

Abgrenzungsbeirat beim Bundesministerium für Gesundheit

Gutachten des Abgrenzungsbeirates gem. § 49a AMG zu Cional

im Rahmen des Feststellungsverfahrens gem. § 1 Abs. 3b in Verbindung mit § 49a Arzneimittelgesetz (AMG), BGBl. Nr. I 185/1983 i.d.g.F.

1.) Antragsteller: Chemische Fabrik Kreussler Co. GmbH
Rheingaustraße 87-93
65203 Wiesbaden, Deutschland

GZ.: LCM-451.282

2.) Fragestellung: „Antrag auf Feststellung, ob das Produkt Cional unter die Definition des Arzneimittels gem. § 1 AMG fällt.“

3.) Befund:

3.1.) Kurzbeschreibung des Produktes

Das Produkt Cional ist eine Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle und soll als Medizinprodukt in Verkehr gebracht werden.

Anwendungsgebiete laut Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung:

„Zahnfleischbluten und/oder zur lokalen Behandlung von Mundschleimhaut und Zahnfleisch bei Reizungen, Entzündungen.

CIONAL kann auch zur Vorbeugung eingesetzt werden.“

3.2.) Zusammensetzung

Cional enthält laut Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung:

„10 g CIONAL (entsprechen 9,6 ml) enthalten:

0,909 g Aluminiumformiat $3 \cdot H_2O$.

Sonstige Bestandteile: Bitterfenchelöl, Ethanol 96% (v/v), Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.), Nelkenöl, Propylenglykol, Sorbitol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Zuckercouleur (E150c).“

Eine quantitative Zusammensetzung aller Bestandteile des Produkts wurde vorgelegt.

3.3.) Dosierung und Art der Anwendung

Laut Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung:

„CIONAL kann unverdünnt auf die betroffenen Stellen aufgetupft werden. Zum Spülen oder Gurgeln verdünnt man CIONAL (10-30 Tropfen in 100 ml Wasser).

Für die Mundhygiene können Sie einige Tropfen CIONAL in den Wassertank Ihrer Munddusche hinzufügen.

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre gurgeln oder spülen mehrmals täglich oder betupfen die betroffenen Bereiche des Mundes mit einem Wattestäbchen oder einem Pinsel. Geben Sie bei Zahnfleischbluten oder Zahnfleischentzündung circa 10 bis 30 Tropfen in 100 ml Wasser (etwa ein halbes Glas). Die Anwendung sollte nach den Mahlzeiten und dem Zähneputzen erfolgen. Danach sollten Sie den Mund für mindestens 15 Minuten nicht spülen damit CIONAL gut einwirken kann.“

3.4.) Kennzeichnung auf der Außenverpackung

Siehe Anlage

3.5.) Kennzeichnung auf der Primärverpackung

Siehe Anlage

3.6.) Gebrauchsanweisung

Siehe Anlage

3.7.) Sonstiges

Zum Produkt Cional wurde u. a. eine gutachterliche Bewertung von Dr. E. Schneider, Apotheker & Diplombiologe, Marklkofen, Deutschland, datiert August 2008, vorgelegt.

4.) Gutachten:

Das Produkt Cional enthält als Wirkstoff Aluminiumformiat.

In Deutschland ist ein Produkt mit identer Zusammensetzung wie das gegenständliche Produkt unter der Bezeichnung „Dynexan Zahnfleischtropfen“ seit 2001 freiverkäuflich als traditionell angewendetes mild wirkendes Arzneimittel bei leichten Entzündungen des Zahnfleisches und der Mundhöhle zur verdünnten Anwendung in Verkehr [1].

Für traditionelle (pflanzliche) Arzneimittel gilt allgemein, dass die pharmakologischen Wirkungen oder die Wirksamkeit auf Grund der langjährigen Anwendung und Erfahrung des Arzneimittels plausibel sein müssen.

In Österreich ist ein Produkt, das neben einer identen Konzentration an Aluminiumformiat auch noch einen wässrigen Auszug aus einer Mischung aus Kamillenblüten, Salbeiblättern und Arnikablüten enthält, unter der Bezeichnung „Cional Kreussler-Tropfen“ als rezeptfreie, apothekenpflichtige Arzeneispezialität zur lokalen Linderung der Beschwerden bei leichten bis mittelschweren Entzündungen des Rachenraumes

und der Mundhöhle (Halsschmerzen, Entzündungen der Mundschleimhaut und des Zahnfleisches, Angina) und zur Desinfektion der Mund- und Rachenhöhle bei der täglichen Mund-, Zahnfleisch- und Rachenpflege zugelassen. Die Anwendung erfolgt verdünnt oder unverdünnt. Die Dosierung ist, bezogen auf den Gehalt an Aluminiumformiat, ident mit der des gegenständlichen Produktes. Der Pflanzenextrakt in diesem Produkt weist eine antiphlogistische, antibakterielle und adstringierende Wirkung auf und ergänzt in der Kombination die Wirkung von Aluminiumformiat [2].

Aluminiumformiat wirkt, wie andere Aluminiumsalze auch, aufgrund des Gehalts an Aluminiumionen adstringierend und wird topisch bei Veränderungen in der Mundhöhle medizinisch angewendet [3, 4].

Die adstringierende Wirkung (lateinisch *adstringere* = zusammenziehen) ist eine typische Eigenschaft von Gerbstoffen. Arzneistoffe mit adstringierender Wirkung werden in erster Linie lokal auf Oberflächen von Schleimhäuten angewendet und sollen dadurch zur Ausbildung einer Koagulationsmembran führen: durch die Bildung von wasserunlöslichen Assoziaten zwischen den Gerbstoffen und den Proteinen in den obersten Schichten der Schleimhaut wird das Gewebe oberflächlich abgedichtet, wodurch eine reizmildernde, entzündungs- und sekretionshemmende Wirkung erreicht wird. Im Gegensatz zur irreversiblen kovalenten Bindung der Gerbstoffe an die Proteine im Rahmen der Gerbung wird die adstringierende Wirkung auf eine reversible Bindung über Wasserstoffbrücken bzw. Ionen zurückgeführt [5, 6]. Experimentelle Beweise für diesen Wirkungsmechanismus fehlen allerdings [5].

Aufgrund der unmittelbaren Reaktion mit den Proteinen an der Eintrittsstelle werden Aluminiumsalze von Schleimhautoberflächen und auch verletzten Hautarealen nur schlecht resorbiert [4].

Die Plausibilität des adstringierenden Wirkungsmechanismus von Aluminiumformiat wird durch eigene, nicht publizierte Studien (diskutiert in der in 3.7 erwähnten gutachterlichen Bewertung) unterstützt. In einer in-vivo-Untersuchung an der Unterlippschleimhaut erscheint nach Einwirkung der unverdünnten Aluminiumformiat-hältigen Lösung die epitheliale Schicht sonographisch verdickt, während das Echo der darunterliegenden Schichten abnimmt, was auf eine Flüssigkeitseinlagerung zurückgeführt wird. Die Schleimhaut-Haut-Elastizität verringerte sich. In einer in-vitro-Studie an einem 3D-Mundschleimhautmodell bildete sich nach 10 minütiger Einwirkzeit der verdünnten Lösung (30 Tropfen auf 100 ml Wasser) ein mittels spezieller Färbung (Aluminon) nachweisbarer, nicht durchgängiger Film auf der epithelialen Oberfläche. In dieser Zeit konnte kein Ein- bzw. Durchdringen der Lösung in das Modell festgestellt werden.

Aluminiumsalze haben auch eine antimikrobielle Wirkung, die in klinischen Studien bei Anwendung von alauNhältigen Lösungen (0,885%) in der Mundhöhle beobachtet wurde [7-10]. Zum Wirkungsmechanismus können beitragen: Verminderung der kolloidalen Stabilität [11], Bindung an DNS, Membranen oder Zellwände, Interaktion mit dem Eisen- und Magnesium-Metabolismus [12].

In einer älteren, nicht publizierten klinischen Untersuchung (zitiert in der in 3.7 erwähnten gutachterlichen Bewertung), in der Aluminiumformiat in Kombination mit Pflanzenextrakten angewendet wurde, zeigte sich eine nur mäßige antibakterielle

Wirkung. Die positive klinische Wirkung bei Entzündungen der Gingiva und Mundschleimhaut wurde von den Studienautoren als „mehr außerhalb seiner direkten antibakteriellen Wirksamkeit“ beurteilt.

Zur klinischen Anwendung von Aluminiumformiat in der Stomatologie liegen ausschließlich ältere Untersuchungen, hauptsächlich Erfahrungsberichte, in Kombination mit Pflanzenauszügen vor. Diese wurden schon 1988 als „etwas veraltet“ eingestuft und die Vorlage neuerer Studien gefordert [13]. Aluminiumsalze wurden in der klinischen Praxis, wie auch in der gutachterlichen Bewertung erwähnt wird, durch andere Substanzen, vor allem Chlorhexidin, verdrängt. Es liegt ferner keine klinische Studie vor, die eine therapeutische Wirksamkeit von Aluminiumformiat alleine im Vergleich zur Kombination mit Pflanzenauszügen belegt.

Gem. Art 1 Z 2 der EU-Richtlinie 2001/83 i.d.g.F. – umgesetzt im Arzneimittelgesetz (§ 97 Z. 24) – sind alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die im oder am menschlichen Körper verwendet oder einem Menschen verabreicht werden können, um entweder die menschlichen physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen, Arzneimittel. Diese Wirkungen werden in einem Guidance-Dokument für Medizinprodukte (MEDDEV 2.1/3 rev 3 December 2009) wie folgt definiert:

Pharmakologische Wirkung = Interaktion zwischen Molekülen einer (zu bewertenden) Substanz und einem zellulären Bestandteil, üblicherweise einem Rezeptor, welche entweder in einer direkten Wirkung mündet oder die Wirkung eines anderen Agens blockiert. Das Vorliegen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ist ein Hinweis auf einen pharmakologischen Effekt.

Immunologische Wirkung = Wirkung im oder am Körper, welche zu einer Stimulierung und/oder Mobilisierung von Zellen und/oder anderen Produkten führt, welche in eine spezifische Immunreaktion involviert sind.

Metabolische Wirkung = Wirkung, welche auf einer Änderung der normalen chemischen Prozesse (einschließlich Stoppen, Starten oder Geschwindigkeit) beruht, die an der normalen Körperfunktion beteiligt sind oder deren Verfügbarkeit für die normale Körperfunktion wichtig ist. Eine Metabolisierung einer Substanz selbst bedeutet noch nicht, dass die Wirkung auf metabolischem Weg erreicht wird.

Aufgrund der vorliegenden Daten kann bei der Anwendung des Produkts Cional gemäß den Anwendungsempfehlungen auf keine relevante pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung geschlossen werden.

5.) Zusammenfassung:

Aus fachlicher Sicht fällt **Cional** zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht unter die Definition des Arzneimittels gemäß § 1 Arzneimittelgesetz.

6.) Hinweis:

§ 3 Abs. 1 der Geschäftsordnung des Abgrenzungsbeirates definiert die Aufgaben des Abgrenzungsbeirates:

Der Abgrenzungsbeirat hat im Auftrag des Bundesministers für Gesundheit oder des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen Gutachten zu Fragen der Abgrenzung von Arzneimitteln zu anderen Produkten, insbesondere in Feststellungsverfahren gemäß § 1 Abs. 3b Arzneimittelgesetz, zu erstatten, sowie diese in Fragen der Abgrenzung von Arzneimitteln zu anderen Produkten zu beraten.

Es wird keine Aussage darüber getroffen, ob das Produkt in der vorgesehenen Verwendung gemäß den gesetzlichen Bestimmungen in Verkehr gebracht werden darf.

Referenzen:

- [1] Fachinformation Dynexan Zahnfleischtropfen (Stand März 2007)
- [2] Fachinformation Cional Kreussler-Tropfen (Stand Jänner 2011).
- [3] Martindale, The Complete Drug Reference, 36. Auflage 2010
- [4] Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen, HAGERROM 2010
- [5] Hänsel/Sticher, Pharmakognosie-Phytopharmazie, 9. Auflage 2010
- [6] Wagner, Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe, Pharmazeutische Biologie, Band 2, 6. Auflage 1999
- [7] Putt MS et al, Evaluation of an alum-containing mouthrinse in children for plaque and gingivitis inhibition during 4 weeks of supervised use, Pediatric Dentistry, 18:2, 1996: 139-144.
- [8] Bihani SN et al, Evaluation of an alum containing mouthrinse on plaque and gingivitis inhibition over 2 weeks of supervised use, J Indian Soc Ped Prev Dent 1997; 15:1: 34-38.
- [9] Olmez et al, Effect of an alum-containing mouthrinse in children for plaque and salivary levels of selected oral microflora, J Clin Pediatr Dent 1998, 22(4): 335-341
- [10] Mourughan K et al, Evaluation of an alum-containing mouthrinse for inhibition of salivary streptococcus mutans levels in children – A controlled clinical trial, J Indian Soc Ped Prev Dent September (2004) 22(3):100-105
- [11] Simonsson T et al, Effects of cations on the colloidal stability of some oral bacteria, Acta Odontol Scand 1988 Apr;46(2): 83-87
- [12] Pina RG et al, Microbial interactions with aluminium, BioMetals 1996, 9:311-316
- [13] Schenk R, Kombinationspräparate pflanzlicher Herkunft als Adjuvantien der Mundschleimhautabwehr, Zahnärztliche praxis 8/1988: 290-297

Anlagen:

- 1.) Kennzeichnung auf der Außenverpackung
- 2.) Kennzeichnung auf der Primärverpackung
- 3.) Gebrauchsanweisung

Das Gutachten umfasst 9 Seiten.
Datum des Gutachtens: 24.3.2011

Anlagen siehe Folgeseiten

1.) Kennzeichnung auf der Außenverpackung

ENTWURF


17992-00
2539

CIONAL®
Medizinprodukt

Hersteller:
Chemische Fabrik
Kraussner & Co. GmbH
Riedingerstr. 87-93
D-85203 Wiesbaden

Vertrieb durch:
ENVO Pharma Austria

CIONAL®



**Lösung zur Anwendung
in der Mundhöhle**

Medizinprodukt

30 ml

Gebrauchsanweisung beachten.
Für Kinder unzugänglich auf-
bewahren!


Apothekenexklusiv.
CIONAL hat adstringierende
Eigenschaften, die Schleimhaut
zieht sich zusammen, ver-
dichtet sich und bildet damit
eine mechanische Barriere.

CIONAL ist anzuwenden bei
Zahnfleischbluten und/oder zur
lokalen Behandlung von
Mundschleimhaut und Zahn-
fleisch.

CIONAL kann auch zur Vorbeu-
gung eingesetzt werden.

?????PL
???????

CIONAL®



**Lösung zur Anwendung
in der Mundhöhle**

Medizinprodukt

30 ml

LOT


PLATZHALTER
9 PLZ6801011492

CE

Zusammensetzung:
10 g CIONAL (entsprechen
9,6 ml) enthalten:
0,909 g Aluminiumformiat 3-H₂O,
sonstige Bestandteile:
Bitterfenchelöl, Ethanol 96 %
(v/v), Macrogolglycerol-
hydroxysearfat (Ph. Eur.),
Nelkenöl, Propylenglykol,
Sorbitol (Ph. Eur.), geringigtes
Wasser, Zuckercouleur (E150c).

Δ Enthält Macrogolglycerol-
hydroxysearfat, Propylenglykol
und 12,4 % (v/v) Ethanol.


????????
plm



2.) Kennzeichnung auf der Primärverpackung

Zum Spülen oder Gurgeln


10-30 Tropfen
auf 1/2 Glas Wasser zum Gurgeln



Auch unverdünnt lokal mit Pinsel oder Wattestäbchen gezielt anwendbar

Medizinprodukt

CIONAL[®]






Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle

30 ml

Zusammensetzung:
10 l CIONAL (entsprechen 9,6 ml) enthalten:
0,009 Aluminiumhydroxid 3-H₂O
Spezielle Benzimidazole: Bifencetol, Ethanol 96% (v/v),
Macroglycolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.), Melkandl,
Propylenglykol, Sorbitol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser,
Zuckeralkohol (E150c).

CIONAL enthält Macroglycolglycerolhydroxystearat,
Propylenglykol und 17,4 % (w/v) Ethanol.
Für Kinder unzugänglich aufbewahren!
Apothekenexklusiv.

LOT



Hersteller:
Chemische Fabrik
Kreussler & Co. GmbH
Rheinhauststraße 87-93
D-65203 Wiesbaden

Vertrieb durch:
ERWO Pharma Austria

XXXXXXXX XX XX XX

3.) Gebrauchsanweisung

CIONAL®



Gebrauchsanweisung für dieses
Medizinprodukt. Bitte sorgfältig lesen. **DE**

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen wie dieses Medizinprodukt anzuwenden ist. Dieses Medizinprodukt ist ohne Verschreibung erhältlich. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte CIONAL jedoch vorschriftsmäßig angewendet werden. Bitte suchen Sie Ihren Zahnarzt, Arzt oder Apotheker auf wenn Sie weitere Informationen benötigen.

CIONAL®

Sie können CIONAL verwenden, wenn Sie unter

- Zahnfleischbluten und/oder
- Reizungen, Entzündungen des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut leiden.

Sie können CIONAL ebenfalls zur Vorbeugung anwenden. CIONAL hat adstringierende Eigenschaften, das heißt es zieht das Zahnfleisch zusammen, verdichtet damit das Gewebe und bildet so eine mechanische Barriere auf der Mundschleimhaut. CIONAL schützt damit die entzündete Schleimhaut vor weiteren Reizungen und erleichtert damit die Heilung.

CIONAL enthält:

10 g CIONAL (entsprechen 9,6 ml) enthalten: 0,909 g Aluminiumformiat 3-H₂O. Die sonstigen Bestandteile sind: Bitterfenichelöl, Ethanol 96 % (v/v), Macroglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), Nelkenöl, Propylenglykol, Sorbitol (Ph.Eur.), gereinigtes Wasser, Zuckercoleur (E150c). CIONAL ist ein Medizinprodukt in Form eines Konzentrats. Die Lösung enthält Aluminiumformiat und kann als Verdünnung verwendet werden um die Mundhöhle zu spülen und auch unverdünnt zum Betupfen der betroffenen Bereiche im Mund.

Bitte verwenden Sie CIONAL nicht wenn Sie überempfindlich sind gegen Aluminiumformiat oder einen der sonstigen Bestandteile. Verwenden Sie CIONAL nicht bei Kindern unter 12 Jahren.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von CIONAL

Macroglycerolhydroxystearat und Propylenglykol können Hautreizungen hervorrufen. CIONAL enthält 12,4 Vol.-% Alkohol.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zur Anwendung des Medizinproduktes bei Schwangeren und in der Stillzeit liegen keine ausreichenden Untersuchungsergebnisse vor. CIONAL sollte deshalb von diesen Personengruppen nicht angewendet werden. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Wie wenden Sie CIONAL an?

- CIONAL kann unverdünnt auf die betroffenen Stellen im Mund aufgetupft werden

CIONAL® – ein Konzentrat zur Anwendung in der Mundhöhle



Zum Spülen
oder Gurgeln

Auch unverdünnt
lokal mit Pinsel
oder Wattestäbchen
gezielt anwendbar

- Zum Spülen oder Gurgeln verdünnt man CIONAL (10-30 Tropfen in 100 ml Wasser)
- Für die Mundhygiene können Sie einige Tropfen CIONAL in den Wassertank Ihrer Munddusche hinzufügen

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre gurgeln oder spülen mehrmals täglich oder betupfen die betroffenen Bereiche des Mundes mit einem Wattestäbchen oder einem Pinsel. Geben Sie bei Zahnfleischbluten und Zahnfleischentzündung circa 10 bis 30 Tropfen in 100 ml Wasser (etwa ein halbes Glas). Die Anwendung sollte nach den Mahlzeiten und dem Zähneputzen erfolgen. Danach sollten Sie den Mund für mindestens 15 Minuten nicht spülen damit CIONAL gut einwirken kann.

Als Zusatz zur Munddusche werden täglich ein paar Tropfen in das Wasser des Tanks hinzugefügt. Munddusche und Tank anschließend mit klarem Wasser reinigen. Sollten Sie nach der Anwendung von CIONAL ein raues oder trockenes Gefühl im Mund haben, so ist dies die beabsichtigte Wirkung von CIONAL. Wenden Sie CIONAL gemäß dieser Anleitung an.

Bei Unsicherheiten oder bei Entzündungen des Zahnfleisches und der Mundschleimhaut die länger als 1 Woche andauern, suchen Sie bitte einen Zahnarzt, Arzt oder Apotheker auf.

Weiche Nebenwirkungen kann CIONAL haben?

Nur sehr selten kommt es bei Menschen, die CIONAL verwenden zu einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergischen Reaktion). Die Hilfsstoffe Propylenglykol und Macroglycerolhydroxystearat können die Haut reizen.

Wie bewahre ich CIONAL auf?

Bitte bewahren Sie CIONAL außer Sicht und Reichweite von Kindern auf. Das Verfallsdatum dieser Packung ist auf dem Etikett und auf der Faltschachtel aufgedruckt. Verwenden Sie bitte diese Packung nach dem Verfallsdatum nicht mehr.

Lagerbedingungen

Nicht bei Temperaturen über 25°C aufbewahren! Nach Anbruch ist CIONAL 3 Monate haltbar. Ausfällungen sind möglich, haben aber keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von CIONAL. Entsorgen Sie leere Flaschen und Umkartons in den Hausmüll.

Hersteller:

Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH
Rheingastr. 87-93
D-65203 Wiesbaden

www.kreussler.com - E-Mail: info@kreussler.com

Apothekenexklusiv



Für Kinder unzugänglich aufbewahren

Vertrieb durch ERWO Pharma GmbH

Europaring F 08/101
A-2345 Brunn am Gebirge
CIONAL ist erhältlich in Flaschen mit 30 ml und 100 ml Lösung. Diese Gebrauchsanweisung wurde zuletzt aktualisiert Oktober 2010.