

Regulativa biljnih lijekova: aspekti ocjene djelotvornosti i sigurnosti primjene

Trumbetić, Darko

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:369546>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Darko Trumbetić

**REGULATIVA BILJNIH LIJEKOVA: ASPEKTI OCJENE
DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI PRIMJENE**

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2017

Poslijediplomski specijalistički studij "Fitofarmacija s dijetoterapijom"

Mentor rada: izv. prof.dr.sc. Ivan Kosalec

Specijalistički rad obranjen je dana 07.06.2017 u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc Sanda Vladimir-Knežević

2. Izv. prof.dr.sc. Ivan Kosalec

3. Dr.sc. Ivica Malnar

Rad ima 120 listova.

Rad je napravljen pod mentorstvom prof.dr.sc. Ivana Kosalca u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, a u sklopu specijalističkog poslijediplomskog studija "Fitofarmacija s dijetoterapijom".

Iskreno zahvaljujem mentoru prof. Ivanu Kosalcu na pruženoj pomoći, posvećenom vremenu i konstruktivnim savjetima tijekom pisanja ovog rada. Želio bih zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studiranja. Zahvalu upućujem i Agenciji za lijekove i medicinske proizvode koja me potiče i podržava u prihvaćanju novih izazova.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Primarni cilj ovog rada je na sažeti način prikazati sve aspekte ocjene djelotvornosti i sigurnosti biljnih lijekova, s obzirom da je razlika između kategorije tradicionalnog biljnog lijeka i biljnog lijeka česta nepoznanica zdravstvenim radnicima i pacijentima. Rad će ukazati na specifične razlike ovisno o zakonskoj osnovi prema kojoj se podnosi zahtjev za davanje odobrenja za biljni lijek, odnosno registraciju za tradicionalni biljni lijek. Opisat će se sadržaj i postupak ocjene nekliničke i kliničke dokumentacije, te svih uvjeta koje je potrebno ispuniti kako bi se dostatno potkrijepila djelotvornost i sigurnost biljnog lijeka, odnosno dokazala tradicionalna primjena tradicionalnog biljnog lijeka. Sekundarni ciljevi rada su ukazivanje na prisutnost drugih kategorija proizvoda biljnog porijekla te važnost usklađenih kriterija ocjene nekliničke i kliničke dokumentacije za biljne i tradicionalne biljne lijekove na području Europske Unije što je cilj biljnih monografija EU.

Materijali i metode

Ovaj rad predstavlja pregledni rad. Za potrebe ovog istraživanja koristit će se stručna literatura, zakonski akti koji reguliraju područje biljnih lijekova te u manjoj mjeri ostalih kategorija proizvoda biljnog porijekla, znanstvene *on-line* baze podataka koje sadrže publicirana izvješća o kliničkim ispitivanjima kao i smjernice dostupne na stranicama nadležnih regulatornih tijela koje se odnose na biljne lijekove. Dostupni podaci bit će uspoređeni, kritički razmotreni te sveobuhvatno prikazani kao pregledni rad kroz čiju se tematiku prikazuje važnost ocjene djelotvornosti i sigurnosti biljnih lijekova s ciljem zaštite pacijenata. Na sažeti način, koji će uključivati i praktične primjere, prikazat će se svi aspekti

ocjene djelotvornosti i sigurnosti biljnih lijekova, uz ukazivanje na važnost usklađenih kriterija ocjene nekliničke i kliničke dokumentacije za biljne i tradicionalne biljne lijekove na području Europske Unije.

Iz tog razloga, rad će uključivati opis i sastav Povjerenstva za biljne lijekove (eng. *Committee on Herbal Medicinal Products-HMPC*) pri Europskoj agenciji za lijekove (eng. *European Medicines Agency-EMA*) koje ima vrlo važnu ulogu u harmonizaciji podataka i sudbini biljnih lijekova na području Europske Unije.

Kao praktični primjer izrade HMPC monografije Europske Unije, bit će prikazan tijek i način ocjene prikupljene znanstvene literature i podataka o dokazu tradicionalne primjene prilikom izrade monografije za bršljanov list (eng. *Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium*; EMA/HMPC/289430/2009) te njezine trenutno važeće revidirane verzije (eng. *European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium*; EMA/HMPC/586888/2014). Navedena monografija odabrana je s obzirom da predstavlja primjer “životnog ciklusa” biljne monografije Europske Unije. Povjerenstvo za biljne lijekove pri Europskoj agenciji za lijekove odobrilo je za bršljanov list 2011. godine podatke o provjerenoj medicinskoj primjeni (eng. *Well-established use - WEU*), znanstveno potkrijepljenih učinaka i sigurnosti primjene, kao i za tradicionalnu primjenu lijeka koja se ne temelji na znanstvenim podacima već na zabilježenom iskustvu iz tradicionalne primjene. Revizijom monografije 2015. godine, tip ekstrakta opisan u kategoriji tradicionalne primjene svrstan je temeljem novijih podataka u skupinu lijekova s provjerenom dugotrajnom medicinskom primjenom.

Na ovaj način dodatno će se pojasniti značenja i kriteriji razvrstavanja djelatnih tvari biljnog porijekla u kategorije „biljni“ i „tradicionalni biljni lijek“ kao i način na koji se izrađuju monografije Europske Unije.

Rezultati

Lijekovi koji kao djelatne tvari sadrže samo biljne tvari ili biljne pripravke, sukladno Europskoj regulativi, u Republici Hrvatskoj mogu biti odobreni postupkom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao biljni lijek, ili pojednostavljenim postupkom registracije kao tradicionalni biljni lijek. Svaki proizvod koji se želi staviti na tržište u kategoriji lijeka mora u potpunosti ispuniti sve važeće propise Republike Hrvatske i Europske Unije na području lijekova kako bi se osigurala njegova djelotvornost i sigurna primjena.

Zaključak

Postupak prikupljanja i prilaganja dokumentacije od strane podnositelja zahtjeva za davanje odobrenja biljnog i tradicionalnog biljnog lijeka, kao i njezina ocjena, kompleksni su procesi. Kako bi se navedeni postupci ubrzali, te kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena biljnih lijekova, vrlo je bitno upoznati se sa svim vezanim zakonskim aktima, literaturom i smjernicama, te ih pratiti tijekom životnog ciklusa lijeka.

SUMMARY

Objectives

Since the meaning of categories "herbal" and "traditional herbal medicine," is often unknown to health professionals and patients, this paper will further clarify their meaning. The aim of this paper is to show, in summarized way, all aspects of efficacy and safety assessment of herbal medicines, and to point out specific differences related to the legal basis upon which the application for marketing authorization for herbal medicines or registration of traditional herbal medicine is submitted. This paper will show the content and procedure of assessment of non-clinical and clinical documentation, and all the conditions to be fulfilled in order to sufficiently substantiate the efficacy and safety of herbal medicine, or prove traditional use of traditional herbal medicinal product. One of the goals of this paper is to point out the importance of harmonized criteria for evaluation of non-clinical and clinical documentation for herbal and traditional herbal medicinal products in the European Union.

Materials and methods

This paper presents a review. For the purposes of this paper scientific literature will be used, as well as guidelines available on the website of the competent regulatory authorities related to herbal medicines, legal acts related to the field of herbal medicines, and also, in lesser extent, to other categories of products of herbal origin. Available data will be compared, discussed, and presented as a comprehensive review, showing the importance of efficacy and safety assessment for (traditional) herbal medicines, in order to protect patients.

The paper will include a condensed and practical examples, which will show all aspects of assessing effectiveness and safety of herbal medicines, and point out the importance of harmonized criteria for evaluation of non-clinical and clinical documentation for herbal and traditional herbal medicinal products in the European Union. For this reason, the paper will include a description of the Committee on Herbal Medicinal Products -HPMC at the European Medicines Agency -EMA, which plays an important role in the harmonization of information related to herbal medicinal products in the European Union. As a practical example of development of HPMC monograph of the European Union, the course and method of evaluation of the scientific literature and collected data on evidence of traditional use will be shown for Ivy leaf (European Union herbal monograph on Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/289430/2009). This monograph was selected since it provides an example of a "life cycle" of European Union herbal monograph. The Committee for herbal medicinal products at the European Medicines Agency has approved in 2011. information for Ivy leaf about its well-established use - WEU, which is scientifically based information about efficacy and safety, as well as information about traditional use based on the experience of long-term use. Based on newer data, revision of same monograph 2015. resulted in switching one extract from traditional use to well established use category.

In this way, this paper will further clarify the meaning and criteria of classification of herbal active substances in categories of "herbal" and "traditional herbal medicine," as well as a development of monograph of the European Union.

Results

Medicinal products, which contain only herbal substances or herbal preparations as active ingredients, can be approved, in line with European legislation, and legislation of Republic of Croatia, as herbal medicines after marketing authorization procedure, or as traditional herbal medicines after simplified registration procedure. Each product which is intended to be placed on the marketed in medicinal product category, must fully meet all applicable regulations of Republic of Croatia and European Union in the field of medicinal products, in order to ensure its efficacy and safe use.

Conclusions

The process of collecting and submitting documentation by the applicant, for approval of herbal and traditional herbal medicine, as well as its assessment, are complex processes. In order to speed up these procedures, and to ensure the safe and effective use of herbal medicines, it is very important to get acquainted with all related legal acts, literature and guidelines, and monitor them during the medicinal product lifetime.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1 UVOD	2
1.2 PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	5
1.2.1 BILJNI LIJEK –KLINIČKA I NEKLINIČKA DOKUMENTACIJA OVISNO O ZAKONSKOJ OSNOVI.....	6
1.2.2 TRADICIONALNI BILJNI LIJEK –KLINIČKA I NEKLINIČKA DOKUMENTACIJA (DOKAZ TRADICIONALNE PRIMJENE).....	7
1.2.3 ZAHTJEVI KAKVOĆE BILJNOG LIJEKA I TRADICIONALNOG BILJNOG LIJEKA	8
1.2.4 DEFINIRANJE OSTALIH KATEGORIJA PROIZVODA BILJNOG PORIJEKLA U ODNOSU NA BILJNE LIJEKOVE.....	9
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	15
3. MATERIJALI I METODE- SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	17
3.1 EUROPSKI ZAKONSKI OKVIRI ZA BILJNE LIJEKOVE	20
3.2 REGULATIVA BILJNIH LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ	22
3.3 POSTUPAK STAVLJANJA (TRADICIONALNOG) BILJNOG LIJEKA NA TRŽIŠTE.....	25
3.4 STRUKTURA DOKUMENTACIJE ZA BILJNI LIJEK I TRADICIONALNI BILJNI LIJEK.....	30
3.5 OPĆI ZAHTJEVI NEKLINIČKE DOKUMENTACIJE ZA BILJNE LIJEKOVE	35
3.6 OPĆI ZAHTJEVI KLINIČKE DOKUMENTACIJE ZA BILJNE LIJEKOVE	36
3.7 SPECIFIČNI ZAHTJEVI ZA DJELATNU TVAR/BILJNE LIJEKOVE KOJI IMAJU PROVJERENU MEDICINSKU UPORABU (eng. <i>WELL-ESTABLISHED MEDICINAL USE</i>)	38
3.8 SPECIFIČNI ZAHTJEVI ZA TRADICIONALNE BILJNE LIJEKOVE.....	39
3.8.1 TRADICIONALNI BILJNI LIJEKOVI KOJI NE PRIPADAJU EUROPSKOJ TRADICIJI (LIJEKOVI KOJI NEMAJU TRADICIONALAN NAČIN PRIPREME, PRIMJENE I DOZIRANJA).....	45
3.9 INDIKACIJE BILJNIH I TRADICIONALNIH BILJNIH LIJEKOVA	47
3.10 INTERAKCIJE BILJNIH S KONVENCIONALNIM LIJEKOVIMA	49
3.11 POVJERENSTVO ZA BILJNE LIJEKOVE PRI EUROPSKOJ AGENCIJI ZA LIJEKOVE.....	54
3.11.1 BILJNE MONOGRAFIJE EUROPSKE UNIJE, POPIS EUROPSKE UNIJE I PRIOPĆENJE ZA JAVNOST	54
3.11.2 OSTALE ZNANSTVENE BILJNE MONOGRAFIJE	59
4. RASPRAVA.....	62
4.1 RAZVRSTAVANJE BILJNIH LIJEKOVA PREMA ZAKONSKIM OSNOVAMA OVISNO O KLINIČKOJ I NEKLINIČKOJ DOKUMENTACIJI.....	63
4.1.1 PRIMJER RAZVRSTAVANJA BILJNE DROGE/BILJNOG PRIPRAVKA U KATEGORIJU TRADICIONALNOG BILJNOG LIJEKA ILI BILJNOG LIJEKA S PROVJERENOM MEDICINSKOM PRIMJENOM (WEU) PRILIKOM IZRADE EU MONOGRAFIJE	64
4.1.2 IZRADA MONOGRAFIJE EUROPSKE UNIJE ZA BRŠLIANOV LIST	65

4.1.3	REVIZIJA MONOGRAFIJE EUROPSKE UNIJE ZA BRŠLIANOV LIST.....	81
5.	ZAKLJUČAK.....	93
6.	LITERATURA	95
7.	ŽIVOTOPIS.....	Error! Bookmark not defined.

Popis kratica

CTD – eng. Common technical document (ZTD-zajednički tehnički dokument)

EC – eng. European Commission (EK-Europska Komisija)

ECJ – eng. European Court of Justice (Europski sud)

EDQM – eng. European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (Europsko ravnateljstvo za kvalitetu lijekova i zdravstvenu skrb)

EFSA – eng. European Food Safety Authority (Europska agencija za sigurnost hrane)

EMA – eng. European Medicines Agency (Europska agencija za lijekove)

ESCAP – eng. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (Europsko znanstveno udruženje za fitoterapiju)

EU – eng. European Union (Europska Unija)

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HMPC – eng. Committee on Herbal Medicinal Products (Povjerenstvo za biljne lijekove)

HZZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ICH – eng. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

MedDRA – eng. Medical Dictionary for Regulatory Activities (medicinski rječnik za regulatorne poslove)

MHRA – eng. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Britanska agencija za lijekove)

MLWP – eng. Monograph and List Working Party (Radna grupa za monografije i popis Europske Unije)

MRA – eng. Mutual Recognition Agreement (sporazum o međusobnom priznavanju)

NN – Narodne novine

OTC – eng. Over-the-counter (bezreceptni lijek)

Ph. Eur. – eng. European Pharmacopoeia (Europska farmakopeja)

PLJS – Pomoćna ljekovita sredstva

RH – Republika Hrvatska

SAD – Sjedinjene Američke države

SmPC – eng. Summary of medicinal Product Characteristics (Sažetak opisa svojstava lijeka)

TCM – eng. Traditional Chinese Medicine (Tradicionalna kineska medicina)

TBL – Tradicionalni biljni lijek

WEU – eng. Well-established use (provjerena medicinska uporaba)

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA



1.1 UVOD

Kako bi se stavio na tržište u kategoriji lijeka, svaki proizvod mora u potpunosti ispuniti sve važeće propise Republike Hrvatske i Europske Unije na području lijekova. *Zakon o lijekovima* NN 76/13 i *Europska Direktiva* 2001/83/EC definiraju lijek kao „svaku tvar ili kombinaciju tvari prikazanu sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaku tvar ili kombinaciju tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze“.

Lijekovi koji kao djelatne tvari sadrže biljne tvari (biljne droge) i/ili biljne pripravke, sukladno europskoj regulativi, u Republici Hrvatskoj mogu biti odobreni postupkom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao biljni lijek, ili pojednostavljenim postupkom registracije kao tradicionalni biljni lijek.

Biljni lijek (uključujući i tradicionalni biljni lijek) je lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari ili jedan ili više biljnih pripravaka, ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka. Biljne tvari su cijele ili narezane biljke, dijelovi biljaka, alge, lišajevi, gljive, u osušenom ili svježem obliku te neobrađene izlučine biljaka. Biljne tvari označavaju se korištenim dijelom biljke i botaničkim nazivom biljke u skladu s binomnim sustavom (rod, vrsta, podvrsta i autor). Biljni pripravci su pripravci dobiveni različitim postupcima iz biljnih tvari (usitnjavanje, ekstrakcija, fermentacija, destilacija, pročišćavanje, koncentriranje, tiještenje) te obuhvaćaju usitnjene ili praškaste biljne tvari, tinkture, ekstrakte, eterična ulja, istisnute sokove i prerađene izlučine biljaka.

Postupak koji prethodi stavljanju biljnog lijeka i tradicionalnog biljnog lijeka na tržište vrlo je kompleksan. Ocjena sigurnosti i djelotvornosti izrazito je bitan dio tog postupka. Ovaj rad će na sažet način prikazati sve aspekte ocjene djelotvornosti i sigurnosti biljnih lijekova, te ukazati na specifične razlike zakonskih osnova prema kojima je moguće podnijeti zahtjev za davanje odobrenja za biljni lijek, odnosno zahtjev za registraciju za tradicionalni biljni lijek.

Prikazat će se sadržaj i postupak ocjene nekliničke i kliničke dokumentacije, te svih uvjeta koje je potrebno ispuniti kako bi se dostatno potkrijepila djelotvornost i sigurnost biljnog lijeka, odnosno dokazala tradicionalna primjena tradicionalnog biljnog lijeka. Poseban naglasak u opisu specifičnih uvjeta stavit će se na biljni lijek provjerene medicinske uporabe (eng. *Well-established use* - WEU) i tradicionalni biljni lijek s obzirom da su navedene zakonske osnove najčešće.

Dodatno, ukratko će se opisati razlike između dodataka prehrani biljnog porijekla i (tradicionalnog) biljnog lijeka te ostalih graničnih kategorija proizvoda biljnog porijekla kao što su medicinski proizvodi i kozmetika. Rad će uključivati primjere svrstavanja pojedine djelatne tvari biljnog porijekla u skupinu tradicionalnog biljnog lijeka ili biljnog lijeka provjerene medicinske primjene u biljnu monografiju Europske Unije (eng. *European Union herbal monograph*) koju priprema Povjerenstvo za biljne lijekove (eng. *Committee on Herbal Medicinal Products-HMPC*) pri Europskoj agenciji za lijekove (eng. *European Medicines Agency-EMA*).

Zakonski okviri za (tradicionalne) biljne lijekove definiraju zahtjeve za registracijsku dokumentaciju, provjeru prikladnosti vanjskog označivanja lijeka te upute za pacijenta, postmarketinško praćenje lijeka te prijavljivanje nuspojava čime se osigurava bolja kvaliteta (tradicionalnih) biljnih lijekova na tržištu.

Dokaze djelotvornosti i sigurnosti koje mora zadovoljiti biljni lijek prije stavljanja na tržište u Europskoj Uniji propisani su Direktivom 2001/83/EC [31], dok su za kategoriju tradicionalnih biljnih lijekova uvjeti propisani Direktivom 2004/24/EC [1]. Direktivom 2004/24/EC se uvodi skupina tradicionalnog biljnog lijeka te je po njezinom stupanju na snagu 2004. godine, određen prijelazni period od 7 godina kako bi se omogućilo da proizvođači mogu svoje biljne proizvode prilagoditi te udovoljiti zahtjevima za registraciju u skupini tradicionalnog biljnog lijeka. Iste godine, Direktiva 2004/27/EC [2] detaljnije opisuje definiciju lijeka te ističe da kada je određeni proizvod istovremeno moguće svrstati u skupinu lijeka i neku drugu kategoriju, za takav proizvod s ciljem zaštite javnog zdravstva potrebno je primijeniti strože odredbe važeće za lijekove. Ukoliko tijekom postupka registracije tradicionalnog biljnog lijeka regulatorno tijelo utvrdi da lijek ispunjava uvjete za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili za registraciju homeopatskog lijeka, odredbe Direktive 2004/24/EC [1] koje se odnose na tradicionalne biljne lijekove neće se primjenjivati.

Biljni proizvodi, pa tako i biljni lijekovi se općenito smatraju prirodnim i stoga sigurnim proizvodima, no porastom njihove potrošnje povećava se rizik od mogućih interakcija s drugim lijekovima, a posljedično time i od nastanka nuspojava. Nuspojave biljnih proizvoda također mogu biti posljedica toksičnosti biljke, biološkog ili kemijskog onečišćenja biljne sirovine, zamjene sa štetnim biljnim vrstama zbog pogreške pri botaničkom raspoznavanju ili namjernog patvorenja jeftinijim sirovinama te krivotvorenja dodatkom nedeklariranih sintetskih farmakološki aktivnih tvari. Za mnoge neželjene interakcije koje su zabilježene kod istodobne primjene biljnih proizvoda ili lijekova i konvencionalnih lijekova mehanizmi nastanka nisu dovoljno istraženi niti je sa sigurnošću poznato njihovo kliničko značenje [3].

1.2 PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Pregled istraživanja uključuje biljne monografije Europske Unije (eng. *European Union herbal monograph*), izvješća o ocjeni temeljem kojih se izrađuju monografije (eng. *HMPC Assessment report*), popis korištenih referenci za njihovu izradu, odgovore na pitanja zainteresiranih strana vezanih uz ocjenu literaturnih referenci [10] kao i Popis biljnih tvari, biljnih pripravaka ili njihovih kombinacija upisanih na popis EU kao tradicionalnih biljnih lijekova (eng. *List of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products*) [11].

Nadalje, proučena je struktura i sadržaj biljnih monografija ESCOP [12], WHO [13] i njemačke Komisije E [14], kao i zakonodavstvo za biljne lijekove (*Zakon o lijekovima*; NN 76/13 [7] i *Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (NN 83/13) [8] u kojima su opisani uvjeti, koje je ovisno o zakonskoj osnovi prema kojoj je podnesen zahtjev za davanje odobrenja, potrebno zadovoljiti kako bi se lijek mogao staviti na tržište.

U izradu ovog rada uključene su smjernice koje slijede u nastavku.

Smjernica za ocjenu, sadržaj i pripremu nekliničke dokumentacije za (tradicionalne) biljne lijekove prilikom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja/registraciju (eng. *Guideline on non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisation (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration (EMA/HMPC/32116/2005), 2005*) [15].

Smjernica za ocjenu kliničke djelotvornosti i sigurnosti temeljem literaturnih referenci, odnosno znanstveno potkrijepljenih učinaka za biljne lijekove sa provjerenom dugotrajnom

medicinskom primjenom (WEU) te ocjene dokaza tradicionalne primjene za tradicionalne biljne lijekove prilikom izrade HMPC monografije te uvrštavanja na popis EU za tradicionalnu primjenu (*Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs / entries to the community list for traditional herbal medicinal products / substances / preparations (EMA/HMPC/104613/2005)., 2005.*) [16].

Nadalje, proučena je smjernica za strukturu i sadržaj cjelokupne dokumentacije za tradicionalne biljne lijekove koja je primjenjiva i za strukturu modula 3 (podaci o kakvoći) i modula 2.3 (izvješće stručnjaka o kakvoći) za biljne lijekove (*Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/71049/2007 Rev.1)., 2007*) [17], kao i ostala stručna literatura (stručno recenzirane knjige o biljnim lijekovima [9], članci iz stručnih časopisa [18,19], on-line baze podataka u kojima se mogu vidjeti publicirani članci o provedenim nekliničkim i kliničkim ispitivanjima [20].

1.2.1 BILJNI LIJEK –KLINIČKA I NEKLINIČKA DOKUMENTACIJA OVISNO O ZAKONSKOJ OSNOVI

U regulatornom smislu, nije ograničeno prema kojim zakonskim osnovama se može podnijeti zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje biljnog lijeka u promet. No do sada, biljni lijekovi u Europskoj Uniji, odnosno Republici Hrvatskoj odobreni su temeljem sljedećih zakonskih osnova:

1. Temeljem čl. 8(3) *Direktive* 2001/83/EC, koji odgovara čl. 26. *Zakona o lijekovima* (NN 76/13 i 90/14). Dokumentacija za davanje odobrenja temelji se na vlastitim nekliničkim i kliničkim ispitivanjima kojima proizvođač dokazuje sigurnost i djelotvornost lijeka ili na kombinaciji vlastitih ispitivanja i literaturnih podataka.
2. Temeljem čl. 10a *Direktive* 2001/83/EC, koji odgovara čl. 34. *Zakona o lijekovima* (NN 76/13 i 90/14). Dokumentacija za davanje odobrenja temelji se na iscrpnim literaturnim podacima o provjerenoj medicinskoj uporabi djelatne tvari i lijeka u EU tijekom najmanje deset godina (eng. *Well-established use*).

1.2.2 TRADICIONALNI BILJNI LIJEK –KLINIČKA I NEKLINIČKA DOKUMENTACIJA (DOKAZ TRADICIONALNE PRIMJENE)

Tradicionalni biljni lijek može biti u RH i drugim zemljama EU odobren za stavljanje u promet temeljem sljedeće zakonske osnove:

1. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet temeljem pojednostavljenog postupka, odnosno registracije, prema čl. 16a (1) *Direktive* 2001/83/EC, koji odgovara čl. 63. *Zakona o lijekovima* (NN 76/13) izdaje se na osnovi pozitivne ocjene dokaza tradicionalne primjene tijekom najmanje 30 godina u svijetu, od čega najmanje 15 godina u Europskoj Uniji (u nastavku EU), kojim se pretpostavlja djelotvornost i sigurnost tradicionalnog biljnog lijeka.

1.2.3 ZAHTJEVI KAKVOĆE BILNOG LIJEKA I TRADICIONALNOG BILNOG LIJEKA

Kakvoća (tradicionalnog) bilnog lijeka te kakvoća polaznih biljnih sirovima (biljih droga) i djelatnih tvari (biljnih pripravaka) mora udovoljavati zahtjevima propisanim u Zakonu o lijekovima, Pravilniku o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, smjernicama Europske agencije za lijekove i monografijama Europske farmakopeje odnosno Hrvatske farmakopeje. Ukoliko lijek nije obuhvaćen Hrvatskom farmakopejom niti Europskom farmakopejom, njegova kakvoća mora odgovarati farmakopeji priznatoj u EU ili drugim međunarodnim priznatim normama [7,8]. Svi proizvođači uključeni u postupak proizvodnje lijeka moraju raspolagati važećom proizvodnom dozvolom te potvrdom o provođenju dobre proizvođačke prakse¹ (GMP certifikatom). Biljna vrsta za dobivanje polazne biljne sirovine mora biti uzgojena i sakupljana u skladu sa smjernicom za dobru agronomsku i sakupljačku praksu² (*Good agricultural and collection practice for starting materials of herbal origin*), a djelatna tvar (biljni pripravak) treba biti proizvedena u skladu sa smjernicama dobre proizvođačke prakse. Također moraju biti ispunjeni i sljedeći uvjeti:

- proizvođač odgovoran za puštanje lijeka u promet mora biti unutar EU ili Europskog ekonomskog prostora (EEA),
- mjesto provjere kakvoće mora biti unutar EU, EEA ili u zemlji s kojom je potpisan ugovor o međusobnom priznavanju (eng. *Mutual Recognition Agreement, MRA*),
- svi proizvođači lijeka moraju udovoljavati načelima dobre proizvođačke prakse, odnosno moraju posjedovati EU-GMP certifikat izdan od nadležnog tijela neke zemlje članice EU ili certifikat nadležnog tijela iz zemlje s kojom je potpisan MRA. Zahtjevi kakvoće za biljne i

¹ https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf

tradicionalne biljne lijekove detaljnije su definirani smjernicama koje se mogu naći na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove u kategoriji *Quality Guidelines* [45,46].

1.2.4 DEFINIRANJE OSTALIH KATEGORIJA PROIZVODA BILNOG PORIJEKLA U ODNOSU NA BILJNE LIJEKOVE

Proizvodi biljnog porijekla se osim u kategoriju lijekova mogu svrtati i u druge skupine proizvoda, najčešće dodatke prehrani, kozmetičke proizvode i medicinske proizvode.

MEDICINSKI PROIZVODI

Medicinski proizvodi su u nadležnosti HALMED-a te su regulirani *Zakonom o medicinskim proizvodima* NN 76/13 [54] i *Pravilnikom o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, upisu proizvođača u očevidnik proizvođača, upisu medicinskih proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda te ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda* (Narodne novine, 84/13) [55].

Prema *Zakonu o medicinskim proizvodima* (NN 76/13), medicinski proizvodi su definirani kao:

Instrument, naprava, uređaj, program, materijal ili drugi proizvod koji se upotrebljava samostalno ili u kombinaciji s programskom podrškom neophodnom za njegovu pravilnu uporabu, a namijenjen je za primjenu kod ljudi u svrhu:

- dijagnosticiranja, sprječavanja, praćenja, liječenja i ublažavanja bolesti,
- dijagnosticiranja, praćenja, liječenja, kontrole, ublažavanja ili otklanjanja tjelesnog oštećenja ili nedostatka,

-ispitivanja, otklanjanja ili nadomještanja ili preinake anatomskih ili fizioloških funkcija organizma,
-kontrole začeca.

Prema stupnju rizika razvrstavaju se u sljedeće skupine:

- klasa I – medicinski proizvodi s niskim stupnjem rizika za korisnika
- klasa IIa- medicinski proizvodi s višim stupnjem rizika za korisnika
- klasa IIb- medicinski proizvodi s visokim stupnjem rizika za korisnika
- klasa III- medicinski proizvodi s najvišim stupnjem rizika za korisnika

U smislu evidencije HALMED vodi:

- očevidnik proizvođača medicinskih proizvoda
- očevidnik medicinskih proizvoda klase rizika I
- evidenciju o medicinskim proizvodima klase rizika IIa, IIb i III.

Medicinski proizvodi moraju biti propisno proizvedeni, održavani, postavljeni i upotrebljavani te ne smiju ugrožavati sigurnost i zdravlje korisnika. U promet se mogu staviti samo medicinski proizvodi koji ispunjavaju propisane zahtjeve, nose oznaku sukladnosti te su upisani u očevidnik medicinskih proizvoda.

Medicinski proizvodi svoj učinak postižu na fizički način (mehaničkim učinkom, fizičkom barijerom, zamjenom ili podupiranjem uloge nekog organa ili tjelesnih funkcija), o čemu je potrebno voditi računa prilikom odlučivanja o svrstavanju određenog proizvoda u tu skupinu. Budući da medicinski proizvod svoju osnovnu namjenu ne postiže na temelju farmakoloških, imunoloških ili metaboličkih svojstava, a njegov učinak može biti

potpomognut tim svojstvima, moguće je da temeljem nepoznavanja ranije navedenih svojstava proizvođač ili podnositelj zahtjeva pokuša pogrešno svrstati svoj proizvod u skupinu medicinskog proizvoda.

DODACI PREHRANI

Prema definiciji navedenoj u *Pravilniku o dodacima prehrani* (NN 46/11), dodacima prehrani smatra se hrana čija je svrha dopuniti uobičajenu prehranu, a koja predstavlja koncentrirane izvore hranjivih tvari ili druge tvari prehrambenog ili fiziološkog učinka, te sirovina biljnog porijekla. Dodaci prehrani dostupni su u obliku kapsula, pastila, tableta, pilula i slično, kao i u obliku vrećica praha, ampula tekućine, bočica na kapaljku, te ostalih oblika tekućine i praha za oralnu primjenu. Svrha im nije liječenje već dodatno obogaćenje uobičajene prehrane s ciljem očuvanja zdravlja. Mogu sadržavati sastavnice biljnog porijekla kao i biljni lijekovi, no količina sastavnica u dodacima prehrani u odnosu na lijekove je poddozirana. Na tržište se stavljaju isključivo zapakirani i to pojedinačno ili u kombinaciji. Za stavljanje dodatka prehrani na tržište provodi se postupak notifikacije pri Ministarstvu zdravstva. Unutar Ministarstva djeluje Povjerenstvo za dodatke prehrani koje temeljem priložene dokumentacije daje mišljenje na osnovu kojeg ministar zdravstva donosi ili uskraćuje rješenje o notifikaciji za stavljanje dodatka prehrani u promet. Kod dodataka prehrani s biljnim tvarima obvezno je uz hrvatski naziv navesti i latinski naziv biljke te naziv biljnog organa (biljne droge). Pojedinačna doza u dodatku prehrani mora biti manja od one za lijek.

Označivanje, reklamiranje i prezentiranje dodataka prehrani mora biti takvo da mu ne pripisuje svojstva prevencije i liječenja bolesti ljudi ili ne upućuje na takva svojstva te da ne

sadrži navode koji upućuju da uravnotežena i raznolika prehrana ne može općenito pružiti primjerene količine hranjivih tvari.

Dodaci prehrani spadaju u kategoriju prehrambenih proizvoda te se svi horizontalni (opći) propisi o hrani primjenjuju i na dodatke prehrani (npr. opće označivanje, prehrambeni aditivi, kontaminanti, nova hrana, prehrambene i zdravstvene tvrdnje...). Za dodatke prehrani nadležno je Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Sastav, označivanje i stavljanje na tržište dodataka prehrani u Republici Hrvatskoj regulirano je *Zakonom o prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama te hrani obogaćenoj nutrijentima* (NN 39/13) [50], *Pravilnikom o dodacima prehrani* (NN 126/13) [51], *Pravilnikom o uvjetima za uvrštavanje u program monitoringa i provođenje programa monitoringa dodataka prehrani, hrane kojoj su dodani vitamini, minerali i druge tvari i hrane s prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama* (NN 83/13) [52] i *Pravilnikom o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno* (NN 160/13) [53]. *Pravilnikom o dodacima prehrani* preuzete su odredbe Direktive 2002/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 10. lipnja 2002. o usklađivanju zakona država članica u odnosu na dodatke prehrani.

Osnovna razlika u odnosu na običnu hranu je u tome što sadrže sastojke koji imaju određeni utjecaj na zdravlje. Taj utjecaj navodi se kroz razne tvrdnje (engl. "*claims*"). Dozvoljene, odnosno zabranjene zdravstvene tvrdnje za određene proizvode, hranjive tvari, hranu ili kategoriju hrane, navedene su u *Listi odbijenih zdravstvenih tvrdnji* [56] i *Listi odobrenih zdravstvenih tvrdnji* [57]. Pri normalnim količinama unosa u organizam ne smiju izazvati štetne učinke (primjena lijekova ne isključuje štetne učinke). Tvrdnja označava svaku poruku ili izjavu, uključujući i slikovno, grafičko ili simboličko predstavljanje u bilo kojem obliku, kojom se izjavljuje, sugerira ili naznačuje da ta hrana ima određena svojstva, odnosno

upućuje da proizvod može biti prehrambeno ili zdravstveno koristan kod određenih stanja organizma što mora biti temeljeno i potkrijepljeno opće prihvaćenim znanstvenim dokazima. Vrlo često odlučujući čimbenici razvrstavanja proizvoda od strane proizvođača u kategoriju lijeka ili dodataka prehrani su raspoloživa dokumentacija o kakvoći proizvoda i razina znanstvenih dokaza djelotvornosti i sigurnosti (mnogo zahtjevnija za lijek), kao i status proizvoda u zemlji proizvođača ili državama EU.

KOZMETIČKI PROIZVODI

Kozmetičkim proizvodom se smatra svaka tvar ili pripravak namijenjen za stavljanje u doticaj s različitim dijelovima ljudskog tijela (koža, kosa, nokti, usnice i vanjski spolni organi) ili sa zubima i sluznicom usne šupljine i to isključivo ili pretežito radi njihova čišćenja, parfumiranja, i/ili zaštite i održavanja u dobrom stanju, mijenjanja njihova izgleda i/ili korekcije tjelesnih mirisa. Namijenjeni su za svakodnevnu ili povremenu uporabu kod različitih dobnih skupina. U skladu s preporučenim načinom uporabe ne smiju biti štetni za zdravlje ljudi neovisno o duljini primjene. Način primjene im je topički, a način djelovanja površinski.

Definicija kozmetičkog proizvoda ima 2 aspekta od kojih se jedan odnosi na ciljano mjesto aplikacije, a drugi na glavno (kozmetičko) djelovanje. Proizvodi koji se primjenjuju inhaliranjem, injektiranjem, implantiranjem i slično ne mogu se svrstavati u kategoriju kozmetičkih proizvoda. Kozmetički proizvodi u nadležnosti su Ministarstva zdravstva te su regulirani *Zakonom o predmetima opće uporabe* (NN 39/13) [59], *Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje* (NN 125/09 i 23/13) [60], *Pravilnikom o posebnim uvjetima za proizvodnju i stavljanje na tržište predmeta opće uporabe* (NN 82/2010) [61] i

Zakonom o provedbi Uredbe (EZ) br. 1223/2009 Europskog Parlamenta i Vijeća od 30.studenoga 2009. godine o kozmetičkim proizvodima [62].

Prije stavljanja na tržište potrebno je osigurati da je kozmetički proizvod podvrgnut procjeni sigurnosti primjene što uključuje izvješće o sigurnosti kozmetičkog proizvoda sastavljeno u skladu s Prilogom 1. Uredbe 1223/2009 o kozmetičkim proizvodima [58].

Popis tvari koje kozmetički proizvod ne smije sadržavati, kao i popis dozvoljenih bojila, konzervansa i UV filtera propisani su Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje. Pojedini proizvodi mogu imati glavnu kozmetičku ulogu, ali i istovremenu sekundarnu ulogu održavanja zdravlja koja ne isključuje svrstavanje proizvoda u kategoriju kozmetike. No ukoliko se isti proizvod može svrstati i u kategoriju lijeka prema definiciji lijeka, primjenjuje se stroža kategorizacija (u skupinu lijeka). EU zakonodavstvo za kozmetičke proizvode uglavnom ne ograničava količinu djelatnih tvari bilnog porijekla, a upravo o njoj ovisi definicija i razvrstavanje proizvoda u kozmetičke proizvode ili lijekove.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA



Cilj ovog preglednog rada je kroz pregled znanstvene literature, smjernica i regulative vezane uz biljne lijekove na sažeti način prikazati sve aspekte ocjene djelotvornosti i sigurnosti biljnih lijekova. Rad će ukazati na specifične razlike u kliničkoj i nekliničkoj dokumentaciji ovisno o zakonskoj osnovi prema kojoj se podnosi zahtjev za davanje odobrenja za biljni lijek, odnosno registraciju za tradicionalni biljni lijek.

Značenje kategorija „biljni“ i „tradicionalni biljni lijek“ u ljekarničkoj i medicinskoj praksi nerijetko predstavlja nepoznanicu zdravstvenim djelatnicima i pacijentima, te će ovaj rad dodatno razjasniti njihovo značenje. Opisati će se sadržaj i postupak ocjene nekliničke i kliničke dokumentacije u procesu izrade biljne monografije EU, te svih uvjeta koje je potrebno ispuniti kako bi se dostatno potkrijepila djelotvornost i sigurnost biljnog lijeka, odnosno dokazala tradicionalna primjena tradicionalnog biljnog lijeka.

Nadalje, u uvodnom dijelu rada ukratko su opisane ostale kategorije proizvoda biljnog porijekla, kako bi se ukratko istaknula njihova međusobna razlika. Jedan od ciljeva ovog rada je ukazati na važnost usklađenih kriterija ocjene nekliničke i kliničke dokumentacije za biljne i tradicionalne biljne lijekove na području Europske Unije što je i osnovni cilj biljnih monografija EU objavljenih na stranicama Europske agencije za lijekove (EMA).

3. MATERIJALI I METODE- SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI



Ovaj rad predstavlja pregledni rad. Za potrebe ovog istraživanja primijenjena je stručna literatura, zakonski akti koji reguliraju područje biljnih lijekova te u manjoj mjeri ostalih kategorija proizvoda biljnog porijekla, znanstvene *on-line* baze podataka koje sadrže publicirana izvješća o kliničkim ispitivanjima kao i smjernice dostupne na stranicama nadležnih regulatornih tijela koje se odnose na biljne lijekove.

Dostupni podaci su uspoređeni, kritički razmotreni te sveobuhvatno prikazani kao pregledni rad kroz čiju se tematiku prikazuje važnost ocjene djelotvornosti i sigurnosti biljnih lijekova s ciljem zaštite pacijenata.

Na sažeti način, prikazani su svi aspekti ocjene djelotvornosti i sigurnosti biljnih lijekova, uz ukazivanje na važnost usklađenih kriterija ocjene nekliničke i kliničke dokumentacije za biljne i tradicionalne biljne lijekove na području Europske Unije.

Iz tog razloga, rad uključuje opis i sastav Povjerenstva za biljne lijekove (eng. *Committee on Herbal Medicinal Products-HMPC*) pri Europskoj agenciji za lijekove (eng. *European Medicines Agency-EMA*) koje ima vrlo važnu ulogu u harmonizaciji podataka i sudbini biljnih lijekova na području Europske Unije.

Kao primjer izrade HMPC monografije Europske Unije, prikazan je tijek i način ocjene prikupljene znanstvene literature i podataka o dokazu tradicionalne primjene prilikom izrade monografije za bršljanov list. Navedena monografija odabrana je s obzirom da predstavlja primjer “životnog procesa” biljne monografije Europske Unije. Povjerenstvo za biljne lijekove pri EMA-i odobrilo je za bršljanov list objavljivanje podataka za provjerenu dugotrajnu medicinsku primjenu (eng. *Well-established use - WEU*), znanstveno potkrijepljenih učinaka i sigurnosti primjene, te tradicionalnu primjenu lijeka koja se ne temelji na znanstvenim podacima već na zabilježenom iskustvu iz dugotrajne primjene. Monografija za bršljanov list prvi put je objavljena 2011. godine, te je tijekom 2015. godine

provedena revizija koja je rezultirala obnovljenom verzijom 2016. godine temeljem novijih podataka. Na ovaj način dodatno je pojašnjeno značenje kao i kriteriji razvrstavanja djelatnih tvari biljnog porijekla u kategorije „biljni“ i „tradicionalni biljni lijek“ te način na koji se izrađuju monografije Europske Unije.

3.1 EUROPSKI ZAKONSKI OKVIRI ZA BILJNE LIJEKOVE

Prema Direktivi za lijekove za humanu primjenu Europske komisije 2001/83/EC (engl. *Directive relating to medicinal products for human use*) zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora sadržavati odgovarajuće farmaceutsko-kemijske podatke te rezultate ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka.

Dodatno, u članku 10a *Direktiva 2001/83/EC* navodi da podnositelj zahtjeva ne treba priložiti rezultate vlastitih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja ako literaturnim podacima može dokazati da se djelatna/djelatne tvari lijeka nalaze u uporabi u EU najmanje deset godina te da imaju prihvatljivu djelotvornost i neškodljivost, odnosno provjerenu medicinsku uporabu (engl. *Well-established medicinal use*), što je primjenjivo i za biljne lijekove.

Dana 30. travnja 2004. izdana je *Direktiva 2004/27/EC* (engl. *Directive 2004/27/EC amending Directive 2001/83/EC relating to medicinal products for human use*) kao dopuna *Direktivi 2001/83/EC* [1, 31] kojom se dodatno regulira i opisuje područje lijekova.

Radi harmonizacije zakonskih postupaka, poboljšanja sigurnosti primjene, te slobodnijeg protoka na tržištu Europske Unije usvojena je Direktiva za tradicionalne biljne lijekove 2004/24/EC (engl. *Traditional Herbal Medicinal Product Directive 2004/24/EC*), izdana 30. travnja 2004. kao dopuna *Direktivi 2001/83/EC*. Navedena Direktiva propisuje kriterije za pojednostavljeni postupak registracije biljnih proizvoda za koje ne postoji dovoljno znanstvenih podataka o njihovoj djelotvornosti i neškodljivosti, a koji imaju dugu tradicionalnu primjenu. Dana 30. listopada 2005. završilo je razdoblje od osamnaest mjeseci tijekom kojeg su zemlje članice trebale poduzeti mjere usklađivanja svojeg zakonodavstva s ovom *Direktivom*. Razdoblje do 30. travnja 2011. označavalo je prijelazni zaštitni period od sedam godina namijenjen za biljne proizvode koji su se u trenutku donošenja *Direktive*

nalazili na tržištu u drugim regulatornim skupinama (dodaci prehrani, prirodni ljekoviti proizvodi...), a proizvođač ih je želio registrirati kao lijek. To je razdoblje omogućilo proizvođačima usklađivanje sa zahtjevima Direktive kao što su dobra proizvođačka praksa i prikupljanje ostale potrebne dokumentacije (dokaza o tradicionalnoj primjeni, sastavljanje farmaceutsko- kemijske dokumentacije i dr). Ova *Direktiva* nije primjenjiva za biljne lijekove čija se djelotvornost i sigurnost može dokazati znanstvenim literaturnim podacima ili kliničkim ispitivanjima (primjenjuje se postupak davanja odobrenja) i za homeopatske lijekove, a prema članku 16a *Direktive 2004/24 EC* primjenjiva je za tradicionalne biljne lijekove i njihovu kombinaciju s vitaminima/mineralima (nisu glavni nositelj djelotvornosti, već imaju potpornu ulogu) [1].

Pojam tradicionalan označava da se lijek nalazi u medicinskoj primjeni najmanje 30 godina, od toga najmanje 15 godina u Europskoj Uniji. Ukoliko tradicionalni biljni lijek zadovoljava sve kriterije, osim najmanje 15 godina primjene u Europskoj Uniji, tada regulatorno tijelo zemlje članice prosljeđuje taj slučaj Povjerenstvu za biljne lijekove (HMPC) koje donosi pozitivno ili negativno mišljenje, a pri odlučivanju se svaki predmet razmatra zasebno, od slučaja do slučaja (eng. *case by case*) pristup [4].

3.2 REGULATIVA BILJNIH LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Cvek 2005 navodi da je nakon osnutka samostalne države Hrvatske većina zakonskih i podzakonskih odredbi preuzeta iz bivše Jugoslavije, pa tako i iz regulative lijekova: *Zakon o stavljanju lijekova u promet* (Službeni list SFRJ, broj 43/86) i *Pravilnik o posebnim uvjetima za stavljanje u promet pomoćnih ljekovitih sredstava* (Službeni list SFRJ, broj 1618/87). Pomoćna ljekovita sredstva (PLJS) obuhvaćala su pripravke za peroralnu i vanjsku upotrebu, čajeve i mješavine čajeva od biljnih droga blagog djelovanja te široku paletu proizvoda koji su u današnjoj regulativi poznati kao medicinski proizvodi (zavojni materijali, dijagnostička sredstva, implantati i dr.). Prve dvije skupine pomoćnih ljekovitih sredstava bile su namijenjene za ublažavanje i olakšavanje tegoba, reguliranje i poboljšanje fizioloških stanja, dezinfekciju usne šupljine i medicinsku kozmetiku [4, 24].

Na osnovi farmaceutsko-kemijske dokumentacije, koja je morala sadržavati podatke o provjeri kakvoće sastavnica, gotovog proizvoda i spremnika, postupku proizvodnje i stabilnosti gotovog proizvoda te dokumentacije o djelotvornosti/neškodljivosti (znanstvena i stručna literatura iz područja biljnih lijekova poput monografija njemačke Komisije E) Stručna komisija za pomoćna ljekovita sredstva tadašnjeg Hrvatskog zavoda za kontrolu lijekova izdavala je Mišljenje o djelovanju pomoćnog ljekovitog sredstva. Pri donošenju mišljenja osobit naglasak stavlja se na navedeno djelovanje u tekstu upute koje se pripisivalo PLJS-u, a koje je moralo biti potvrđeno dostavljenom dokumentacijom. Nakon donošenja pozitivnog mišljenja uslijedilo je laboratorijsko ispitivanje kojim su se provjeravale predložene metode ispitivanja i kakvoća proizvoda, uključujući i zdravstvenu ispravnost. Pomoćna ljekovita sredstva nalazila su se u prometu na temelju pozitivnog mišljenja i nalaza Hrvatskog zavoda za kontrolu lijekova.

Proglašenjem *Zakona o lijekovima i medicinskim proizvodima* (NN 124/97) u studenome 1997., izdvajaju se medicinski proizvodi u zasebnu regulatornu skupinu (engl. *medical devices*), dok se unutar definicije lijeka pojavljuje skupina prirodni lijekovi, čime su ukinuta pomoćna ljevakovita sredstva. Prema članku 28. *Pravilnika o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka* iz 1998. (NN 143/98) prirodni lijekovi sadržavaju djelatne tvari blagog djelovanja, isključivo prirodnog podrijetla: biljnog, životinjskog i mineralnog, pojedinačno ili u smjesi, a u farmaceutskim oblicima namijenjenim za oralnu i vanjsku primjenu na koži te lokalnu primjenu na sluznicama.

Biljni proizvodi koji nisu mogli zadovoljiti zahtjeve za registraciju kao lijek, našli su mjesto u drugim regulatornim skupinama, kao što su dodaci prehrani (od siječnja 2001. izmjenama/dopunama *Pravilnika o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih namirnica* NN 1/01) i kozmetici s posebnom namjenom (od prosinca 2003.), uz uvjet da sadržavaju biljne vrste (i pripravke od istih) navedene na Listi dozvoljenih biljnih vrsta [4, 25, 26]. Ulaskom RH u Europsku Uniju ukinuta je skupina proizvoda "kozmetika s posebnom namjenom. Dodaci prehrani su u nadležnosti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (provodi laboratorijsko ispitivanje njihove zdravstvene ispravnosti) i odgovarajućeg stručnog povjerenstva pri Ministarstvu zdravstva, koje donosi konačnu odluku o stavljanju u promet. Ponekad se biljni proizvod može naći na granici između biljnog lijeka i dodatka prehrani, tj. između biljnog lijeka i kozmetike (na neki način zadovoljava obje definicije, engl. *borderline product*). EU Direktiva 2004/27/EEC (članak 2.2.) za takav proizvod propisuje primjenu zakonskih odredbi važećih za registraciju lijeka [1,4].

Važno je napomenuti da je regulativa lijekova u Republici Hrvatskoj uvijek pratila regulativu Europske Unije. Radi usklađivanja hrvatske regulative s europskom donesen je *Zakon o*

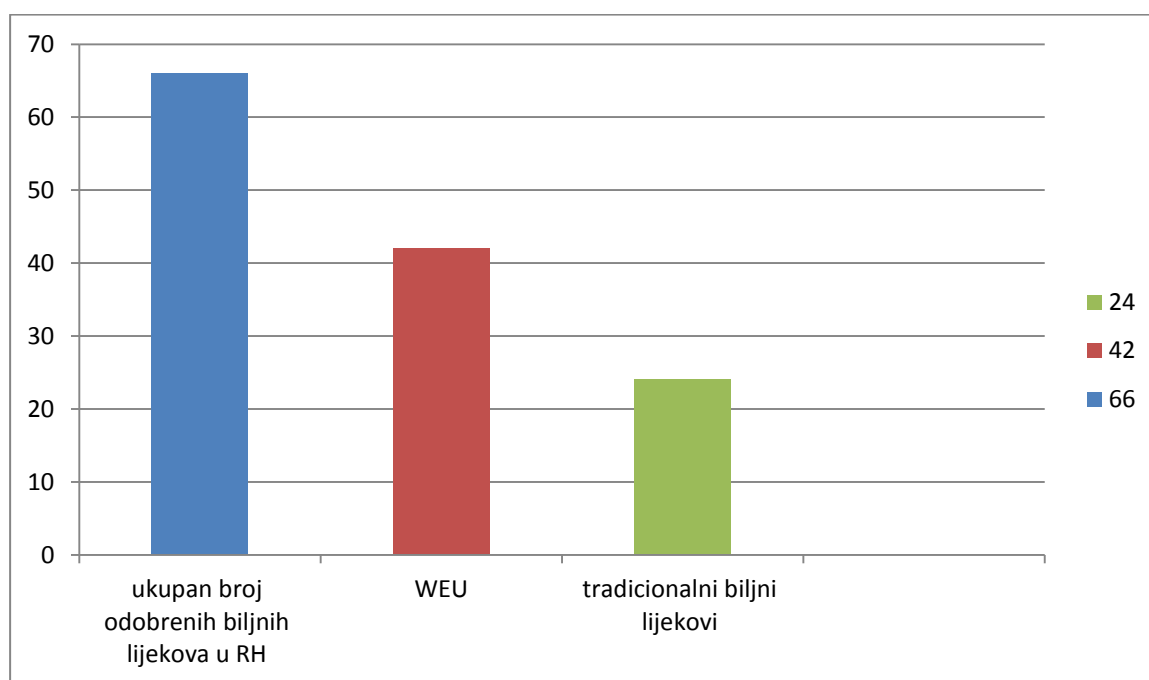
lijekovima i medicinskim proizvodima (NN 121/03) iz srpnja 2003. god. koji donosi podjelu lijekova prema djelatnoj tvari, čime je došlo do izdvajanja lijekova s tvarima biljnog podrijetla (biljni lijekovi) od lijekova s tvarima životinjskog (npr. izlučine životinja) i mineralnog/kemijskog podrijetla (npr. elementi, prirodne kemijske tvari) [4, 27, 28]. Na temelju istog *Zakona*, osnovana je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) spajanjem Hrvatskog zavoda za kontrolu lijekova i Hrvatskog zavoda za kontrolu imunobioloških preparata. Od tada se unutar HALMED-a provode svi koraci postupka registracije lijeka, dok se prethodno u navedenim Zavodima ocjenjivala dokumentacija lijeka i provodilo laboratorijsko ispitivanje lijeka, a Ministarstvo zdravstva donosilo je završnu odluku o davanju ili uskraćivanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ulaskom Republike Hrvatske u Europsku Uniju 1. srpnja 2013. godine, a temeljem *Zakona o predmetima opće uporabe* (NN 39/13) kategorija graničnih proizvoda između kozmetike, medicinskih proizvoda i lijeka („kozmetika s posebnom namjenom“) prestala je važiti. Tada važeća rješenja za uvoznike i proizvođače za uvoz i stavljanje na tržište kozmetike s posebnom namjenom, nakon 1. srpnja 2013. godine prošla su stručnu reviziju od strane Povjerenstva za granične proizvode, a u svrhu kategorizacije proizvoda u već postojeće i zakonski regulirane kategorije (kozmetički proizvodi, medicinski proizvodi, tradicionalni biljni lijekovi, (biljni) lijekovi, biocidi...).

Proglašenjem novog *Zakona o lijekovima* (NN 76/13) i *Pravilnika o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (NN 83/13), 2013. godine, došlo je do potpunog usklađivanja hrvatske regulative s EU Direktivama koje reguliraju područje lijekova, uključujući biljne i tradicionalne biljne lijekove.

3.3 POSTUPAK STAVLJANJA (TRADICIONALNOG) BILNOG LIJEKA NA TRŽIŠTE

Postupak davanja odobrenja biljnog lijeka, odnosno registracije tradicionalnog biljnog lijeka započinje zahtjevom podnositelja zahtjeva HALMED-u. Uz zahtjev potrebno je dostaviti zakonski propisanu dokumentaciju ovisno o vrsti zahtjeva, odnosno zakonskoj osnovi prema kojoj je podnesen zahtjev za davanje odobrenja/registraciju. U Republici Hrvatskoj krajem 2016. godine bilo je ukupno odobreno 66 biljnih lijekova, od čega su 24 tradicionalna biljna, te 42 biljna lijeka provjerene medicinske primjene (slika 1).



Slika 1. Usporedba ukupnog broja odobrenih biljnih lijekova u odnosu na tradicionalne biljne lijekove i lijekove provjerene medicinske primjene (WEU) u prosincu 2016. godine (baza podataka HALMED).

Prema hrvatskom, odnosno europskom zakonodavstvu biljni lijekovi u EU su odobreni do sada temeljem zakonskih osnova opisanih u nastavku, dok su tradicionalni biljni lijekovi odobreni temeljem pojednostavljenog postupka ili postupka registracije tradicionalnog biljnog lijeka (tablica 1).

Zakonske osnove biljnih lijekova:

1. Odobrenje za stavljanje biljnog lijeka u promet temeljem čl. 26. *Zakona* (NN 76/13 i NN 90/14) koji odgovara čl. 8(3) *Direktive* 2001/83/EC, izdaje se na osnovi pozitivne ocjene priložene dokumentacije o djelotvornosti i sigurnosti primjene koju čine vlastita neklinička (toksikološka i farmakološka) i klinička ispitivanja proizvođača lijeka (ovisno o terapijskom području primjene lijeka) ili kombinacija vlastitih nekliničkih i kliničkih ispitivanja i literaturnih podataka. U ovom slučaju radi se o inovativnom lijeku (nova djelatna tvar ili poznata djelatna tvar s novom ili proširenom indikacijom). Zahtjevi za izdavanje odobrenja za stavljanje biljnog lijeka u promet prema ovoj zakonskoj osnovi su rijetke u EU.

2. Odobrenje za stavljanje biljnog lijeka u promet temeljem čl. 34. *Zakona* (NN 76/13 i NN 90/14) koji odgovara čl. 10a *Direktive* 2001/83/EC, izdaje se na osnovi pozitivne ocjene priložene dokumentacije o djelotvornosti i sigurnosti primjene koju čine iscrpni literaturni podaci o provjerenoj medicinskoj uporabi djelatne tvari i lijeka u EU od najmanje deset godina (eng. *Well-established use*). Uz tradicionalni biljni lijek, ova zakonska osnova je najčešća u EU (slika 2 i 3).

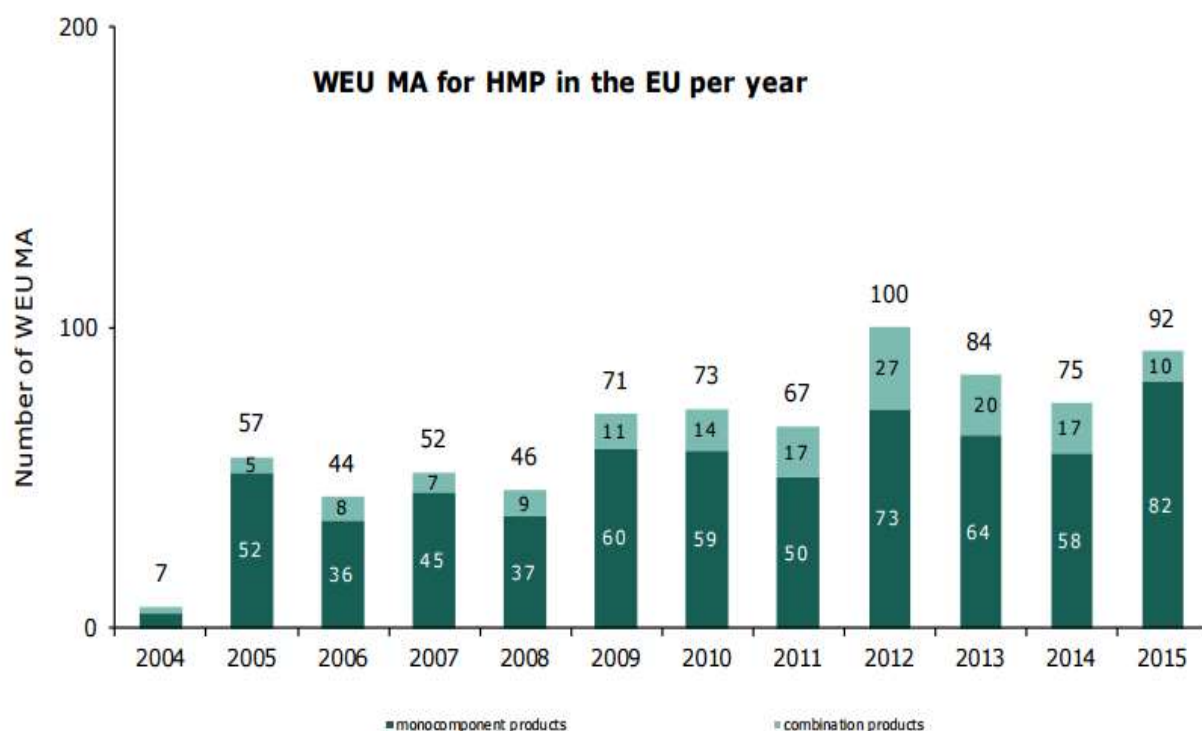
Zakonska osnova za tradicionalni biljni lijek:

1. Za razliku od biljnog lijeka, postupak davanja odobrenja za stavljanje tradicionalnog biljnog lijeka u promet jest pojednostavnjeni postupak, odnosno postupak registracije temeljem čl. 63. *Zakona* (NN 76/13 i 90/14); odgovara čl. 16a(1) *Direktive* 2001/83/EC. Odobrenje za stavljanje lijeka u promet izdaje se na osnovi pozitivne ocjene dokaza tradicionalne primjene tijekom najmanje 30 godina u svijetu,

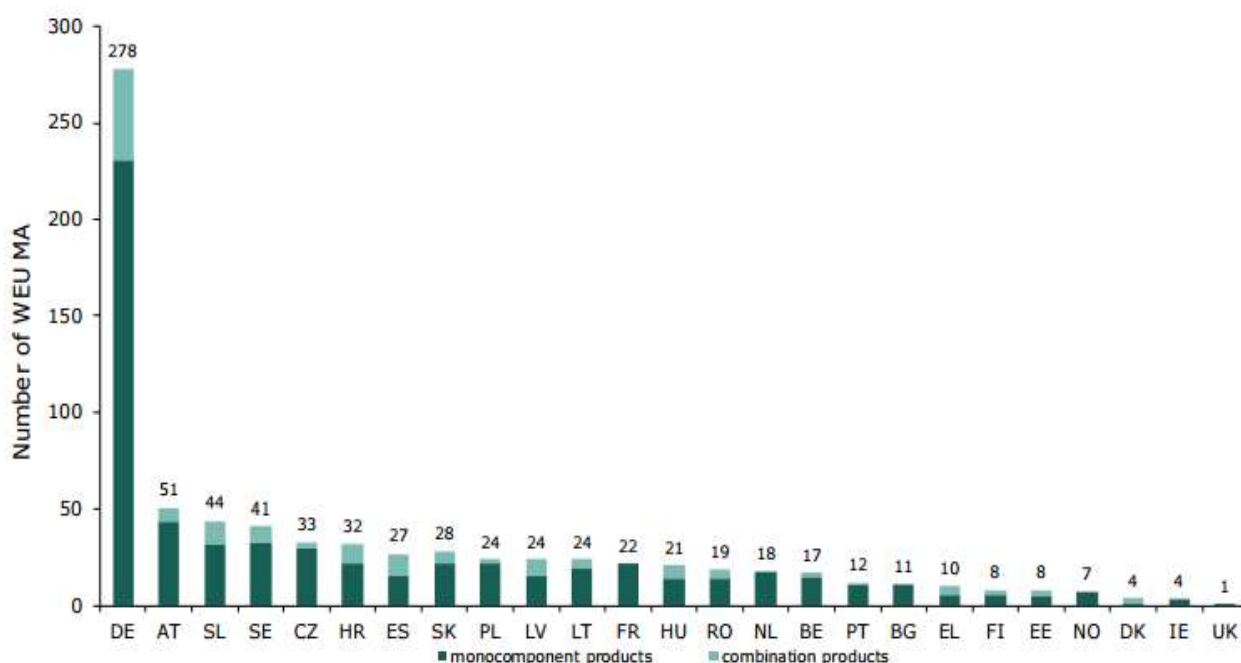
od čega najmanje 15 godina u EU. Temeljem dokaza tradicionalne primjene pretpostavlja se sigurnost i djelotvornost lijeka, odnosno nema znanstvenih dokaza djelotvornosti i sigurnosti ili su podaci ograničeni. Uz WEU biljni lijek, ova zakonska osnova je najčešća u EU (slika 4 i 5).

Tablica 1. Zakonske osnove (tradicionalnih) biljnih lijekova i sadržaj dokumentacije

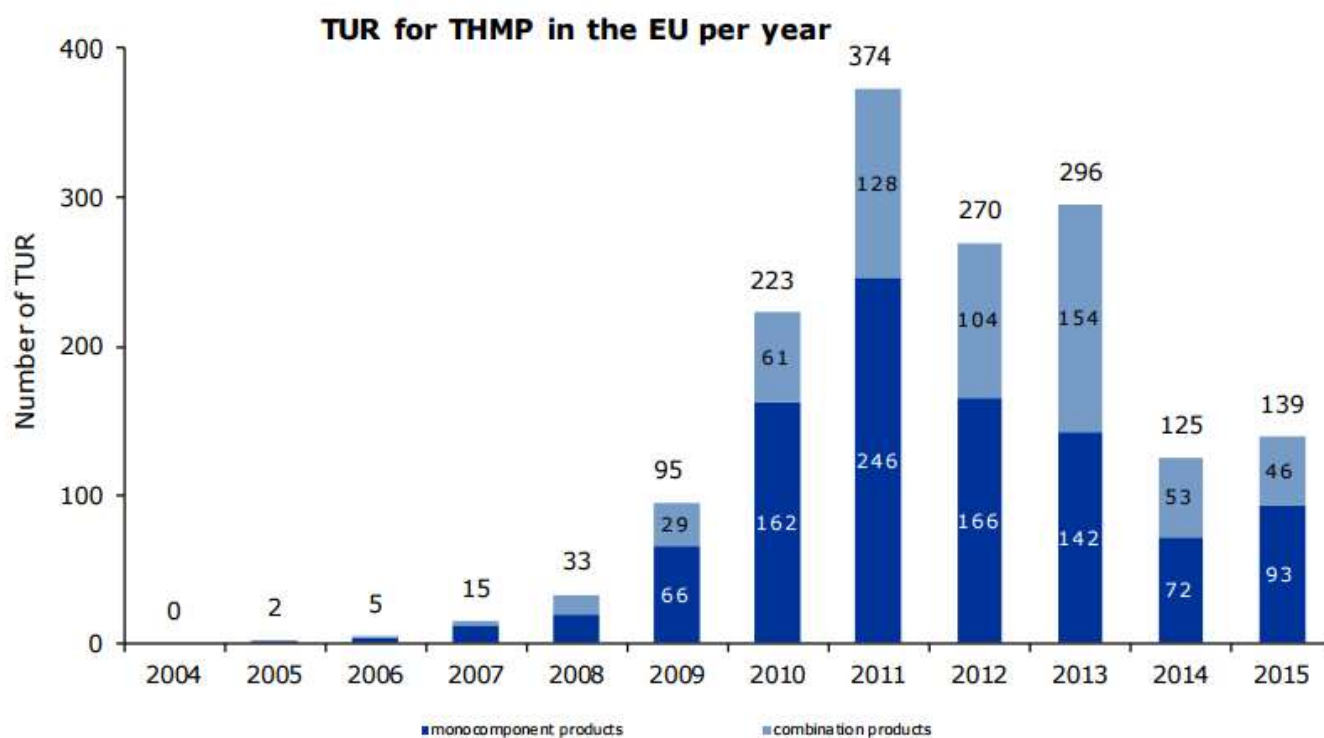
Biljni lijekovi (sadržaj modula 4 i 5 ovisno o zakonskoj osnovi ovisno o)			Tradicionalni biljni lijekovi
čl. 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14) <i>“Stand alone application”(eng. pojam iz EU regulative)</i>	čl. 26. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14) i čl. 17. Pravilnika (NN 83/13). <i>“Mixed application”(eng. pojam iz EU regulative)</i>	čl.34. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14) i čl. 21. Pravilnika (NN 83/13) <i>“Well-established use” (eng. pojam iz EU regulative)</i>	čl. 63. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14). <i>“Traditional use” (eng. pojam iz EU regulative)</i>
-neklinička i klinička dokumentacija: vlastita ispitivanja	-neklinička i klinička dokumentacija: kombinacija vlastitih ispitivanja i znanstvenih podataka iz literature	-neklinička i klinička dokumentacija: iscrpni znanstveni podaci iz literature (o provjerenoj medicinskoj uporabi djelatne tvari i lijeka u Europskoj Uniji od najmanje deset godina)	-neklinička i klinička dokumentacija- dokaz tradicionalne uporabe tijekom najmanje 30 godina u svijetu od čega 15 godina u EU.
Farmaceutsko-kemijska dokumentacija - vlastiti podaci	Farmaceutsko-kemijska dokumentacija - vlastiti podaci	Farmaceutsko-kemijska dokumentacija - vlastiti podaci	Farmaceutsko-kemijska dokumentacija - vlastiti podaci



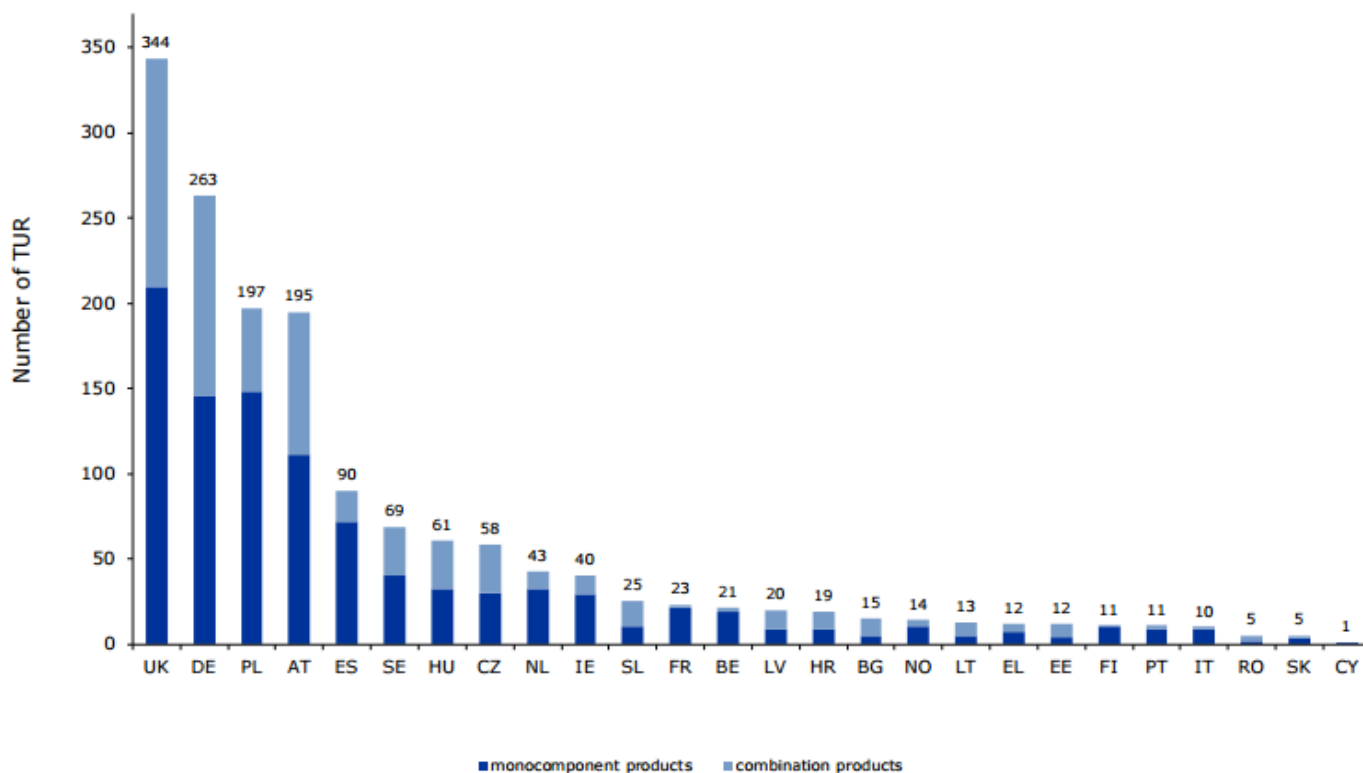
Slika 2. Broj odobrenja monokomponentnih i kombiniranih biljnih lijekova provjerene medicinske primjene (WEU) u EU. U razdoblju od 2004 do 2015 godine odobreno je ukupno 768 WEU biljnih lijekova [67].



Slika 3. Broj odobrenja monokomponentnih i kombiniranih biljnih lijekova provjerene medicinske primjene (WEU) u pojedinim zemaljama članicama EU. U razdoblju od implementacije Direktive 2004/24/EC do 31.12.2015. godine odobreno je ukupno 768 WEU biljnih lijekova (621 monokomponentni i 147 kombinirana) [67].



Slika 4. Broj odobrenja monokomponentnih i kombiniranih tradicionalnih biljnih lijekova u EU. U razdoblju od 2004 do 2015 godine odobreno je ukupno 1577 tradicionalnih biljnih lijekova [67]



Slika 5. Broj odobrenja monokomponentnih i kombiniranih tradicionalnih biljnih lijekova u pojedinim zemaljama članicama EU. U razdoblju od implementacije Direktive 2004/24/EC do 31.12.2015. godine odobreno je ukupno 1577 (983 monokomponentna i 594 kombinirana) [67]

3.4 STRUKTURA DOKUMENTACIJE ZA BILJNI LIJEK I TRADICIONALNI BILJNI LIJEK

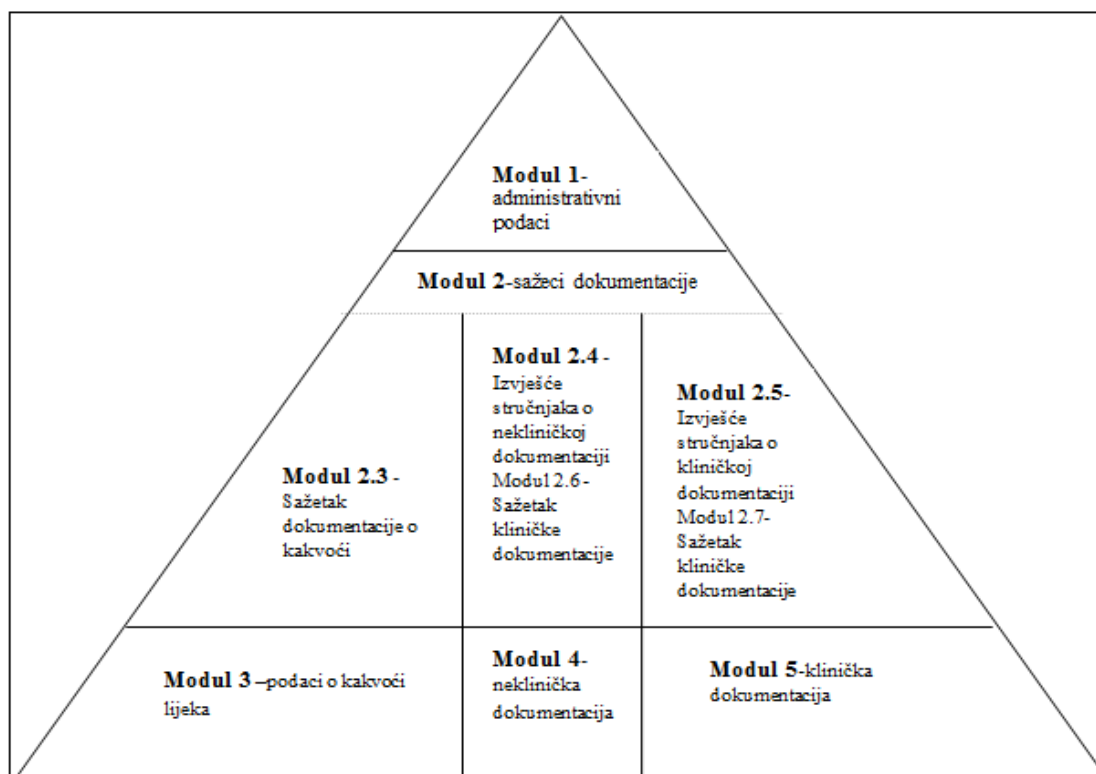
Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (NN83/13).

utvrđuje način, uvjete i potrebnu dokumentaciju za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet kao i sadržaj sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja lijeka, oblik i sadržaj dokumentacije.

Osnovnu podjelu dokumentacije čini ZTD -Zajednički tehnički dokument (eng. *CTD Common Technical Document*), a sastoji se od 5 modula (Tablica 2):

- Modul 1: administrativni podaci i informacije o lijeku
- Modul 2: sažeci dokumentacije
- Modul 3: dokumentacija o kakvoći lijeka (farmaceutsko-kemijska dokumentacija)
- Modul 4: izvješća o nekliničkim ispitivanjima
- Modul 5: izvješća o kliničkim ispitivanjima

Tablica 2. Modularna struktura zajedničkog tehničkog dokumenta-ZTD



Uz zahtjev za davanje odobrenja/registraciju, dokumentacija se dostavlja u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta (ZTD) u skladu s uputom Europske komisije: *Volume 2B, Notice to Applicants, Medicinal Products for Human Use, Presentation and Content of the Dossier* [29].

ZTD/CTD oblik donosi strukturu dokumentacije, a ne i sadržaj koji ovisi o vrsti postupka odnosno zakonskoj osnovi lijeka.

U nastavku je navedena podjela sadržaja pojedinih modula prema *Pravilniku o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (NN 83/13), s detaljnijim prikazom modula bitnih za ocjenu djelotvornosti i sigurnosti biljnog lijeka:

Modul 1: administrativni podaci i informacije o lijeku

1.0 Zahtjev

1.1 Sadržaj dokumentacije o lijeku (Modul 1-5)

1.2 Obrazac prijave

1.3 Informacije o lijeku

- 1.3.1 Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označavanje lijeka
- 1.3.2 Nacrt vanjskog i unutarnjeg pakiranja lijeka
- 1.3.3 Ogledni primjerak vanjskog i unutarnjeg pakiranja i upute o lijeku
- 1.3.4 Podaci o ispitivanju razumljivosti upute o lijeku
- 1.3.5 Informacije o lijeku odobrene u drugim državama članicama EU
- 1.3.6 Brailleovo pismo

1.4 Podaci o stručnjacima

- 1.4.1 Za kakvoću lijeka
- 1.4.2 Za nekliničku dokumentaciju
- 1.4.3 Za kliničku dokumentaciju

1.5 Obrazloženje za pojedine vrste zahtjeva

1.6 Podaci o procjeni rizika koji lijek može imati na okoliš

- 1.6.1 Za lijekove koji ne sadrže GMO
- 1.6.2 Za lijekove koji sadrže GMO

1.7 Podaci koji se odnose na lijek za liječenje rijetkih i teških bolesti

- 1.7.1 Sličnost
- 1.7.2 Zaštita stavljanja u promet

1.8 Podaci koji se odnose na farmakovigilanciju

- 1.8.1 Sažetak farmakovigilancijskog sustava
- 1.8.2 Plan upravljanja rizicima

1.9 Podaci koji se odnose na klinička ispitivanja

1.10 Podaci o pedijatrijskoj primjeni

- Odgovori na pitanja
- Dodatni podaci

Modul 2 – sažeci dokumentacije:

- 2.1 Sadržaj Zajedničkog tehničkog dokumenta (Modul 2-5)
- 2.2 Uvod
- 2.3 Izvješće stručnjaka o kakvoći lijeka
- 2.4 Izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji

-2.5 Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji

-2.6 Sažetak nekliničke dokumentacije

-2.6.1 Uvod

-2.6.2 Sažetak farmakoloških podataka

-2.6.3 Tablični prikaz sažetka farmakoloških podataka

-2.6.4 Sažetak farmakokinetičkih podataka

-2.6.5 Tablični prikaz sažetka farmakokinetičkih podataka

-2.6.6 Sažetak toksikoloških podataka

-2.6.7 Tablični prikaz sažetka toksikoloških podataka

2.7 Sažetak kliničke dokumentacije

-2.7.1 Sažetak biofarmaceutskih ispitivanja i odgovarajuće analitičke metode

-2.7.2 Sažetak ispitivanja kliničke farmakologije

-2.7.3 Sažetak o kliničkoj djelotvornosti

-2.7.4 Sažetak o kliničkoj sigurnosti

-2.7.5 Literaturni podaci

-2.7.6 Kratki sadržaj pojedinačnih ispitivanja

Modul 3 –kakvoća

Modul 4 – neklinička dokumentacija:

-4.1 Sadržaj Modula 4 (za biljni lijek)

- 4.2 Izvješća o ispitivanjima

-4.2.1 Farmakologija

-4.2.1.1 Primarna farmakodinamika

-4.2.1.2 Sekundarna farmakodinamika

-4.2.1.3 Farmakologija sigurnosti primjene

-4.2.1.4 Farmakodinamičke interakcije lijeka

-4.2.2 Farmakokinetika

-4.2.2.1 Analitičke metode i podaci o validaciji

-4.2.2.2 Apsorpcija

-4.2.2.3 Raspodjela

- 4.2.2.4 Metabolizam
- 4.2.2.5 Izlučivanje
- 4.2.2.6 Farmakokinetičke interakcije (nekliničke)
- 4.2.2.7 Ostala farmakokinetička ispitivanja

-4.2.3 Toksikologija

- 4.2.3.1 Toksičnost pojedinačne doze
- 4.2.3.2 Toksičnost ponovljenih doza
- 4.2.3.3 Genotoksičnost
- 4.2.3.4 Kancerogenost
- 4.2.3.5 Ispitivanja toksičnog utjecaja na reprodukciju i razvoj
- 4.2.3.6 Ispitivanja lokalne podnošljivosti
- 4.2.3.7 Ostala ispitivanja toksičnosti

-4.3 Literaturni podaci

Modul 5 – klinička dokumentacija:

-5.1 Sadržaj Modula 5 (za biljni lijek)

-5.2 Tablični prikaz svih kliničkih ispitivanja

-5.3 Izvješća o kliničkim ispitivanjima

- 5.3.1 Izvješća o biofarmaceutskim ispitivanjima
- 5.3.2 Izvješća o ispitivanjima koja se odnose na farmakokinetiku u humanom materijalu
- 5.3.3 Izvješća o farmakokinetičkim ispitivanjima na ljudima
- 5.3.4 Izvješća o farmakodinamičkim ispitivanjima na ljudima
- 5.3.5 Izvješća o ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti
- 5.3.6 Izvješća o iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet
- 5.3.7 Test liste i Individualna izvješća

-5.4 literaturni podaci

3.5 OPĆI ZAHTJEVI NEKLINIČKE DOKUMENTACIJE ZA BILJNE LIJEKOVE

Opći uvjeti nekliničke dokumentacije za biljne lijekove propisani su *Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (NN 83/13). Sadržaj nekliničke dokumentacije dodatno pojašnjavaju sljedeće smjernice za ocjenu nekliničke dokumentacije objavljene na stranici EMA-e [65]:

1. Smjernica za ocjenu genotoksičnosti biljne tvari ili biljnog pripravka (eng. *Guideline on the assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations*).
2. Smjernica za ocjenu nekliničke dokumentacije biljnih lijekova u slučaju zahtjeva za davanje odobrenja (eng. *Guideline on the assessment of non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisations*).
3. Smjernica za odabir materijala za ispitivanje genotoksičnosti tradicionalnih biljnih lijekova ili biljnih lijekova (eng. *Guideline on the selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal medicinal products*).

. U izvješću stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji (modul 2.4) važno je prikazati poveznicu o tome na koji način neklinička dokumentacija podupire saznanja o sigurnosti primjene lijeka u ljudi. Moduli 2.4 i 2.6 moraju biti usklađeni s dokumentacijom priloženom u Modulu 4. Svi neklinički podaci navedeni u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku moraju biti potkrijepljeni priloženom dokumentacijom i obrazloženi u izvješću stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji (modul 2.4) [7,8,15,16].

3.6 OPĆI ZAHTJEVI KLINIČKE DOKUMENTACIJE ZA BILJNE LIJEKOVE

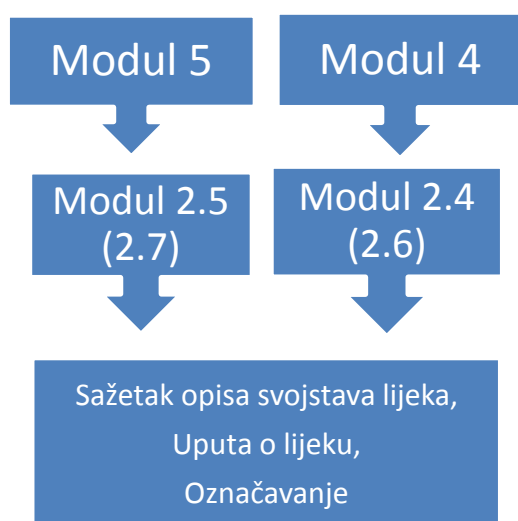
Opći uvjeti kliničke dokumentacije za biljne lijekove propisani su *Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (NN 83/13). Sadržaj kliničke dokumentacije dodatno pojašnjavaju sljedeće smjernice za ocjenu kliničke dokumentacije biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova objavljene na stranici EMA-e [65]:

1. Smjernica za ocjenu kliničke sigurnosti i djelotvornosti namijenjena izradi biljnih monografija EU za lijekove provjerene medicinske primjene i izradi biljnih monografija EU i popisa EU za tradicionalne biljne lijekove/tvari/pripravke (eng. *Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of Community herbal monographs for well-established and of Community herbal monographs/entries to the Community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations*).
2. Smjernica za ocjenu fiksnih kombinacija biljnih tvari ili biljnih pripravaka (eng. *Guideline on the clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations*).

Sadržaj i struktura dokumentacije za biljne lijekove se u osnovi ne razlikuje u odnosu na kemijske lijekove. Dokumentacija mora sadržavati sve dostupne podatke za procjenu sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka bez obzira idu li ili ne idu u prilog dokaza sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, te mora sadržavati ili se pozivati na pregled odgovarajuće literature i/ili provedenih ispitivanja. Broj kliničkih ispitivanja ili literaturnih podataka o provedenim kliničkim ispitivanjima mora biti dovoljan da bi se mogla potkrijepiti djelotvornost i sigurnost lijeka. Klinička ispitivanja moraju obuhvaćati dovoljan broj pacijenata.

U registracijskoj dokumentaciji lijeka posebnu pozornost potrebno je obratiti na podatke koji nedostaju, te je u navedenom slučaju potrebno priložiti obrazloženje kojim se pokazuje prihvatljiva razina sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti lijeka iako neki podaci o ispitivanjima nedostaju. Moduli 2.5 i 2.7 moraju biti usklađeni s dokumentacijom priloženom u Modulu 5, temeljem kojih su i izrađeni.

Sve informacije navedene u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku moraju biti potkrijepljene priloženom dokumentacijom i obrazložene u izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji (modul 2.5) [7,8,15,16].



Slika 6. Usklađenost dokumentacije (tradicionalnog) biljnog lijeka

3.7 SPECIFIČNI ZAHTJEVI ZA DJELATNU TVAR/BILJNE LIJEKOVE KOJI IMAJU PROVJERENU MEDICINSKU UPORABU (eng. *WELL-ESTABLISHED MEDICINAL USE*)

Vremensko razdoblje potrebno za status lijeka/djelatne tvari provjerene medicinske uporabe ne smije biti manje od jednog desetljeća unutar EU od prve sustavne i dokumentirane uporabe uz poznatu djelotvornost i sigurnost. Djelatna tvar lijeka mora imati istu indikaciju, jačinu, način i put primjene kao što je opisano u literaturi. Bitna stavka prilikom dokazivanja djelotvornosti i sigurnosti je i kvantitativni aspekt (opseg) uporabe, kao i stupanj znanstvenog interesa u korištenju djelatne tvari koji je vidljiv prema odrazu na objavljenoj znanstvenoj literaturi. Klinička ispitivanja opisana u literaturi moraju sadržavati dovoljan broj pacijenata. Poželjno je da potječu od više pouzdanih izvora te moraju podupirati predloženu indikaciju lijeka. Također je poželjna usklađenost znanstvenih procjena više neovisnih izvora (revizije ispitivanja, metaanalize...). Izvješća stručnjaka o nekliničkoj i kliničkoj dokumentaciji o lijeku moraju sadržavati obrazloženje i kritički osvrt na svaku razliku (uključujući formulaciju/odabir pomoćnih tvari) između lijeka za koji se prilaže znanstvena literatura i lijeka za koji je podnesen zahtjev za davanje odobrenja. Sva relevantna literatura, bez obzira ide li ili ne ide u prilog lijeku mora biti priložena te obuhvaćena kritičkim osvrtom u izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji. Potrebno je dati prosudbu može li se lijek koji je bio ispitivan prema literaturnim podacima smatrati sličnim lijeku za koji se traži odobrenje za stavljanje u promet usprkos razlikama koje postoje [7,8,15,16]. S obzirom da je temeljem dugotrajne primjene u ljudi utvrđena sigurna primjena te su tijekom dugog razdoblja primjene u velikoj mjeri uklonjeni sigurnosni rizici, u nekliničkoj dokumentaciji dozvoljena su određena odstupanja koja je potrebno obrazložiti u izvješću stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji.

3.8 SPECIFIČNI ZAHTJEVI ZA TRADICIONALNE BILJNE LIJEKOVE

Za razliku od biljnih i sintetskih lijekova, postoje specifične razlike u kliničkoj dokumentaciji za tradicionalni biljni lijek. Prema Zakonu o lijekovima (NN 76/13) postupak registracije tradicionalnoga biljnog lijeka provodi se uz sljedeće uvjete:

- imaju indikacije isključivo primjerene za tradicionalne biljne lijekove koji se zbog svog sastava i namjene primjenjuju bez nadzora liječnika,
- namijenjeni su isključivo za primjenu u skladu s određenom jačinom i doziranjem lijeka,
- namijenjeni su za vanjsku, peroralnu primjenu ili za inhaliranje,
- razdoblje tradicionalne uporabe lijeka ili njemu podudarnog lijeka je najmanje 30 godina do dana podnošenja zahtjeva, od toga najmanje 15 godina u EU,
- postoji dovoljno podataka o tradicionalnoj uporabi lijeka, osobito dokaza o sigurnosti primjene u naznačenim uvjetima te dokaza da su farmakološki učinci ili djelotvornost lijeka vjerojatni na temelju dugotrajne uporabe i iskustva.

Označivanje i uputa o tradicionalnom biljnom lijeku, uz podatke i zahtjeve propisane *Zakonom* (NN, 76/13 i 90/14) i *Pravilnikom* (NN 83/13), mora sadržavati i sljedeće navode: da je proizvod tradicionalni biljni lijek za primjenu kod naznačenih indikacija temeljenih na iskustvu iz dugotrajne uporabe te da se pacijent posavjetuje s liječnikom ili ljekarnikom ako simptomi bolesti ne prestaju tijekom primjene lijeka ili u slučaju pojave neželjenih učinaka koji se ne navode u uputi o lijeku [7,8].

Neklinička dokumentacija za tradicionalne biljne lijekove

Opći uvjeti nekliničke dokumentacije za tradicionalne biljne lijekove propisani su *Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (NN 83/13). Sadržaj nekliničke dokumentacije dodatno pojašnjavaju smjernice za ocjenu nekliničke dokumentacije objavljene na stranici EMA-e [65].

U modulu 2.4 (izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji), navodi se osvrt na provedena neklinička *in vivo* ispitivanja na životinjama ili *in vitro* ispitivanja ili literaturne podatke o provedenim nekliničkim ispitivanjima (ukoliko su ispitivanja provedena ili su dostupni literaturni podaci), te su dozvoljena veća odstupanja u odnosu na sintetske i biljne lijekove. Potrebno je prikazati poveznicu o tome na koji način neklinička dokumentacija podupire saznanja o sigurnosti primjene lijeka u ljudi.

Modul 2.6 -Sažetak nekliničke dokumentacije nije potrebno priložiti ukoliko:

postoji HMPC monografija, nije potrebno priložiti dodatne podatke koji podupiru monografiju (npr. podaci koji se odnose na sigurnost primjene), te ako je biljni pripravak uvršten na popis Europske Unije [8].

Modul 4:

U slučaju tradicionalnih biljnih lijekova dozvoljena su veća odstupanja u odnosu na sintetske i biljne lijekove. Neklinička ispitivanja nije potrebno priložiti kada se na temelju informacija o dugotrajnoj uporabi dokaže da lijek nije štetan u opisanim uvjetima uporabe. Ukoliko su ispitivanja provedena ili su dostupni literaturni podaci o nekliničkim ispitivanjima potrebno

ih je priložiti bez obzira na povoljne ili nepovoljne rezultate. Iako u slučaju tradicionalnih biljnih lijekova (sva) ispitivanja nisu potrebna, u izvješću stručnjaka mora se nalaziti osvrt na sva područja nekliničkih ispitivanja. Posebnu pozornost potrebno je obratiti na učinke lijeka koje je teško ili nemoguće otkriti primjenom lijeka, kao što su reproduktivna toksičnost, genotoksičnost i kancerogenost. Regulatorno tijelo nakon ocjene može zatražiti dodatne podatke potrebne za ocjenu sigurnosti primjene lijeka (npr. podatke o genotoksičnosti) [7,8,15, 63].

Klinička dokumentacija za tradicionalne biljne lijekove

Opći uvjeti kliničke dokumentacije za tradicionalne biljne lijekove propisani su *Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (NN 83/13). Sadržaj kliničke dokumentacije dodatno pojašnjavaju smjernice za ocjenu kliničke dokumentacije objavljene na stranici EMA-e [65].

U modulu 5, umjesto rezultata kliničkih ispitivanja podnositelj zahtjeva obvezan je priložiti dokaz da je tradicionalni biljni lijek ili njemu podudarni lijek u medicinskoj uporabi najmanje 30 godina do dana podnošenja zahtjeva, od toga najmanje 15 godina u Europskoj Uniji, uključujući podatke o tradicionalnom području uporabe, tradicionalnoj indikaciji, jačini, doziranju, načinu i putu primjene i duljini primjene koji moraju biti navedeni u izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji.

Podudaran lijek jest lijek koji sadrži iste djelatne tvari bez obzira na sastav pomoćnih tvari, ima jednaku ili sličnu namjenu, jednake je jačine i doziranja te ima jednak ili sličan put primjene kao i tradicionalni biljni lijek za koji se podnosi zahtjev za registraciju.

Literaturni podaci koji se primjerice mogu koristiti za dokaz tradicionalne primjene su HMPC monografija, podaci o podudarnom lijeku, monografije ESCOP, WHO i Komisija E, te ostali dostupni literaturni podaci kao što su stručna literatura, članci iz znanstvenih časopisa, stare recepture iz ljekarni, registracijske liste, podaci o provedenim nekliničkim i kliničkim ispitivanjima sa sličnim pripravcima, dokumentacija o sličnim proizvodima...[7,8,15,16].

Ako tradicionalni biljni lijek sadrži kombinaciju djelatnih tvari podnositelj zahtjeva obvezan je priložiti i podatke za predmetnu kombinaciju, kao i podatke o zasebnim djelatnim tvarima koji ne mogu činiti osnovu nekliničke i kliničke dokumentacije [30]. Prihvatljivo je smanjivanje broja ili količine djelatnih tvari u lijeku tijekom razdoblja u kojem se dokazuje tradicionalna primjena, no takvo smanjivanje ili uklanjanje djelatnih tvari može dovesti do povećanja ostalih djelatnih tvari što može znatno otežati ocjenu sigurnosnog profila lijeka. Također, uklanjanje većeg broja djelatnih tvari ili znatno smanjenje doze lijeka može kompromitirati uvjerljivost predložene indikacije [16, 65]. Ne postoji uvjet da se dokazi tradicionalne primjene moraju odnositi na 30 godina neposredno prije datuma podnošenja zahtjeva, međutim, ako dokumentacija ne sadrži dokaze o nedavnom korištenju proizvoda, takav dokaz uglavnom ima znatno manju vrijednost prilikom dokazivanja učinkovitosti i sigurnosti proizvoda. Tradicionalni biljni lijek može sadržavati i vitamine i minerale, dobro poznate sigurnosti primjene, čije djelovanje potpomaže djelovanju sadržanih biljnih djelatnih tvari s obzirom na naznačenu indikaciju. Potrebno je obrazložiti odabir pomoćnih tvari u lijeku. Važno je da su informacije prikazane na transparentan način, te da su u najvećoj mogućoj mjeri objašnjena i opravdana terapijska indikacija, jačina, doziranje uz informacije o sigurnoj uporabi [8,15,16]. U modulu 2.5 (izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji), navode se iscrpna izvješća o dokumentima i podacima koji čine dokumentaciju priloženu u Modulu 5, kao i kritički osvrt na bibliografski dokaz ili dokaz stručnjaka o dugotrajnoj

primjeni tradicionalnoga biljnog lijeka ili njemu podudarnog lijeka tijekom 15/30 godina do dana podnošenja zahtjeva, uključujući osvrt na podatke o tradicionalnom području uporabe, tradicionalnoj indikaciji, jačini, doziranju, načinu i duljini primjene. Nadalje, navodi se i osvrt na kritične parametre vezane uz klinička ispitivanja (ako su provedena/dostupna) te sve ostale podatke bitne za ocjenu [7,8,15,16].

Modul 2.7 -Sažetak kliničke dokumentacije nije potrebno priložiti ukoliko:

postoji HMPC monografija, nisu potrebni dodatni podaci koji bi poduprli tvrdnje o farmakološkom učinku, djelotvornosti i sigurnosti, te ako je biljni pripravak uvršten na popis Europske Unije [8].

Tablica 5. Dokaz tradicionalne primjene za tradicionalni biljni lijek

Popis EU	Monografija EU (HMPC)	Ne postoji monografija EU ili popis EU za biljnu tvar, pripravak ili njihove kombinacije.
Nije potrebno dostaviti dodatnu nekliničku i kliničku dokumentaciju, odnosno dostaviti dodatne dokaze o sigurnosti i tradicionalnoj primjeni.	Uz monografiju je u dokumentaciji potrebno dostaviti ostale dostupne literaturne podatke. Nacionalno regulatorno tijelo nakon ocjene dokumentacije može zatražiti dodatne podatke potrebne za ocjenu sigurnosti primjene lijeka.	Dokaz tradicionalne primjene literaturnim podacima ili podacima o podudarnom lijeku.
Obvezno usklađivanje podataka o lijeku (Sažetak opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja) s navedenim dokumentom	Obvezno usklađivanje podataka o lijeku s monografijom (Sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja); iznimka u slučaju novih podataka koji se odnose na sigurnost primjene.	Usklađivanje s priloženom dokumentacijom kojom se dokazuje tradicionalna primjena i sigurnost lijeka

3.8.1 TRADICIONALNI BILJNI LIJEKOVI KOJI NE PRIPADAJU EUROPSKOJ TRADICIJI (LIJEKOVI KOJI NEMAJU TRADICIONALAN NAČIN PRIPREME, PRIMJENE I DOZIRANJA)

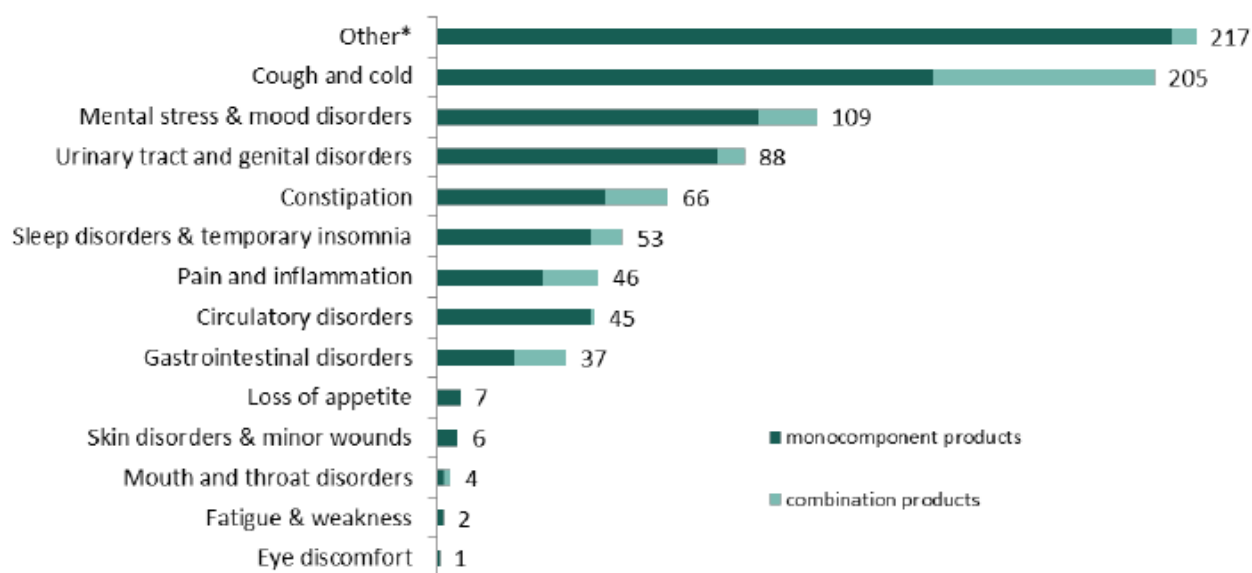
Prema Cvek 2005, vrlo često na tržište Europske Unije dolaze tradicionalni biljni lijekovi iz drugih dijelova svijeta, ali ne i potpuno znanje o njihovoj tradicionalnoj pripremi, primjeni i doziranju što može dovesti do kobnih posljedica. Tako su svojevremeno u Europu počeli pristizati pripravci iz Kine koji sadrže korijen jedića (*Aconitum radix*), svima dobro poznata kao droga sa toksičnim tvarima. Prisutni alkaloid akonitin u malim količinama inhibira proces disanja, dok u većim količinama može uzrokovati prestanak rada srca, tako da se u europskoj tradicionalnoj medicini ova droga niti ne rabi (samo u homeopatskim lijekovima u vrlo visokim razrijeđenjima). U tradicionalnoj kineskoj medicini (TCM) se korijen jedića primjenjuje u obliku infuza, pa se postavlja pitanje kako to da u Kini nema slučaja trovanja. No, tradicionalni sustav Kine i Indije poznaje nekoliko načina obrade biljnih droga te se one rijetko rabe neobrađene. Cilj je obrade droga većinom uništiti bakterije i produljiti stabilnost, te vrlo vjerojatno ukloniti otrovne tvari. Slučaj je to i s korijenom jedića, koji se prikladnim načinom obrade detoksicira (akonitin nije stabilan te se vrlo lako hidrolizira u manje otrovan akonin). Kineska farmakopeja strogo zabranjuje uporabu sirovog, neobrađenog korijena jedića [4].

S obzirom na sve veću potrebu reguliranja područja (tradicionalnih) biljnih lijekova koji ne pripadaju europskoj tradiciji, Povjerenstvo za biljne lijekove HMPC, pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) je izdalo 2014. godine dokument "*Questions & Answers on the EU framework for (traditional) herbal medicinal products, including those from a 'non-European' tradition*" u kojem se nalaze upute o uvjetima koje isti moraju zadovoljiti u postupku davanja

odobrenja ili registracije prema EU regulativi. Dokument uključuje sve regulatorne i znanstvene aspekte vezane uz postupak davanja odobrenja ili registracije biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova, te u pitanju i odgovoru br. 14 upućuje da se na ne-zapadnjačke tradicionalne biljne lijekove i sustave liječenja kao što su primjerice tradicionalna kineska i ayurvedska medicina, odnose isti uvjeti kao na tradicionalne biljne lijekove koji spadaju u europsku tradiciju [48]. Prvi tradicionalni kineski lijek u EU je registriran 2012. godine u Nizozemskoj, pod zaštićenim nazivom "*Diao Xin Xue Kang*" za indikaciju "Tradicionalni biljni lijek za ublažavanje glavobolje, bolova i grčeva u mišićima vrata, leđa i nogu". Kao djelatnu tvar sadrži podanak biljke *Dioscorea nipponica* [68].

3.9 INDIKACIJE BILJNIH I TRADICIONALNIH BILJNIH LIJEKOVA

U postupku davanja odobrenja za stavljanje u promet za biljni lijek temeljem jedne od ranije navedenih zakonskih osnova, ne postoje ograničenja za indikacije, međutim, klinički (znanstveni) dokazi i propisana dokumentacija moraju biti u skladu s predloženom indikacijom i potencijalnim rizikom. Ovako odobren lijek može biti odobren za uporabu pod liječničkim nadzorom ili za samoliječenje. Na slici br 7. u nastavku, nalazi se grafički prikaz broja odobrenih indikacija WEU biljnih lijekova u EU prema terapijskim skupinama za razdoblje do 13.prosinca 2015.



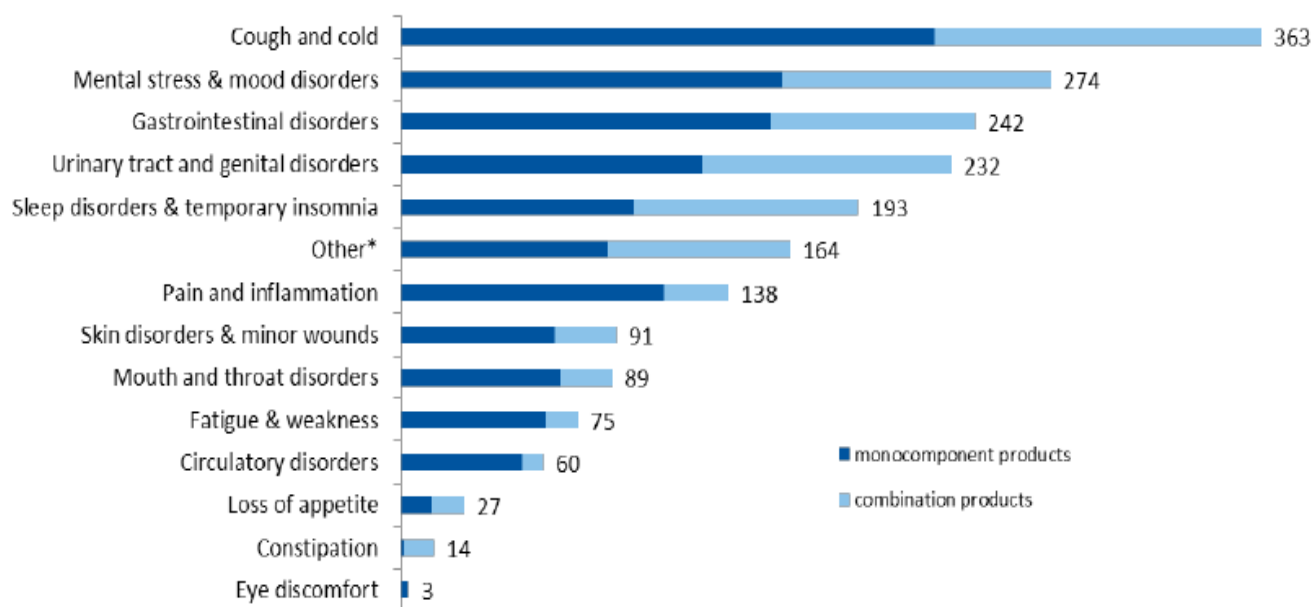
Slika 7. Broj odobrenih WEU monokomponentnih i višekomponentnih biljnih lijekova u EU prema terapijskim skupinama za razdoblje do 13.12.2015. godine [67]

* 'Other' uključuje terapijske skupine/indikacije koje nisu obuhvaćene dokumentom EMA/568320/2009 Rev.1 kao što su kardiovaskularne bolesti, narušena funkcija jetre i blaga cerebralna insuficijencija.

Za razliku od biljnih lijekova, na tradicionalne biljne lijekove odnose se specifična ograničenja.

Pri registraciji tradicionalnog biljnog lijeka mogu se odobriti sve indikacije koje se mogu smatrati sigurne za pacijenta bez nadzora liječnika. Važno je procijeniti mogu li se simptomi

bolesti lako prepoznati od strane laika i potrebno je procijeniti potencijalni rizik od samoliječenja. Iznimno, sukladno EMA izvješću za javnost iz 2011. godine (*Public statement on the interpretation of therapeutic indications appropriate to traditional herbal medicinal products in Community herbal monographs*; EMA/HMPC/473587/2011), dozvoljeno je liječenje /ublažavanje simptoma kroničnih bolesti nakon dijagnoze liječnika uz uvjet da su zadovoljeni svi sigurnosni aspekti [64]. Ovako registrirani lijekovi mogu biti namijenjeni samo za vanjsku ili peroralnu primjenu ili za inhaliranje. Vanjska primjena obuhvaća primjenu na koži, sluznici usne i nosne šupljine, rektalnoj i vaginalnoj sluznicu, u vanjskom slušnom kanalu te okularnu primjenu, uz uvjet da se prvenstveno odnosi na lokalno djelovanje te da nema prepreka s obzirom na sigurnost primjene lijeka. Na slici br 8. u nastavku, nalazi se grafički prikaz broja odobrenih indikacija WEU biljnih lijekova u EU prema terapijskim skupinama za razdoblje do 13.prosinca 2015.



Slika 8. Broj odobrenih monokomponentnih i višekomponentnih tradicionalnih biljnih lijekova u EU prema terapijskim skupinama za razdoblje do 13.12.2015. godine [67]

* 'Other' uključuje terapijske skupine/indikacije koje nisu obuhvaćene dokumentom EMA/568320/2009 Rev.1.

3.10 INTERAKCIJE BILJNIH S KONVENCIONALNIM LIJEKOVIMA

Prema Cvek i sur. 2011, od posljednjeg desetljeća prošlog stoljeća, usporedno s popularnošću “prirodnog” načina liječenja i sviješću o važnosti održavanja zdravlja, u razvijenom je svijetu u porastu primjena biljnih lijekova pri samoliječenju i prevenciji bolesti. S raširenom primjenom biljnih lijekova sigurnost je njihove primjene postala od iznimne važnosti za javno zdravstvo. Unatoč uvriježenom mišljenju da “prirodno” podrazumijeva “sigurno”, primjena biljnog kao i svakog lijeka nosi određeni rizik [3].

Prema Cvek i sur. 2005, za mnoge biljne droge još nisu razjašnjeni mehanizmi njihova interferiranja s lijekovima. Osim toga, praćenje nuspojava biljnih lijekova otežano je u odnosu na druge lijekove, jer pacijenti nerado liječniku govore da uz redovnu terapiju dodatno rabe i biljne proizvode (osobito ako su proizvod naručili preko interneta). Vjerojatno je razlog tome uvriježeno mišljenje da prirodno znači i sigurno. Međutim pregled čimbenika štetnosti biljnih lijekova nedvojbeno dokazuje da je sigurno jedino istoznačno provjerenom i to kroz sustav zakonskih propisa koji lijek prate od njegova polazišta do konačnog odredišta [4].

Prema Cvek 2011, sigurnost primjene biljnih lijekova ponajprije je uvjetovana kakvoćom biljne sirovine, koja ovisi o različitim čimbenicima, poput okoliša onečišćenog opasnim tvarima. No štetni učinci biljnih lijekova često su posljedica njihove neprikladne primjene, uključujući i istodobno uzimanje s drugim skupinama lijekova. Primjerice, u jednom su istraživanju zabilježene neželjene interakcije kod čak 40 % pacijenata koji su uz konvencionalnu terapiju uzimali biljne proizvode. Ukupno gledajući, interakcije biljnih s drugim lijekovima rjeđe su i manje ozbiljne od međusobnih interakcija sintetskih lijekova. To

je svakako posljedica slabijeg farmakološkog djelovanja biljnih lijekova u odnosu na potentne konvencionalne lijekove, no isto tako i odraz neprepoznavanja interakcija od strane zdravstvenih djelatnika, nedovoljnog izvještavanja o prepoznatim interakcijama kao i manjka općeg znanstvenog interesa za ovu tematiku. Kako biljni lijek čini složena smjesa fitokemijskih sastojaka u polaznoj biljnoj sirovini, za mnoge od njih nisu razjašnjeni mehanizmi interferiranja s drugim lijekovima. Osim toga, praćenje nuspojava biljnih lijekova (štetnih događaja za koje postoji i najmanja sumnja da su povezani s uzimanjem lijeka) otežano je i zbog neinformiranosti liječnika od strane pacijenta o upotrebi različitih biljnih proizvoda uz propisanu konvencionalnu terapiju.

Tumačenje znanstvene i popularne literature o kliničkim učincima biljnih lijekova nije jednostavno, te treba imati na umu da nedostatak pouzdanih kliničkih podataka o biljnom lijeku istodobno ne isključuje njegovu djelotvornost. Jednako je tako i s mogućim interakcijama koje se u primjeni pojavljuju, ali su rijetke od njih doista valjano ispitane u kliničkim uvjetima. Većina saznanja o interakcijama biljnih i konvencionalnih lijekova temelji se na prikazima slučajeva koji su klinički primjenjivi, ali nedovoljno opisani za sigurno utvrđivanje uzročno-posljedične povezanosti. S druge strane, rezultati toksikoloških studija provedenih na životinjama ili *in vitro*, objektivne su prirode i kao takvi mogu upućivati na povezanost, no često nisu klinički primjenjivi. Ukoliko postoje, podaci o interakcijama biljnih s drugim lijekovima obvezno se navode u uputi za pacijenta budući da je većina biljnih lijekova odobrena za primjenu bez liječničkog nadzora.

Primjer biljnih lijekova koji uzrokuju brojne interakcije, a nalaze se u prometu u Republici Hrvatskoj su lijekovi koji sadrže ekstrakt zeleni gospine trave (*Hyperici herba*) kao djelatnu tvar. Kontroliranim kliničkim ispitivanjima dokazana je djelotvornost suhog ekstrakta zeleni

gospine trave (ekstrakcijska otapala etanol ili metanol 50 – 80 %; omjeri droge prema nativnom ekstraktu 3–7 : 1, 3–6 : 1 ili 2,5–8 : 1) pri liječenju blagih do umjerenih depresivnih epizoda te kratkotrajnom liječenju simptoma blagih depresivnih poremećaja. Biljni čaj i drugi pripravci, većinom tekući ekstrakti i tinkture, tradicijski se primjenjuju u narodnoj medicini za olakšavanje simptoma povremene psihičke iscrpljenosti i blažih probavnih smetnji te izvana za cijeljenje manjih rana [3].

Glavni sastojci zeleni gospine trave su floroglucinski derivati (hiperforin, adhiperforin), naftodiantroni (hipericin, pseudohipericin), flavonoidi, uključujući biflavone (biapigenin, amentoflavon) i procijanidine. Iako se cijeli ekstrakt smatra djelatnom tvari, Europska farmakopeja opisuje postupke određivanja udjela pojedinih sastojaka (markera) uz propisane granice: $w = 0,10 - 0,30$ % ukupnih hipericina izraženo kao hipericin, najmanje $w = 6,0$ % flavonoida izraženo kao rutin i najviše $w = 6,0$ % hiperforina, izračunano u odnosu na osušeni ekstrakt. Udio tih markera potrebno je deklarirati u uputi za pacijenta i u tekstu označivanja biljnog lijeka.

Od bioloških čimbenika depresija se pripisuje smanjenoj raspoloživosti neurotransmitera serotonina (5-HT), noradrenalina ili dopamina u središnjem živčanom sustavu. Stoga antidepresivi povećavaju razinu tih signalnih molekula, primjerice inhibirajući njihovu enzimsku razgradnju u sinaptičkoj pukotini ili ponovnu pohranu u presinaptičku živčanu stanicu. Brojna farmakološka istraživanja upućuju na slična farmakološka svojstva suhog ekstrakta gospine trave i sintetskih antidepresiva. Prikazani mehanizmi djelovanja uključuju inhibiciju ponovne pohrane serotonina, noradrenalina i dopamina, porast broja 5-HT₁, 5-HT₂ i dopaminergičkih receptora u postsinaptičkoj membrani neurona te povećani afinitet

vezanja za GABA-ergičke receptore. Najveća dnevna doza vodeno-metanolnog suhog ekstrakta je 1800 mg, a vodeno- etanolnog suhog ekstrakta 1200 mg.

U nedostatku podataka primjena se ne preporučuje u trudnica, dojilja i osoba mlađih od 18 godina. Ako nakon četiri tjedna primjene izostane terapijski odgovor, potrebno je savjetovati se s liječnikom. Tijekom liječenja potrebno je izbjegavati intenzivno izlaganje sunčevu svjetlu ili UV-zračenju zbog moguće reakcije preosjetljivosti (crvenilo kože sa svrbežom) uzrokovane sastojkom hipericinom. Gospina trava može uzrokovati farmakokinetičke i farmakodinamske interakcije.

Hiperforin je sastojak odgovoran za farmakokinetičke interakcije putem indukcije metaboličkih enzima porodice citokrom P450 (CYP), ponajviše CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19 te indukcije ekspresije membranskog P-glikoproteina, odgovornog za transport lijekova kroz crijevni epitel. Posljedica je ubrzana eliminacija ili smanjena apsorpcija drugih lijekova, a time i njihova smanjena terapijska koncentracija u plazmi. Stoga je kontraindicirana primjena gospine trave s imunosupresivima (ciklosporin, takrolimus), antiviruscima – inhibitorima HIV-proteaze (aprenavir, indinavir), citostaticima (irinotekan, imatinib) i varfarinom (antikoagulans), a potreban je liječnički nadzor kod istodobne primjene s ostalim lijekovima, supstratima CYP-izoenzima ili P-glikoproteina (npr. oralni kontraceptivi, amitriptilin, teofilin, feksofenadin, benzodiazepin, metadon, simvastatin, digoksin, finasterid). Farmakodinamske interakcije pojavljuju se kod istodobne primjene gospine trave s antidepresivima iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina (npr. sertralin, paroksetin, nefazodon) te s agonistima serotoninskih receptora (anksiolitik buspiron, antimigrenici iz skupine triptana). Zabilježeno je i stanje zvano serotoninski sindrom, zbog previsoke razine serotonina u središnjem živčanom sustavu, koje može ugroziti život. Pretjerana aktivnost serotonina uzrokuje simptome kognitivne (nemir, hipomanija, halucinacije, glavobolja, koma),

autonomne (ubrzani srčani ritam, brze promjene krvnog tlaka, povišena tjelesna temperatura, mučnina, proljev) i somatske prirode (nevoljni trzaji mišića, gubitak koordinacije, pojačani refleksi). Pacijente koji uzimaju spomenutu kombinaciju lijekova mora pomno pratiti i procijeniti mogući rizik u odnosu na očekivanu korist. Kao mjera opreza savjetuje se prekinuti uzimanje pripravaka gospine trave najmanje tjedan dana prije planiranog kirurškog zahvata zbog moguće interakcije s anestheticima [3].

3.11 POVJERENSTVO ZA BILJNE LIJEKOVE PRI EUROPSKOJ AGENCIJI ZA LIJEKOVE

Povjerenstvo za biljne lijekove (eng. *Committee on Herbal Medicinal Products-HMPC*) najmlađe je povjerenstvo pri Europskoj agenciji za lijekove (eng. *European Medicines Agency-EMA*), a službeno se prvi put sastalo 23.09.2004. godine. Sastoji se od 28 članova (po jedan član iz svake zemlje članice), a svaki član ima zamjenika [6]. Članovi su odabrani na osnovi stručnosti iz područja biljnih lijekova. Njihovo je članstvo određeno na tri godine, te se može obnoviti i produljiti [4]. Za prihvaćanje znanstveno-stručnog mišljenja potrebna je suglasnost dvije trećine članova povjerenstva [5]. Povjerenstvo izabire i do 5 vanjskih suradnika, primjerice stručnjake iz područja kliničke farmakologije i toksikologije, pedijatrije, eksperimentalne/nekliničke farmakologije te opće i obiteljske medicine. Stručnjake nominira država članica ili nacionalna Agencija. Također, dozvoljeno je prisustvo promatrača iz zemalja koje nisu članice Europske Unije (Bosna i Hercegovina, Srbija, Albanija, Kosovo, Makedonija, Turska, Crna Gora) te EDQM-a (*European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare*) [6, 49].

3.11.1 BILJNE MONOGRAFIJE EUROPSKE UNIJE, POPIS EUROPSKE UNIJE I PRIOPĆENJE ZA JAVNOST

Prema članku 16h Direktive 2004/24/EC, HMPC priprema i objavljuje **Monografije biljnih lijekova Europske Unije** (eng. *European Union Herbal Monograph*), koje su po strukturi vrlo slične sažetku opisa svojstava lijeka. Veliki dio procesa izrade monografija uključuje aktivnost Radne grupe za monografije i popis Europske Unije -MLWP (eng. *Monograph and List*

Working Party) koja predstavlja podgrupu HMPC-a. Proces izrade monografije započinje nominacijom izjavitelja/ocjenitelja (eng. *Rapporteur*) unutar HMPC-a. Slijedi javni poziv na prilaganje znanstvenih podataka svih zainteresiranih strana (farmaceutska industrija, znanstvene institucije, zdravstvene udruge...), kao i pretraga literature od strane samog ocjenitelja. Temeljem ocjene prikupljene literature ocjenitelj izrađuje Izvješće o ocjeni (eng. *Assessment report*) i nacrt monografije (eng. *Draft monograph*) te popis referenci (eng. *List of references*) koje je koristio u ocjeni. Navedeni dokumenti prolaze raspravu na HMPC-u i MLWP-u. Ukoliko se ostali članovi slažu s ocjenom, glasanjem se prihvaćaju na HMPC-u te stavljaju na javnu raspravu u trajanju od 3 mjeseca objavljivanjem na mrežnim stranicama EMA-e. Tijekom tog razdoblja prikupljaju se komentari, prijedlozi i primjedbe svih zainteresiranih strana temeljem kojih ocjenitelj izrađuje pregled zaprimljenih komentara (eng. *Overview of comments*). Svi dokumenti se ponovno šalju MLWP-u radi mišljenja jesu li s obzirom na komentare potrebne dodatne izmjene. Nakon mišljenja MLWP-a, dokumenati se šalju HMPC-u na glasanje o objavi završne verzije monografije te ostalih popratnih dokumenata. Revizija monografija provodi se otprilike svakih 5 godina [49].

Monografija sadrži sve podatke bitne za sigurnu primjenu (tradicionalnog) biljnog lijeka: kvalitativni i kvantitativni sastav, farmaceutski oblik, terapijsku indikaciju, doziranje i način primjene, te informacije koje se odnose na sigurnost primjene kao što su nuspojave, kontraindikacije i interakcije s drugim lijekovima. Cilj izrade monografija je harmonizacija na području biljnih lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova u EU, kao i ubrzavanje procesa ocjene dokumentacije od strane regulatorih tijela. Monografija sadrži sažetak znanstvenog mišljenja o biljnom lijeku koje se temelji na ocjeni raspoloživih znanstvenih podataka ili podataka o tradicionalnoj primjeni. Ove monografije mogu se rabiti u postupku davanja odobrenja za lijekove provjerene medicinske uporabe (kao znanstveni literaturni podatak) i u postupku

registracije kao dokaz tradicionalne primjene, što znači da mogu imati dvije razine podataka, npr. jednu indikaciju i dozu za tradicionalni biljni lijek i drugu indikaciju i dozu za biljni lijek [16,49].

Indikacije objavljene u HMPC monografijama obuhvaćaju široki terapijski spektar, no najčešće se radi o indikacijama pogodnim za samoliječenje koje spadaju u sljedeća područja: kašalj i prehlada, psihički stres, poremećaji raspoloženja, poremećaji mokraćnog sustava i ginekološki poremećaji, poremećaji venske cirkulacije, gastrointestinalni poremećaji, rane i upale kože, poremećaji usta i grla, gubitak apetita te iscrpljenost i slabost [49].

U rujnu 2006. godine HMPC je objavio smjernicu za ocjenu kliničke djelotvornosti i sigurnosti temeljem literaturnih referenci, odnosno znanstveno potkrijepljenih učinaka za biljne lijekove s provjernom medicinskom primjenom (WEU) te ocjenu dokaza tradicionalne primjene za tradicionalne biljne lijekove prilikom izrade HMPC monografije i uvrštavanja na Popis EU za tradicionalnu primjenu. Revizija navedene smjerice (*Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs / entries to the community list for traditional herbal medicinal products / substances / preparations (EMA/HMPC/104613/2005).*, 2005.) je trenutno u tijeku [16].

U svibnju 2005. godine HMPC je izdao prijedlog obrasca EU monografije sa zasebnim podacima za tradicionalne biljne lijekove i biljne lijekove provjerene medicinske uporabe (eng. *Template for a Community Herbal Monograph*, EMA/HMPC/107436/ 2005), koji je do 2014. godine doživio 7 revizija, te izmjenu imena u *Template for a European Union herbal monograph* [47]. Prema obrascu monografija mora sadržavati: naziv biljnog lijeka, kvalitativni i kvantitativni sastav, farmaceutski oblik, informacije o kliničkoj primjeni

(indikacija, doziranje, način primjene, kontraindikacije, posebna upozorenja...), farmakološka svojstva (farmakokinetika, farmakodinamika i pretklinički podaci o neškodljivosti; nije primjenjivo za tradicionalnu primjenu) i datum izrade monografije. Dokumentom *Procedure for the Preparation of Community Monographs for Traditional/Well-established Use Herbal Medicinal Products* (EMA/HMPC/182320/2005 i EMA/HMPC/182352/2005), objavljenom u srpnju 2005. godine, detaljnije je opisan postupak pripreme monografija. Pri kreiranju monografija prioritetne su one biljne droge za koje postoje raspoloživi bibliografski podaci u okviru znanstvenih monografija (ESCOP, WHO, Komisija E), koje se već primjenjuju kao dokaz djelotvornosti i neškodljivosti biljnog lijeka [4].

Monografije nisu zakonski obvezujuće za zemlje članice EU, no svako odstupanje i neprihvatanje sadržaja monografije mora biti odgovarajuće obrazloženo [49]. Nacionalno regulatorno tijelo nakon ocjene dokumentacije može zatražiti dodatne podatke potrebne za ocjenu sigurnosti primjene lijeka. Uz monografiju je potrebno dostaviti ostale dostupne literaturne podatke.

Popis biljnih droga/pripravaka i njihovih kombinacija Europske Unije namijenjenih za primjenu u obliku tradicionalnih biljnih lijekova (eng. *European Union list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products*) prema članku 16h Direktive 2004/24/EC, priprema i predlaže HMPC, a odobrava Europska komisija. Sadrži popis biljnih tvari, pripravaka i njihovih kombinacija koje se primjenjuju kao tradicionalni biljni lijek, s podacima o indikacijama, jačini, dozi, putu primjene i drugim podacima potrebnim za sigurnu primjenu tradicionalnog biljnog lijeka. Postupak prikupljanja literature i ocjene od strane ocjenitelja HMPC-a te razmatranje na MLWP-u, jednak je postupku izrade monografije.

Ukoliko se tradicionalni biljni lijek i njegova indikacija nalaze na Popisu tada za registraciju nije potrebno priložiti dokaze o tradicionalnoj primjeni niti izvješće stručnjaka o neškodljivosti, čime je registracijski postupak još jednostavniji [16, 21]. Popisom EU se želi izbjeći proizvođačevo prilaganje sličnih/istih podataka o tradicionalnoj primjeni i neškodljivosti, a koji su već prihvaćeni od strane HMPC-a i odobreni od strane Europske komisije. U svibnju 2005. HMPC je pripremio prijedlog strukture Popisa, koji je revidiran 2006. godine (engl. *Structure of the List of Herbal Substances, Preparations and Combinations thereof*, EMEA/HMPC/100824/2005 Revision 1), čiji su glavni dijelovi znanstveni sadržaj (nazivlje, tradicionalna indikacija, doziranje, kontraindikacije, nuspojave i dr.) i administrativni podaci (status lijeka u EU i dr.) [22]. Nadalje, smjernica *Guideline on the Documentation to be submitted for Inclusion into the List of Herbal Substances, Preparations and Combinations thereof*, EMEA/HMPC/107399/2005 Rev.1 (svibanj 2005.; rev. srpanj 2007.) navodi dokumentaciju koju je potrebno priložiti za uključivanje tradicionalnog biljnog lijeka na Popis [4, 23].

Javno priopćenje (eng. *Public statement*) priprema i objavljuje HMPC kada se temeljem ocjene prikupljene literature ne može izraditi monografija uslijed sigurnosnih rizika za primjenu lijeka te nedostatka podataka kojima bi se ispunili uvjeti potrebni za dokaz tradicionalne primjene ili ukoliko ne postoje znanstveni dokazi djelotvornosti lijeka. Postupku njegove izrade prethode potpuno isti postupci ocjene koji se provode tijekom izrade monografije. Priopćenje za javnost objavljuje se na stranici EMA-e zajedno sa popisom referenci koje su ocjenjivane te sa ili bez izvješća o ocjeni prikupljene literature. Ukoliko se pojave informacije koje utječu na zaključke prethodne ocjene, provodi se revizija ocjene te se sukladno mijenjaju informacije u Priopćenju za javnost. Nacionalna regulatorna tijela

mogu ih koristiti za odbijanje zahtjeva za registraciju uslijed primjerice sigurnosnih rizika ili nedostatnog dokaza tradicionalne primjene koji su navedeni u Priopćenju [49].

Tablica 6. Pregled ukupnog broja monografija i ostalih dokumenata izrađenih ili revidiranih od strane povjerenstva za biljne lijekove HMPC do svibnja 2015. godine [66]

	IZRADA/OCJENA	REVIZIJA
Biljne monografije EU	140	16
Uvrštavanje biljne droge/pripravka u popis EU	13	1
Javna priopćenja	13	Nije primjenjivo
Otkazana ocjena	12	Nije primjenjivo
Dokumenti koji se odnose na kakvoću biljnih lijekova	16-18	0
Dokumenti/smjernice koji se odnose na nekliničku dokumentaciju	4	0
Dokumenti/smjernice koji se odnose na kliničku dokumentaciju	4	0
Ostali dokumenti	13	0

3.11.2 OSTALE ZNANSTVENE BILJNE MONOGRAFIJE

Monografije Komisije E

Godine 1978. njemačko ministarstvo zdravstva utemeljilo je komisiju stručnjaka (kliničara, toksikologa, farmaceuta, farmakologa) imena *Komission E*, koja je bila zadužena za ocjenu djelotvornosti i neškodljivosti više od 300 biljnih vrsta, koje su se nalazile u sastavu većine biljnih lijekova na njemačkom tržištu. Rezultate njihova rada objavila je njemačka agencija 1984. godine u obliku monografija. Objavljeno je 380 monografija, od toga 254 pozitivne

(odobrene), a 126 negativnih (neodobrenih) monografija. Pozitivne monografije sadrže naziv biljne droge, sastav droge/biljne kombinacije, indikacije, kontraindikacije, nuspojave, interakcije, doziranje, način primjene i djelovanje. Promatrano s područja djelotvornosti/neškodljivosti pozitivne monografije bile su temelj za dobivanje odobrenja. Negativne monografije sadrže podatke o rizicima primjene ili o odsutnosti dokaza djelotvornosti. Na osnovi negativnih monografija mnogi su biljni lijekovi bili povučeni s tržišta ili im se morao mijenjati sastav [4].

Od 1995. Komisija E nije izdala nijednu monografiju te sada ima ulogu savjetodavnog tijela u registraciji biljnih lijekova, ali i u obnovi registracije onih biljnih lijekova koji se na tržištu nalaze na osnovi pozitivnih monografija. Naime, prema europskoj regulativi koja je uključena u njemačko zakonodavstvo za registraciju biljnih lijekova, više nisu dovoljne samo pozitivne monografije. Monografije Komisije E dostupne su i na engleskom jeziku u izdanju Američkog botaničkog vijeća. Knjiga *"The Complete German Commission E Monographs"*³ sadrži sve monografije Komisije E objavljene od 1984. do 1995., uključujući i revizije monografija, terapijski indeks, englesko-njemačko-latinsko i farmakopejsko nazivlje te sažetke iz europske regulatorne literature[4].

ESCOP monografije

Integracijom europskog tržišta javila se potreba za usklađivanjem zakonskih kriterija pri ocjenjivanju biljnih lijekova te je 1989. osnovano Europsko znanstveno udruženje za fitoterapiju (eng. *European Scientific Cooperative on Phytotherapy-ESCOP*⁴), koje je, osim usklađivanja regulative biljnih lijekova, imalo za cilj i poticati znanstvena istraživanja na području biljnih lijekova. Do kraja prošlog stoljeća objavljeno je 60 monografija ESCOP-a, a

³ <http://cms.herbalgram.org/commission/E/HerbIndex/approvedherbs.html>

⁴ <http://escop.com/individual-monographs/>

do kraja 2012. godine 107 monografija. Monografije imaju strukturu sažetka opisa svojstava lijeka. Sadrže podatke o kakvoći biljne droge/pripravka, navode glavne djelatne sastavnice (ako su poznate) te podatke o kliničkim, farmakološkim i toksikološkim svojstvima. Na jednom mjestu u sažetom obliku nalaze se podaci o djelotvornosti i neškodljivosti biljnog lijeka, te na kraju slijedi popis znanstvene literature na osnovi koje je sastavljen tekst monografije [4, 12].

WHO monografije

WHO "*Monographs on Selected Medicinal Plants*"⁵ dokument je koji je pripremio program za tradicionalne lijekove pri Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO). Ove monografije i danas su u širokoj primjeni pri ocjeni biljnih lijekova, no sve ih više zamjenjuju HMPC monografije koje sadrže analizu novijih podataka. Podaci u monografijama sastoje se od dva dijela. Dio I čine sažeci koji se odnose na botanička svojstva, glavne djelatne komponente i kontrolu kakvoće biljne droge. Dio II čine sažeci o kliničkoj primjeni, farmakologiji, doziranju, kontraindikacijama i mjerama opreza te neželjenim učincima. Prisutne su u 4 volumena. Volumen 1 objavljen 1999. godine sadrži 28 monografija, volumen 2 iz 2003. godine 30 monografija, volumen 3 objavljen 2007. godine 31 monografiju i četvrti volumen objavljen 2009. godine uključuje 28 monografija [4, 13]. Također, 2010. godine objavljeno je izdanje WHO monografija o ljekovitim biljkama koje se uobičajeno koriste u novijim nezavisnim državama "*WHO Monographs on Medicinal Plants Commonly Used in the Newly Independent States (NIS)*" [12].

⁵ <http://apps.who.int/medicinedocs/en/q/>

4. RASPRAVA



4.1 RAZVRSTAVANJE BILJNIH LIJEKOVA PREMA ZAKONSKIM OSNOVAMA OVISNO O KLINIČKOJ I NEKLINIČKOJ DOKUMENTACIJI

Kako je već navedeno u uvodnom dijelu ovog rada, u regulatornom smislu, **biljni lijekovi** u Europskoj Uniji odobreni su za stavljanje u promet temeljem sljedećih zakonskih osnova:

1. Temeljem čl. 8(3) *Direktive* 2001/83/EC, koji odgovara čl. 26. *Zakona* (NN 76/13 i 90/14). Dokumentacija za davanje odobrenja temelji se na vlastitim nekliničkim i kliničkim ispitivanjima kojima proizvođač dokazuje sigurnost i djelotvornost lijeka ili na kombinaciji vlastitih ispitivanja i literaturnih podataka.
2. Temeljem čl. 10a *Direktive* 2001/83/EC, koji odgovara čl.34. *Zakona* (NN 76/13 i 90 /14). Dokumentacija za davanje odobrenja temelji se na iscrpnim literaturnim podacima o provjerenoj medicinskoj uporabi djelatne tvari i lijeka u EU od najmanje deset godina (eng. *Well-established use*).

Za razliku od biljnog lijeka, za **tradicionalni biljni lijek** odobrenje za stavljanje lijeka u promet daje se temeljem pojednostavljenog postupka, odnosno registracije, prema čl 63. *Zakona* NN 76/13, na osnovi pozitivne ocjene dokaza tradicionalne primjene tijekom najmanje 30 godina u svijetu, od čega najmanje 15 godina u EU, kojim se pretpostavlja djelotvornost i sigurnost tradicionalnog biljnog lijeka.

Uzevši u obzir sve navedene zakonske osnove, poseban naglasak potrebno je staviti na biljni lijek provjerene medicinske uporabe (eng. *Well-established use* - WEU) i tradicionalni biljni lijek s obzirom da se radi o najčešćim zakonskim osnovama biljnih lijekova.

U nastavku rada nalazi se primjer svrstavanja pojedine djelatne tvari biljnog porijekla u kategoriju tradicionalnog biljnog lijeka ili biljnog lijeka sa provjerenom medicinskom

primjenom, u biljnu monografiju Europske Unije, koju priprema Povjerenstvo za biljne lijekove pri Europskoj agenciji za lijekove. Bitno je napomenuti da se isti principi ocjene dokumentacije primjenjuju tijekom postupka davanja odobrenja (tradicionalnih) biljnih lijekova te stoga pružaju izvrstan uvid u ocjenu djelotvornosti i sigurnosti te način razvrstavanja biljnih lijekova prema zakonskim osnovama.

4.1.1 PRIMJER RAZVRSTAVANJA BILNE DROGE/BILNOG PRIPRAVKA U KATEGORIJU TRADICIONALNOG BILNOG LIJEKA ILI BILNOG LIJEKA S PROVJERENOM MEDICINSKOM PRIMJENOM (WEU) PRILIKOM IZRADE EU MONOGRAFIJE

Kao praktični primjer izrade HMPC monografije Europske Unije, u nastavku će biti prikazan tijek i način ocjene prikupljene znanstvene literature i podataka o dokazu tradicionalne primjene prilikom izrade monografije za bršljanov list (eng. Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/289430/2009) te njezine trenutno važeće revidirane verzije (eng. *European Union herbal monograph on Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/586888/2014). Navedena monografija odabrana je s obzirom da pruža najširu sliku “životnog procesa” biljne monografije Europske Unije.

Povjerenstvo za biljne lijekove pri Europskoj agenciji za lijekove odobrilo je za bršljanov list 2011. godine podatke za provjerenu medicinsku primjenu (WEU), znanstveno potkrijepljenih učinaka i sigurnosti primjene, te za tradicionalnu primjenu lijeka koja se temelji isključivo na zabilježenom iskustvu iz tradicionalne primjene. Revizijom monografije, jedini tip ekstrakta opisan u kategoriji tradicionalne primjene svrstan je temeljem novijih podataka u skupinu lijekova s provjerenom medicinskom primjenom.

4.1.2 IZRADA MONOGRAFIJE EUROPSKE UNIJE ZA BRŠLIJANOV LIST

Europska agencija za lijekove (EMA), objavila je 15. studenog 2008. godine na svojim stranicama dokument pod nazivom „Call for submission of scientific data relating to the assessment of *Hederae helices folium* *Hedera helix* L., folium (ivy leaf)“. Navedenim dokumentom pozivaju se sve zainteresirane strane na prilaganje znanstvenih podataka koji se mogu primijeniti u svrhu ocjene bršljanovog lista temeljem kojih bi se izradila monografija Zajednice (eng. *Community herbal monograph*) i/ili Popis Zajednice (eng. *entries to the Community 'list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products*). Zainteresirane strane koje se pozivaju na prilaganje podataka uključuju farmaceutsku industriju, udruženja zdravstvenih stručnjaka, pacijenata i konzumenata i državne institucije zemalja članica EU i EEA-EFTA. U dokumentu se navodi da se doprinos priloženih podataka mora odnositi na znanstveni dokaz provjerene medicinske primjene ili dokaz tradicionalne primjene. Provjerena medicinska primjena biljnog lijeka (eng. *Well established use*) dokazuje se znanstvenim podacima iz kojih je vidljivo da sastavnica ili sastavnice lijeka imaju poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti tijekom namanje 10 godina temeljem uvjeta propisanih Direktivom 2001/83/EC. Tradicionalna primjena tradicionalnog biljnog lijeka dokazuje se podacima iz kojih je vidljivo da se predmetni proizvod (lijeak) ili podudarni proizvod nalaze u medicinskoj primjeni tijekom najmanje 30 godina u svijetu, uključujući 15 godina na području Europske Unije [32].

Popis literature koja je uzeta u obzir, temeljem koje je izrađeno izvješće o ocjeni i monografija, objavljen je u dokumentu na stranicama EMA-e „List of references supporting the assessment of *Hedera helix* L., folium“ (EMA/HMPC/289429/2009;31 March 2011) [33].

Prikupljena literatura ocijenjena je u izvješću o ocjeni (eng. Assessment report on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/289432/2009, 31 March 2011) kako bi se utvrdilo koji biljni pripravci bršljanovog lista zadovoljavaju uvjete dokaza djelotvornosti i sigurnosti ili dokaza tradicionalne primjene za objavljivanje u monografiji. Ocjena je započeta 2009. godine te je rezultirala opsežnim izvješćem na 89 stranica 2011. godine. Navedena verzija dokumenta je sada nevažeća (eng. *superseded*) obzirom da je provedena revizija ocjene koja je završena 2015. godine [34].

HMPC izvješće o ocjeni bršljanovog lista (eng. Assessment report on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/289432/2009, 2011)

UVOD

Uvodni dio izvješća opisuje sinonime naziva biljne vrste *Hedera helix* L., kao i uobičajene nazive u drugim europskim zemljama.

U nastavku, izvješće opisuje poznate i najvažnije aktivne sastavnice bršljanovog lista. Listovi bršljana sadrže sastavnice koje pripadaju različitim skupinama spojeva. Kao najvažniji istaknuti su triterpenski saponini i njihovi spojevi sa šećerima (saponozidi), koji kao aglikon imaju hederagenin, oleanolnu kiselinu i 2beta-hidroksihederagenin. Može ih biti 2,5-6%. Tri dominantna saponina su: hederasaponin C, hederasaponin B i hederasaponin D (saponin K10). Pojedini hederasaponini zastupljeni su u različitim omjerima: (C:B:D:E:F:G:H:I) oko (1000:75:45:10:40:15:6:5). Među ostalim saponinskim spojevima najvažniji je alfa-hederin koji iz svježeg lista vjerojatno nastaje tijekom procesa njegova sušenja zbog hidrolitičkog cijepanja jednog od lanaca šećera na C-28. Djelovanje saponina u najužoj je vezi s njihovim svojstvom topljivosti u vodi u kojoj stvaraju pjenu koja nastaje kao posljedica njihove

površinske aktivnosti. U drogi se također nalaze i fitosteroli, poliacetileni, eterična ulja, flavonoidi, derivati kavene kiseline i drugi fenolni spojevi.

Nadalje, u tabličnom prikazu izvješća naveden je pregled svih proizvoda ili lijekova koji sadrže bršljanov list, uz podatke o karakteristikama djelatne tvari (pripravka bršljanovog lista) i regulatornom statusu u zemljama članicama EU (datumu davanja odobrenja) [34].

Razvrstavanje u skupinu koja potencijalno zadovoljava dokaz tradicionalne primjene ili u skupinu lijekova s provjerenom medicinskom primjenom temeljem znanstvenih podataka

Izvješće o ocjeni prikazuje tradicionalnu primjenu lista bršljana kroz povijesni pregled literature o medicinskoj primjeni. U slučaju da određeni biljni lijek/biljni pripravak zadovoljava uvjete u smislu posjedovanja znanstvene literature kojom zadovoljava svrstavanje u kategoriju biljnih lijekova provjerene medicinske primjene (WEU), dok istovremeno zadovoljava uvjete za tradicionalni biljni lijek, Direktiva 2004/24/EC [1] propisuje da se tada isti mora svrstati u „višu“ kategoriju, odnosno WEU kategoriju biljnih lijekova. Iz navedenog razloga, prilikom ocjene dokumentacije potrebno je za sve pripravke za koje postoji literatura ocijeniti mogu li zadovoljiti obje zakonske kategorije biljnih lijekova (biljni lijek temeljem znanstvene literature i tradicionalni biljni lijek temeljem dokaza tradicionalne primjene).

Opisana su indikacijska područja za koja prikupljena literatura opisuje primjenu na području Europske Unije i općenito u svijetu, kao i podaci o tipovima pripravaka, putu primjene i doziranju. Zaključeno je da za mono pripravke u obliku čaja ne postoje dostatno uvjerljivi podaci o tradicionalnoj primjeni kao ni potencijalni znanstveni dokazi za svrstavanje u

kategoriju biljnih lijekova s provjerenom medicinskom primjenom (WEU), te se neće uzimati u daljnju ocjenu. Većina prikupljenih podataka odnosila se na pripravke bršljanovog lista u obliku vodeno-etanolnog suhog ekstrakta u oralnim otopinama koje sadrže ili ne sadrže etanol. U daljnju ocjenu zadovoljavanja znanstvenih dokaza ili dokaza tradicionalne primjene uzeto je 7 ekstrakata koji se nalaze najmanje 30 godina u primjeni:

1. suhi ekstrakt (4-8:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30% (m/m)
2. suhi ekstrakt (5-7.5:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30% (m/m)
3. suhi ekstrakt (5-8:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30% (m/m)
4. suhi ekstrakt (6-7:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 40% (m/m)
5. suhi ekstrakt (3-6:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 60% (m/m)
6. gusti ekstrakt (2.2-2.9:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 50% (V/V):propilenglikol (98:2)
7. tekući ekstrakt (1:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 70% (V/V)

Za suhi ekstrakt (4-6:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30% (V/V) zaključeno da ne ispunjava uvjete dokaza tradicionalne primjene od 30 godina. No s obzirom da je analitičkom usporedbom dokazana sličnost kemijskog sastava (sličan kvalitativni i kvantitativni sadržaj triterpenskih saponina i fenolnih spojeva) sa suhim ekstraktom (5-7.5:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 30% (m/m), HMPC ih je odlučio navesti u zajedničkoj WEU skupini kao suhi ekstrakt (4-8:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 24-30% (m/m). Svi navedeni pripravci namijenjeni su za oralnu primjenu bez obzira na farmaceutski oblik te se navodi primjena u slučaju bolesti dišnog sustava, odnosno akutnog i kroničnog bronhitisa i upale dišnih putova popraćenih kašljem [34].

NEKLINIČKA DOKUMENTACIJA

Izvješće prikazuje pregled dostupne nekliničke literature koja se odnose na ispitivanja provedena sa biljnom tvari, biljnim pripravcima ili njihovim sastavnicama.

Podaci o *in-vivo* i *in-vitro* provedenim ispitivanjima opisani su u sljedećim kategorijama:

Farmakološka ispitivanja, odnosno primarna farmakodinamika, sekundarna farmakodinamika, zatim ispitivanja farmakokinetike te toksikološka ispitivanja.

Farmakodinamika

Ispitivanja farmakodinamike pokazala su da je spazmolitički/bronhodilatatorni učinak dokumentiran *in-vivo* ispitivanjima na zamorcima. Mehanizam sekretolitičke aktivnosti opažen u kliničkoj praksi nije još dokazan eksperimentalno. Pretpostavlja se da subemetičke doze saponina aktiviraju gastropulmonalni mukokinetički vagalni refleks koji stimulira bronhijalne žlijezde na lučenje vodenaste tekućine. Nadalje, zaključeno je da je moguće *in-vitro* ispitivanjima dokazati učinak alfa-hederina na beta2-adrenergične receptore (alfa-hederin uzrokuje bronhodilataciju i djeluje sekretolitički interakcijom s beta2-adrenergičnim receptorima koji imaju ulogu u procesu opuštanja glatkih mišića bronha). Protuupalni učinak moguće je vidjeti iz ispitivanja na različitim *in-vivo* modelima sa oralno primijenjenim etanolnim ekstraktima bršljanovog lista. *In-vitro* ispitivanjima dokazana je antibakterijska aktivnost saponina iz bršljana, kao i antivirusna aktivnost hederakozida C na virus influence. Zaključno, navodi se da farmakološki podaci dobiveni različitim pretkliničkim *in-vivo* i *in-vitro* ispitivanjima provedenim sa ekstraktom bršljana ili saponinima podupiru primjenu pripravaka bršljana u slučaju upalnih bolesti bronha te kašlja i prehlade.

Farmakokinetika

Farmakokinetika suhog ekstrakta bršljanova lista odnosno njegovog farmakološki aktivnog sastojka alfa-hederina proučena je u nekoliko *in-vivo* ispitivanja na štakorima i miševima. U 2 ispitivanja na štakorima proučena je farmakokinetika alfa-hederina nakon oralne aplikacije alfa-hederina ili ekstrakta bršljanovog lista, dok je u jednom ispitivanju na miševima nakon subkutane primjene proučena farmakokinetika, odnosno izlučivanje alfa-hederina u fecesu i urinu. 2 ispitivanja interakcija pokazala su da subkutano primijenjen alfa-hederin utječe na P450 enzime.

Toksikologija

Dostupna toksikološka ispitivanja (toksičnost pojedinačne i ponovljenih doza, genotoksičnost, kancerogenost, reproduktivna i razvojna toksičnost, lokalna podnošljivost i ostala ispitivanja) pokazuju da ne zadovoljavaju suvremene kriterije sukladno važećim smjernicama, te da sigurnost primjene tijekom trudnoće i dojenja nije dokazana. Stoga se preporuča izbjegavanje primjene tijekom trudnoće i dojenja [34].

KLINIČKA DOKUMENTACIJA

Podaci o provedenim ispitivanjima, odnosno literaturnim podacima opisani su u sljedećim kategorijama:

Klinička farmakologija (primarna i sekundarna farmakodinamika), farmakokinetika te djelotvornost i sigurnost.

Primarna i sekundarna farmakodinamika

Nije bilo dostupnih podataka koji bi bili uzeti u proces ocjene.

Farmakokinetika

Farmakokinetička ispitivanja ekstrakata bršljanovog lista vrlo su ograničena s obzirom da sadrže mješavinu sastojaka od kojih su mnogi još nepoznati. U HMPC izvješću opisani su podaci o 2 provedena ispitivanja.

Ispitivanje *Schmidta (2003)*⁶ bilo je pilot ispitivanje u kojem je procjenjivana bioraspoloživost alfa-hederina na dobrovoljcima nakon oralne primjene. Jedan dobrovoljac uzeo je 1g suhog ekstrakta bršljanovog lista (5-7.5:1; ekstrakcijsko otapalo etanol 30%) sa sadržajem 6,5% hederakozida C i 4% alfa-hederina. Uz određenu razinu detekcije od 1 g/ml, razina alfa-hederina nije mogla bit određena u krvi. Nakon primjene ponovljene doze istog ekstrakta (130 mg 2 puta dnevno tijekom 7 dana) na 4 ispitanika (kumulativna doza od 1820 mg ekstrakta sa 72,8 mg alfa-hederina), na 3 ispitanika zabilježena je razina alfa-hederina u razini detekcijske granice, dok kvantifikacija nije bila moguća zbog niske razine u krvi. Procijenjena/izračunata koncentracija alfa-hederina u krvi pomoću rezultata dobivenih referentnim kromatogramom iznosila je 0.8; 0.6; 0.5 i 0 µg/ml, što odgovara 4% kumulativno primijenjenog alfa-hederina.

U ispitivanju *Landgrebea (2002)*⁷, primijenjena je doza od 130 mg suhog ekstrakta bršljana (5-7.5:1; ekstrakcijsko otapalo etanol 30%) na 16 dobrovoljaca. Alfa-hederin bilo je moguće detektirati u samo 2 dobrovoljca, kod kojih je koncentracija u plazmi iznosila 1.39-1.51 nMol/l.

⁶ Schmidt O. Biopharmazeutische Charakterisierung von Efeublättertrockenextrakten durch in vivo und in vitro Studien. Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg 2003, 109-210

⁷ Landgrebe H. Neue Wege zu wirksamen Inhaltsstoffen aus Hedera helix L. und deren Nachweis in Harn und Plasma. Dissertation, Philipps-Universität, Marburg 2002

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ocijenjeni su dostavljeni literaturni podaci koji opisuju više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova koji sadrže suhi ekstrakt bršljanovog lista u različitim farmaceutskim oblicima na tegobe prouzročene bolestima dišnog sustava (upala dišnih putova, simptomatsko liječenje kroničnih upalnih bolesti bronha, akutne upale dišnih putova popraćenih kašljem). Izvješćem su obuhvaćena dostupna relevantna klinička ispitivanja koja obuhvaćaju 2 ispitivanja odgovora na dozu, 10 kontroliranih ispitivanja, 10 nekontroliranih ispitivanja, uključujući ispitivanja u kojima je procjenjivana samo sigurnost primjene pripravaka bršljanovog lista, 4 revizije ispitivanja te 16 nekontroliranih i kontroliranih ispitivanja u posebnim populacijama (djeca i stariji).

Temeljem ocijenjenih literaturnih podataka doneseni su zaključci o svrstavanju pojedinih pripravaka bršljanovog lista u kategoriju lijekova koji imaju provjerenu medicinsku uporabu u Europskoj Uniji najmanje deset godina (eng. *Well established medicinal use -WEU*) za koju postoje znanstveni dokazi o djelotvornosti i sigurnosti te kategoriju tradicionalne primjene u kojoj se djelotvornost i sigurnost pretpostavlja temeljem dugotrajne primjene. Za skupinu WEU zaključeno je da je kliničkim ispitivanjima dokazana indikacija primjene bršljanovog lista kao ekspektoransa u slučaju produktivnog kašlja (eng. *“herbal medicinal product used as an expectorant in case of productive cough”*). U navedenu skupinu svrstano je 6 suhih ekstrakata bršljanovog lista koji će biti kasnije opisani u biljnoj monografiji koja se temelji na predmetnoj ocjeni. Također, doneseni su zaključci o doziranju, dobnoj granici i vremenskom ograničenju za primjenu lijeka, te ostalim upozorenjima i ograničenjima kojima se osigurava sigurna primjena. Za 1 tip ekstrakta bršljanovog lista zaključeno je da ne postoji dovoljno znanstvenih podataka za svrstavanje u WEU kategoriju. No s obzirom da je iz literaturnih podataka za predmetni ekstrakt vidljiva tradicija dugotrajne primjene (33 godine na

njemačkom tržištu) temeljem čega se pretpostavlja djelotvornost i sigurnost, svrstan je u kategoriju tradicionalne primjene za indikaciju –Tradicionalni biljni lijeka za primjenu kao ekspektorans u slučaju kašlja povezanog s prehladom (eng. *“Traditional herbal medicinal product used as an expectorant in cough associated with cold”*). Dodatno je naznačeno da se indikacija temelji isključivo na iskustvu iz dugotrajne primjene. Temeljem svih navedenih podataka izrađena je prva verzija HMPC monografije za bršljanov list (vidjeti u nastavku) [34, 35].

HMPC monografija za bršljanov list (eng. „Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium“; EMA/HMPC/289430/2009, 2011).

U nastavku se nalazi pregled nevažeće (eng. *superseded*) HMPC monografije za bršljanov list koja predstavlja sažetak znanstvenih podataka o medicinskoj primjeni kao i tradicionalnoj primjeni pripravaka bršljanovog lista. Navedena monografija više nije važeća s obzirom da je 2015. godine objavljena nova monografija temeljem revidirane ocjene koja uključuje i novije podatke osim predhodno ocijenjenih. Prva verzija monografije u izradi (eng. *Draft*) upućena je tijekom 2009. i 2010. godine na radnu grupu za monografije i popis zajednice (MLWP- *Working Party on Community monographs and Community list*), nakon čega je objavljivanjem na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove upućena na javnu raspravu. Prijedlozi i komentari zaprimljeni tijekom javne rasprave objavljeni su u dokumentu „Overview of comments received on Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium (EMA/HMPC/289430/2009)“; EMA/HMPC/570419/2010, 2011 [36]. Zaprimljeni prijedlozi i komentari ponovno su upućeni na raspravu u radnoj grupi za monografije i popis zajednice (MLWP) te su argumentirano prihvaćeni ili odbijeni. U konačnici, Povjerenstvo za

biljne lijekove (HMPC) prihvatilo je glasanjem konačnu verziju monografije 31.03.2011. godine te je ista objavljena na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove. Rezultati glasanja mogu se vidjeti u objavljenom dokumentu pod nazivom „Opinion of the HMPC Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/258019/2011; EMA/HMPC/M/H/0090 [35, 37].

Monografija se sastoji od dijelova koji prate dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka:

1. Naziv lijeka *“Name of medicinal product”*
2. **Kvalitativni i kvantitativni sastav** *“Qualitative and quantitative composition”*
3. Farmaceutski oblik *“Pharmaceutical form”*
4. Klinički podaci *“Clinical particulars”*
 - 4.1 Terapijske indikacije *“Therapeutic indications”*
 - 4.2 Doziranje i način primjene *“Posology and method of administration”*
 - 4.3 Kontraindikacije *“Contraindications”*
 - 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi *“Special warnings and precautions for use”*
 - 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija *“Interactions with other medicinal products and other forms of interactions”*
 - 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje *“Fertility, pregnancy and lactation”*
 - 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima *“Effects on ability to drive and use machines”*
 - 4.8 Nuspojave *“Undesirable effects”*
 - 4.9 Predoziranje *“Overdose”*
5. Farmakološka svojstva *“Pharmacological properties”*
 - 5.1 Farmakodinamička svojstva *“Pharmacodynamic properties”*
 - 5.2 Farmakokinetička svojstva *“Pharmacokinetic properties”*
 - 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene *“Preclinical safety data”*
6. Farmaceutski podaci *“Pharmaceutical particulars”*

U nastavku se nalazi monografija (nevažeća) za bršljanov list preuzeta sa stranice Europske agencije za lijekove [35]:



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 March 2011
EMA/HMPC/289430/2009
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium

This document was valid from 31 March 2011 until 24 November 2015. It is now superseded by a [new version](#) adopted by the HMPC on 24 November 2015 and published on the EMA website.

list (MLWP)	November 2009 January 2010
Adoption by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) for release for consultation	14 January 2010
End of consultation (deadline for comments). Comments should be provided using this template to hmpc.secretariat@ema.europa.eu	15 June 2010
Rediscussion in Working Party on Community monographs and Community list (MLWP)	September 2010 November 2010 January 2011 March 2011
Adoption by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)	31 March 2011

Keywords	Herbal medicinal products; HMPC; Community herbal monographs; well-established medicinal use; traditional use; <i>Hedera helix</i> L., folium; <i>Hederae helicis</i> folium; ivy leaf
-----------------	--

BG (bългарски): Бръшлян, лист CS (čeština): břečťanový list DA (dansk): Vedbendblad DE (Deutsch): Efeublätter EL (elliniká): Φύλλο κισσού EN (English): ivy leaf ES (español): Hiedra, hoja de ET (eesti keel): luuderohuleht FI (suomi): FR (français): Lierre (feuille de) HU (magyar): Borostyánlevél IT (italiano): Edera foglia	LT (lietuvių kalba): LV (latviešu valoda): Vijīgās efejas lapas MT (malti): Werqa tal-Liedna NL (nederlands): Klimop PL (polski): Liść bluszczu PT (português): Hera, folha RO (română): frunză de iederă SK (slovenčina): Brečťanový list SL (slovenščina): list navadnega bršljana SV (svenska): Murgröneblad IS (íslenska): NO (norsk): Eføyblad
---	--

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 Facsimile +44 (0)20 7523 7051
E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2016. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium

1. Name of the medicinal product

To be specified for the individual finished product.

2. Qualitative and quantitative composition^{1,2}

Well-established use	Traditional use
With regard to the marketing authorisation application of Article 10(a) of Directive 2001/83/EC as amended <i>Hedera helix</i> L., folium (ivy leaf) i) Herbal substance Not applicable. ii) Herbal preparations a) Dry extract (DER 4-8:1), extraction solvent ethanol 24-30% m/m b) Dry extract (DER 6-7:1), extraction solvent ethanol 40% m/m c) Dry extract (DER 3-6:1), extraction solvent ethanol 60% m/m d) Liquid extract (DER 1:1), extraction solvent ethanol 70% V/V	With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended <i>Hedera helix</i> L., folium (ivy leaf) i) Herbal substance Not applicable. ii) Herbal preparations a) Soft extract (DER 2.2-2.9:1), extraction solvent ethanol 50% V/V: propylene glycol (98:2)

3. Pharmaceutical form

Well-established use	Traditional use
Herbal preparations in solid or liquid dosage forms for oral use. The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.	Herbal preparations in solid or liquid dosage forms for oral use. The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.

¹ The material complies with the Ph. Eur. monograph (ref.: 01/2008:2148).

² The declaration of the active substance(s) for an individual finished product should be in accordance with relevant herbal quality guidance.

4. Clinical particulars

4.1. Therapeutic indications

Well-established use	Traditional use
Herbal medicinal product used as an expectorant in case of productive cough.	Traditional herbal medicinal product used as an expectorant in cough associated with cold. The product is a traditional herbal medicinal product for use in the specified indication exclusively based upon long-standing use.

4.2. Posology and method of administration

Well-established use	Traditional use
Posology <i>Adolescents, adults and elderly</i> a) Single dose: 15-65 mg, one to three times daily up to a daily dose of 45-105 mg. (Note: Maximum daily dose for ethanol-containing finished products: 67 mg; corresponding to 420 mg herbal substance). b) Single dose: 14-18 mg, three times daily. c) Single dose: 33 mg, two times daily. d) Single dose: 100 mg, three times daily. <i>Children between 6-12 years of age</i> a) Single dose: 11-33 mg, two to three times daily up to a daily dose of 33-70 mg. (Note: Maximum daily dose for ethanol-containing finished products: 34 mg; corresponding to 210 mg herbal substance). b) Single dose: 9-18 mg, two to three times daily up to a daily dose of 15-40 mg Daily dose: 15-40 mg. c) Single dose: 25 mg, two times daily. d) Single dose: 75 mg, three times daily. <i>Children between 2-5 years of age</i> a) Single dose: 8-18 mg, two to three times daily up to a daily dose of 24-36 mg. (Note: Maximum daily dose for ethanol-containing finished products: 24 mg; corresponding to 150 mg herbal substance).	Posology <i>Adolescents, adults and elderly</i> a) Single dose: 40 mg, three times daily. <i>Children between 5-12 years of age</i> a) Single dose: 20-26 mg, three to four times daily up to a maximum daily dose of 80 mg. <i>Children of 4 years of age</i> a) Single dose: 20 mg, three times daily. The use in children between 2-4 years of age is not recommended (see section 4.4 'Special warnings and precautions for use'). The use in children under 2 years of age is contraindicated (see section 4.3 'Contraindications'). Duration of use If the symptoms persist longer than one week during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted. Method of administration Oral use.

Well-established use	Traditional use
b) Single dose: 7-9 mg, two to three times daily up to a daily dose of 17-27 mg. c) Single dose: 17 mg, two times daily. The use in children under 2 years of age is contraindicated (see section 4.3 'Contraindications'). Duration of use If the symptoms persist longer than one week during the use of the medicinal product, a doctor or a pharmacist should be consulted. Method of administration Oral use.	

4.3. Contraindications

Well-established use	Traditional use
Hypersensitivity to the active substance or to plants of the Araliaceae family. Children under 2 years of age because of the risk of aggravation of respiratory symptoms.	Hypersensitivity to the active substance or to plants of the Araliaceae family. Children under 2 years of age because of the risk of aggravation of respiratory symptoms.

4.4. Special warnings and precautions for use

Well-established use	Traditional use
Persistent or recurrent cough in children between 2-4 years of age requires medical diagnosis before treatment. When dyspnoea, fever or purulent sputum occurs, a doctor or a pharmacist should be consulted. Concomitant use with antitussives such as codeine or dextromethorphan is not recommended without medical advice. Caution is recommended in patients with gastritis or gastric ulcer. For extracts containing ethanol, the appropriate labelling for ethanol, taken from the 'Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use', must be included. Preparation d) should not be administered to	The use in children between 2-4 years of age is not recommended because medical advice should be sought. When dyspnoea, fever or purulent sputum occurs, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted. Concomitant use with antitussives such as codeine or dextromethorphan is not recommended without medical advice. Caution is recommended in patients with gastritis or gastric ulcer. For extracts containing ethanol, the appropriate labelling for ethanol, taken from the 'Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use', must be included.

Well-established use	Traditional use
children under 6 years of age because of the alcohol content.	

4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Well-established use	Traditional use
None reported.	None reported.

4.6. Pregnancy and lactation

Well-established use	Traditional use
Safety during pregnancy and lactation has not been established. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.	Safety during pregnancy and lactation has not been established. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Well-established use	Traditional use
No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.	No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8. Undesirable effects

Well-established use	Traditional use
Common: gastrointestinal reactions (nausea, vomiting, diarrhoea) have been reported. Uncommon: allergic reactions (urticaria, skin rash, couperoses, dyspnoea) have been reported. If other adverse reactions not mentioned above occur, a doctor or a pharmacist should be consulted.	Allergic reactions (urticaria, skin rash, couperoses, dyspnoea) and gastrointestinal reactions (nausea, vomiting, diarrhoea) have been reported. The frequency is not known. If other adverse reactions not mentioned above occur, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.

4.9. Overdose

Well-established use	Traditional use
Overdose can provoke nausea, vomiting, diarrhoea and agitation. One case of a 4-year old child who developed aggressivity and diarrhoea after accidental intake of an ivy extract corresponding 1.8 g herbal	Overdose can provoke nausea, vomiting, diarrhoea and agitation. One case of a 4-year old child who developed aggressivity and diarrhoea after accidental intake of an ivy extract corresponding 1.8 g herbal

Well-established use	Traditional use
substance has been reported.	substance has been reported.

5. Pharmacological properties

5.1. Pharmacodynamic properties

Well-established use	Traditional use
Pharmacotherapeutic group: respiratory system Proposed ATC code: R05 C The mechanism of action is not known.	Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.

5.2. Pharmacokinetic properties

Well-established use	Traditional use
No data available.	Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.

5.3. Preclinical safety data

Well-established use	Traditional use
α-Hederin, β-hederin and δ-hederin isolated from ivy leaf showed no mutagenic potential in the Ames test using <i>Salmonella typhimurium</i> strain TA 98, with or without S9 activation. Data on genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity testing for ivy leaf preparations are not available.	Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended, unless necessary for the safe use of the product. α-Hederin, β-hederin and δ-hederin isolated from ivy leaf showed no mutagenic potential in the Ames test using <i>Salmonella typhimurium</i> strain TA 98, with or without S9 activation. Data on genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity testing for ivy leaf preparations are not available.

6. Pharmaceutical particulars

Well-established use	Traditional use
Not applicable.	Not applicable.

7. Date of compilation/last revision

31 March 2011

4.1.3 REVIZIJA MONOGRAFIJE EUROPSKE UNIJE ZA BRŠLJANOV LIST

S obzirom da noviji znanstveni podaci ili podaci o iskustvu iz medicinske primjene mogu promijeniti omjer koristi i rizika djelatne tvari biljnog lijeka, revizija monografija provodi se prosječno svakih 5 godina. Iz istog razloga Europska agencija za lijekove je 2015. godine na svojim stranicama objavila dokument pod nazivom „Call for scientific data for the systematic review of the monograph on *Hedera helix* L., folium“. Navedenim dokumentom pozivaju se sve zainteresirane strane na prilaganje znanstvenih podataka koji se mogu primijeniti u svrhu revizije monografije za bršljanov list, kako bi bila u skladu s najnovijim znanstvenim saznanjima. Rok za dostavu podataka bio je od listopada 2015. do siječnja 2016. godine. Dodatno je napomenuto da je potrebno prilagati samo literaturu koja nije obuhvaćena prethodnim izvješćem o ocjeni [38]. Ocjena prikupljene dokumentacije u svrhu revizije provodi se prema istim kriterijima kao i prilikom izrade monografije (vidjeti podnaslov 4.2.2.2. IZRADA MONOGRAFIJE EUROPSKE UNIJE ZA BRŠLJANOV LIST). U dokumentu se navodi da se doprinos priloženih podataka mora odnositi na znanstveni dokaz provjerene medicinske primjene ili dokaz tradicionalne primjene.

Popis literature koja je uzeta u obzir, temeljem koje je izrađeno revidirano izvješće o ocjeni i obnovljena monografija, objavljena je u dokumentu na stranicama EMA-e “List of references supporting the assessment of *Hedera helix* L., folium“ (EMA/HMPC/706540/2014; 24 November 2015) [39].

Prikupljena literatura ocijenjena je u izvješću o revidiranoj ocjeni (eng. Assessment report on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/586887/2014, 24 November 2015) kako bi se temeljem novije literature utvrdilo jesu li potrebne izmjene podataka u monografiji za bršljanov list. Ocjena je započeta 2014. godine te je rezultirala opsežnim izvješćem na 91 stranici u studenom 2015. godine [40].

HMPC izvješće o reviziji ocjene bršljanovog lista (eng. Assessment report on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/586887/2014, 24 November 2015)

UVOD

Uvodni dio revidiranog izvješća opisuje sinonime naziva biljne vrste *Hedera helix* L., kao i uobičajene nazive u drugim europskim zemljama. U nastavku, kao i inicijalno izvješće, i ovo izvješće opisuje poznate i najvažnije aktivne sastavnice bršljanovog lista. Nadalje, u tabličnom prikazu izvješća naveden je pregled svih proizvoda ili lijekova koji sadrže bršljanov list u zemljama članicama Europske Unije, uz podatke o karakteristikama djelatne tvari (pripravka bršljanovog lista), doziranju, indikaciji i regulatornom statusu (datumu davanja odobrenja). U revidiranoj ocjeni nekliničke dokumentacije, u odnosu na inicijalno izvješće, nije bilo relevantne novije literature koja bi rezultirala navođenjem promjene zaključka. Revizija nekliničkih podataka rezultirala je uklanjanjem dijela podataka u dijelu 5.3 monografije [40].

Revizija kliničkih podataka rezultirala je opsežnom ocjenom koja uz prethodno ocijenjene literaturne podatke (do 2009. godine) uključuje i novije podatke, odnosno od 2009. do 2014. godine. Ocjena prikupljenih podataka nije rezultirala izmjenom informacija o farmakološkim svojstvima u dijelovima 5.1 "Farmakodinamička svojstva" i 5.2 "Farmakokinetička svojstva".

Ocjena kliničkih podataka rezultirala je većom izmjenom za jedan ekstrakt. HMPC je temeljem ocjene ispitivanja Cwientzek (2011)⁸ zaključio da gusti ekstrakt bršljanovog lista (DER 2.2-2.9:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 50% (V/V): propilen glikol (98:2) posjeduje sličnu djelotvornost i sigurnosni profil kao lijek (suhi ekstrakt bršljanovog lista (DER 5-7,5 : 1),

⁸ Cwientzek U, Ottlinger B, Arenberger P. Acute bronchitis therapy with ivy leaves extracts in a two-arm study. A double-blind, randomised study vs. an other ivy leaves extract. Phytomedicine 2011, 18: 1105-1109

ekstrakcijsko otapalo: etanol 30% (m/m) s kojim je uspoređivan. Suhi ekstrakt bršljanovog lista (DER 5-7,5 : 1) ekstrakcijsko otapalo: etanol 30% (m/m), svrstan je u kategoriju WEU te je temeljem utvrđene sličnosti i gusti ekstrakt bršljanovog lista (DER 2.2-2.9:1), ekstrakcijsko otapalo: etanol 50% (V/V): propilen glikol (98:2) prebačen iz skupine tradicionalne primjene u skupinu WEU pod oznakom “e”). Navedena izmjena rezultirala je novom monografijom u kojoj se svi tipovi ekstrakta bršljanovog lista nalaze u skupini WEU, dok se u skupini tradicionalne primjene ne nalazi niti jedan ekstrakt. Također, u dijelu 4.2 koji se odnosi na preporučeno doziranje (*“Posology and method of administration”*) izmijenjene su dobne kategorije za primjenu u pedijatrijskoj populaciji iz 6-11 u 6-12 godina sukladno smjernici *“ICH Topic E 11; Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population”* [41,42]. U istom dijelu monografije, pojedinačna doza pripravka/ekstrakta pod oznakom “a)” za djecu dobi 6-11 godina promijenjena je iz 11-33 mg u 11-35 mg zbog pogreške u navođenju podataka tijekom izrade prethodnog izvješća o ocjeni, koji su slijedom postupka izrade dokumenata preneseni u monografiju [43]. S obzirom da je jedini ekstrakt iz skupine tradicionalne primjene prenesen u skupinu WEU, na navedeni ekstrakt prestalo se odnositi ograničenje primjene za djecu u dobi od 2 do 4 godina u dijelu 4.4 *Special warnings and precautions for use*, gdje je navedeno da se primjena u toj dobnoj skupini ne preporuča zbog potrebe medicinskog nadzora (tradicionalni biljni lijekovi ne smiju se primjenjivati u stanjima gdje je potreban nadzor liječnika). Na navedeni ekstrakt sada se odnosi upozorenje da je u slučaju ustrajnog ili ponavljajućeg kašlja potrebna medicinska dijagnoza prije primjene u djece starosti 2 do 4 godine, čime je proširena dobna granica za primjenu uz dodatno sigurnosno upozorenje [35,41]. U dijelu 4.4 jasnije je navedena informacija da se Istodobna primjena opioidnih antitusika, kao što su kodein ili dekstrometorfan, ne preporučuje se bez

savjetovanja s liječnikom, dok u prethodnoj verziji monografije nije bilo istaknuto da se upozorenje odnosi na opioidne antitusike.

Također, temeljem revidirane ocjene podataka, u dijelu 4.8 *Undesirable effects* navedena je nepoznata učestalost nuspojava sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti nuspojava, te je iz skupine tradicionalne primjene u WEU skupinu dodana nuspojava kuperoza budući je dokazana sličnost ekstrakata [35,41,44].

Iz dijela 5.3 *Preclinical safety data* uklonjeni su podaci o Amesovom testu u kojem je ispitivana mutagenost alfa- beta- i gama-hederina izoliranih iz bršljanovog lista s obzirom da se radi o izoliranim sastavnicama, temeljem kojih se ne može zaključiti o (ne)mutagenosti cijelog ekstrakta koji se sastoji od mnoštva sastavnica [35,41].

U nastavku se nalazi revidirana monografija za bršljanov list preuzeta sa stranice Europske agencije za lijekove [41]:



24 November 2015
EMA/HMPC/586888/2014
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium

Final

Initial assessment	
Discussion in Working Party on European Union monographs and list (MLWP)	May 2009 November 2009 January 2010
Adoption by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) for release for consultation	14 January 2010
End of consultation (deadline for comments)	15 June 2010
Re-discussion in MLWP	September 2010 November 2010 January 2011 March 2011
Adoption by HMPC Monograph (EMA/HMPC/289430/2009) Assessment Report (EMA/HMPC/289432/2009) List of references (EMA/HMPC/289429/2009) Overview of comments (EMA/HMPC/570419/2010)	31 March 2011
First revision	
Discussion in MLWP	September 2014 November 2014
Adoption by HMPC for release for consultation	28 January 2015
End of consultation (deadline for comments)	15 May 2015
Re-discussion in MLWP	September 2015
Adoption by HMPC	24 November 2015
Keywords	Herbal medicinal products; HMPC; European Union herbal monographs; well-established medicinal use; <i>Hedera helix</i> L., folium; Hederae helicis folium; Ivy leaf



BG (bulgarski): Бръшлян, лист	LT (lietuvių kalba): Gebenių lapai
CS (čeština): břečťanový list	LV (latviešu valoda): Vijīgās efejas lapas
DA (dansk): Vedbendblad	MT (Malti): Werqa tal-Liedna
DE (Deutsch): Efeublätter	NL (Nederlands): Klimop
EL (elliniká): Φύλλο κισσού	PL (polski): Liść bluszczu
EN (English): Ivy leaf	PT (português): Hera, folha
ES (español): Hiedra, hoja de	RO (română): frunză de iederă
ET (eesti keel): luuderohuleht	SK (slovenčina): List brečtana
FI (suomi): muratti, lehti	SL (slovenščina): list navadnega bršljana
FR (français):	SV (svenska): Murgröna, blad
HR (hrvatski): hrčljanov list	IS (íslenska):
HU (magyar): borostyánlevél	NO (norsk): Eføyblad
IT (italiano): Edera foglia	

European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium

1. Name of the medicinal product

To be specified for the individual finished product.

2. Qualitative and quantitative composition^{1,2}

Well-established use	Traditional use
With regard to the marketing authorisation application of Article 10(a) of Directive 2001/83/EC as amended <i>Hedera helix</i> L., folium (Ivy leaf) i) Herbal substance Not applicable. ii) Herbal preparations a) Dry extract (DER 4-8:1), extraction solvent ethanol 24-30% m/m b) Dry extract (DER 6-7:1), extraction solvent ethanol 40% m/m c) Dry extract (DER 3-6:1), extraction solvent ethanol 60% m/m d) Liquid extract (DER 1:1), extraction solvent ethanol 70% V/V e) Soft extract (DER 2.2-2.9:1), extraction solvent ethanol 50% V/V: propylene glycol (98:2)	

3. Pharmaceutical form

Well-established use	Traditional use
Herbal preparations in liquid or solid dosage forms for oral use. The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.	

¹ The material complies with the Ph. Eur. monograph (ref.: 2148).

² The declaration of the active substance(s) for an individual finished product should be in accordance with relevant herbal quality guidance.

4. Clinical particulars

4.1. Therapeutic indications

Well-established use	Traditional use
Herbal medicinal product used as an expectorant in case of productive cough.	

4.2. Posology and method of administration

Well-established use	Traditional use
Posology <i>Adolescents, adults and elderly</i> a) single dose: 15-65 mg, one to three times daily daily dose: 45-105 mg (Note: maximum daily dose for ethanol-containing finished products: 67 mg; corresponding to 420 mg herbal substance) b) single dose: 14-18 mg three times daily c) single dose: 33 mg two times daily d) single dose: 100 mg three times daily e) single dose: 40 mg three times daily <i>Children between 6-11 years of age</i> a) single dose: 11-35 mg, two to three times daily daily dose: 33-70 mg. (Note: maximum daily dose for ethanol-containing finished products: 34 mg; corresponding to 210 mg herbal substance) b) single dose: 9-18 mg, two to three times daily, daily dose: 15-40 mg c) single dose: 25 mg, two times daily d) single dose: 75 mg, three times daily e) single dose: 20-26 mg, three to four times daily daily dose: maximum 80 mg	

Well-established use	Traditional use
<i>Children between 2-5 years of age</i> a) single dose: 8-18 mg, two to three times daily daily dose: 24-36 mg (Note: maximum daily dose for ethanol-containing finished products: 24 mg; corresponding to 150 mg herbal substance) b) single dose: 7-9 mg, two to three times daily daily dose: 17-27 mg c) single dose: 17 mg, two times daily e) single dose: 20 mg, three times daily The use in children under 2 years of age is contraindicated (see section 4.3. 'Contraindications'). Duration of use If the symptoms persist longer than one week during the use of the medicinal product, a doctor or a pharmacist should be consulted. Method of administration Oral use.	

4.3. Contraindications

Well-established use	Traditional use
Hypersensitivity to the active substance or to plants of the Araliaceae family. Children under 2 years of age because of the risk of aggravation of respiratory symptoms.	

4.4. Special warnings and precautions for use

Well-established use	Traditional use
Persistent or recurrent cough in children between 2-4 years of age requires medical diagnosis before treatment. When dyspnoea, fever or purulent sputum occurs, a doctor or a pharmacist should be consulted.	

Well-established use	Traditional use
Concomitant use with opiate antitussives such as codeine or dextromethorphan is not recommended without medical advice. Caution is recommended in patients with gastritis or gastric ulcer. For extracts containing ethanol, the appropriate labelling for ethanol, taken from the 'Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use', must be included. Preparation d) should not be administered to children under 6 years of age because of the alcohol content.	

4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Well-established use	Traditional use
None reported.	

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Well-established use	Traditional use
Safety during pregnancy and lactation has not been established. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.	

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Well-established use	Traditional use
No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.	

4.8. Undesirable effects

Well-established use	Traditional use
Gastrointestinal reactions (nausea, vomiting, diarrhoea) have been reported. The frequency is not known. Allergic reactions (urticaria, skin rash, dyspnoea) have been reported. The frequency is not known.	

Well-established use	Traditional use
If other adverse reactions not mentioned above occur, a doctor or a pharmacist should be consulted.	

4.9. Overdose

Well-established use	Traditional use
Overdose can provoke nausea, vomiting, diarrhoea and agitation. One case of a 4 years old child who developed aggressivity and diarrhoea after accidental intake of an ivy extract corresponding to 1.8 g herbal substance has been reported.	

5. Pharmacological properties

5.1. Pharmacodynamic properties

Well-established use	Traditional use
Pharmacotherapeutic group: respiratory system Proposed ATC code: R05 C The mechanism of action is not known.	

5.2. Pharmacokinetic properties

Well-established use	Traditional use
No data available.	

5.3. Preclinical safety data

Well-established use	Traditional use
Data on genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity testing for ivy leaf preparations are not available.	

6. Pharmaceutical particulars

Well-established use	Traditional use
Not applicable.	

7. Date of compilation/last revision

24 November 2015

5. ZAKLJUČAK



Postupak pripreme i ocjene dokumentacije za registraciju biljnog ili tradicionalnog biljnog lijeka iznimno je kompleksan proces. Svaki proizvod koji se namjerava staviti na tržište u kategoriji biljnog lijeka mora u potpunosti ispuniti sve važeće propise Republike Hrvatske i Europske Unije na području lijekova. Kako bi se lijek mogao staviti na tržište mora zadovoljiti propisane uvjete koji uključuju dokaz sigurnosti i djelotvornosti u postupku davanja odobrenja za biljni lijek, te dokaz tradicionalne primjene u slučaju registracije tradicionalnog biljnog lijeka. Uz navedene uvjete moraju biti zadovoljeni propisani standardi kakvoće za lijekove, neovisno o zakonskoj osnovi. Potrebno je istaknuti da se dokaz djelotvornosti i sigurnosti za tradicionalni biljni lijek znatno razlikuje u odnosu na biljni lijek. U tom smislu, za tradicionalni biljni lijek djelotvornost i sigurnost se pretpostavlja temeljem dokaza dugotrajne primjene, dok se u slučaju biljnog lijeka radi o znanstvenim dokazima. Iako su propisi koji se odnose na sigurnu primjenu lijekova vrlo strogi, primjena biljnog lijeka kao i sintetskog lijeka nosi određeni rizik, ponajprije u smislu interakcija i nuspojava. S obzirom da za mnoge biljne droge još nisu razjašnjeni mehanizmi njihova djelovanja i interferiranja s lijekovima, bitno je poticati znanstveni interes za ovu tematiku kao i informirati zdravstvene djelatnike o važnosti izvještavanja o prepoznatim interakcijama i nuspojavama. Također, važno je napomenuti da se na tržištu nalaze i drugi proizvodi koji mogu sadržavati tvari biljnog porijekla (medicinski proizvodi, dodaci prehrani, kozmetika...) koji ne podliježu strogoj regulativi kao što je to slučaj za kategoriju lijekova.

6. LITERATURA



- [1] Official Journal of the European Union: Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. L136/36. Official Journal of the European Union, 2004.
- [2] Official Journal of the European Union: Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. L136/34. Official Journal of the European Union, 2004.
- [3] Cvek, J., Balažin, A., Tomić, S., Interakcije biljnih s konvencionalnim lijekovima. Kem. Ind. 60 (6) 343–349 (2011).
- [4] Cvek, J., Regulatorica za biljne lijekove, IZ STRUKE, Farm. Glas. 61, 12/2005.
- [5] Official Journal of the European Union; REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. L 136/1. Official Journal of the European Union, 2004.
- [6] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); Povjerenstvo za biljne lijekove.
(URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000264.jsp; pregled stranice tijekom 2017.)
- [7] Narodne novine: Zakon o lijekovima. Broj 76./13.
- [8] Narodne novine: Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Broj 83/13.
- [9] Barnes, J., Anderson, L., Phillipson, J.D., Herbal Medicines, Treće izdanje, Pharmaceutical Press, London Chicago; 2007, str. 3-35.

[10] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) biljne monografije Europske Unije (eng. *European Union herbal monograph*), HMPC izvješća o ocjeni (eng. *HMPC Assessment report*), popis korištenih referenci za njihovu izradu, te odgovore na pitanja zainteresiranih strana, vezanih uz ocjenu literaturnih referenci.

(URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d; pregled stranice tijekom 2016.)

[11] European Commission (EC); Medicinal products for human use, Herbal medicinal product; Popis biljnih tvari, biljnih pripravaka ili njihovih kombinacija upisanih na popis EU kao tradicionalni biljni lijekovi (eng. *List of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products*)

(URL: http://ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index_en.htm; pregled stranice tijekom 2016.).

[12] Biljne monografije ESCOP; *ESCOP Monographs, The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products ; Second edition Completely revised and expanded; Second edition Supplement 2009*; Thieme, Exeter, 2003, 2009.

[13] Biljne monografije WHO (on-line verzije), World Health Organization, Geneva, 1999, 2004, 2007, 2009, 2010 (URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/>; pregled stranice tijekom 2016.)

[14] Monografije njemačke Komisije E; *The Complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines*, American Botanical Council; Austin, Bundesanzeiger, 1998.

[15] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), *Guideline on non-clinical documentation for herbal medicinal products in applications for marketing authorisation (bibliographical and mixed applications) and in applications for simplified registration* (EMA/HMPC/32116/2005), 2005. (URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003576.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[16] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs / entries to the community list for traditional herbal medicinal products / substances / preparations (EMA/HMPC/104613/2005), 2005
(URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003644.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[17] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/71049/2007 Rev.1), 2007.
(URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2013/05/WC500143161.pdf; pregled stranice tijekom 2016.).

[18] Journal of Ethno-pharmacology, svi članci u tematskom broju, Elsevier, 158;2014, str. 447-518.

[19] Cvek, J., Prikaz zakonodavstva za biljne lijekove., Pharmaca, 46:2008, str. 7-19.

[20] On-line baze podataka: *PubMed* (URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>),
ScienceDirect (URL:<http://www.sciencedirect.com/>; pregled stranice tijekom 2016.)

[21] Web stranica Europske Agencije za lijekove -*European Union list entries*
(URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000213.jsp; pregled stranice tijekom 2016.)

[22] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), *Structure of the List of Herbal Substances, Preparations and Combinations thereof*, EMA/HMPC/100824/2005 Revision 1, 2006.
(URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500017314.pdf; pregled stranice tijekom 2016.).

[23] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), *Guideline on the Documentation to be submitted for Inclusion into the List of Herbal Substances, Preparations and Combinations thereof*, EMEA/HMPC/107399/2005 Rev.1, 2007.

(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/12/WC500017386.pdf; pregled stranice tijekom 2016.).

[24] Službeni list SFRJ broj 73, Pravilnik o posebnim uvjetima za stavljanje u promet pomoćnih ljekovitih sredstava, 13. 11. 1987.

[25] Narodne novine, broj 197/03, Pravilnik o uvjetima u pogledu zdravstvene ispravnosti predmeta opće uporabe koji se mogu stavljati u promet, 05. prosinca 2003., članak 51–54.

[26] Narodne novine, broj 81/04, Pravilnik o hrani za posebne prehrambene potrebe, 16. lipnja 2004., članak 51., 53–55.

[27] Narodne novine, broj 143/98, Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka, Zagreb, 25. rujna 1998.

[28] Narodne novine, broj 121/03, Zakon o lijekovima i medicinskim proizvodima, Zagreb, 23. srpnja 2003.

[29] European Commision (EC), „*Notice to Applicants. Medicinal products for human use*“, Volume 2B, Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD), (URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[30] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Guideline on the Clinical Assessment of Fixed Combinations of Herbal Substances / Herbal Preparations (EMA/HMPC/166326/2005), 2006.
(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003645.pdf; pregled stranice tijekom 2016)

[31] Official Journal of the European Communities: Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. L311/67. Official Journal of the European Communities, 2001.

[32] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Call for submission of scientific data relating to the assessment of *Hederae helices folium* *Hedera helix* L., folium (ivy leaf), (EMA/HMPC/617260/2008), 2008.
(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Call_for_data/2010/01/WC500059086.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[33] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), List of references supporting the assessment of *Hedera helix* L., folium, (EMA/HMPC/289429/2009), 2011.
(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_List_of_references_supporting_the_assessment_report/2012/01/WC500120650.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[34] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Hedera helix* L., folium, (EMA/HMPC/289432/2009), 2011.
(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/01/WC500120648.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[35] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium (EMA/HMPC/289430/2009), 2011.
(URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal - Community herbal monograph/2011/04/WC500105313.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/04/WC500105313.pdf); pregled stranice tijekom 2016.)

[36] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Overview of comments received on Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium (EMA/HMPC/289430/2009); EMA/HMPC/570419/2010, 2011
(URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal - Overview of comments received during consultation/2012/01/WC500120651.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Overview_of_comments_received_during_consultation/2012/01/WC500120651.pdf); pregled stranice tijekom 2016.)

[37] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Opinion of the HMPC Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/258019/2011; EMA/HMPC/M/H/0090, 2011.
(URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal - HMPC opinion on Community herbal monograph/2012/01/WC500120649.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_opinion_on_Community_herbal_monograph/2012/01/WC500120649.pdf); pregled stranice tijekom 2016.)

[38] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Call for scientific data for the systematic review of the monograph on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/669362/2015; 2015
(URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal - Call for data/2015/10/WC500195656.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Call_for_data/2015/10/WC500195656.pdf); pregled stranice tijekom 2016.)

[39] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) List of references supporting the assessment of *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/706540/2014, 2015.

(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_List_of_references_supporting_the_assessment_report/2016/01/WC500199889.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[40] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Assessment report on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/586887/2014, 2015

(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/01/WC500199887.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[41] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/586888/2014, 2015

(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2016/01/WC500199890.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[42] European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), *ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population*; CPMP/ICH/2711/99, 2001

(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[43] European Medicines Agency (EMA), The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Overview of comments received on European Union herbal monograph on *Hedera helix* L., folium; EMA/HMPC/586888/2014, 2015

(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Overview_of_comments_received_during_consultation/2016/01/WC500199891.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[44] Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Uputa o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku, ([Dodatak II. - MedDRA terminology to be used in Section 4.8 “Undesirable effects” of SmPC](#)), Verzija 1.0, 3. srpnja 2015. godine. (URL:[https://www.google.hr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwidwYbhjtPAhUIxxQKHVMFDoUQFggzMAM&url=http%3A%2F%2Fwww.halmed.hr%2Ffdsak3jnFsk1Kfa%2Fostale_stranice%2FUputa_o_sadrzaju_i_nformacija_o_lijeku_u_nacionalnom_postupku.docx&usg=AFQjCNFRxoPGXh3KEBbk3eGZJxPc64Ffkg&bvm=bv.135475266,d.bGg](https://www.google.hr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwidwYbhjtPAhUIxxQKHVMFDoUQFggzMAM&url=http%3A%2F%2Fwww.halmed.hr%2Ffdsak3jnFsk1Kfa%2Fostale_stranice%2FUputa_o_sadrzaju_i_nacinu_prilaganja_i_nformacija_o_lijeku_u_nacionalnom_postupku.docx&usg=AFQjCNFRxoPGXh3KEBbk3eGZJxPc64Ffkg&bvm=bv.135475266,d.bGg); pregled stranice tijekom 2016.)

[45] European Medicines Agency (EMA): Human regulatory; Herbal products; Scientific guidelines; Quality guidelines
(URL:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000497.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b#Quality; pregled stranice tijekom 2016.)

[46] Kroes B. H., The legal framework governing the quality of (traditional) herbal medicinal products in the European Union, Journal of Ethno-pharmacology, , 158;2014: 449-453.

[47] European Medicines Agency (EMA): The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Template for a European Union herbal monograph EMA/HMPC/107436/2005 Rev. 7, 2014.
(URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/12/WC500017411.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[48] European Medicines Agency (EMA): The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Questions & Answers on the EU framework for (traditional) herbal medicinal products, including those from a ‘non-European’ tradition; EMA/HMPC/402684/2013, 03.2014.
(URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/05/WC500166358.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[49] Chinou I., Monographs, list entries, public statements, Journal of Ethno-pharmacology, , 158;2014, str. 458-462.

- [50] Narodne novine: Zakonom o prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama te hrani obogaćenoj nutrijentima, Broj 76./13 (URL: [Narodne novine br. 39/13](#))
- [51] Narodne novine: Pravilnik o dodacima prehrani, Broj 126/13 (URL: [Narodne novine br. 126/13](#))
- [52] Narodne novine: Pravilnik o uvjetima za uvrštavanje u program monitoringa i provođenje programa monitoringa dodataka prehrani, hrane kojoj su dodani vitamini, minerali i druge tvari i hrane s prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama, Broj 83/13 (URL: [Narodne novine br. 83/13](#))
- [53] Narodne novine: Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno, Broj 160/13 (URL: [Narodne novine br.160/13](#))
- [54] Narodne novine: Zakon o medicinskim proizvodima, Broj 76/13 (URL: [Narodne novine, br. 76/13.](#))
- [55] Narodne novine: Pravilnik o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, upisu proizvođača u očevidnik proizvođača, upisu medicinskih proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda te ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda, Broj 76/13 (URL: [Narodne novine, br. 84/13.](#))
- [56] Ministarstvo zdravstva: PRILOG III, Lista odbijenih zdravstvenih tvrdnji (URL: [LISTA ODBIJENIH ZDRAVSTVENIH TVRDNJI](#))
- [57] Ministarstvo zdravstva: PRILOG II, Lista odobrenih zdravstvenih tvrdnji (URL: [LISTA ODOBRENIH ZDRAVSTVENIH TVRDNJI](#))
- [58] EUR-Lex, UREDBA (EZ) EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA, Broj 1223/2009 (URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32009R1223>)

[59] Narodne novine: Zakon o predmetima opće uporabe, Broj 39/13 (URL: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_04_39_719.html)

[60] Narodne novine: Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti predmeta široke potrošnje, Broj 125/09 i 23/13
(URL: <http://www.propisi.hr/print.php?id=9686>)

[61] Narodne novine: Pravilnik o posebnim uvjetima za proizvodnju i stavljanje na tržište predmeta opće uporabe, Broj 82/2010.

[62] EUR-Lex, Zakon o provedbi Uredbe (EZ) Europskog Parlamenta i Vijeća, broj 1223/2009
(URL: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32009R1223>)

[63] Wiesner, J., Challenges of safety evaluation, Journal of Ethno-pharmacology, , 158;2014, str. 467-470.

[64] European Medicines Agency (EMA): The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Public statement on the interpretation of therapeutic indications appropriate to traditional herbal medicinal products in Community herbal monographs;
EMA/HMPC/473587/2011; 09.2011

[65] European Medicines Agency (EMA): The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Multidisciplinary: herbal medicinal products guidelines
(URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000497.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b; pregled stranice tijekom 2016.)

[66] European Medicines Agency (EMA): The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Herbal medicinal products – an area of patient involvement?, Steffen Bager, document library, 2015.
(URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2015/12/WC500198773.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[67] European Medicines Agency (EMA): The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provisions of Directive 2004/24/EC in EU Member States; EMA/HMPC/322570/2011 Rev. 6; 06.2016.

(URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf; pregled stranice tijekom 2016.)

[68] Peschel, W., The use of community herbal monographs to facilitate registrations and authorisations of herbal medicinal products in the European Union 2004-2012, Journal of Ethno-pharmacology J Ethno pharm, , 158;2014, str. 471-486.