamkeit sind spezifische Anforderungen zu stellen.
- Beispiel: Johanniskraut bei depressiven Episoden



10

## NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

„Trials of a product in this area should differentiate between children and adolescents and specific trials for both age categories are needed, as presentations of symptoms and natural course may be different. Rating scales should be specific for and validated in the age groups.....“

11

## 3. Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern/Jugendlichen, für die die Unbedenklichkeit der Anwendung und die Plausibilität der Dosierung begründet werden müssen (WEU und traditionelle Anwendung)

12

## Warum sind separate Daten zur Unbedenklichkeit erforderlich?

Von einer unbedenklichen Anwendung bei Erwachsenen kann nicht auf die Unbedenklichkeit der Anwendung bei Kindern geschlossen werden:

- Relativ höherer Gehalt an Körperflüssigkeit
  - Unterschiedliche Proteinbindung
  - Unterschiedliche Metabolisierung
  - Unreife Blut-Hirnschranke
  - Bessere Hautresorption
- usw.

13

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Darreichungsformen

(gemäß EMEA/CHMP/PEG/194810/2005)

Darreichungsformen der Wahl für perorale/rektale Anwendung:

- **Neugeborene:** Suppositorien
- **Säuglinge u. Kleinkinder:** Lösung/Tropfen, Suppositorien
- **Vorschulkinder:** Lösung/Tropfen, Emulsion/Suspension, Brause-Darreichungsformen
- **Schulkinder:** orodispersible Darreichungsformen, Kautabletten
- **Jugendliche:** Pulver/Granulat, Tabletten, Kapseln, orodispersible Darreichungsformen, Kautabletten

14

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Welche Daten kommen zum Beleg der Unbedenklichkeit in Frage?

- Bezugnahme auf HMPC-Monographien / Listenpositionen
- Daten aus klinischen Studien
- Daten aus nicht-interventionellen Studien / Anwendungsbeobachtungen
- Daten der Kooperation Phytopharmaka aus dem Buch „Kinderdosierungen von Phytopharmaka“, 2. Teil

15

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## HMPC-Monographien

Beispiele für HMPC-Monographien mit Kinderdosierung:

- **COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *THYMUS VULGARIS* L. AND *THYMUS ZYGIS* L., HERBA**  
enthält für die traditionelle Anwendung eine Kinderdosierung für Kinder zwischen 4 und 12 Jahren
- **COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *MENTHA x PIPERITA* L., AETHEROLEUM**  
enthält für Anwendung im WEU Kinderdosierung für die orale Anwendung bei Kindern zwischen 8 und 12 Jahren

16

Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

## HMPC-Monographien

- **COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *FOENICULUM VULGARE* MILLER SUBS. *VULGARE* VAR. *DULCE* (MILLER) THELLUNG, FRUCTUS**



enthält für die traditionelle Anwendung lediglich eine Kinderdosierung für Kinder zwischen 4 und 12 Jahren (Warnhinweis: „The use is not recommended in children under 4 years of age due to lack of adequate data and paediatrician advice should be sought“)

17

## Anwendungsbeobachtungen

### Anforderungen an die Daten:

- Kategorisierung in Altersgruppen
- Ausreichend hohe Fallzahl pro Altersgruppe
- Plausible Dosierung
- Anwendung in der beantragten oder einer ähnlichen Indikation (Bestehende Zulassung ist Voraussetzung!)
- Klare Angaben zur Verträglichkeit

18

## Beispiel für eine geeignete AWB

- **Präparat:** Kombinationsarzneimittel mit einem Flüssigextrakt aus Thymian und einem Flüssigextrakt aus Efeublättern zur Therapie im AWG „Zur Besserung der Beschwerden bei Erkältungskrankheiten der Atemwege mit zähflüssigem Schleim“
- **Beantragte Dosierung:**

2 – 5 Jahre:	3 x tgl. 3,2 ml
6 – 11 Jahre:	3 x tgl. 4,3 ml
12 – 17 Jahre und Erwachsene:	3 x tgl. 5,4 ml

19

## Beispiel (2)

- **Vorgelegte Unterlagen:** Beobachtungsplan und Auswertungsdaten
- Anwendung bei Kindern mit akuter Bronchitis
- Vorgeschlagene und beantragte Dosierung wurde bei den Kindern von 2 – 5 Jahren und bei den Kindern im Alter von 6 – 11 Jahren in mehr als 80 % der Fälle eingehalten.
- Patienten mit Angaben zur Anwendungsdauer nach Altersgruppen
 

2 - 5 Jahre:	> 250
6 – 11 Jahre:	> 250

20

### Beispiel (3)

- **UAW:** Für 2 Patienten wurde über eine jeweils leichte UAW berichtet, für einen Jungen über ein schwerwiegendes Ereignis ohne Kausalzusammenhang.  
Die Verträglichkeit durch den Arzt wurde in ca. 97% der Fälle als sehr gut oder gut beurteilt.  
Bei den Patienten ohne Begleitmedikation wurde sie in ca. 80% als sehr gut beurteilt.

21

### Beispiel (4)

Die Daten reichen zum Beleg der Unbedenklichkeit aus, da die wesentlichen Anforderungen erfüllt werden:

- Kategorisierung in Altersgruppen
- Ausreichend hohe Fallzahl pro Altersgruppe
- (Plausible Dosierung)
- Anwendung in der beantragten oder einer ähnlichen Indikation
- Klare Angaben zur Verträglichkeit

22

### Gegenwart und Zukunft

- Zur Zeit liegen nur für wenige Phytopharmaka Daten zu Kinderdosierungen vor.
- Europäische Gesetzgebung erfordert die Vorlage eines pädiatrischen Prüfkonzeptes bei nicht-bibliographischen Zulassungsanträgen.
- Für bekannte pflanzliche Wirkstoffe ist die Initiierung entsprechender Studien durch die Industrie wünschenswert!

23



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

24