



Umweltrisikobewertung Arzneimittel

Vor der Vermarktung –
nach der Zulassung

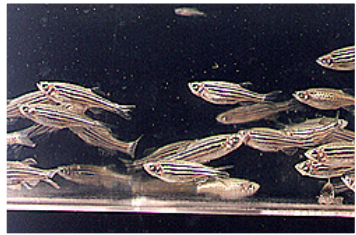
Jan Koschorreck, Umweltbundesamt

Exposition der Umwelt durch Arzneimittel



- Ganzjährige, flächendeckende Exposition der Gewässern im ng- μ g/l Bereich.
- Bislang etwa 120 verschiedene Wirkstoffe und/oder deren Abbauprodukte nachgewiesen.
- Kläranlagenabläufe: HAM Einzelsubstanzen $> 1 \mu\text{g/l}$
- Exponierte Flüsse: HAM Einzelsubstanzen $> 0,5 \mu\text{g/l}$
- HAM Passage ins Grundwasser
- Tierarzneimittel in Güllekrusten im mg/kg Bereich. In landwirtschaftlich genutzten Böden im $\mu\text{g/kg}$ Bereich. Einzelfunde im Grundwasser.

Wirkungen von Arzneimitteln in der Umwelt



Prospektive Bewertungsbeispiele :

- Ethinylestradiol: Effekte bereits bei 1 ng/L, gemessene Konzentrationen in der Umwelt liegen teilweise darüber.
- Fluoxetin: Verzögerung der Entwicklung von Fischen und Fröschen in Konzentrationen, die im Abwasser gemessen werden.

Retrospektive Bewertungsbeispiele :

- Diclofenac: Nach Effekten auf Populationsebene stehen drei asiatische Geierarten vor dem Aussterben.
- Moderne Antiparasitika (Avermektine) hemmen Dungfauna und lassen Weiden veröden.

Der gesetzliche Prüfauftrag

§ 28 Arzneimittelgesetz Auflagenbefugnis

Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Zulassung (eines Arzneimittels) mit Auflagen verbinden. Bei Auflagen ... zum Schutz der Umwelt, entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde im Einvernehmen mit dem **Umweltbundesamt** ... Hierzu übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Umweltbundesamt die zur Beurteilung der Auswirkungen auf die Umwelt erforderlichen Angaben und Unterlagen.

§ 26 Arzneimittelgesetz Arzneimittelprüfrichtlinien

... Vorschriften laufend an den jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anpassen und „...soweit es sich um Prüfungen zur Ökotoxizität handelt, im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit ...“,“

Die Rolle des UBA im Zulassungsgeschehen

Expertengutachten



Zulassungsantrag



Umweldossier



Zulassung

Gesamtbewertung

Umweltbewertung

Antragsteller

Zulassungsbehörde

Umweltbehörde

Neues EU Arzneimittelrecht Tierarzneimittel

EU RiL 2004/28/EC ändert den Gemeinschaftskodex 2001/82/EC



Art 1 (19) Risks relating to use of the product:

- any risk relating to the quality, safety and efficacy of the veterinary medicinal products as regards animal or human health;
- any risk of undesirable effects on the environment related to the use of the product.

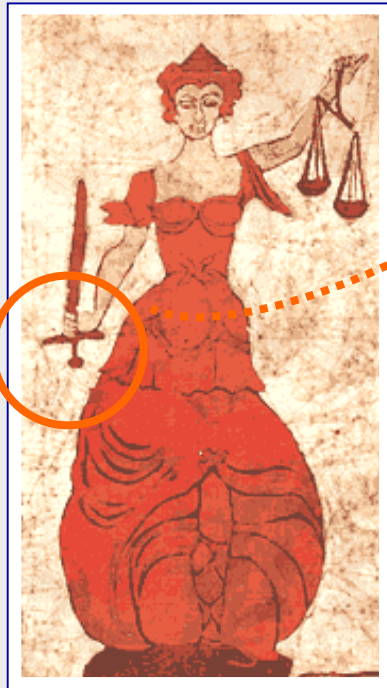
Risiko/Nutzen Analyse beinhaltet Umweltrisiko

Art 1 (20):

An evaluation of the positive therapeutic effects of the veterinary medicinal product in relation to the risks as defined above.

Neues EU Arzneimittelrecht Tierarzneimittel

RiL 2004/28/EC zur Änderung des Gemeinschaftskodex 2001/82/EC



Risk mitigation measures:

Article 12 (3) (j) Tests assessing the potential risks posed by the medicinal product for the environment. This impact shall be studied and consideration shall be given on a case by case basis to specific provisions seeking to limit it.

Keine Zulassung:

Das Risiko für die Umwelt ist schwerwiegend und Risikominderung ist nicht möglich.

Risikominderung Tierarzneimittel



- Pferde sollen zwei Tage nach Behandlung im Stall stehen
- Gülle soll drei Monate gelagert werden, bevor sie auf landwirtschaftliche Flächen ausgebracht wird
- Lediglich eine Behandlung auf der Weide/Saison
- Kein Zugang zu Oberflächengewässern der Weidetiere für x Tage nach Behandlung
- Reduzierte N-Höchstmenge für die Ausbringung der Gülle behandelter Tiere in Zonen mit bodennahem Grundwasser

Neues Arzneimittelrecht – Humanpharmaka

EC RiL 2004/27/EC ändert Gemeinschaftskodex 2001/83/EC.



1 (2) 28. *Risks related to use of the medicinal product:*

- any risk relating to the quality, safety or efficacy of the medicinal product as regards patients' health or public health;
- any risk of undesirable effects on the environment;

1 (2) 28a. *Risk-benefit balance:*

An evaluation of the positive therapeutic effects of the medicinal product in relation to the risks as defined in point 28, first indent;

Neues Arzneimittelrecht – Humanpharmaka

EU RiL 2004/27/EC ändert Gemeinschaftskodex 2001/83/EU



2001/83/EC, amended Erwägungsgrund (18)

The environmental impact should be assessed and, on a case-by-case basis, specific arrangements to limit it should be envisaged. In any event this impact should not constitute a criterion for refusal of a marketing authorisation.

2001/83/EC, as amended Article 8 (3) ca:

Evaluation of the potential environmental risks posed by the medicinal product. This impact shall be assessed and, on a case-by-case basis, specific arrangements to limit it shall be envisaged.

Risikominderung Humanarzneimittel

Die EU RiL ist janusköpfig. Das Recht sieht im Fall von Risiken für die Umwelt Minderungsmaßnahmen auf Präparateebene vor. Jedoch soll die Verfügbarkeit des einzelnen Arzneimittels für die Patienten nicht eingeschränkt sein.



- Landwirte sollen kontaminierten Klärschlamm nicht auf landwirtschaftliche Flächen ausbringen ?
 - Klärwerke sollen kontaminiertes Abwasser nicht in Oberflächengewässer einleiten ?
 - Patienten sollen Wirkstoffreste nicht in die öffentliche Kanalisation ausscheiden ?
- oder aber
- Anwendung lediglich in Krankenhäusern ?

Risikominderungsstrategien, die von PSM- und teilweise auch Tierarzneimittelzulassungen bekannt sind, funktionieren nicht für Humanarzneimittel.

Risikominderungsmaßnahmen Humanpharmaka



Auf Produktebene sind die Möglichkeiten der Risikominderung sehr beschränkt:

- Einem Verhütungspflaster wird ein gesonderter Beutel für die sichere Entsorgung beigelegt.
- Entsorgungshinweis: Rückgabe der Arzneimittelreste an Apotheken.

Alternative: Risikominderung jenseits der Zulassung



- Präzise Medikation und applikationsgerechte Packungsgrößen.
- Sichere Entsorgung mit Müllverbrennung
- Umweltkriterien in der frühen Produktentwicklung (Nachhaltige Pharmazie)
- Neue Anwendungsformen (Pflaster, Spray)
- Ausbringungsverbot für Klärschlamm
- Verbesserung der Abwasserbehandlungstechnologie, beispielsweise Ozonierung
- Klassifizierung nach Umwelteigenschaften (Green labelling, Stockholm Modell)

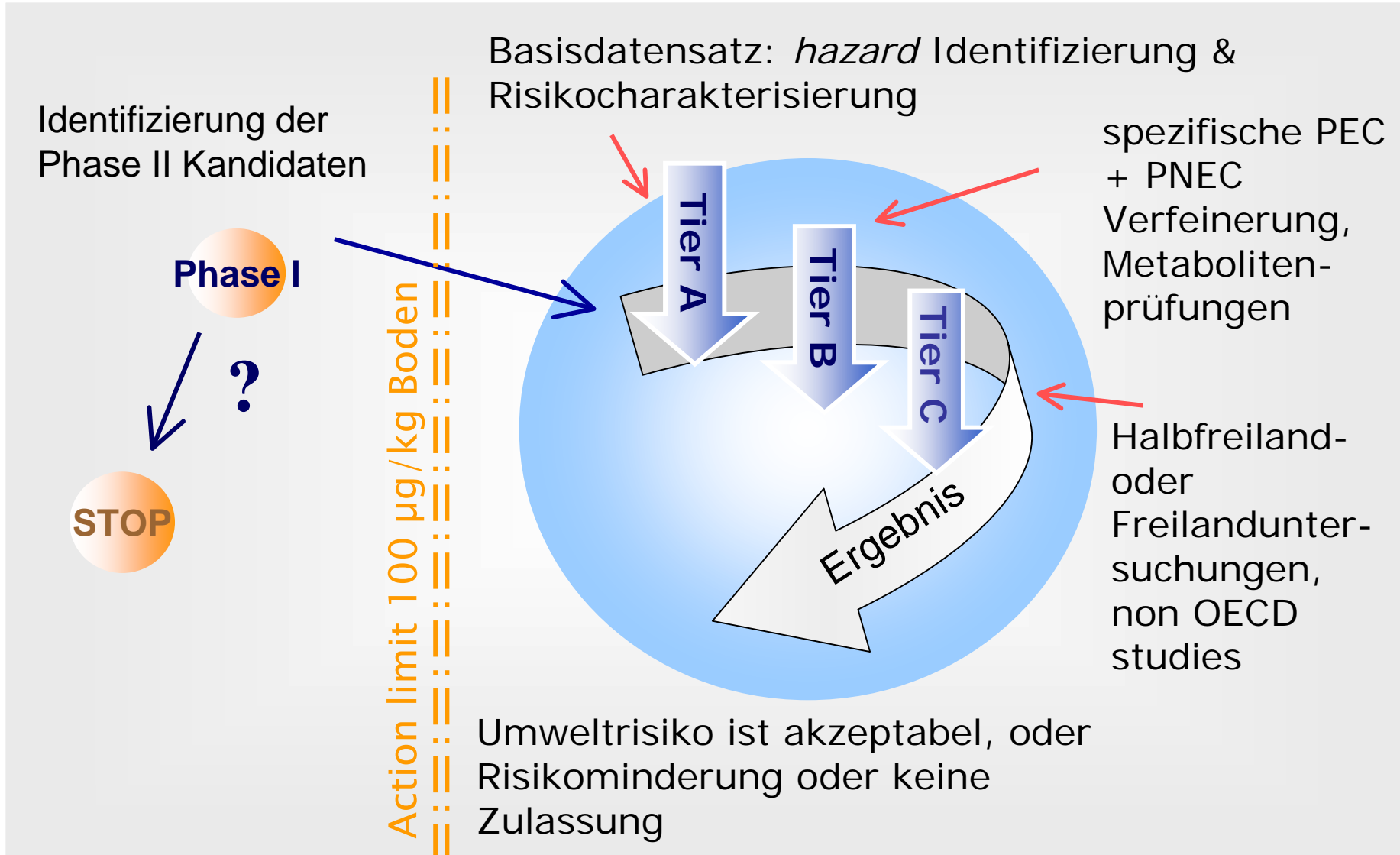


Methoden der Umweltbewertung

- Leitfaden Tierarzneimittel des International Cooperation on the Harmonisation of Test Requirements for Veterinary Medicines (VICH) zur Anwendung in den Regionen EU, USA, Kanada, Australien und Japan
- Leitfaden Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur für die Umweltbewertung von Humanarzneimitteln (just released!! www.emea.eu.int)



Die Umweltrisikobewertung der Tierarzneimittel



Die Umweltrisikobewertung der Humanarzneimittel

Identifizierung der Phase II Kandidaten

Phase I

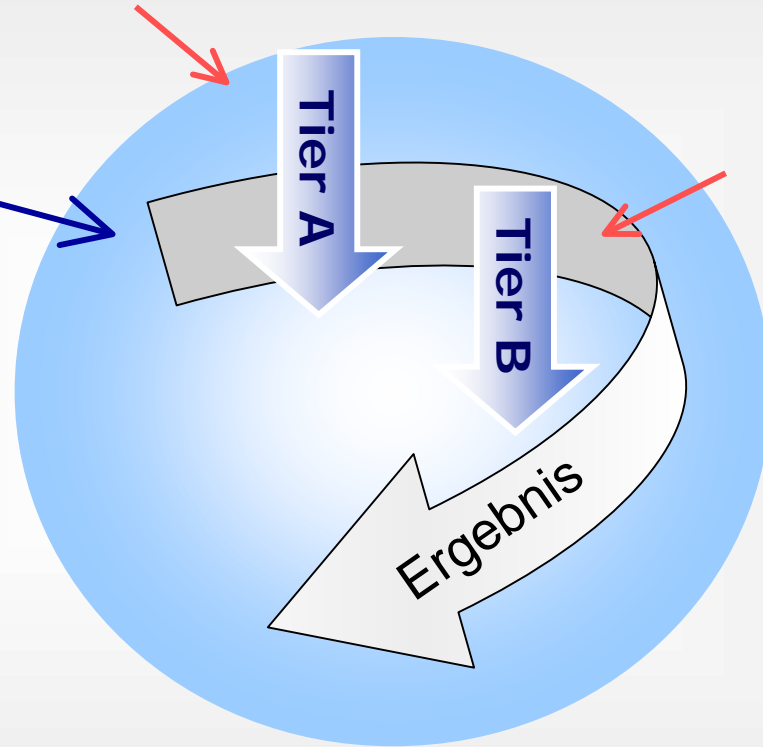


PBT ?

STOP

Action limit 10 ng/L Oberflächenwasser

Basisdatensatz: *hazard* Identifizierung & Risikocharakterisierung



spezifische PEC + PNEC
Verfeinerung, Metabolitenprüfungen

Umweltrisiko ist akzeptabel, oder Risikominderung

Persistenz in der Bewertung - I



- Bewertungskonzepte sehen Prüfungen zur Persistenz in der experimentellen zweiten Phase der Umweltprüfung vor. Bewertungsergebnisse zeigen: Viele Arzneimittelwirkstoffe sind biologisch nicht leicht abbaubar und haben einen hohen Anteil gebundener Rückstände im Boden
- Neu im HAM Leitfaden sind die OSPAR Kriterien eingangs der Bewertung, die als besondere Umweltrisiken Persistenz in Verbindung mit Bioakkumulation und Toxizität (PBT) oder in Verbindung mit starker Bioakkumulation (vPvB) unabhängig der berechneten Umweltkonzentration adressieren. Einstiegs-kriterium: $\log K_{OW} > 4,5$
- Im Tierarzneimittelleitfaden finden sich die OSPAR Kriterien nicht wieder.

Persistenz in der Bewertung - II



- Zur Zeit wird in Phase I der Bewertungskonzepte für Human- und Tierarzneimittel der so genannte *Total Residue* (TR) Ansatz gewählt.
- Unter der Annahme, dass die Metabolite nicht toxischer sind als der Wirkstoff, wird von 100% Exkretion des Tier- oder Humanarzneimittelwirkstoffs in die Umwelt ausgegangen (Applikation = Exkretion).
- Ziel ist die Vermeidung aufwendiger Metabolitenstudien in einem frühen Stadium der Bewertung.
- Ausnahme: Bei umfassender Metabolisierung (Metabolite und Wirkstoff jeweils $\leq 5\%$) endet die Bewertung frühzeitig.
- Sie endet auch, wenn die Metabolite Teil der *biochemical pathways* sind.
- Frage: Wie gut passen hier Nachhaltige Pharmazie und Bewertungskonzepte zusammen?

Zusammenfassung

Die Nachhaltige Pharmazie entlastet die Umwelt direkt. Sie kann aber auch regulatorische Probleme lösen:

- Bei schweren potenziellen Risiken für die Umwelt durch die Anwendung der Tierarzneimittel können Auflagen zum Schutz der Umwelt die Exposition verringern. Ist dies nicht möglich, muss die Zulassung versagt werden.
- Humanarzneimittel werden immer – ungeachtet des Umweltrisikos – zugelassen. Dabei sind Auflagen zum Schutz der Umwelt sehr enge Grenzen gesetzt.
- Die Bewertungskonzepte für Tier- und Humanarzneimittel sehen kosten- und zeitaufwendige Studien zur Untersuchung der Persistenz vor. Ausnahmen gelten für Stoffe, die im Patienten/Zieltier umfassend oder zu “naturnahen” Verbindungen metabolisiert werden.
- Persistenz erhält durch die neuen Phase I OSPAR Kriterien (PBT-, vPvB Assessment) in dem Leitfaden für die Bewertung der Humanarzneimittel ein neues Gewicht. Möglicherweise Kollisionen zwischen Arzneimittelrecht und Europäischer Chemikalienpolitik.

Vielen Dank!



Umweltbundesamt, Wörlitzer Platz 1, Dessau