

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALENKA ŠAVC UMEK

**UGOTAVLJANJE SKLADNOSTI MONOGRAFIJ
SKUPNOSTI ZA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA Z
IZVEDENSKIMI POROČILI, ZAKONODAJO IN
SMERNICAMI**

**CONFORMITY ASSESSMENT OF THE COMMUNITY
HERBAL MONOGRAPHS WITH ASSESSMENT REPORTS,
LEGISLATION AND GUIDELINES**

Ljubljana, 2012

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Sama Krefta.

Zahvaljujem se farmacevtski družbi Lek, d. d., ki mi je omogočila podiplomski študij Biomedicina na Fakulteti za farmacijo.

Iskreno se zahvaljujem mentorju prof. dr. Samu Kreftu za koristne strokovne nasvete in hitro posredovanje povratnih informacij.

Hvala mami Marjani, očetu Ivanu, bratu Franciju, Tei in vsem drugim sorodnikom, prijateljem, sodelavcem ter vsem drugim, ki so mi stali ob strani, me razumeli in mi kakor koli pomagali.

Še posebej se zahvaljujem svojim najdražjim, predvsem možu Martinu, ki me je podpiral, spodbujal in verjel vame, ter hčerama Lei in Brini, ki sta mi z iskricami v očeh in s svojo igrivostjo dajali potrebno energijo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Sama Krefta.

Alenka Šavc Umek

VSEBINA

VSEBINA	1
POVZETEK	3
ABSTRACT	5
SEZNAM OKRAJŠAV	7
1 UVOD	8
1.1 ZGODOVINA UPORABE ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA.....	8
1.2 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA V EVROPI.....	10
1.3 OPREDELITEV ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA	11
1.4 ZAKONODAJA ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA	11
1.5 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA Z DOBRO UVELJAVLJENO MEDICINSKO UPORABO	12
1.6 TRADICIONALNA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA	14
1.7 MONOGRAFIJE SKUPNOSTI ZA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA	15
1.7.1 Terapevtske indikacije	16
1.7.2 Odmerjanje in način uporabe	17
1.7.3 Kontraindikacije.....	18
1.7.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi	19
1.7.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij	20
1.7.6 Plodnost, nosečnost in dojenje	21
1.7.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.....	23
1.7.8 Neželeni učinki	24
1.7.9 Preveliko odmerjanje	27
2 NAMEN DELA	28
3 METODE DELA	29
3.1 DOKAZI O TRADICIONALNI UPORABI ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA	33
3.2 KLINIČNI PODATKI V MONOGRAFIJAH	33
3.2.1 Terapevtske indikacije	34
3.2.1.1 Zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo.....	34
3.2.1.2 Tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	35
3.2.2 Odmerjanje in način uporabe	35
3.2.2.1 Odmerki.....	35
3.2.2.2 Čas trajanja jemanja	36
3.2.2.3 Uporaba pri otrocih	36
3.2.3 Kontraindikacije.....	38
3.2.3.1 Preobčutljivost.....	38
3.2.3.2 Ostale kontraindikacije.....	38
3.2.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi	39
3.2.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij	40
3.2.6 Plodnost, nosečnost in dojenje	41
3.2.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.....	41
3.2.8 Neželeni učinki	42
3.2.9 Preveliko odmerjanje	43
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	44
4.1 DOKAZI O TRADICIONALNI UPORABI ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA	44
4.2 TERAPEVTSKE INDIKACIJE.....	47
4.2.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo.....	47
4.2.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.....	50
4.3 ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE	52
4.3.1 Odmerki	52
4.3.1.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	52
4.3.1.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	53
4.3.1.3 Razprava.....	54

4.3.2	Čas trajanja jemanja	55
4.3.2.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	55
4.3.2.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	57
4.3.2.3	Razprava	58
4.3.3	Uporaba pri otrocih	59
4.3.3.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	59
4.3.3.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	61
4.3.3.3	Razprava	65
4.4	KONTRAINDIKACIJE	67
4.4.1	Preobčutljivost	67
4.4.1.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	67
4.4.1.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	68
4.4.1.3	Razprava	68
4.4.2	Ostale kontraindikacije	69
4.4.2.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	69
4.4.2.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	70
4.4.2.3	Razprava	70
4.5	POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI	71
4.5.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	71
4.5.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	72
4.5.3	Razprava	74
4.6	MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ	75
4.6.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	75
4.6.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	77
4.6.3	Razprava	79
4.7	PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE	81
4.7.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	81
4.7.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	85
4.7.3	Razprava	89
4.8	VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI	91
4.8.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	91
4.8.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	92
4.8.3	Razprava	93
4.9	NEŽELENI UČINKI	95
4.9.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	95
4.9.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	97
4.9.3	Razprava	99
4.10	PREVELIKO ODMERJANJE	101
4.10.1	Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo	101
4.10.2	Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora	102
4.10.3	Razprava	103
5	SKLEP	104
6	LITERATURA	109

POVZETEK

Odbor za zdravila rastlinskega izvora v okviru Evropske agencije za zdravila pripravlja monografije Skupnosti, ki vsebujejo znanstveno kritičen pregled varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora. Monografijam so priložena izvedenska poročila, v katerih so zbrani literaturni in drugi podatki o zdravilnih rastlinah in pripravkih iz njih ter utemeljitve, na katerih so osnovane monografije.

Od ustanovitve je odbor izdal že veliko monografij. Namen magistrske naloge je bil ugotoviti, če so podatki v izvedenskih poročilih zadostni za uvrstitev zdravilne rastline med zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo ali tradicionalna zdravila rastlinskega izvora. Želeli smo tudi potrditi, da podatki v izvedenskih poročilih podpirajo trditve v monografijah. Pri tem smo upoštevali obstoječe smernice in bili pozorni na skladnost med monografijami.

V raziskavi smo ugotovili, da je zahtevam za tradicionalna zdravila v Direktivi 2004/24/EC težko zadostiti. Kljub temu da smo za ustrezne smatrali tudi pripravke, ki niso popolnoma ustrezali Direktivi, so bili le v devetnajstih izvedenskih poročilih dokazi o kontinuirani, več kot 30 letni uporabi za vse pripravke našete v monografijah.

Učinkovitost zdravil rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo mora biti dokazana s kliničnimi raziskavami. Ugotovili smo, da za določena zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo klinične raziskave v izvedenskih poročilih niso opisane. Po drugi strani pa bi v to skupino lahko bilo razvrščeno še kakšno tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora ali dodatna indikacija pri zdravilih z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo.

Nadalje smo se v monografijah osredotočili na poglavje, ki obsega klinične podatke o zdravilni rastlini in pripravkih iz nje. To poglavje je razdeljeno na devet podpoglavij: Terapevtske indikacije, Odmerjanje in način uporabe, Kontraindikacije, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, Plodnost, nosečnost in dojenje, Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, Neželeni učinki ter Preveliko odmerjanje. V raziskavi smo ugotovili, da so določene navedbe, vključene v ta podpoglavja, v izvedenskih poročilih dobro utemeljene. Velikokrat pa v izvedenskih poročilih manjkajo podatki za podporo navedb v monografijah ali niso priložene reference in podane utemeljitve. V nekaterih primerih tudi niso bile upoštewane smernice. Prav tako smo med monografijami opazili pomanjkanje skladnosti, bodisi med

monografijami za zdravilne rastline s podobnim delovanjem ali z vidika navedenih informacij glede na podatke v izvedenskih poročilih.

Z ustanovitvijo odbora za zdravila rastlinskega izvora je bil narejen velik napredek k poenotenju zdravil rastlinskega izvora v Evropski uniji ter varnejši uporabi tovrstnih zdravil. Ugotovitve pridobljene v raziskavi bodo lahko koristile odboru za odpravo pomanjkljivosti ter posledično izboljšavi monografij in izvedenskih poročil.

ABSTRACT

The Committee on Herbal Medicinal Products within the European Medicines Agency has established the Community herbal monographs containing a critical scientific review of safety and efficacy of herbal medicinal products. There is an assessment report attached to each monograph, containing literature and other information about medicinal herb, the preparations made of that herb and the justification on which the Community herbal monograph is based.

Since establishment, there have been many Community herbal monographs issued by HMPC. The main aim of the Master's thesis was to determine whether the information in the assessment reports is sufficient enough for the classification of certain medicinal herb to herbal medicines with a well-established medicinal use or to traditional herbal medicines. We also wanted to confirm that the claims in the Community herbal monographs are supported by the information in the assessment reports. We took into consideration the existing guidelines and paid attention to the consistency of the monographs.

In this study we have found out that the requirements for traditional herbal medicinal products set out in the Directive 2004/24/EC were hard to achieve. Despite the fact that we also considered the herbal preparations which have not been completely in line with the Directive, there were only in nineteen assessment reports sufficient evidence of more than thirty years of continuous use for all the products listed in the monographs.

The efficacy of well-established use herbal medicinal products must be proven by clinical studies. We found out that for certain well-established use herbal medicinal products the clinical studies have not been described in the assessment reports. On the other hand, there could be some other traditional herbal medicinal products or the additional indication of well-established use herbal medicinal products included to this group.

Furthermore, we focused on the chapter where the clinical particulars on medicinal herb and its preparations are presented. That chapter is divided into the following sections: Therapeutic indications, Posology and method of administration, Contraindications, Special warnings and precautions for use, Interactions with other medicinal products and other forms of interaction, Fertility, pregnancy and lactation, Effects on ability to drive and use machines, Undesirable effects and Overdose. In this study we found out that certain statements in these sections are well substantiated in the assessment reports. Often there is

the lack of data in the assessment reports to support statements from the monographs or the references are not enclosed or the argumentations are not given. In some cases the guidelines have not been taken into consideration. We have noticed the lack of congruity among monographs, whether among the monographs for medicinal herbs with a similar action or among information given in the monographs in comparison to information from the assessment reports.

With the establishment of the HMPC a significant progress towards the harmonization of herbal medicines in the European Union and to safer use of these medicines has been made. The findings being obtained in the study will be useful for the Committee to correct deficiencies and to improve of the Community herbal monographs and assessment reports.

SEZNAM OKRAJŠAV

EMA	Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency)
ESCO	Evropsko znanstveno združenje za fitoterapijo (The European Scientific Cooperative on Phytotherapy)
EU	Evropska unija
HMPC	Odbor za zdravila rastlinskega izvora (Herbal Medicinal Products Committee)
HMPWG	Delovna skupina za zdravila rastlinskega izvora (Working Group on Herbal Medicinal Products)
MedDRA	Medicinski slovar za regulatorne aktivnosti (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
SmPC	Povzetek glavnih značilnosti zdravila (Summary of Product Characteristics)
TU	Tradicionalna uporaba (Traditional use)
WEU	Dobro uveljavljena medicinska uporaba (Well-established use)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization)

1 UVOD

1.1 ZGODOVINA UPORABE ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

Uporaba zdravilnih rastlin za lajšanje in zdravljenje bolezenskih stanj ter znanje o delovanju posameznih zdravilnih rastlin sta se razvijala vzporedno z razvojem človeštva (1).

Najstarejši pisni viri o uporabi zdravilnih rastlin segajo v tretje tisočletje pred našim štetjem, v Mezopotamijo, Kitajsko in Indijo. Legendarnemu kitajskemu zdravniku in cesarju Shen-Nungu (2700 p.n.š.) velikokrat pripisujejo avtorstvo knjige Pen Ts'ao, v kateri je opisanih 365 zdravil, od tega 240 rastlinskega izvora. Avtor knjige ni znan, nastala pa naj bi v času dinastije Han, na osnovi spoznanj Shen-Nunga in njegovih naslednikov (2, 3).

Okrog leta 2200 ali 2100 p.n.š. je sumerski zdravnik na glineno ploščico s klinopisom vrezal dvanajst receptov za mazila in zdravila za notranjo uporabo. Opisi zdravil rastlinskega izvora so ohranjeni tudi na 660 asirskih glinenih ploščicah, ki so jih našli med arheološkimi ostanki mesta Ninive. Na teh ploščicah so opisane tudi recepture za ekstrakcijo drog z vodo, mlekom, kvasom in oljem (2).

Od starih Egipčanov so ohranjeni Kahunov, Smithov in Ebersov papirus, ki so nastali od 1900 do 1200 let pred našim štetjem. Ebersov papirus vsebuje imena več sto zdravilnih rastlin, katerim so pogosto namerno dajali skrivnostna imena, da jih ne bi prepoznali laiki in bolniki (2).

Grki in Rimljani so prevzeli medicinske izkušnje Babiloncev, Asircev in Egipčanov ter drugih starih narodov. Zanje lahko rečemo, da so postavili temelje današnje farmakognozije. Za razvoj medicine in farmacije so bili najbolj zaslužni Hipokrat, Teofrast in Dioskorid.

Hipokrat (rojen okrog 460 p.n.š.) je napisal obsežno zbirko medicinskih del, ki so jo poimenovali Corpus Hippocraticum. Zanj je narava učiteljica vseh učiteljev. Poznal je približno 263 vrst zdravilnih rastlin in mnogo jih je še danes v uporabi. Teofrast (372 – 287 p.n.š.) je bil eden prvih, ki je opisal morfološke lastnosti rastlin. V svojih delih je opisal 500 zdravilnih rastlin in poimenovali so ga oče botanike. Dioskorid (1. st. n.š.) je v svojem

velikem delu poimenovanem *De materia medica* zelo natančno opisal vsa domača in tuja zdravila rastlinskega, živalskega in mineralnega izvora. Na njegovih izsledkih je temeljila večina evropskih knjig v srednjem veku. Najpomembnejši grško-rimski zdravnik po Hipokratu je bil Galen (129-199 n.š.), ki je začel izdelovati mazila in druge farmacevtske oblike, zato ga lahko štejemo za utemeljitelja farmacevtske tehnologije. V njegovih delih je opisano celotno grško-rimsko znanje medicine (2).

V srednjem veku se je medicina razvijala v samostanih, zlasti benediktinskih. Menihi so vzgajali zdravilne rastline v svojih vrtovih ter prevajali, prepisovali in združevali antično literaturo. Najpogosteje se omenja delo *Physica* redovnice Hildegarde iz Bingena (12. st. n.š.) in knjiga o zdravilnih rastlinah naravoslovca Alberta Velikega (13. st. n.š.) (2).

Za farmakognozijo se je začelo novo obdobje konec 15. in v začetku 16. stoletja z odkritjem Amerike. V Evropo so prišla nova zdravila, ki so jih domačini uporabljali za zdravljenje. Nove droge je bilo treba popisati, spoznati njihovo delovanje ter pridobiti lastne izkušnje, za kar so zaslužni Cordus, Monardes in Clusius, poimenovani »tres patres pharmacognosiae«. Cordus je po naročilu magistrata mesta Nürnberg napisal tudi prvi *Dispensatorium*, zbirko predpisov za pripravo zdravil. V njem je obširno opisal tudi številne droge in postopek destilacije eteričnih olj (2).

V začetku 16. stoletja je dal farmakognoziji novo smer tudi Theophrast Bombast von Hohenheim, bolj znan pod imenom Paracelsus (1493-1541). Zagovarjal je namreč mišljenje, da je treba iz rastlin in mineralov izolirati snovi pomembne za učinek, ki jih je poimenoval »essence«. Napisal je številne knjige, najpogosteje omenjena pa je knjiga z naslovom *De quinta essentia* (2).

K botaničnemu znanju je veliko prispeval švedski zdravnik in botanik Carl von Linné (1707-1778) s taksonomijo in uvedbo dvojnega latinskega poimenovanja vrst, ki ga uporabljamo še danes (2).

Z razvojem naravoslovja in znanstvenih metod v 19. stoletju so zdravilne rastline postale predmet znanstvenih raziskav. Izolacija morfina iz opija (1803-1806) je bila prva, pri kateri so uporabili kemijske in analitske metode za izolacijo učinkovin iz zdravilnih rastlin (4).

Z izolacijo učinkovin iz zdravilnih rastlin in razvojem sinteznih zdravil so konec 19. stoletja na pomembnosti pričela pridobivati sintezna zdravila, ki so v ospredju še danes.

1.2 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA V EVROPI

V Evropi je v preteklosti na področju fitoterapije največ naredila Nemčija. Za to je več razlogov, zagotovo tudi tradicija. Poglavitni razlog pa je zakonodaja o prodaji in uporabi zdravil rastlinskega izvora. Leta 1978 je bil namreč izdan zakon o zdravilih, ki je zahteval dokaz učinkovitosti in varnosti zdravil rastlinskega izvora. Istega leta je bila ustanovljena Komisija E, ki je v obdobju od leta 1978 do leta 1994 kritično ovrednotila številne zdravilne rastline z vidika učinkovitosti in varnosti. Na podlagi zbranih podatkov so izdali več kot 360 monografij za zdravila rastlinskega izvora (5).

Pionirsko delo nemške komisije E nadaljuje Evropsko znanstveno združenje za fitoterapijo (ESCAP - The European Scientific Cooperative on Phytotherapy), ki ga sestavljajo nacionalna fitoterapevtska združenja po Evropi. Njihova pomembna naloga je priprava monografij o terapevtski uporabi zdravilnih rastlin. Od ustanovitve leta 1989 so pripravili 108 monografij, revidirali so tudi obstoječe. Monografije vsebujejo pregled znanstvenih informacij, vključujejo poglavja o indikacijah, odmerjanju, kontraindikacijah, posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih, interakcijah, nosečnosti in dojenju, neželenih učinkih ter prevelikem odmerjanju. Priloženi so tudi povzetki farmakoloških, kliničnih in toksikoloških raziskav (6).

V Evropski uniji (EU) so pripravki rastlinskega izvora lahko v preteklosti pridobili dovoljenje za promet v skladu z nacionalnimi zakonodajami, kar je vodilo do razlik v pravnem statusu. V eni državi članici je proizvod lahko bil reguliran kot prehransko dopolnilo, medtem ko je bil isti proizvod v drugi državi članici reguliran kot zdravilo. Pokazala se je temeljna potreba po harmonizaciji trga proizvodov rastlinskega izvora (7, 8). Leta 2004 je bila sprejeta nova zakonodaja in na Evropski agenciji za zdravila (EMA – European Medicines Agency) je bil ustanovljen odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC – Herbal Medicinal Products Committee). HMPC je strokovni organ, ki je nadomestil delovno skupino za zdravila rastlinskega izvora (HMPWG – Working Group on Herbal Medicinal Products) (9, 10).

Sestavljajo ga strokovnjaki s področja zdravil rastlinskega izvora. Iz vsake države članice je po en predstavnik in njegov namestnik. Dodatno je lahko vključenih še 5 strokovnjakov na specifičnih področjih. Trenutno so tako vključeni strokovnjaki iz klinične farmakologije, eksperimentalne/predklinične farmakologije, toksikologije, pediatrije ter splošne in družinske medicine (10).

Odbor sodeluje pri harmonizaciji postopkov in predpisov za zdravila rastlinskega izvora. Za države članice EU in evropske institucije pripravlja znanstvena mnenja o zdravilih rastlinskega izvora. Njegove poglobitve naloge pa so priprava monografij Skupnosti za zdravila rastlinskega izvora in osnutka seznama Skupnosti o rastlinskih snoveh, pripravkih rastlinskega izvora in njihovih kombinacijah (10).

1.3 OPREDELITEV ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

Zdravilo rastlinskega izvora je zdravilo, ki kot učinkovino vsebuje izključno eno ali več rastlinskih snovi, enega ali več pripravkov rastlinskega izvora, ali eno ali več rastlinskih snovi v kombinaciji z enim ali več pripravki rastlinskega izvora.

Rastlinske snovi so pretežno cele, razdrobljene ali razrezane rastline, deli rastlin, alge, glive, lišaji v neobdelanem stanju, običajno so posušene, včasih tudi sveže. Rastlinske snovi so tudi nekateri rastlinski izločki, ki niso posebej obdelani. Rastlinske snovi so natančno opredeljene z delom rastline, ki se uporablja in binominalnim znanstvenim imenom rastline (rod, vrsta, varieteta in avtor).

Pripravki rastlinskega izvora so pridobljeni z obdelavo rastlinskih snovi, kot so ekstrakcija, destilacija, stiskanje, frakcioniranje, prečiščevanje, koncentriranje ali fermentacija. To so zdrobljene ali uprašene rastlinske snovi, tinkture, ekstrakti, eterična olja, iztisnjeni sokovi in pridobljeni izločki (9, 11).

1.4 ZAKONODAJA ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

Za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili rastlinskega izvora velja enak postopek kot za druga zdravila. Glede na predloženo dokumentacijo jih lahko razvrstimo v tri skupine:

- nova zdravila rastlinskega izvora;
- zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljano medicinsko uporabo;
- tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.

Za **nova zdravila rastlinskega izvora** mora vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z Direktivo 2001/83/EC za dokaz kakovosti, varnosti in učinkovitosti vsebovati podatke o fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških testiranjih, kot tudi farmakoloških, toksikoloških in kliničnih raziskavah (11).

V skladu s členom 10(1)(a)(ii) Direktive 2001/83/EC vlagatelju ni treba predložiti rezultatov predkliničnih in kliničnih raziskav, če z izčrpnim pregledom objavljene znanstvene literature dokaže, da imajo znotraj Skupnosti učinkovine v zdravilu več kot 10-letno **dobro uveljavljeno medicinsko uporabo** (WEU - well-established medicinal use) z dokazano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti. V tem primeru namesto lastnih raziskav predloži literaturne podatke o varnosti in učinkovitosti zdravila (11).

Za zdravila rastlinskega izvora, ki imajo dolgo tradicijo uporabe, vendar pa ne zadostijo zahtevam za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, je mogoče pridobiti dovoljenje za promet s posebnim, poenostavljenim postopkom **za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora**. Za ta zdravila mora vlagatelj predložiti bibliografske ali druge strokovne dokaze, da je bilo zadevno ali drugo ustrezno zdravilo kontinuirano v medicinski uporabi najmanj 30 let pred vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, od tega najmanj 15 let v državah članicah EU. Kvaliteta zdravila je neodvisna od tradicionalne uporabe. V dosjeju morajo biti priloženi vsi potrebni fizikalno-kemijski, biološki in mikrobiološki testi, ki dokazujejo kvaliteto zdravila. Zdravila morajo ustrezati standardom kakovosti predpisanih v monografijah Evropske farmakopeje oziroma določenih v posamezni državi članici (9).

1.5 ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA Z DOBRO UVELJAVLJENO MEDICINSKO UPORABO

Za dokaz dobro uveljavljene medicinske uporabe mora od prve sistematične in dokumentirane uporabe učinkovine kot zdravila v Skupnosti miniti najmanj desetletje (11, 12).

Za dokaz učinkovitosti in varnosti zdravila se namesto lastnih raziskav predloži bibliografske podatke. Poleg objavljenih kontroliranih kliničnih raziskav se lahko uporabijo nekontrolirane klinične raziskave, epidemiološke raziskave kot so opazovalne (neintervencijske) raziskave, raziskave posameznih primerov ter druge zbirke posameznih

primerov, pri katerih je mogoča znanstvena evaluacija. Postmarketinške izkušnje z drugimi zdravili, ki vsebujejo enake sestavine, so ključne za oceno varnosti (11, 12).

Zlasti pri starejših bibliografskih podatkih je treba preveriti kredibilnost. Raziskave je treba ovrednotiti iz naslednjih vidikov: število vključenih bolnikov, specifična diagnoza, vrsta testiranega pripravka, odmerjanje, trajanje zdravljenja, merila ocenjevanja (npr. izboljšanje simptomov) in uporabljene statistične analize (12).

Predložiti je treba vso dokumentacijo, ugodno in/ali neugodno (11, 12).

Posebno pozornost je treba posvetiti manjkajočim podatkom ter obvezno podati utemeljitev, zakaj je zadevno zdravilo, kljub manjkajočim podatkom, sprejemljive stopnje varnosti in/ali učinkovitosti (11, 12).

V bibliografski vlogi je treba ugotoviti bistveno podobnost med zdravilom, preskušanim v kliničnih raziskavah in zadevnim zdravilom, ki je v presoji. Predložiti je treba točno sestavo, specifikacijo in proizvodni proces testiranega zdravila. V primeru klasičnih pripravkov rastlinskih drog, kot so tinkture in ekstrakti, opisani v farmakopejah, ki se uporabljajo dalj časa, v objavljeni literaturi ni obsežnih specifikacij. V teh primerih mora biti vhodni material, ekstrakcijsko topilo in razmerje droge proti ekstraktu primerljivo (12). Na osnovi obstoječih literaturnih podatkov se lahko glede na priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (WHO – World Health Organization) določi stopnje in ravni dokazov učinkovitosti (12).

Preglednica I: Ravni dokazov učinkovitosti

Raven dokazov	Vrsta dokazov
Ia	dokazi pridobljeni iz meta analiz randomiziranih kontroliranih raziskav
Ib	dokazi pridobljeni iz najmanj ene randomizirane kontrolirane raziskave
IIa	dokazi pridobljeni iz najmanj ene dobro načrtovane raziskave brez randomizacije
IIb	dokazi pridobljeni iz najmanj ene dobro načrtovane 'kvazi' eksperimentalne raziskave
III	dokazi pridobljeni iz dobro načrtovanih neeksperimentalnih opisnih raziskav, kot so primerjalne raziskave, korelacijske raziskave in raziskave posameznih primerov
IV	dokazi pridobljeni iz poročil ali mnenj izvedenskih skupin in/ali kliničnih izkušenj spoštovanih strokovnjakov

Preglednica II: Stopnje dokazov učinkovitosti

Stopnje	Priporočilo
A (raven dokazov Ia, Ib)	zahteva najmanj eno randomizirano kontrolirano raziskavo kot del literaturnih podatkov dobre kakovosti in konsistentnosti
B (raven dokazov IIa, IIb, III)	zahteva dobro izvedene klinične raziskave, vendar ni potrebno, da so randomizirane
C (raven dokazov IV)	dokazi pridobljeni iz poročil ali mnenj izvedenskih skupin in/ali kliničnih izkušenj spoštovanih strokovnjakov. Ni direktno uporabnih raziskav dobre kakovosti

Za dokaz učinkovitosti je v splošnem potrebna vsaj ena kontrolirana klinična raziskava ustrezne kvalitete. V primeru da je ni, je mogoče z upoštevanjem možnih koristi, tveganj ter vrste bolezni od primera do primera oceniti, ali so klinične izkušnje z zadevnim zdravilom rastlinskega izvora dobro dokumentirane in obstajajo prepričljivi kvalitetni farmakološki podatki na ljudeh. Stopnja C ter raven dokazov IV, podprta samo s predkliničnimi podatki, ne zadošča za dokaz učinkovitosti zdravila (12).

1.6 TRADICIONALNA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zaradi dolge tradicije uporabe zdravila ni treba izvajati dodatnih kliničnih raziskav, saj je učinkovitost zdravila verjetna na osnovi dolgotrajne uporabe in izkušenj. Prav tako niso potrebni predklinični testi, kadar se na osnovi informacij o tradicionalni uporabi dokaže, da zdravilo ni škodljivo pri določenih pogojih uporabe. Seveda pa lahko kljub dolgotrajni uporabi obstajajo pomisleki o varnosti zdravila. Zaradi tega lahko kompetentne oblasti zahtevajo dodatne podatke za dokaz varnosti zdravila (9).

V skladu s členom 16a(1) Direktive 2004/24/EC morajo tradicionalna zdravila rastlinskega izvora ustrezati naslednjim zahtevam:

- imeti smejo izključno terapevtske indikacije, primerne za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, ki so zaradi svoje sestave in namena primerna za samozdravljenje;
- so izključno za dajanje v skladu z določeno jakostjo in odmerjanjem;
- so za peroralno ali zunanjo uporabo ali za inhaliranje;
- so v tradicionalni uporabi v obdobju, predpisanem v 16c(1)(c) členu Direktive 2004/24/EC.

Za obdobje tradicionalne uporabe se štejejo bibliografski ali drugi strokovni dokazi, da je bilo **zadevno ali drugo ustrezno zdravilo** kontinuirano v medicinski uporabi najmanj 30 let pred datumom vloge za registracijo, od tega najmanj 15 let v državah članicah EU.

Drugo ustrezno zdravilo je tisto, ki ima enake učinkovine ne glede na uporabljene pomožne snovi, enak ali podoben namen uporabe, enakovredno jakost in odmerjanje ter enak ali podoben način uporabe kot zadevno zdravilo.

Zahteva za medicinsko uporabo v obdobju 30 let iz prejšnjega odstavka je izpolnjena tudi, kadar trženje izdelka ne temelji na posebnem dovoljenju. Izpolnjena pa je tudi, če je bilo število ali količina sestavin zdravila v navedenem obdobju zmanjšana.

Kadar se zdravilo v EU uporablja manj kot 15 let, vendar sicer izpolnjuje pogoje za registracijo tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora, organ pristojen za zdravila zaprosi za mnenje HMPC.

- podatki o tradicionalni uporabi zdravila morajo biti zadostni, da izdelek dokazano ni škodljiv v določenih pogojih uporabe, farmakološki učinki ali učinkovitost zdravila pa so verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe in izkušenj (9).

Tradicionalna zdravila rastlinskega izvora lahko vsebujejo tudi vitamine in minerale, če zanje obstajajo dokumentirana dokazila o varnosti, pod pogojem, da vitamini ali minerali podpirajo delovanje rastlinskih učinkovin glede navedenih terapevtskih indikacij (9).

V skladu z Direktivo 2004/24/EC morata ovojnina in navodilo za uporabo vsebovati še navedbe, da:

- gre za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za navedeno področje uporabe, ki temelji izključno na podlagi dolgotrajnih izkušenj;
- naj se uporabnik posvetuje z zdravnikom ali s farmacevtom, če se znaki bolezni med uporabo zdravila ne izboljšajo ali če se pojavijo neželeni učinki, ki niso navedeni v navodilu za uporabo (9).

1.7 MONOGRAFIJE SKUPNOSTI ZA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

V skladu s členom 16h(3) Direktive 2001/83/EC HMPC pripravlja monografije Skupnosti za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo in tradicionalna zdravila.

Struktura poglavij monografij je enaka kot pri povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC – Summary of Product Characteristics), in sicer: 1. Ime zdravila, 2. Kakovostna in količinska sestava, 3. Farmacevtska oblika, 4. Klinični podatki, 5. Farmakološke lastnosti, 6. Farmacevtski podatki, 7. Datum nastanka monografije/datum zadnje revizije besedil.

Poglavje 4 je razdeljeno na sledeča podpoglavja: Terapevtske indikacije, Odmerjanje in način uporabe, Kontraindikacije, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, Plodnost, nosečnost in dojenje, Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, Neželeni učinki in Preveliko odmerjanje.

V poglavju 5 so podpoglavja 5.1 Farmakodinamične lastnosti, 5.2 Farmakokinetične lastnosti in 5.3 Predklinični podatki o varnosti (13, 14).

Namen uvedbe monografij je harmonizacija trga zdravil rastlinskega izvora in olajšanje pretoka teh zdravil znotraj EU. Monografije naj bi države članice upoštevale pri pregledovanju dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet. Tako naj bi v primeru vloge osnovane na monografiji vlagatelj pridobil dovoljenje za promet brez ponovnega vrednotenja podatkov vključenih v monografije. Na žalost pa vedno ni tako, saj nekatere države članice zahtevajo dodatne omejitve pri uporabi teh zdravil (npr. starostne meje, terapevtske indikacije). Posledično je mnenje komisije, da čeprav monografije niso obvezujoče, mora biti vsako odstopanje od njih primerno utemeljeno (11, 15).

Na EMAini spletni strani so poleg monografij objavljena tudi izvedenska poročila, v katerih so zbrani vsi predklinični in klinični podatki o zdravilnih rastlinah in pripravkih iz njih ter drugi podatki in utemeljitve upoštevani pri pripravi monografij (16).

1.7.1 Terapevtske indikacije

Za zdravila rastlinskega izvora, kljub naraščajoči priljubljenosti, primanjkuje znanstvenih dokazov o učinkovitosti. Večina zdravilnih rastlin ima tradicionalni ugled. Za nekatere, kot je npr. šentjanževka, obstajajo kvalitetne klinične raziskave, s katerimi so dokazali učinkovitost. Sicer pa obstaja za zdravila rastlinskega izvora le malo kliničnih raziskav in še pri teh je pogosto vprašljiva kvaliteta. Kljub pomanjkanju kliničnih dokazov o učinkovitosti ni razlogov, zakaj zdravila rastlinskega izvora ne bi bila priporočena za lajšanje blagih težav, za katere so se tradicionalno uporabljala, seveda če so kvalitetna ter varna.

Zdravila rastlinskega izvora se pogosto uporabljajo tudi pri otrocih. Najverjetneje je poglavitni razlog ta, da starši smatrajo ta zdravila za bolj varna, ker so naravna. Na žalost pa je na voljo zelo malo kliničnih podatkov potrebnih za oceno indikacij, odmerjanja, časa trajanja jemanja in varnosti uporabe pri otrocih. V skladu z Uredbo o zdravilih za pediatrično uporabo št. 1901/2006 za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora tudi ni treba izvajati kliničnih raziskav po predhodno odobrenem načrtu pediatričnih raziskav. A HMPC je izrazil potrebo po izvajanju kliničnih raziskav na otrocih, da bi omogočili učinkovito in varno uporabo zdravil rastlinskega izvora pri tej populaciji (17-19).

Terapevtske indikacije pri zdravilih rastlinskega izvora morajo biti primerne za samozdravljenje (19).

V skladu s smernico o SmPCju morajo biti indikacije navedene jasno in jedrnato. Treba je opredeliti ali je zdravilo namenjeno za zdravljenje, preventivo ali v diagnostične namene. Navesti je treba, za katero skupino bolnikov je zdravilo namenjeno, ter specificirati starostne meje (13).

1.7.2 Odmerjanje in način uporabe

Pravilno odmerjanje zdravil, tudi zdravil rastlinskega izvora je pomembno. Raziskav, ki bi ugotovljale kateri odmerek je optimalen za doseg želenega učinka pri zdravilnih rastlinah ni. Odmerjanje temelji na empiričnih podatkih.

Večina zdravil rastlinskega izvora nima takojšnjega delovanja, ampak so učinki opazni po dveh do štirih tednih jemanja (20).

V skladu s smernico o SmPCju mora biti odmerjanje jasno opredeljeno za vsak način jemanja zdravila pri vsaki indikaciji. Navesti je treba priporočene enkratne odmerke in frekvenco odmerjanja. Kadar je primerno, se navede tudi:

- maksimalne enkratne in dnevne odmerke in/ali celoten odmerek;
- potrebo po titriranju odmerka;
- običajen čas trajanja jemanja in kakršnekoli omejitve, ter priporočilo o opuščanju zdravila oziroma prekinitvi jemanja;
- priporočilo kaj narediti v primeru izpuščenega odmerka;

- priporočila o preventivnih ukrepih za izognitev neželenim učinkom s sklicem na poglavje o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih;
- jemanje zdravil skupaj s hrano in pijačo, s sklicem na poglavje o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij v primeru specifičnih interakcij, kot so npr. interakcije z etanolom, grenivko ali mlekom;
- možnost ponovitve zdravljenja z navedbo informacij o potrebnem času prekinitve terapije;
- prilagoditev odmerkov zaradi interakcij s sklicem na druga ustrezna poglavja;
- priporočila, da ni treba predčasno prekiniti zdravljenja zaradi specifičnih, neresnih neželenih učinkov, ki se pogosto pojavijo, vendar so prehodni in jih je možno obvladovati s titriranjem odmerkov.

Posebej je treba opredeliti odmerjanje za posebne populacije (starostniki, bolniki z motnjami v delovanju ledvic in jeter, bolniki s posebnim genotipom ter druge skupine bolnikov z drugimi sočasnimi boleznimi).

V posebnem podpoglavju je treba opredeliti odmerjanje pri otroški populaciji (13).

Prav tako je treba v posebnem podpoglavju navesti pot jemanja zdravila in strnjena navodila za pravilno uporabo zdravila (13).

1.7.3 Kontraindikacije

V skladu s smernico o SmPCju morajo biti v tem poglavju nedvoumno, obširno in jasno navedeni primeri, v katerih bolnik zaradi varnostnih razlogov zdravila ne sme jemati.

Navedena morajo biti druga zdravila, ki se jih ne sme jemati sočasno ali zaporedno.

Populacije bolnikov, ki jih niso preučevali v kliničnih raziskavah, je načeloma treba navesti v poglavje o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih. Če pa je varnost bolnika ogrožena ali pa je mogoče predvideti tveganje zanj (npr. uporaba učinkovin z ozko terapevtsko širino pri bolnikih z ledvično odpovedjo), se morajo navesti v tem poglavju.

Nosečnost in dojenje se navede le, če sta kontraindicirani, z navzkrižnim sklicem na poglavje o plodnosti, nosečnosti in dojenju, kjer so dodatne informacije (13).

Vključiti je treba preobčutljivost za aktivno učinkovino ali katerokoli pomožno snov ali ostanke topil, kot tudi vse kontraindikacije, ki izhajajo iz prisotnosti določenih pomožnih snovi skladno s smernico o pomožnih snoveh v navodilih za uporabo zdravila (13, 21).

Za zdravila rastlinskega izvora, je treba kot kontraindikacijo navesti tudi preobčutljivost na druge rastline iz iste družine ali druge dele iste rastline, kadar je to primerno.

Pomanjkanje podatkov ni zadosten razlog za navedbo kontraindikacije. Če mora biti zdravilo iz varnostnih razlogov kontraindicirano pri določeni populaciji, na primer otrocih ali določeni starostni skupini otrok, je to treba navesti v tem poglavju s sklicem na poglavje, ki vsebuje podrobne informacije o varnosti (13).

1.7.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsebina tega poglavja je specifična za vsako zdravilo in terapevtsko področje uporabe, za katerega je namenjena.

V skladu s smernico o SmPCju je treba opisati:

- stanja, pri katerih je lahko uporaba zdravila sprejemljiva, če so izpolnjeni določeni pogoji (npr. nadzorovanje jetrne funkcije pred začetkom jemanja zdravila in nato enkrat mesečno);
- posebne skupine bolnikov, pri katerih je povečano tveganje oziroma so edine skupine, pri katerih se pojavijo neželeni učinki s sklicem na poglavje o neželenih učinkih;
- resne neželene učinke, na katere mora biti opozorjeno zdravstveno osebje, situacije v katerih se pojavijo in potrebne ukrepe;
- posebne nevarnosti povezane z začetkom jemanja zdravila (npr. učinek prvega odmerka zdravila) ali ob prekinitvi (npr. odtegnitveni sindrom) skupaj z ukrepi za preprečitev teh učinkov;
- kakršnokoli potrebo po nadzoru bolnika in prilagoditvi odmerkov, kar se navede tudi v poglavju o odmerjanju in načinu uporabe;
- kakršnakoli opozorila za pomožne snovi ali ostanke topil;
- informacije o vsebnosti etanola v pripravku in ustrezna opozorila za pripravke rastlinskega izvora, ki vsebujejo etanol, z upoštevanjem smernice o pomožnih snoveh v navodilih za uporabo zdravila;
- bolnike s specifičnim genotipom ali fenotipom, ki se morebiti ne bo odzval na zdravljenje ali pa bo v nevarnosti zaradi izrazitega farmakodinamskega učinka ali neželene reakcije;
- tveganja zaradi napačne poti jemanja zdravila;
- vpliv na laboratorijske teste, kadar je to relevantno (13, 21).

Vsak neželen učinek opisan v tem poglavju mora biti tudi v poglavju o neželenih učinkih.

V splošnem se opozorila in previdnostni ukrepi glede uporabe v času nosečnosti in dojenja, vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ter medsebojnega delovanja z drugimi zdravili navedejo v posebnih poglavjih. V to poglavje jih je primerno vključiti le v primerih velike klinične pomembnosti (npr. sočasna uporaba drugega zdravila ni priporočljiva,...) z navzkrižnim sklicem na ustrezna poglavja.

V posebnem podpoglavju se navede pediatrična populacija, kadar je zdravilo namenjeno uporabi pri otrocih in je treba upoštevati določena opozorila (13).

1.7.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Z globalnim povečevanjem uporabe zdravil naravnega izvora narašča verjetnost interakcij s sintetičnimi zdravili. Pojavljajo se farmakodinamske in farmakokinetične interakcije. Slednje so pogostejše, vendar jih je težko klinično dokazati, saj je pogosto vključenih več mehanizmov (19, 22).

Ugotovljeno je bilo, da 15 % bolnikov, ki prejema konvencionalno farmakoterapijo, jemlje tudi zdravila rastlinskega izvora in pri 40 % od teh so bile opažene potencialne interakcije z zdravili (23). Po ocenah 40-60 % uporabnikov svojemu zdravniku ne pove, da jemlje zdravila rastlinskega izvora (22). Pomanjkanje teh informacij ob dejstvu, da so zdravila rastlinskega izvora kompleksne zmesi številnih spojin, dodatno povečuje tveganja za neželene učinke (23).

Vsekakor pa je znanje o interakcijah med zdravili rastlinskega izvora in drugimi zdravili pomanjkljivo. Potrebni je več raziskav, da se nadalje dokumentirajo klinično pomembne interakcije (19, 24).

Veliko zdravilnih rastlin vpliva na delovanje številnih zdravil. Zdravniki in farmacevti bi zato morali pri predpisovanju in izdajanju zdravil imeti v mislih tudi možnost interakcij z zdravilnimi rastlinami, ki jih bolniki običajno jemljejo za samozdravljenje. Bolnike bi morali vprašati o morebitnem jemanju zdravilnih rastlin z znanimi interakcijami in jih opozarjati na nevarnosti sočasnega jemanja z drugimi zdravili (25).

V skladu s smernico o SmPCju morajo biti vse informacije o interakcijah izčrpno opisane v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij ter narejenim navzkrižnim sklicem na poglavja o odmerjanju in načinu uporabe, kontraindikacijah, posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih, v katere se vključijo priporočila, če so potrebna. Opredejen je tudi vrstni red navajanja interakcij. Vključijo se

vse klinično relevantne interakcije na osnovi farmakodinamičnih lastnosti ter *in vivo* farmakokinetičnih študij, s posebnim poudarkom pri interakcijah, za katere je treba navesti priporočila glede uporabe zdravila.

Interakcije ugotovljene samo v *in vitro* raziskavah ali izpeljane iz drugih situacij ali raziskav, morajo biti opisane, če spremenijo uporabo zdravila.

Smernica navaja, da je treba navesti tudi interakcije z zdravili rastlinskega izvora. Informacije o odsotnosti interakcij (podprte z *in vivo* podatki) se tudi lahko omeni, če se smatra, da bo koristno za predpisovalca zdravil.

Jasno je treba navesti, če raziskave o interakcijah niso bile izvedene.

Kadar je relevantno, se vključijo tudi informacije o interakcijah pri posebnih skupinah (npr. otroci, bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo) (13).

Obstaja tudi smernica o raziskavah interakcij, ki v enem poglavju obravnava tudi interakcije z zdravili rastlinskega izvora. Navaja, da so informacije o interakcijah običajno osnovane na znanstveni literaturi. V navodila za uporabnike so vključena splošna priporočila o sočasni uporabi. Interakcijo opaženo s specifičnim zdravilom rastlinskega izvora je namreč težko ekstrapolirati na druga zdravila, ki vsebujejo enak izhodni material, saj običajno spojine, ki so odgovorne za interakcijo, niso zadostno identificirane. Za nova zdravila rastlinskega izvora je tako treba narediti ustrezne raziskave o interakcijah. Za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora pa je treba pojasniti možnost za interakcije v primeru klinično relevantnih interakcij opaženih pri ljudeh. Na osnovi *in vitro* podatkov ni možno sklepati na relevantnost interakcij *in vivo*, saj farmakokinetika izoliranih spojin iz pripravkov rastlinskega izvora običajno ni poznana. Vsekakor pa so *in vitro* raziskave zaželeno za ugotavljanje vzročnih povezav. Interakcije z zdravili rastlinskega izvora je treba vključiti v besedila za zdravnike, farmacevte in bolnike, če so klinično relevantne. V primeru, da *in vivo* raziskave interakcij niso narejene z zadevnim rastlinskim pripravkom, se informacije o interakcijah z drugimi rastlinskimi pripravki lahko navedejo v besedila za uporabnike kot previdnostni ukrep (26).

1.7.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

V času nosečnosti in dojenja se je treba, če je to le mogoče, izogibati uporabi zdravil oziroma pretehtati koristi in tveganja za nosečnico ter otroka in izbrati najvarnejšo

alternativo. To je paradokсно vodilo do povečanja uporabe zdravil rastlinskega izvora kot posledica splošnega prepričanja, da so ta zdravila varna, ker so naravna (27-31).

Takšno predvidevanje je seveda napačno. Osnovna načela, ki jih upoštevamo pri zdravilih za oceno primernosti uporabe med nosečnostjo in dojenjem, je treba upoštevati tudi pri zdravilih rastlinskega izvora. Vendar je pri teh zdravilih še težje oceniti tveganja. Pripravki rastlinskega izvora so namreč zmesi številnih spojin, aktivnih in neaktivnih (27, 28).

Za večino zdravil rastlinskega izvora obstaja malo informacij o uporabi med nosečnostjo in dojenjem. Če pa so že bile narejene kakšne klinične raziskave, so še vedno nezadostne, da bi lahko priporočili varno uporabo med nosečnostjo in dojenjem. Ker je uporaba v tem obdobju precej razširjena, je treba na tem področju narediti precej raziskav, da bomo lahko z zagotovostjo potrdili varnost uporabe (28-33).

V skladu s smernico o oceni tveganj uporabe zdravil na razmnoževanje in dojenje ter smernico o SmPCju (13, 34) je pri priporočilih za uporabo pri nosečnicah in doječih materah ter pri ženskah v rodni dobi pomembno, da si lastnik dovoljenja za promet prizadeva predložiti razloge za uporabo v tem obdobju, saj so ti podatki pomembni za zdravstvene delavce, ki svetujejo bolnikom. Upoštevati je treba vso razpoložljivo znanje, vključujoč klinične raziskave, postmarketinške raziskave, farmakološko delovanje, rezultate predkliničnih raziskav in znanje o spojinah v istem razredu. Priporočila za uporabo med nosečnostjo in dojenjem se morajo posodabljati na osnovi naraščajočih izkušenj na ljudeh, ki sčasoma nadomestijo podatke na živalih.

Vključiti je treba sledeča podpoglavja:

- *Ženske v rodni dobi/kontracepcija*

Kadar je primerno, je treba navesti priporočila o uporabi zdravila pri ženskah v rodni dobi, vključno s potrebo po izvedbi testa nosečnosti ali kontracepciji ter utemeljitev.

- *Nosečnost*

V splošnem se navedejo klinični in predklinični podatki, ki jim sledijo priporočila.

Vključijo se le zaključki raziskav reprodukcijske toksičnosti s sklicem na poglavje o predkliničnih podatkih o varnosti, kjer so raziskave natančneje opisane. Z vidika kliničnih podatkov se vključijo obširne informacije o relevantnih neželenih učinkih za zarodek, plod, novorojenčka in nosečnico, kadar je to primerno. Če je znana, se navede tudi pogostost pojavljanja teh neželenih učinkov. Kadar se navede, da ni poročil o neželenih učinkih, je treba navesti obseg izkušenj pri nosečnicah.

Navesti je treba priporočila za različna obdobja nosečnosti, vključno z razlogi za takšna priporočila ter ukrepe v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo, kadar je to primerno.

- *Dojenje*

Če so na voljo, se vključi podatke pridobljene na dojenčkih (plazemske koncentracije pri dojenčkih, prehod učinkovin in metabolitov v mleko). Zaključke predkliničnih raziskav o prehodu učinkovin v mleko se vključi le, če ni podatkov na ljudeh. Navesti je treba priporočila za prekinitev oziroma nadaljevanje dojenja ali terapije ter razloge.

- *Plodnost*

Podati je treba glavne informacije o vplivu na plodnost. Če obstajajo, je treba vključiti klinične podatke, relevantne zaključke predkliničnih raziskav s sklicem na poglavje o predkliničnih podatkih o varnosti ter priporočila za primere, ko zdravilo lahko ima vpliv na plodnost.

Če zdravila nima vpliva na plodnost, je to treba jasno napisati.

Smernici o oceni tveganj uporabe zdravil na razmnoževanje in dojenje so priložene tudi predloge besedil za priporočila o uporabi med nosečnostjo in dojenjem (34).

1.7.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravila, ki se izdajajo na recept kot tudi zdravila, ki so na voljo brez recepta lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vpliv zdravil na psihofizične sposobnosti pri vožnji in upravljanju strojev je posledica zelenih in neželenih farmakodinamičnih učinkov zdravil na centralni živčni sistem. Ta vpliv je treba proučiti pri vseh zdravilih, pri katerih na osnovi kemične strukture, mehanizma delovanja, farmakokinetičnih in farmacevtskih značilnosti (farmacevtska oblika in pot uporabe zdravila) mogoče pričakovati delovanje na centralni živčni sistem (35).

Neželeni učinki zdravil, ki zmanjšajo voznikove sposobnosti za varno vožnjo in upravljanje s stroji, so:

- antiholinergični učinki: zaspanost, zmedenost, nejasen vid, fotofobija;
- nevrološke ali psihične motnje: zaspanost, zmedenost, vrtoglavica, glavobol, depresija, hipomanija ali manija, psihotične reakcije, halucinacije;
- nehotene motnje v gibanju: parkinsonizem, akutne distonične ali diskinične reakcije in napadi, ataksija;
- motnje v delovanju srca in ožilja: aritmije, hipotenzija;

- hipoglikemija;
- motnje v vidu: nejasen vid, motnje v akomodaciji, zmanjšana ostrina vida (36, 37).

Farmacevt mora biti ob izdaji pozoren tudi na zdravila, ki nimajo oznak, kljub temu pa lahko njihova uporaba vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Tudi zdravila, ki so dosegljiva v lekarni brez recepta lahko imajo učinek na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar običajno v blažji obliki (predvsem zdravila, ki vsebujejo zdravilno špajko, zdravila proti potovalni bolezni in nekatera zdravila za zdravljenje alergij).

Seznama zdravil, ki nimajo oznak, njihova uporaba pa lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni, zato je farmacevt, ki svetuje pacientom, odvisen od informacij, ki jih samostojno pridobi iz različnih virov (38).

V skladu s smernico o SmPCju je treba na osnovi farmakodinamskega in farmakokinetičnega profila, neželenih učinkov in/ali specifičnih raziskav na relevantni ciljni populaciji, opredeliti ali zdravilo a) nima oziroma ima zanemarljiv vpliv, b) majhen vpliv, c) zmeren vpliv ali d) velik vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Doda še, da je treba upoštevati druge pomembne faktorje, ki vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, npr. čas vpliva na sposobnosti, razvoj tolerance ali pojav neželenih učinkov s kontinuirano uporabo (13).

1.7.8 Neželeni učinki

Kot je že bilo omenjeno, uporaba pripravkov rastlinskega izvora narašča (39, 40). Poglavitni razlog za to je prepričanje uporabnikov, da kar je naravno je varno. Pri tem pa ne pomislijo, da lahko tudi tovrstna zdravila povzročijo neželene učinke (39, 41-43).

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri uporabi fitofarmakov, so lahko mili in jih bolnik ne opazi (oziroma jih pripisuje bolezni) ali pa hudi (okvare organov). Pojavijo se lahko tudi zaradi interakcij droge s hrano ali zdravili, zaradi kontaminacije droge s pesticidi, zaradi dodajanja sintetičnih učinkovin in zaradi zamenjave drog (42). Eden najhujših primerov v zgodovini se je zgodil v Belgiji, ko je prišlo do odpovedi ledvic pri ženskah, ki so jemale tablete za hujšanje, v katerih je bila namesto zdravilne rastline *Stephania tetrandra* rastlina *Aristolochia fangchi*, ki vsebuje nefrotoksične in kancerogene spojine (44, 45).

Podatki o neželenih učinkih zdravil rastlinskega izvora so velikokrat nezanesljivi in tako pogosto ni mogoča evaluacija in določitev vzročne povezave ter pogostnosti. WHO je zbral 8985 spontanah poročil o neželenih dogodkih iz 55 držav v obdobju 20 let, ki bi lahko bili povezani z jemanjem zdravil rastlinskega izvora. Avtorji raziskave so ugotovili, da je bilo le približno 0,5 % neželenih učinkov takšnih, ki so bili povezani z jemanjem zdravil rastlinskega izvora (40).

V skladu s smernico o SmPCju je treba v poglavje o neželenih učinkih vključiti vse neželene učinke opažene v kliničnih raziskavah, postmarketinških raziskavah in znane iz spontanah poročil, za katere je po natančni preučitvi vzročna povezava možna.

Vsebino tega poglavja je treba utemeljiti v kliničnem ekspertnem mnenju na osnovi pregleda in ocenitve vseh opaženih neželenih učinkov in vseh dejstev relevantnih za oceno vzročnosti, jakosti in frekvence.

Poglavje mora biti jedrnato. Vanj ne smejo biti vključene trditve, da ni specifičnih neželenih reakcij, drugih opredelitev frekvence kot je določena z MedDRA terminologijo (MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities) in splošnih trditev o dobrem prenašanju zdravila (npr. neželeni učinki so običajno redki). Prav tako ne sme biti trditev o pomanjkanju dokazov o vzročni povezanosti.

Za boljšo preglednost smernica predvideva strukturiranje poglavja o neželenih učinkih na sledeča podpoglavja:

- *Povzetek varnostnega profila*, v katerem so vključeni najbolj resni in najbolj pogosti neželeni učinki.
- *Preglednica neželenih učinkov*, v katero se vključijo vsi neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih in frekvenčnih razredih skladno z MedDRA terminologijo.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih v določenem vrstnem redu. Znotraj vsakega organskega sistema so naštetih po pogostnosti, najprej najpogostejši. Nadalje pa morajo biti znotraj vsakega frekvenčnega razreda razvrščeni po padajoči resnosti. Po frekvenci so neželeni učinki uvrščeni v sledeče razrede: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), frekvenca neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Izrazov izolirani/posamezni primeri se ne sme uporabiti.

- *Opis določenih neželenih učinkov*, v katerem se opišejo informacije o specifičnih neželenih reakcijah, ki so lahko koristne za preventivo, oceno in ukrepanje ob pojavu neželenih učinkov.
- *Podpoglavje o pediatrični populaciji*, ki mora biti vedno vključeno razen v primerih, ko so ti podatki irelevantni.
- *Podpoglavje o drugih posebnih populacijah*, ki lahko vsebuje informacije o klinično pomembnih razlikah (tj. v frekvenci, resnosti ali reverzibilnosti neželenih učinkov in potrebi po spremljanju), ki so opažene pri posebnih populacijah, kot so starostniki, ljudje z motnjami v delovanju ledvic, jeter,...(13).

V smernici o SmPCju so tudi napotki za določitev pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov. Določitev frekvence neželenih učinkov je odvisna od vira podatkov (klinične raziskave, postmarketinške raziskave, spontana poročila), kvalitete podatkov in ocene vzročnosti. Pogoj je, da je populacija izpostavljena enakim odmerkom in enakemu času jemanja zdravila, kot je priporočen v navodilih za uporabo zdravila.

- *Določitev frekvence na osnovi kliničnih raziskav*

Frekvenca neželenih učinkov se mora določiti na osnovi zbranih placebo kontroliranih raziskav, če so na voljo oziroma morajo biti zadosti velike, da so informativne. V nasprotnem primeru se lahko uporabijo tudi druge klinične raziskave, na primer z učinkovino kontrolirane klinične raziskave. Frekvenca mora predstavljati osnovni odstotek pogostnosti pojavljanja («crude incidence rate») neželenega učinka in ne razlike ali relativna tveganja izračunana glede na placebo ali drugo primerjalno zdravilo.

- *Določitev frekvence na osnovi raziskav o varnosti*

Frekvenca neželenih učinkov se določi iz raziskav o varnosti, načrtovanih tako, da bo določen neželeni učinek lahko opažen in povezan z uporabo zdravila. Frekvenca mora predstavljati osnovni odstotek pogostnosti pojavljanja neželenega učinka.

- *Določitev frekvence na osnovi spontanih poročil*

Števila spontanih poročil se ne navaja, ker lahko hitro zastara. V primeru pojava nepričakovanega neželenega učinka, je treba za določitev frekvence pregledati vse dobro načrtovane klinične raziskave, v katerih bi ta neželen učinek lahko bil opažen. V primeru, da ta neželen učinek ni bil opažen v nobeni klinični raziskavi, potem zgornja meja 95% intervala zaupanja ni višja kot $3/X$, pri čemer X predstavlja vsoto bolnikov

vključenih v relevantne klinične raziskave. Na primer, če neželen učinek ni bil opažen med 3600 testiranci v kliničnih raziskavah, potem je zgornja meja 95% intervala zaupanja manjša ali enaka 1/1200, kar ustreza frekvenčnemu razredu »redki« (13).

1.7.9 Preveliko odmerjanje

V skladu s smernico o SmPCju je treba opisati akutne simptome in znake ter morebitne posledice različnih odmerkov zdravila na osnovi vseh razpoložljivih podatkov, vključno z naključnim vnosom, pomoto ali poskusom samomora.

Opisati je treba ukrepe ob prevelikem odmerku zdravila, kot so nadzorovanje bolnika, uporaba specifičnih agonistov/antagonistov, antidotov ali metod, s katerimi pospešimo eliminacijo zdravila iz telesa, npr. dializa.

Če obstajajo, se dodatno navede tudi informacije opažene pri posebnih skupinah ljudi, kot so starejši, bolniki z okvarami ledvic ali jeter ter drugimi sočasnimi boleznimi.

Posebej se navede tudi otroke, pri katerih je zlasti treba poudariti, kadar lahko že en odmerek zdravila povzroči smrtno zastrupitev (13).

2 NAMEN DELA

Od ustanovitve je HMPC izdal že veliko monografij in po nam znanih podatkih do sedaj še nihče ni raziskoval ali so podatki v izvedenskih poročilih zadostni za uvrstitev zdravilne rastline med zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo ali tradicionalna zdravila in ali podatki v izvedenskih poročilih podpirajo trditve v monografijah.

Za uvrstitev zdravilne rastline in njenih pripravkov med zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo mora biti učinkovitost dokazana s kliničnimi raziskavami. Za vsako izvedensko poročilo bomo preverili kakšne klinične raziskave so vključene. Na podlagi dobljenih podatkov bomo ugotavljali ali so zdravilne rastline in njihovi pripravki ustrezno razvrščeni in če bi morebiti lahko v to skupino uvrstili še kakšno zdravilno rastlino.

Skozi zgodovino so se zdravilne rastline uporabljale za najrazličnejše namene. Na osnovi novih spoznanj so se prilagajali ekstrakti, spreminjala so se ekstrakcijska topila in razmerja droge proti ekstraktu, prilagajali so se odmerki. Posledično je težko zadostiti zahtevam Direktive 2004/24/EC za tradicionalna zdravila. Za pripravke vključene v monografijah za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora bomo preverili, če je zanje v izvedenskih poročilih tradicionalna uporaba dokazana skladno z Direktivo 2004/24/EC.

Nadalje se bomo osredotočili na poglavje 4 monografij, ki obsega klinične podatke o zdravilni rastlini in pripravkih iz nje. To poglavje je razdeljeno na 9 podpoglavij: Terapevtske indikacije, Odmerjanje in način uporabe, Kontraindikacije, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, Plodnost, nosečnost in dojenje, Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, Neželeni učinki in Preveliko odmerjanje.

Za vsako podpoglavje bomo ločeno obravnavali monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.

Ugotavljali bomo ali literaturni in drugi podatki o zdravilnih rastlinah in pripravkih iz njih ter utemeljitve v izvedenskih poročilih podpirajo trditve v monografijah. Pri tem bomo upoštevali obstoječe smernice. Pozorni bomo tudi na skladnost med monografijami.

3 METODE DELA

EMA ima na svoji spletni strani objavljen seznam zdravilnih rastlin, za katere so bile monografije že pripravljene ali pa so še v fazi priprave. V to raziskavo smo vključili vse zdravilne rastline, katerih monografije in pripadajoča izvedenska poročila so bila objavljena na spletni strani do vključno 4. januarja 2011. V obdelavo smo tako vključili 18 monografij za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo in 49 monografij za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora. V preglednici so našteve vse obravnavane zdravilne rastline. Razvidno je tudi v katero od skupin je bila uvrščena zdravilna rastlina.

Preglednica III: Seznam obravnavanih zdravilnih rastlin

Latinsko ime droge	Latinsko ime zdravilne rastline	Slovensko ime zdravilne rastline	TU ¹ (reference)	WEU ² (reference)
Absinthii herba	Artemisia absinthium L.	pravi pelin	(46, 47)	
Aloe barbadensis/aloe capensis	Aloe barbadensis Miller; Aloe (mainly Aloe ferox Miller and its hybrids)	vrste lopatke (aloje)		(48, 49)
Althaeae radix	Althaea officinalis L.	navadni slez	(50, 51)	
Anisi aetheroleum	Pimpinella anisum L.	sladki janež, vrtni janež	(52, 53)	
Anisi fructus	Pimpinella anisum L.	sladki janež, vrtni janež	(53, 54)	
Avenae fructus	Avena sativa L.	navadni oves	(55, 56)	
Avenae herba	Avena sativa L.	navadni oves	(55, 57)	
Betulae folium	Betula pendula Roth / Betula pubescens Ehrh.	navadna breza / puhasta breza	(58, 59)	
Boldi folium	Peumus boldus Molina	boldovec, boldo	(60, 61)	
Calendulae flos	Calendula officinalis L.	zdravilni ognjič, vrtni ognjič	(62, 63)	
Centaurii herba	Centaurium erythraea Rafn.	navadna tavžentroža	(64, 65)	
Curcumae longae rhizoma	Curcuma longa L.	kurkuma	(66, 67)	
Echinaceae pallidae radix	Echinacea pallida (Nutt.) Nutt.	bledi ameriški slamnik, bleda ehinaceja	(68, 69)	

Latinsko ime droge	Latinsko ime zdravilne rastline	Slovensko ime zdravilne rastline	TU ¹ (reference)	WEU ² (reference)
Echinaceae purpureae herba	Echinacea purpurea (L.) Moench	škrlatni ameriški slamnik, škrlatna ehinaceja	(70, 71)	(70, 71)
Eleutherococci radix	Eleutherococcus senticosus (Rupr. et Maxim.) Maxim.	elevterokok, sibirski ženšen	(72, 73)	
Equiseti herba Equisetum arvense L., herba (horsetail)	Equisetum arvense L.	njivska preslica	(74, 75)	
Foeniculi amari fructus	Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. Vulgare	grenki navadni komarček	(76, 77)	
Foeniculi amari fructus aetheroleum	Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. Vulgare	grenki navadni komarček	(77, 78)	
Foeniculi dulcis fructus	Foeniculum vulgare Miller subsp. vulgare var. dulce (Miller) Thellung.	sladki navadni komarček	(77, 79)	
Frangulae cortex	Rhamnus frangula L.	navadna krhlika		(80, 81)
Gentianae radix	Gentiana lutea L.	encijan, rumeni svišč, košutnik	(82, 83)	
Hamamelidis cortex	Hamamelis virginiana L.	virginski nepozebnik	(84, 85)	
Hamamelidis folium et cortex aut ramunculus destillatum	Hamamelis virginiana L.	virginski nepozebnik	(84, 86)	
Hamamelidis folium	Hamamelis virginiana L.	virginski nepozebnik	(84, 87)	
Harpagophyti radix	Harpagophytum procumbens D.C.; Harpagophytum zeyheri Decne	vražji krempelj	(88, 89)	
Hippocastani semen	Aesculus hippocastanum L.	navadni divji kostanj	(90, 91)	(90, 91)
Hyperici herba	Hypericum perforatum L.	šentjanževka	(92, 93)	(92, 94)
Leonuri cardiaca herba	Leonurus cardiaca L.	deljenolistna srčnica	(95, 96)	

Latinsko ime droge	Latinsko ime zdravilne rastline	Slovensko ime zdravilne rastline	TU ¹ (reference)	WEU ² (reference)
Linum semen	Linum usitatissimum L.	navadni lan	(97, 98)	(97, 98)
Lupuli flos	Humulus lupulus L.	navadni hmelj	(99, 100)	
Meliloti herba	Melilotus officinalis (L.) Lam.	navadna medena detelja	(101, 102)	
Melissae folium	Melissa officinalis L.	navadna melisa	(103, 104)	
Menthae piperitae aetheroleum	Mentha x piperita L.	poprova meta	(105, 106)	(105, 106)
Menthae piperitae folium	Mentha x piperita L.	poprova meta	(107, 108)	
Passiflorae herba	Passiflora incarnata L.	zdravilna pasijonka	(109, 110)	
Plantaginis ovatae semen	Plantago ovata, Forssk.	bolhačica		(111, 112)
Plantaginis ovatae seminis tegumentum	Plantago ovata, Forssk	bolhačica		(113, 114)
Polypodii rhizoma	Polypodium vulgare L.	navadna sladka koreninica	(115, 116)	
Primulae flos	Primula veris L., Primula elatior (L.) Hill	pomladanski jeglič; visoki jeglič	(117, 118)	
Primulae radix	Primula veris L., Primula elatior (L.) Hill	pomladanski jeglič; visoki jeglič	(119, 120)	
Psyllii semen	Plantago afra L.; Plantago indica L.	afriški trpotec; indijski trpotec		(121, 122)
Rhamni purshianae cortex	Rhamnus purshianus D.C.	ameriška krhlika		(123, 124)
Rhei radix	Rheum palmatum L.; Rheum officinale Baillon	tangutska rabarbara, kitajska rabarbara		(125, 126)
Ribis nigri folium	Ribes nigrum L.	črni ribez	(127, 128)	
Rusci rhizoma	Ruscus aculeatus L.	bodeča lobodika	(129, 130)	
Salicis cortex	Salix [various species including S. purpurea L.; S. daphnoides Vill.; S. fragilis L.]	vrste vrbe (rdeča vrba, volčinasta vrba, krhlica ali krhka vrba)	(131, 132)	(131, 132)
Salviae officinalis folium	Salvia officinalis L.	žajbelj	(133, 134)	

Latinsko ime droge	Latinsko ime zdravilne rastline	Slovensko ime zdravilne rastline	TU ¹ (reference)	WEU ² (reference)
Sambuci flos	Sambucus nigra L.	črni bezeg	(135, 136)	
Sennae folium	Cassia senna L.; Cassia angustifolia Vahl	aleksandrijska sena; tinevelska sena		(137, 138)
Sennae fructus	Cassia senna L.; Cassia angustifolia Vahl	aleksandrijska sena; tinevelska sena		(139, 140)
Solidaginis virgaureae herba	Solidago virgaurea L.	navadna zlata rozga	(141, 142)	
Thymi aetheroleum	Thymus vulgaris L.; Thymus zygis Loeffl. ex L.	vrtna materina dušica, vrtni timijan; španska materina dušica, španski timijan	(143, 144)	
Thymi herba	Thymus vulgaris L.; Thymus zygis Loeffl. ex L.	vrtna materina dušica, vrtni timijan; španska materina dušica, španski timijan	(145, 146)	
Urticae herba	Urtica dioica L.; Urtica urens L.	velika kopriva, mala kopriva	(147, 148)	
Valerianae radix	Valeriana officinalis L.	zdravilna špajka, baldrijan	(149, 150)	(149, 150)
Valerianae radix/Lupuli flos	Valeriana officinalis L. / Humulus lupulus L.	zdravilna špajka, baldrijan / navadni hmelj	(151, 152)	(151, 152)
Verbasci flos	Verbascum thapsus L.; V. densiflorum Bertol. (V. thapsiforme Schrad); V. phlomoides L.	drobnocvetni lučnik; velecvetni lučnik, papeževa sreča; navadni lučnik	(153, 154)	
Vitis viniferae folium	Vitis vinifera L.	vinska trta	(155, 156)	(155, 156)

¹ TU - tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

² WEU - zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo
Reference so za monografijo in pripadajočo izvedensko poročilo.

3.1 DOKAZI O TRADICIONALNI UPORABI ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

V TU monografijah so navedeni rastlinski pripravki, ki imajo dolgo tradicijo uporabe, nimajo pa s kliničnimi raziskavami dokazane učinkovitosti. Za vsak pripravek naveden v monografiji smo preverili, če ustreza vsem zahtevam za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora navedenim v Direktivi 2004/24/EC.

Najprej smo preverili, če imajo rastlinski pripravki navedeni v izvedenskih poročilih enake učinkovine, enak ali podoben namen uporabe, enakovredno jakost in odmerjanje ter enak ali podoben način uporabe kot pripravki navedeni v monografijah in tako ustrezajo zahtevam Direktive 2004/24/EC. Nadalje smo preverili, če so ti pripravki kontinuirano v medicinski uporabi najmanj 30 let, od tega najmanj 15 let v državah članicah EU.

Glede na dokaze v izvedenskih poročilih smo monografije razdelili v šest skupin:

- za vse pripravke navedene v monografiji je bila dokazana kontinuirana več kot 30 letna uporaba;
- za več ali enako polovici pripravkov je bila dokazana kontinuirana več kot 30 letna uporaba;
- za manj kot polovico pripravkov je bila dokazana kontinuirana več kot 30 letna uporaba;
- za noben v monografiji naveden pripravek ni dokazana kontinuirana več kot 30 letna uporaba, obstajajo pa splošni podatki, ki dokazujejo uporabo za obdobje 30 let;
- za pripravke je bila dokazana kontinuirana, vendar manj kot 30 letna uporaba;
- ni dokazov.

3.2 KLINIČNI PODATKI V MONOGRAFIJAH

Osredotočili smo se na poglavje 4 monografij, ki obsega klinične podatke o zdravilni rastlini in pripravkih iz nje. To poglavje je razdeljeno na 9 podpoglavij: Terapevtske indikacije, Odmerjanje in način uporabe, Kontraindikacije, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, Plodnost, nosečnost in dojenje, Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, Neželeni učinki in Preveliko odmerjanje.

Za vsako podpoglavje smo ločeno obravnavali monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.

Preverili smo ali podatki v izvedenskih poročilih podpirajo podatke v monografijah. Pozorni smo bili tudi na skladnost med monografijami. Upoštevali smo smernico o SmPCju.

3.2.1 Terapevtske indikacije

3.2.1.1 Zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo mora biti učinkovitost dokazana s kliničnimi raziskavami. Preverili smo kakšne klinične raziskave so vključene v izvedenska poročila za to skupino zdravil. Upoštevali smo klinične raziskave na monokomponentnih zdravilih, ki so vsebovali pripravke iz enakih delov zdravilne rastline iste vrste, testiranih na odraslih pacientih z enako potjo uporabe, kot je navedena v monografiji.

Razdelili smo jih v sledečih pet skupin:

- metaanalize;
- randomizirane, placebo kontrolirane raziskave;
- randomizirane klinične raziskave z aktivno kontrolo;
- nerandomizirane, placebo kontrolirane klinične raziskave;
- nekontrolirane klinične raziskave.

V preglednici smo zbrali število kliničnih raziskav, ki so bile narejene za posamezno indikacijo, pri vsaki navedli koliko pacientov je bilo vključenih in s kljukico označili tiste, v katerih so dokazali učinkovitost testiranega zdravila. Kljukico smo poudarili v primeru signifikantnega učinka. Pri metaanalizah smo navedli število vključenih kliničnih raziskav in število pacientov v vseh kliničnih raziskavah.

Za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo smo preverili, če obstajajo klinične raziskave še za druge terapevtske indikacije. Upoštevali smo le kontrolirane klinične raziskave na monokomponentnih zdravilih, ki so vsebovali pripravke iz enakih delov zdravilne rastline iste vrste, testiranih na odraslih pacientih. V preglednico smo tako vključili randomizirane, placebo kontrolirane klinične raziskave. Podobno kot zgoraj smo navedli število pacientov vključenih v posamezno klinično raziskavo ter s kljukico označili tiste, v katerih so dokazali učinkovitost testiranega zdravila. Kljukico smo poudarili v primeru signifikantnega učinka.

3.2.1.2 Tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Tradicionalna zdravila rastlinskega izvora morajo v skladu z Direktivo 2004/24/EC na ovojnicah in navodilu za uporabo vsebovati navedbo, da gre za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za navedeno področje uporabe, ki temelji izključno na podlagi dolgotrajnih izkušenj. Za vse TU monografije smo preverili, če je ta navedba vključena.

Nadalje smo preverili kakšne klinične raziskave so vključene v izvedenskih poročilih za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora. Tudi v tem primeru smo upoštevali le kontrolirane klinične raziskave na monokomponentnih zdravilih, ki so vsebovali pripravke iz enakih delov zdravilne rastline iste vrste, testiranih na odraslih pacientih. V preglednico smo tako vključili randomizirane, placebo kontrolirane klinične raziskave ter nerandomizirane, placebo kontrolirane klinične raziskave. Navedli smo število pacientov vključenih v posamezno klinično raziskavo ter s kljukico označili tiste, v katerih so dokazali učinkovitost testiranega zdravila. Kljukico smo poudarili v primeru signifikantnega učinka.

3.2.2 Odmerjanje in način uporabe

Poglavje o odmerjanju in načinu uporabe smo razdelili na tri podpoglavja: odmerki, čas trajanja jemanja in uporaba pri otrocih.

3.2.2.1 Odmerki

Preverili smo, če so odmerki za posamezne pripravke navedeni v monografijah podprti z bibliografskimi podatki oziroma so v izvedenskih poročilih podane kakršnekoli utemeljitve. Pozorni smo bili tudi na skladnost med monografijami. Zbrane podatke smo razdelili po skupinah.

Za WEU monografije smo jih razdelili v skupine, pri katerih so v izvedenskem poročilu navedeni:

- vsi odmerki z referencami oziroma utemeljitvami;
- vsi odmerki, vendar za vse reference niso priložene oziroma je ustreznost utemeljitve vprašljiva;
- manj kot polovica odmerkov z referencami oziroma utemeljitvijo.

Za TU monografije smo jih razdelili v skupine, pri katerih so v izvedenskem poročilu navedeni:

- vsi odmerki z referencami oziroma utemeljitvami;
- vsi odmerki, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev;
- več kot polovica odmerkov z referencami oziroma utemeljitvami;
- manj kot polovica odmerkov z referencami oziroma utemeljitvijo.

V zadnjo skupino smo uvrstili zdravilne rastline, za katere v izvedenskem poročilu ni bilo navedenega odmerjanja.

3.2.2.2 Čas trajanja jemanja

Preverili smo kakšni so priporočeni časi trajanja jemanja rastlinskih pripravkov v monografijah ter jih zbrali v preglednici. Preverili smo kako je čas trajanja jemanja opredeljen v izvedenskih poročilih in če obstajajo literaturni podatki oziroma kakršnekoli utemeljitve.

Za WEU zdravila smo navedbe o času trajanja jemanja razdelili v skupine, pri katerih pri katerih so v izvedenskem poročilu:

- enake navedbe kot v monografijah, časi trajanja so skladni s časom trajanja jemanja v kliničnih raziskavah, podane so utemeljitve;
- ni navedb, vendar so časi trajanja jemanja skladni s kliničnimi raziskavami, dodatnih utemeljitev ni;
- enake navedbe kot v monografijah, vendar časi trajanja jemanja niso skladni s časom trajanja jemanja v kliničnih raziskavah;
- ni navedb, prav tako časa trajanja jemanja ni mogoče razbrati iz kliničnih raziskav.

Za TU zdravila smo navedbe o času trajanja jemanja razdelili v skupine, pri katerih so v izvedenskem poročilu:

- enake navedbe kot v monografijah, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- enake navedbe kot v monografijah, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev;
- ni navedb, prav tako časa trajanja jemanja ni mogoče razbrati iz kliničnih raziskav.

3.2.2.3 Uporaba pri otrocih

Preverili smo v katerih WEU in TU monografijah so pripravki rastlinskega izvora primerni za uporabo pri otrocih. V preglednici smo navedli najnižjo starost otrok, ki je definirana v monografiji.

V izvedenskih poročilih smo preverili, če so vključene klinične raziskave na otrocih. Upoštevali smo le klinične raziskave z monokomponentnimi zdravili. Razdelili smo jih v dve skupini:

- placebo kontrolirane raziskave;
- nekontrolirane raziskave.

V preglednici smo zbrali število kliničnih raziskav, ki so bile narejene in za vsako navedli koliko otrok je bilo vključenih in njihovo starost.

Pri TU monografijah smo tudi preverili, če v izvedenskih poročilih obstajajo dokazi o najmanj 30 letni uporabi pripravkov rastlinskega izvora za otroke. Dokaze smo razdelili v tri skupine:

- za vse pripravke obstajajo dokazi o najmanj 30 letni uporabi;
- dokazi obstajajo za več kot polovico pripravkov;
- ni dokazov.

V preglednici smo navedli tudi tiste droge, pri katerih so obstajali dokazi o tradicionalni uporabi pri otrocih ali klinične raziskave, vendar uporaba pri otrocih ni priporočljiva oziroma je celo kontraindicirana.

Pri otrocih uporaba pod določeno starostno mejo ni priporočljiva oziroma je kontraindicirana. Pri nekaterih monografijah je navedeno, da pripravek ni namenjen za otroke in adolescente ali pa starostne omejitve za uporabo ni. Navedbe v monografijah smo primerjali z navedbami v izvedenskih poročilih. Preverili smo, če so v izvedenskih poročilih obstajajo literaturni podatki oziroma so podane kakršnekoli utemeljitve. Zbrane podatke smo razdelili po skupinah.

Za WEU monografije smo jih razdelili v skupini, pri katerih so v izvedenskih poročilih:

- enake navedbe kot v monografiji, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- drugačne navedbe kot v monografijah.

Za TU monografije smo jih razdelili v skupini, pri katerih so v izvedenskih poročilih:

- enake navedbe kot v monografiji, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- pomanjkljive navedbe, za navedeno pa so priložene reference oziroma podane utemeljitve;
- drugačne navedbe kot v monografijah;
- ni navedb.

Nadalje smo vsako navedbo uvrstili v eno izmed dveh podskupin glede na razlog omejitve uporabe pri otrocih:

- ni podatkov;
- drugo (kadar so bili opisani drugi razlogi za omejitev uporabe v določenem starostnem obdobju).

3.2.3 Kontraindikacije

Poglavje o kontraindikacijah smo razdelili na dve podpoglavji: preobčutljivost in ostale kontraindikacije. Kontraindicirano uporabo pri otrocih smo obravnavali v poglavju o odmerjanju in načinu uporabe.

3.2.3.1 Preobčutljivost

Glede na navedbe v monografijah smo preobčutljivost razdelili v dve skupini: preobčutljivost na učinkovino/zdravilno rastlino ter preobčutljivost na učinkovino/zdravilno rastlino in druge zdravilne rastline iz iste družine.

Preverili smo kakšne navedbe za preobčutljivost so v izvedenskih poročilih in če zanje obstajajo kakšni literaturni podatki. Zbrane podatke smo razdelili po skupinah:

- preobčutljivost na učinkovino/zdravilno rastlino in druge zdravilne rastline iz iste družine, reference so priložene;
- preobčutljivost na učinkovino/zdravilno rastlino in druge zdravilne rastline iz iste družine, reference niso navedene;
- preobčutljivost na učinkovino/zdravilno rastlino, reference so navedene;
- preobčutljivost na učinkovino/zdravilno rastlino, reference niso priložene;
- ni navedb.

3.2.3.2 Ostale kontraindikacije

Pregledali smo, katere kontraindikacije so poleg kontraindikacij pri otrocih in preobčutljivostnih reakcij še navedene v monografijah. Preverili smo, katere od teh so navedene v izvedenskih poročilih, če zanje obstajajo literaturni podatki oziroma so podane kakršnekoli utemeljitve. Zbrane podatke smo razdelili po skupinah glede na obseg podatkov v izvedenskih poročilih v primerjavi z navedbami v monografijah.

Pri WEU zdravilih smo jih razdelili v skupine, pri katerih so v izvedenskih poročilih navedene:

- vse v monografijah navedene ostale kontraindikacije, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- vse v monografijah navedene ostale kontraindikacije, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev;
- ni navedb.

Pri TU zdravilih smo v preglednico dodatno vključili še dve skupini, pri katerih je v izvedenskih poročilih navedena:

- več kot polovica v monografijah navedenih ostalih kontraindikacij, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- manj kot polovica v monografijah navedenih ostalih kontraindikacij, priložene so reference oziroma podane utemeljitve.

3.2.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila za otroke smo obravnavali v poglavju o odmerjanju in načinu uporabe. Ostala opozorila v monografijah pa smo razdelili v sledečih pet skupin: specifična opozorila, opozorila o interakcijah, opozorila za etanol, opozorila za saharozo ter opozorila niso potrebna. V prvo skupino, specifična opozorila, so vključena opozorila, ki so značilna za posamezno zdravilno rastlino ali skupino zdravilnih rastlin z enakim terapevtskim področjem uporabe in niso vključena v katerokoli od ostalih skupin. Pri TU monografijah smo v preglednico vključili vse skupine, pri WEU monografijah pa smo vključili prve tri navedene skupine.

Preverili smo katera posebna opozorila in previdnostni ukrepi so navedeni v izvedenskih poročilih, če so podprti z literaturnimi podatki oziroma so podane kakršnekoli utemeljitve. Zbrane podatke smo razdelili po skupinah glede na obseg podatkov v izvedenskih poročilih.

Pri WEU zdravilih smo jih razdelili v skupine, pri katerih so v izvedenskih poročilih navedena:

- vsa v monografijah navedena opozorila, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- vsa v monografijah navedena opozorila, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev;

- več kot polovica v monografijah navedenih opozoril, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- manj kot polovica v monografijah navedenih opozoril, priložene so reference oziroma podane utemeljitve.
- V zadnjo skupino smo uvrstili zdravilne rastline, za katere v izvedenskem poročilu ni bilo navedenih opozoril.

Pri TU zdravilih smo v preglednico dodatno vključili še skupino, pri katerih je v izvedenskih poročilih navedena:

- manj kot polovica v monografijah navedenih opozoril, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev.

3.2.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na navedbe v monografijah smo poglavje razdelili na tri skupine pri WEU monografijah oziroma na pet pri TU monografijah, in sicer:

- ni poročil o interakcijah;
- interakcije so navedene;
- v monografiji navedba: klinično pomembne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z določenimi encimi niso bile opažene.

Pri TU monografijah smo dodali še dve skupini:

- navedene teoretično možne interakcije;
- v monografiji navedba: Ob upoštevanju priporočil o odmerjanju ni pričakovati klinično pomembnih interakcij.

Preverili smo katere interakcije so navedene v izvedenskih poročilih, če in kakšni literarni podatki so priloženi oziroma če obstajajo kakršnekoli utemeljitve.

Zbrane podatke smo razdelili po skupinah, pri katerih so v izvedenskem poročilu vključene:

- klinično dokazane interakcije;
- *in vivo* (živali) interakcije;
- *in vitro* interakcije;
- splošne navedbe interakcij (interakcija navedena, vendar ni razvidno na osnovi katerih raziskav) s priloženimi referencami;
- splošne navedbe interakcij, pri katerih ni priloženih referenc;
- navedbe, da ni podatkov;

- dodatne interakcije, ki so sicer vključene v poglavje o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih.
- V zadnjo skupino smo uvrstili zdravilne rastline, za katere v izvedenskem poročilu ni bilo navedenih interakcij.

Pri TU monografijah smo dodatno vključili še sledeči dve skupini, pri katerih so v izvedenskem poročilu vključeni:

- posamezni primeri kliničnih interakcij;
- teoretično možne interakcije.

3.2.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Naredili smo pregled vseh različnih trditev za uporabo zdravilnih rastlin v obdobju nosečnosti in dojenja, ki se pojavljajo v monografijah za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo in tradicionalna zdravila rastlinskega izvora. Za vsako posamezno zdravilno rastlino smo preverili kakšni podatki o uporabi med nosečnostjo ter uporabi v času dojenja obstajajo v izvedenskih poročilih. Vse podatke smo zbrali v preglednici in jih razdelili na klinične podatke, predklinične podatke ter ni podatkov. Navedli smo tudi možnost ni navedb, kar pomeni, da v izvedenskem poročilu tematika nosečnosti in dojenja ni obravnavana.

3.2.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Naredili smo pregled vseh različnih trditev navedenih v poglavju o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji pri WEU in TU monografijah. Za vsako posamezno zdravilno rastlino smo preverili kakšne navedbe so v izvedenskih poročilih in če zanje obstajajo kakšni literaturni podatki oziroma utemeljitve. Podatke smo zbrali v preglednici in jih razdelili v sledečih pet skupin, pri katerih je v izvedenskem poročilu:

- enaka navedba kot v monografiji, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- enaka navedba kot v monografiji, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev;
- navedeno, da ni podatkov;
- navedeno, da podatki niso relevantni.
- V zadnjo skupino smo uvrstili zdravilne rastline, pri katerih vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji v izvedenskih poročilih ni obravnavan.

3.2.8 Neželeni učinki

Za v monografijah navedene neželene učinke smo preverili ali so navedeni tudi v izvedenskih poročilih in ali so priložene reference oziroma kakršnekoli utemeljitve. Preverili smo tudi, če so v izvedenskih poročilih navedeni kakšni dodatni neželeni učinki. Zbrane podatke smo razdelili po skupinah glede na obseg podatkov v izvedenskih poročilih.

Pri WEU zdravilih smo jih razdelili v skupine, pri katerih so v izvedenskih poročilih opisani:

- vsi v monografijah navedeni neželeni učinki, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- vsi v monografijah navedeni neželeni učinki, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev;
- vsi v monografijah navedeni neželeni učinki, priložene so reference oziroma podane utemeljitve, obstajajo pa opisi še dodatnih neželenih učinkov, za katere ni podanih utemeljitev, zakaj niso vključeni v monografije;
- več kot polovica v monografijah navedenih neželenih učinkov, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- več kot polovica v monografijah navedenih neželenih učinkov, priložene so reference oziroma podane utemeljitve, obstajajo pa opisi še dodatnih neželenih učinkov, za katere ni podane utemeljitve, zakaj niso vključeni v monografije;
- manj kot polovica v monografijah navedenih neželenih učinkov, navedene so reference oziroma utemeljitve, obstajajo pa opisi še dodatnih neželenih učinkov, za katere ni podane utemeljitve, zakaj niso vključeni v monografije.

Pri TU zdravilih zadnje skupine ni, so pa dodatno vključene še štiri skupine, pri katerih so v izvedenskih poročilih:

- opisani vsi v monografijah navedeni neželeni učinki, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev, obstajajo pa opisi še dodatnih neželenih učinkov, za katere ni podane utemeljitve, zakaj niso vključeni v monografije;
- opisani dodatnih neželeni učinki, za katere ni podane utemeljitve, zakaj niso vključeni v monografije;
- med poglavji neskladnosti med navedbami o neželenih učinkih;
- navedbe, da ni poročil.

Za neželene učinke je treba določiti tudi pogostnost pojavljanja, zaradi tega smo v monografijah preverili, če so ti podatki navedeni. Zbrane podatke smo razdelili po skupinah: frekvenca je opredeljena, ni znana in ni navedb. Pri TU monografijah smo vključili še dodatno skupino za primere, ko ni poročil o neželenih učinkih.

3.2.9 Preveliko odmerjanje

V WEU in TU monografijah so v poglavju o prevelikem odmerjanju opisani simptomi in znaki prevelikega odmerjanja ali pa je navedeno, da ni poročil. Preverili smo kakšni podatki o prevelikem odmerjanju so vključeni v izvedenskih poročilih. Vse podatke smo zbrali v preglednici in jih razdelili na štiri skupine, pri katerih so v izvedenskem poročilu:

- opisani primeri prevelikega odmerjanja, priložene so reference oziroma podane utemeljitve;
- opisani primeri prevelikega odmerjanja, vendar ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev;
- navedbe, da ni poročil.
- V zadnjo skupino smo uvrstili zdravilne rastline, pri katerih tematika prevelikega odmerjanja v izvedenskih poročilih ni obravnavana.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 DOKAZI O TRADICIONALNI UPORABI ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

V Direktivi 2004/24/EC je za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora zahtevano, da je zadevno ali drugo ustrezno zdravilo kontinuirano v medicinski uporabi najmanj 30 let pred datumom vloge za registracijo, od tega najmanj 15 let v državah članicah EU.

Drugo ustrezno zdravilo je tisto, ki ima enake učinkovine ne glede na uporabljene pomožne snovi, enak ali podoben namen uporabe, enakovredno jakost in odmerjanje ter enak ali podoben način uporabe kot zadevno zdravilo (9).

Za drugo ustrezno zdravilo je zahtevana enakost učinkovin. Za v izvedenskem poročilu opisane pripravke lahko trdimo, da so enaki pripravkom, ki so navedeni v monografijah. Le v nekaterih izvedenskih poročilih za kakšen pripravek ni bilo navedenega ekstrakcijskega topila (npr. v izvedenskem poročilu za korenino pomladanskega jegliča ni bilo navedenih ekstrakcijskih topil za vse pripravke, vendar je bilo možno iz podatkov sklepati, da so pripravki enaki pripravkom v monografijah) oziroma se je ekstrakcijsko topilo malenkost razlikovalo (npr. pri zeli navadne zlate rozge je v monografiji naveden 25% etanol kot ekstrakcijsko topilo, v izvedenskem poročilu pa 35% etanol).

Zahtevan je enak ali podoben namen uporabe. V vseh poročilih je opisano zakaj so se zdravilne rastline v preteklosti uporabljale. Vendar je namen uporabe večinoma opisan v posebnem poglavju, ločeno od poglavja, v katerem so opisani rastlinski pripravki. Pri 18 izvedenskih poročilih pa je tudi za vse pripravke, ki so navedeni v monografiji, opisan namen uporabe. V 10 izvedenskih poročilih so dokazi pomanjkljivi. Priložene so bile namreč novejšje reference in tako ni mogoče zagotovo trditi, da se je zadevni pripravek dejansko uporabljal za enak ali podoben namen kot je naveden v monografiji že pred več kot 30 leti. V večini primerov so bile takšne pomanjkljivosti za eno izmed opredeljenih indikacij.

Zahtevana je enakovredna jakost in odmerjanje. 15 izvedenskih poročil popolnoma zadosti temu pogoju, kar pomeni, da je bilo za vse pripravke navedene v monografiji dokazano, da so v enakovredni jakosti in odmerjanju na trgu kontinuirano najmanj 30 let. Sicer so v izvedenskih poročilih odmerki večinoma podprti z literaturnimi podatki, kot so predhodne

monografije (monografija Komisije E, ESCOP monografija, WHO monografija), razni priročniki, farmakopeje, ki imajo novejši datum nastanka in zato ne moremo zagotovo trditi, da so v enakovredni jakosti in odmerjanju pripravki uporabljali že pred tem časom. Pogosto pa so bili odmerki v preteklosti drugačni kakor danes, pri nekaterih pripravkih večji, pri nekaterih manjši. V izvedenskih poročilih za zel njivske preslice in korenino encijana, ki smo ju sicer označili kot ustrezna, so za splošno navedbo, da so pripravki na trgu prisotni več kot 30 let, naštetni vsi pripravki z enakim odmerjanjem in indikacijami, kakor so določeni v monografiji, vendar ni priloženih referenc. Predvidevamo lahko, da so podatki pridobljeni od držav članic, a kljub temu bi bilo dobro, da bi bile v izvedenskih poročilih navedene tudi letnice, od kdaj se pripravek na posameznem trgu dejansko uporablja.

Zahtevan je enak ali podoben način uporabe. V vseh izvedenskih poročilih je razvidno, da je bil način uporabe pripravkov enak ali podoben kot je opredeljen v monografiji. Seveda pa podobno kot pri drugih pogojih, tudi pri tem ni za vsak pripravek način uporabe opredeljen za obdobje več kot 30 let. Za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora je zahtevano, da so namenjena za peroralno ali zunanjo uporabo ali za inhaliranje (9). V vseh monografijah je predviden le takšen način uporabe.

Kot je razvidno je vse zahteve za tradicionalna zdravila v Direktivi 2004/24/EC težko izpolniti. Za posamezen pripravek je težko pridobiti vse podatke, da se zadosti pogojem za drugo ustrezno zdravilo za 30 letno obdobje uporabe. V obstoječi literaturi izpred 30 let pripravki pogosto niso natančno opisani, na primer manjkajo podatki o ekstrakcijskem topilu ali pa ni navedeno razmerje droge proti ekstraktu. Prav tako je v preteklosti pogosto bilo drugačno tudi odmerjanje. Poleg tega pa mora biti zadevni pripravek v 30-letnem obdobju kontinuirano v uporabi.

Zaradi tega smo pri ugotavljanju, koliko pripravkov navedenih v monografijah ima v izvedenskem poročilu ustrezne dokaze za tradicionalno uporabo (Preglednica IV), zahteve Direktive 2004/24/EC interpretirali tako, da smo za ustrezne smatrali vse pripravke, ki so bili kontinuirano v medicinski uporabi 30 let pred nastankom monografije, čeprav morebiti terapevtske indikacije niso bile opisane za zadevni pripravek, ampak na splošno za zdravilno rastlino. Prav tako smo za ustrezne smatrali pripravke, pri katerih so bili v izvedenskih poročilih novejši literaturni podatki o odmerjanju in iz njih sicer ni mogoče sklepati, da so se v enakih odmerkih uporabljali tudi pred 30 leti ali pa je bilo odmerjanje v

preteklosti drugačno. Za ustrezne pa smo smatrali tudi tiste, pri katerih se je ekstrakcijsko topilo minimalno razlikovalo ali če za kakšen pripravek ekstrakcijsko topilo ali razmerje droge proti ekstraktu ni bilo navedeno.

Preglednica IV: Dokazi o tradicionalni uporabi rastlinskih pripravkov v izvedenskih poročilih

	Dokazi v izvedenskem poročilu						
	Za vse pripravke	Za \geq kot polovico pripravkov	Za $<$ kot polovico pripravkov	Splošni podatki za obdobje 30 let	Krajše obdobje na pripravkih	Ni dokazov	Skupaj
Število monografij	19	14	11	1	3	1	49

V 19 izvedenskih poročilih obstajajo dokazi o kontinuirani več kot 30 letni uporabi za vse pripravke našete v monografijah. To so izvedenska poročila za zel pravega pelina, plod sladkega janeža, škrlatni ameriški slamnik, blede ameriški slamnik, zel njivske preslice, korenino encijana, plod grenkega komarčka, eterično olje grenkega komarčka, plod sladkega komarčka, destilat virginskega nepozebnika, list virginskega nepozebnika, seme navadnega divjega kostanja, zel deljenolistne srčnice, laneno seme, koreniko navadne sladke koreninice, list črnega ribeza, list žajblja, korenino zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja ter cvet lučnika.

V 14 izvedenskih poročilih obstajajo dokazi o kontinuirani več kot 30 letni uporabi za več kot polovico pripravkov naštetih v monografijah. To so izvedenska poročila za korenino navadnega sleza, list breze, list boldovca, zel navadne tavžentrože, korenino elevterokoka, skorjo virginskega nepozebnika, zel šentjanževke, cvet navadnega hmelja, zel zdravilne pasijonke, cvet pomladanskega jegliča, cvet črnega bezga, zel navadne zlate rozge, eterično olje vrtnega timijana ter zel koprive.

V 11 izvedenskih poročilih obstajajo dokazi o kontinuirani več kot 30 letni uporabi za manj kot polovico pripravkov naštetih v monografijah. To so izvedenska poročila za zel navadnega ovsca, cvet zdravilnega ognjiča, koreniko kurkume, zel navadne medene detelje, list navadne melise, eterično olje poprove mete, list poprove mete, korenino pomladanskega jegliča, zel vrtnega timijana, korenino zdravilne špajke ter list vinske trte.

V izvedenskem poročilu za plod navadnega ovsa je razvidno, da se droga uporablja že več kot 30 let. Navedeni so tudi pripravki, a manjkajo reference, da bi lahko zagotovo trdili, da se ti pripravki kontinuirano uporabljajo več kot 30 let.

Za eterično olje sladkega janeža so v izvedenskem poročilu dokazi o najmanj 25 letni uporabi eteričnega olja. Za skorjo vrbe je na splošno navedeno, da obstaja dolga tradicija uporabe, vendar so pri naštetih pripravkih priložene novejšje reference in tako ni dokazov, da se takšni pripravki res že več kot 30 let kontinuirano uporabljajo. Prav tako je za koreniko bodeče lobodike na splošno navedeno, da so pripravki na trgu prisotni od leta 1978, vendar ni priloženih referenc. Pripravki bodisi sploh niso omenjeni ali pa so priložene novejšje reference, v času nastanka monografije stare največ 6 let.

Za korenino vražjega kremplja je v izvedenskem poročilu navedena trditev, da je bil prvi pripravek registriran v Nemčiji leta 1978 ter da obstajajo še v drugih evropskih državah pripravki, ki vsebujejo korenino vražjega kremplja. V izvedenskem poročilu natančnih podatkov o ekstraktih ni, prav tako ni podatkov o odmerjanju, pa tudi reference niso navedene.

4.2 TERAPEVTSKE INDIKACIJE

4.2.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

V izvedenskih poročilih so zbrani povzetki različnih raziskav zdravil rastlinskega izvora. Vključene so metaanalize, (ne)randomizirane, s placebom in/ali z učinkovino kontrolirane raziskave, nekontrolirane raziskave ter postmarketinške raziskave. Kvalitete kliničnih raziskav ni mogoče oceniti, saj so v izvedenskih poročilih vključeni le povzetki raziskav. Pomanjkljivosti so velikokrat že v objavljenih poročilih kliničnih raziskav, manjkajo informacije o načrtu, izvedbi in statistični analizi (157). Vsekakor pa je velika pomanjkljivost majhno število pacientov vključenih v testiranje. Pogosto manjkajo natančni podatki o zdravilu, odmerjanju ter času trajanja jemanja.

Za dokaz učinkovitosti je v splošnem potrebna vsaj ena kontrolirana klinična raziskava ustreznosti kvalitete. V primeru da je ni, je mogoče z upoštevanjem možnih koristi, tveganj ter vrste bolezni od primera do primera oceniti, ali so klinične izkušnje z zadevnim

zdravilom rastlinskega izvora dobro dokumentirane in obstajajo prepričljivi kvalitetni farmakološki podatki na ljudeh. Stopnja C ter raven dokazov IV, podprta samo s predkliničnimi podatki, ne zadošča za dokaz učinkovitosti zdravila (12).

Preglednica V: Vrste kliničnih raziskav pri odraslih bolnikih v izvedenskih poročilih za dokaz učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

		Vrste KR v izvedenskem poročilu					
		Indikacija	Metaanaliza	Randomizirana, placebo kontrolirana	Randomizirana, z aktivno kontrolo	Nerandomizirana, placebo kontrolirana	Nekontrolirana
WEU monografije	Aloja	1	x	x	x	x	x
	Zel škrlatnega ameriškega slamnika	1	1 (14/?)	3 (108✓, 117✓, 48✓)	x	x	x
		2	+ 8 ¹ (>63 KR/?)	4 (128, 120✓, 80✓, 282✓)	x	x	x
	Skorja navadne krhlike	1	x	x	x	x	x
	Seme navadnega divjega kosta	1	2 (17/1443, 16/11773)	x	x	x	x
	Zel šentjanževke	1	12 6 z različnimi ekstrakti (>94 KR/>12400) 3 z ekstrakti pri ind.1 (28 KR/4945)	13 (163, 135✓, 340, 248, 200, 102✓, 67✓, 105✓, 375✓, 332✓, 426✓, 388✓, 140✓)	6 (30✓, 209, 165✓, 102✓, 133✓, 251✓)	x	x
		2	3 z ekstrakti pri ind.2 (7 KR/1260)	3 (162✓, 72✓, 147✓)	5 (240✓, 324✓, 241✓, 80✓, 149✓)	x	5 (4188✓, 2166✓, 6382✓, 207✓, 607✓)
	Laneno seme	1	x	x	1 (55✓)	x	3 (108, 19, 32)
		2	x	x	x	x	x
	Eterično olje poprove mete	1	2 (8/? , 16/651 ¹)	x	x	6 (16✓, 29✓, 34, 18✓, 40✓, 69)	1 (50)
		2	x	2 (32✓, 41✓)	x	x	x
	Seme bolhačice	1	x	x	x	x	1 (669 ²)
		2	x	x	x	x	x
	Luščine bolhačice	1	x	1 (201✓)	3 (42✓, 170✓, 126)	x	1 (224)
		2	x	2 (53✓, 51✓)	1 (162✓)	x	2 (20, 75)

		Vrste KR v izvedenskem poročilu				
	Indikacija	Metaanaliza	Randomizirana, placebo kontrolirana	Randomizirana, z aktivno kontrolo	Nerandomizirana, placebo kontrolirana	Nekontrolirana
	3	2 (8/404, 8/656)	5 (57✓, 75✓, 286✓, 340✓, 248✓)	x	1 (26✓)	x
Seme indijskega trpotca	1	x	x	x	x	1 (63)
	2	x	x	x	x	x
Skorja ameriške krhlike	1	x	x	1 (47✓)	x	x
Korenina rabarbare	1	x	x	x	x	x
Skorja vrbe	1	1 (10/? ¹)	1 (210✓)	1 (228✓ ³)	x	1 (451)
List sene	1	x	x	x	x	1 (91)
Plod sene ⁴	1	x	x	x	x	x
Korenina zdravilne špajke	1	x	1 (391✓)	x	1 (78✓)	x
	2	1 (9/? ¹)	2 (86✓, 391✓)	2 (186✓, 75✓)	3 (121✓, 166✓, 78✓)	x
Korenina zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja	1	x	3 (15✓, 187✓, 30✓)	1 (46✓)	2 (12✓, 128✓)	4 (3447, 30, 144, 480)
List vinske trte	1	x	6 (260✓, 247, 179, 211, 71✓, 105 ⁵)	x	x	2 (65, 39)

KR - klinična raziskava, ¹ pregled KR, ² kombinacija semena in luščin; le 4% luščin, ³ odprta KR, ⁴ Sklicevanje na podatke za list sene, ⁵ v KR testirali varnost, ✓ dokazana učinkovitost testiranega zdravila, ✓ dokazan signifikanten učinek testiranega zdravila

Največ kliničnih raziskav je opisanih v izvedenskem poročilu za zel šentjanževke.

Za zdravilne rastline z antrakinonskimi glikozidi je vključenih malo kliničnih raziskav na monokomponentnih zdravilih. Za alojo, skorjo navadne krhlike in korenino rabarbare v izvedenskih poročilih za priporočeno indikacijo ni opisane nobene. Za skorjo ameriške krhlike je opisana ena raziskava na 47 pacientih, za list sene ena nekontrolirana klinična raziskava na 91 pacientih. Pri plodu sene se sklicujejo na podatke za list sene. V izvedenska poročila pa je vključenih nekaj farmakodinamskih raziskav na ljudeh ter kliničnih raziskav s kombiniranimi zdravili, ki so vsebovali zdravilne rastline z

antrakinonskimi glikozidi, tudi zdravilne rastline z mehanskim odvajalnim delovanjem. Ti podatki lahko služijo kot podpora za dokaz učinkovitosti tovrstnih zdravilnih rastlin.

Pri mehanskih odvajalih je opisanih največ raziskav za luščine bolhačice. Za seme bolhačice je vključena le ena nekontrolirana raziskava na 669 pacientih, v kateri je testiran pripravek vseboval tudi majhno količino luščin. Prav tako je tudi za seme indijskega trpotca vključena samo ena nekontrolirana klinična raziskava na 63 pacientih.

Preglednica VI: Randomizirane, placebo kontrolirane klinične raziskave pri odraslih bolnikih v izvedenskih poročilih za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo pri terapevtskih indikacijah, ki niso vključene v WEU monografije

		Indikacija	Randomizirane, placebo kontrolirane KR v izvedenskem poročilu
WEU monografije	Zel šentjanževke	somatoformne motnje	151✓, 184✓
		atopični dermatitis	21✓
		predmenstrualni sindrom	169✓
	Skorja vrbe	osteoartritis	78✓, 127✓

KR - klinična raziskava, ✓ dokazana učinkovitost testiranega zdravila,
✓ dokazan signifikanten učinek testiranega zdravila

Če primerjamo klinične raziskave navedene v preglednici VI s kliničnimi raziskavami priloženimi za dokaz učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo (preglednica V), vidimo, da bi lahko bila pri zdravilih rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo v monografijah vključena še kakšna dodatna indikacija. Vključene bi lahko bile somatoformne motnje pri zeli šentjanževke in osteoartritis pri skorji vrbe.

4.2.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Učinkovitost tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora je verjetna na osnovi dolgotrajne uporabe in izkušenj. V vseh izvedenskih poročilih je opisana zgodovina uporabe zdravilnih rastlin. V monografijah za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora so v skladu z Direktivo 2004/24/EC navedene izključno terapevtske indikacije primerne za samozdravljenje. Prav tako je v skladu z Direktivo 2004/24/EC pri vseh TU monografijah z izjemo monografije za zel škrlatnega ameriškega slamnika vključena navedba, da gre za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za navedeno področje uporabe, ki temelji izključno na podlagi dolgotrajnih izkušenj.

Preglednica VII: Klinične raziskave pri odraslih bolnikih v izvedenskih poročilih za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

		Indikacija	Vrste KR v izvedenskem poročilu	
			Randomizirana, placebo kontrolirana	Nerandomizirana, placebo kontrolirana
TU monografije	Zel pravega pelina	Chronova bolezen	40✓	
	Plod navadnega ovs	srbenje		12✓
		opekline		35✓
	List breze	infekcije urinarnega trakta	15✓	
	Cvet zdravilnega ognjiča	opekline	156✓ ¹	
	Korenina bledega ameriškega slamnika	okužba zgornjih dihalnih poti	160✓, 160✓	
	Destilat virginskega nepozebnika	ekcem	72	80✓
	Korenina vražjega kremplja	bolečine v ledvenem predelu hrbtenice	118, 197	
	List navadne melise	vpliv na kognitivne funkcije	21✓	
	Korenika bodeče lobodike	kronično vensko popuščanje	166✓	
	List žajblja	vpliv na kognitivne funkcije	30✓, 20✓	30✓
faringitis		286✓ ²		
Zel navadne zlate rozge	diureza		22✓	

TU - tradicionalna uporaba, KR - klinična raziskava, ¹ poleg cvetov tudi listi in stebila, ² testirano zdravilo ni v uporabi več kot 10 let, ✓ dokazana učinkovitost testiranega zdravila, ✓ dokazan signifikanten učinek testiranega zdravila

Za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora ni treba dokazati učinkovitosti s kliničnimi raziskavami. V nekaterih izvedenskih poročilih za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pa so bile vključene tudi klinične raziskave. V preglednico VII smo vključili le placebo kontrolirane raziskave. Če jih primerjamo s kliničnimi raziskavami priloženimi za dokaz učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo (preglednica V), vidimo, da bi lahko bilo v skupino zdravil rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo vključeno še katero tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora. V skupino zdravil z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo bi lahko bili vključeni še korenina bledega ameriškega slamnika ter korenika bodeče lobodike.

4.3 ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE

4.3.1 Odmerki

4.3.1.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica VIII: Prikaz navedb odmerkov v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

	Navedbe v izvedenskem poročilu			
	Vsi odmerki navedeni, utemeljitev, reference	Vsi odmerki navedeni, ustreznost utemeljitve vprašljiva	< polovica odmerkov navedena, utemeljitev, reference	Skupaj
Priporočeni odmerki v monografiji	14	3	1	18

Pri večini monografij so v izvedenskem poročilu priporočeni odmerki ustrezno utemeljeni in podprti z literaturnimi podatki.

Pri monografijah za skorjo navadne in ameriške krhlike ter korenino zdravilne špajke je ustreznost utemeljitve vprašljiva.

Namreč, odmerek pri pripravkih iz zdravilnih rastlin, ki vsebujejo antrakinonske glikozide, mora biti ekvivalenten določeni količini hidroksiantracenskih derivatov. 10 do 30 mg je določen v monografijah za alojo, skorjo navadne krhlike in skorjo ameriške krhlike, 20 do 30 mg za korenino rabarbare ter 15 do 30 mg za list in plod sene. V izvedenskih poročilih so vključene utemeljitve, ki niso popolnoma konsistentne med seboj.

Pri skorji navadne in ameriške krhlike je utemeljeno, da je spodnja meja določena na osnovi dejstva, da je pravilen odmerek najmanjši odmerek, ki je zadosten za mehko odvajanje blata. Vendar pa učinkovitost 10 mg odmerka ni dokazana v kliničnih raziskavah, prav tako tega odmerka ne navajajo predhodne monografije in ekspertna mnenja.

Ravno nasprotno je pri monografiji za korenino rabarbare določen večji odmerek zaradi možnosti zmanjšane odvajalnega delovanja zaradi prisotnih taninov. V predhodnih monografijah pa so bili predpisani tudi manjši odmerki.

Manjka tudi utemeljitev odmerjanja od 2 do 3 g do trikrat na dan pri korenini zdravilne špajke, saj bi lahko bilo odmerjanje na osnovi razpoložljivih podatkov drugačno. Namreč ESCOP monografija priporoča od 1 do 3 g droge enkrat do večkrat na dan. V opisanih kliničnih raziskavah je bilo odmerjanje od 1,2 do 3 g enkrat ali večkrat dnevno.

Za eterično olje poprove mete je v izvedenskem poročilu opisana ter podprta s strokovnimi dokazi in utemeljitvijo manj kot polovica priporočenih odmerkov.

4.3.1.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica IX: Prikaz navedb odmerkov v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

	Navedbe v izvedenskem poročilu					
	Vsi odmerki navedeni, utemeljitev, reference	Vsi odmerki navedeni, ni utemeljitve, referenc	>= polovica odmerkov navedena, utemeljitev, reference	< polovica odmerkov navedena, utemeljitev, reference	Nič navedb	Skupaj
Priporočeni odmerki v monografiji	34	2	9	2	2	49

Pri analizi podatkov smo smatrali odmerjanje za ustrezno, v kolikor so bili priloženi relevantni bibliografski podatki, čeprav zdravilo z enakovredno jakostjo in odmerjanjem ni bilo najmanj 30 let kontinuirano na trgu, kakor zahteva direktiva 2004/24/EC.

Kot je razvidno iz rezultatov analize je odmerjanje v večini primerov ustrezno utemeljeno ter podprto z literaturnimi podatki.

Za plod navadnega ovsa in korenino zdravilne špajke so v zaključku izvedenskega poročila navedeni enaki odmerki kot v pripadajočih monografijah, vendar pa je v poglavju o odmerjanju drugačno odmerjanje (zdravilna špajka) oziroma ni priloženih referenc.

Pri 9 monografijah za zel navadnega ovsa, list boldovca, zel škrlatnega ameriškega slamnika, zel navadne medene detelje, list navadne melise, list žajblja, zel navadne zlate rozge, eterično olje vrtnega timijana, list vinske trte so podatki o odmerjanju v izvedenskem poročilu ustrezno opredeljeni za več kot polovico pripravkov, ki so vključeni v monografijo. V večini primerov so samo manjše pomanjkljivosti, na primer manjkajoči podatki o odmerjanju za en pripravek.

Odmerjanje pa je ustrezno utemeljeno za manj kot polovico pripravkov vključenih v monografijah za list breze in cvet navadnega hmelja.

V izvedenskih poročilih za korenino vražjega kremplja in koreniko bodeče lobodike odmerjanje niti ni opisano.

4.3.1.3 Razprava

Pravilno odmerjanje zdravil, tudi zdravil rastlinskega izvora, je pomembno. Raziskav, ki bi ugotavljale kateri odmerek je optimalen za dosego želenega učinka pri zdravilnih rastlinah ni. Odmerjanje temelji na empiričnih podatkih.

V WEU monografijah priporočeni odmerki so v izvedenskih poročilih večinoma ustrezno utemeljeni in podprti z literaturnimi podatki. Smiselno pa bi bilo uskladiti navedbe in utemeljitve za zdravilne rastline, ki spadajo v isto skupino (npr. odvajala z antrakinonskimi glikozidi). Vsekakor ni ustrezno, da je z utemeljitvijo in literaturnimi podatki podprta manj kot polovica priporočenih odmerkov, kakor je to pri eteričnem olju poprove mete.

Direktiva 2004/24/EC med drugim zahteva, da je treba za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora dokazati, da so se zadevno ali druga ustrezna zdravila z enakovredno jakostjo in odmerjanjem, uporabljala kontinuirano najmanj 30 let. Priloženi morajo biti bibliografski in/ali drugi strokovni dokazi.

V izvedenskih poročilih so odmerki, ki so navedeni v monografijah, podprti z literaturnimi podatki. Eksperti se sklicujejo na predhodne monografije (monografije Komisije E, ESCOP monografije, WHO monografije), razne priročnike in farmakopeje. Predstavljeni so pripravki, ki so bili na tržišču v preteklosti. Kljub vsemu le 15 monografij za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora popolnoma zadosti zahtevi Direktive 2004/24/EC, da so vsi v monografiji navedeni pripravki v enakovredni jakosti in odmerjanju na trgu kontinuirano najmanj 30 let.

Nikakor pa z vidika odmerjanja niso ustrezna izvedenska poročila za korenino vražjega kremplja, koreniko bodeče lobodike, list breze in cvet navadnega hmelja.

4.3.2 Čas trajanja jemanja

4.3.2.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica X: Prikaz navedb o času trajanja jemanja v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu				
		Enaka navedba, skladnost s KR, utemeljitev	Ni navedb, skladnost s KR, ni utemeljitev	Enaka navedba, ni skladnosti s KR	Nič navedb	Skupaj
Navedbe v monografiji	3 dni			3	1	4
	10 dni	1				1
	1 - 2 tedna	2		4		6
	2 tedna				1	1
	2 - 4 tedne	1				1
	4 tedne	1	2			3
	4 - 6 tednov		1			1
	12 tednov		2			2
	Skupaj	5	5	7	2	19

KR - klinična raziskava

Obravnavanih monografij je bilo 18, vendar je v preglednici skupno število 19 zaradi dveh različnih časov odmerjanja pri eteričnem olju poprove mete, ki se uporablja peroralno in dermalno.

Priporočen čas trajanja jemanja brez posveta z zdravnikom je od 3 dni do 12 tednov.

V izvedenskih poročilih za 5 monografij (zel škrlatnega ameriškega slamnika, korenino zdravilne špajke, skorjo vrbe, list in plod sene) je čas trajanja jemanja ustrezno utemeljen, tudi skladen s časom trajanja jemanja v kliničnih raziskavah.

V izvedenskih poročilih za 5 monografij (korenino zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja, seme navadnega divjega kostanja, zel šentjanževke, eterično olje poprove mete (peroralna uporaba), list vinske trte) čas trajanja jemanja ni utemeljen, niti ni navedene enake trditve kot v monografiji. Sicer pa je čas trajanja jemanja znotraj intervala časa jemanja podobnih pripravkov v kliničnih raziskavah, s katerimi so dokazali učinkovitost in varnost, kar pa je bistvenega pomena.

V izvedenskih poročilih za 7 monografij je obratna situacija. Namreč trditev navedena v monografiji je navedena tudi v izvedenskem poročilu, ni pa skladnosti s časom trajanja

jemanja v kliničnih raziskavah. Zdravilne rastline, ki se uporabljajo kot mehanska odvajala, imajo priporočen čas jemanja 3 dni. V kliničnih raziskavah pa je bil čas trajanja jemanja daljši: seme bolhačice (1 - 12 tednov), luščine bolhačice (1 - 4 tedne), seme indijskega trpotca (3 tedne). Zdravilne rastline z odvajalnim delovanjem, ki vsebujejo antrakinonske glikozide, imajo priporočen čas trajanja jemanja 1 do 2 tedna. Čas trajanja jemanja je bil v kliničnih raziskavah (sicer na kombiniranih zdravilih) tudi pri teh daljši: aloja (4 tedne), skorja navadne krhlike (4 - 12 tednov), skorja ameriške krhlike (1 - 3 tedne), korenina rabarbare (4 - 12 tednov). Zaradi varnosti je vsekakor ustrezno, da je dovoljen krajši čas jemanja brez nadzora oziroma posveta z zdravnikom. Potrebna pa je utemeljitev, zakaj je pri odvajalih z antrakinonskimi glikozidi dovoljen daljši čas uporabe brez nadzora zdravnika v primerjavi z mehanskimi odvajali, kljub temu da pri teh stimulirajočih odvajalih obstaja večje tveganje za uporabnika. Dolgotrajna uporaba namreč vodi do izgube elektrolitov (K^+), kar vodi v upočasnjeno peristaltiko in s tem v poslabšanje osnovnega stanja (158).

Pri lanenem semenu je bil čas trajanja jemanja v kliničnih raziskavah od 4 do 12 tednov. V izvedenskem poročilu ni utemeljen tridnevni čas jemanja, niti ni navedene trditve iz monografije. Za eterično olje poprove mete (dermalna uporaba) v izvedenskem poročilu ni navedene enake trditve kot v monografiji, niti ni čas trajanja jemanja razviden iz kliničnih raziskav.

4.3.2.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XI: Prikaz navedb o času trajanja jemanja v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu			
		Enaka navedba, utemeljitev, reference	Enaka navedba, ni utemeljitve, referenc	Nič navedb	Skupaj
Navedbe v monografiji	1 dan	1			1
	3 dni	2			2
	4 dni	1			1
	5 dni			1	1
	< 1 teden	9	3	6	18
	10 dni	1			1
	< 2 tedna	15	2	6	23
	2 - 4 tedne	1	1	2	4
	4 tedne	3		4	7
	2 meseca	1			1
	3 mesece	1			1
	časovne omejitve ni		1	4	5
	Skupaj	35	7	23	65

Obravnavanih monografij je bilo 49, vendar pa je v preglednici skupno število 65 zaradi več indikacij pri posamezni zdravilni rastlini in posledično različnih časov odmerjanja.

Čas trajanja jemanja je omejen od 1 dneva do 3 mesecev.

V izvedenskih poročilih je v 35 primerih čas trajanja jemanja ustrezno podprt z literaturnimi podatki oziroma utemeljitvijo eksperta. V 7 primerih je v izvedenskem poročilu trditev o času trajanja jemanja navedena, a ni podprta z bibliografskimi ali drugimi strokovnimi dokazi. 23 trditev o času trajanja jemanja pa v izvedenskih poročilih niti ni bilo omenjenih. Od slednjih je za 6 zdravilnih rastlin priporočen čas jemanja več kot dva tedna, za 4 zdravilne rastline pa časovne omejitve zdravljenja sploh ni.

Pri 5 zdravilnih rastlinah (zel zdravilne pasijonke, zel navadnega ovsa, cvet navadnega hmelja, list navadne melise, korenina zdravilne špajke) časovne omejitve jemanja zdravila ni, navedeno je le, da če simptomi trajajo, se je treba posvetovati z zdravnikom. Vse te zdravilne rastline se uporabljajo za lajšanje blagih simptomov psihične napetosti in lažje uspanje. Enako indikacijo ima tudi kombinacija korenine zdravilne špajke in cveta

navadnega hmelja. Pri slednji je čas trajanja jemanja omejen na 4 tedne. Razloga za to omejitev v izvedenskem poročilu ni navedenega, so pa v izvedensko poročilo vključene klinične raziskave, pri katerih so pacienti prejeli zdravilo s to kombinacijo 4 tedne, 2 tedna ali 6 dni.

Za lajšanje simptomov psihične napetosti ter blagih stresno povzročenih težavah s srcem (npr. palpitacije) se uporablja zel deljenolistne srčnice, pri kateri je čas trajanja jemanja tudi omejen na 4 tedne. Na podlagi bibliografskih podatkov je treba zdravilo jemati najmanj 2 meseca za doseg želenih učinkov, vendar je v zaključku čas trajanja jemanja omejen na 4 tedne zaradi narave indikacije, ki zahteva medicinsko diagnozo po tem času.

Med temi monografijami ni skladnosti.

V izvedenskih poročilih za zel zdravilne pasijonke (v izvedenskem poročilu navedeno, da ni podatkov), zel navadnega ovsa, cvet navadnega hmelja, list navadne melise, korenino zdravilne špajke manjka utemeljitev za sprejeto odločitev, da časovne omejitve zdravljenja ni.

4.3.2.3 Razprava

Priporočen čas trajanja jemanja je od 1 dneva do 3 mesecev. Daljši čas jemanja je potreben pri zdravilih rastlinskega izvora, ki nimajo takojšnjega delovanja, ampak so učinki opazni po dveh do štirih tednih jemanja (20).

Čas trajanja jemanja naveden v WEU in TU monografijah je v več kot polovici izvedenskih poročil ustrezno utemeljen oziroma je skladen s časom trajanja jemanja v kliničnih raziskavah.

Pojasnila so potrebna pri zdravilnih rastlinah z odvajalnim delovanjem, saj je pri odvajalih z antrakinonskimi glikozidi dovoljen daljši čas uporabe brez nadzora zdravnika v primerjavi z mehanskimi odvajali, kljub temu da pri teh stimulirajočih odvajalih obstaja večje tveganje za uporabnika.

Skladnost navedb o času trajanja jemanja bi bila potrebna tudi med TU monografijami za zdravilne rastline, ki so namenjene lajšanju simptomov psihične napetosti in lažjemu uspavanju.

Dve trditvi o času trajanja jemanja v WEU monografijah in 23 trditev v TU monografijah v izvedenskih poročilih ni niti omenjenih, prav tako čas trajanja jemanja ni razviden iz kliničnih raziskav, kar vsekakor ni ustrezno.

Tradicionalna zdravila rastlinskega izvora morajo v skladu z Direktivo 2004/24/EC vsebovati navedbo, da naj se uporabnik posvetuje z zdravnikom ali zdravilcem («qualified health care practitioner»), če se simptomi bolezni med uporabo zdravila ne izboljšajo (9). Trditev je vključena v vseh TU monografijah. Prav tako je pri WEU monografijah priporočen posvet z zdravnikom ali farmacevtom, če se simptomi bolezni med uporabo zdravila ne izboljšajo.

4.3.3 Uporaba pri otrocih

4.3.3.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Klinične raziskave

Preglednica XII: Klinične raziskave pri otrocih v izvedenskih poročilih za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

			Vrste KR v izvedenskem poročilu	
			Placebo kontrolirana (št. otrok; starost)	Nekontrolirana (št. otrok; starost)
WEU monografije	Seme bolhačice	> 6 let		
	Luščine bolhačice	> 6 let		
	Seme indijskega trpotca	> 6 let		
	Eterično olje poprove mete	> 8 let	1 (42; 8-17 let)	
	Zel škrlatnega ameriškega slamnika	> 12 let	2 (407; 2-11 let) (524; 2-11 let)	5 (1327; > 2 leti) (415; < 18 let) (359; 1-12 let) (140; 0-12 let) (270; 1-12 let)
	Zel šentjanževke	> 18 let	1 (54; 6-17)	3 (101; <12 let) (33; 6-16 let) (26; adolescenti)
	List sene	> 12 let		1 (111; 0,5-15 let)
	Korenina zdravilne špajke	> 12 let		2 (130; 6-12 let) (918; < 12 let)

KR - klinična raziskava

Pri 4 WEU monografijah so pripravki rastlinskega izvora primerni tudi za otroke.

Za otroke starejše od 6 let je pri zaprtju indicirana uporaba mehanskih odvajal (seme bolhačice, luščine bolhačice in seme indijskega trpotca) pred drugimi odvajali, če

sprememba prehrane ni bila uspešna. V izvedenskih poročilih klinične raziskave niso navedene. Mehansko odvajalno delovanje ima tudi laneno seme, vendar ima starostno mejo za uporabo pri otrocih določeno na 12 let. Za slednjega v izvedenskih poročilih prav tako ni kliničnih raziskav.

Eterično olje poprove mete se lahko uporablja pri otrocih starejših od 8 let. V izvedenskem poročilu je priložena ena klinična raziskava na 42 otrocih.

Klinične raziskave na otrocih so v izvedenskih poročilih opisane še za 4 droge, vendar je pri treh določena starostna meja več kot 12 let, za zel šentjanževke pa več kot 18 let. Najbolj obsežne so za zel škrlatnega slamnika, ki vključuje tudi 2 placebo kontrolirani raziskavi. Pri eni sicer niso dokazali signifikantne učinkovitosti, vendar so navedene tudi pomanjkljivosti te klinične raziskave. Ekstrakt namreč ni bil standardiziran in otroci, ki so prejeli placebo, so dobili bistveno več vitaminov in mineralov.

Opozorila in/ali kontraindikacije pri otrocih

Preglednica XIII: Prikaz navedb o starostnih omejitvah v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu				
		Enaka navedba, utemeljitev, reference		Drugačna navedba		Skupaj
		Ni podatkov	Drugo	Ni podatkov	Drugo	
Navedbe v monografiji	< 18 let	kontraindicirana				0
		ni priporočljiva	2	1	1	4
	< 12 let	kontraindicirana		3	3	6
		ni priporočljiva	5			5
	< 8 let	kontraindicirana				0
		ni priporočljiva	1			1
	< 6 let	kontraindicirana				0
		ni priporočljiva	3			3
	< 1 leto	kontraindicirana		1		1
		ni priporočljiva				0
Pripravek ni namenjen za otroke in adolescente		1				1
Skupaj		12	5	0	4	21

Obravnavanih monografij je bilo 18, vendar pa je v preglednici skupno število 21, ker so pri zeli škrlatnega ameriškega slamnika, eteričnem olju poprove mete in luščinah bolhačice znotraj monografije različne starostne omejitve.

V 7 monografijah je uporaba pri otrocih kontraindicirana.

Pri otrocih mlajših od 12 let je kontraindicirana uporaba zdravilnih rastlin z antrakinonskimi glikozidi. V 3 izvedenskih poročilih so navedene enake trditve, podprte z referencami. Pri skorji ameriške krhlike, korenini rabarbare in plodu sene pa je v izvedenskih poročilih zaključeno, da uporaba ni priporočljiva.

Pri otrocih mlajših od 1 leta je kontraindicirana tudi uporaba zeli škrlatnega ameriškega slamnika, za kar je v izvedenskem poročilu podana ustrezna utemeljitev.

V preostalih monografijah uporaba ni priporočljiva, ker podatkov o uporabi pri otrocih ni ali pa so nezadostni.

Za večino monografij so v izvedenskih poročilih podane utemeljitve ekspertov.

V monografiji za eterično olje poprove mete ni priporočljiva dermalna uporaba za otroke mlajše od 18 let. V izvedenskem poročilu pa je dermalna uporaba pri otrocih mlajših od 2 let kontraindicirana. Navedeno pa je tudi, da pripravkov ni priporočljivo nanašati na odprte dele kože, zlasti obraz, nos in prsi. Otroci, mlajši od 2 let so kontraindicirani tudi v monografiji za tradicionalno uporabo.

Pri navadnega divjem kostanju je navedeno, da pripravek ni namenjen uporabi pri otrocih in adolescentih. V izvedenskih poročilih so enake navedbe, podprte z referencami.

4.3.3.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Dokazi o tradicionalni uporabi in/ali klinične raziskave

Preglednica XIV: Dokazi o tradicionalni uporabi in klinične raziskave pri otrocih v izvedenskih poročilih za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.

			Navedbe v izvedenskem poročilu				
			Dokazi o tradicionalni uporabi			Klinične raziskave	
			Za vse pripravke	Za več kot polovico pripravkov	Ni dokazov	Placebo kontrolirana (št. otrok; starost)	Nekontrolirana (št. otrok; starost)
TU monografije	Korenina navadnega sleza	> 3 leta		>1 leto			2 (313; 0-12 let) (599; 0-12 let)
	Plod navadnega ovsa	ni starostne omejitve			x	1 (173; < 12 let)	1 (300; ?)
	Cvet zdravilnega ognjiča	> 6 let			x		
	Plod sladkega komarčka	> 4 leta	>0 let				
	Plod grenkega komarčka	> 4 leta	>0 let				
	Destilat virginskega	> 6 let			x		1

		Navedbe v izvedenskem poročilu				
		Dokazi o tradicionalni uporabi			Klinične raziskave	
		Za vse pripravke	Za več kot polovico pripravkov	Ni dokazov	Placebo kontrolirana (št. otrok; starost)	Nekontrolirana (št. otrok; starost)
nepozebnika						(309; >1 mesec)
List virginskega nepozebnika	> 6 let			x		1 (309; >1 mesec)
Eterično olje poprove mete	> 4 leta			x		
List poprove mete	> 4 leta			x		
Korenina pomladanskega jegliča	> 4 leta			x		1 (?; 1-12 let)
Eterično olje vrtnega timijana	> 3 leta	> 6 mesecev				1 (491; >1 mesec)
Zel vrtnega timijana	> 4 leta		>1 leto			7 (142; 0 - 9 let) (446; 0-16 let) (251; 1-11 let) (100; 1-16 let) (154; 2 m. - 14 let) (131; 0-12 let) (103; 1-12 let)
Eterično olje grenkega komarčka	> 18 let	>1 leto			1 (121; 2-12 tednov)	
Skorja virginskega nepozebnika	> 12 let			x		1 (309; > 1 mesec)
Zel deljenolistne srčnice	> 18 let	> 6 let				
Korenina navadne sladke koreninice	> 12 let	otroci				
Korenina zdravilne špajke	> 12 let			x		2 (130; 6-12 let) (918; < 12 let)

Pri 12 monografijah so določeni rastlinski pripravki pri določenih indikacijah primerni tudi za otroke. V izvedenskih poročilih za plod sladkega in grenkega komarčka ter eterično olje vrtnega timijana obstajajo tudi dokazi za najmanj 30-letno uporabo za vse pripravke, ki se uporabljajo pri otrocih. Za korenino navadnega sleza in zel vrtnega timijana je več kot 30 letna uporaba dokazana, vendar ne za vse pripravke. Za ostale pa v izvedenskih poročilih ni dokazov o tradicionalni uporabi. Med slednjimi za cvet zdravilnega ognjiča, eterično olje ter list poprove mete v izvedenskem poročilu niti ni navedenih kliničnih raziskav za tradicionalno področje uporabe.

V nasprotju s tem pa uporaba 5 zdravilnih rastlin ni priporočljiva ali je celo kontraindicirana za otroke mlajše od 12 oziroma 18 let, čeprav v izvedenskih poročilih

obstajajo podatki o tradicionalni uporabi zdravilne rastline ali pa so opisane klinične raziskave.

Za skorjo virginskega nepozebnika so na voljo enaki podatki kot list in destilat virginskega nepozebnika, vendar za razliko od slednjih pri skorji uporaba ni priporočljiva za otroke mlajše od 12 let.

Eterično olje grenkega komarčka je kontraindicirano pri otrocih mlajših od 18 let, čeprav obstajajo dokazi o tradicionalni uporabi od 1 leta starosti naprej. Razlog je prisotnost estragola in njegova potencialna kancerogenost dokazana na živalih. V izvedenskem poročilu je navedeno, da pri odraslih ni tveganja za genotoksičnost zaradi estragola, da pa se je zaradi odsotnosti podatkov bolje izogibati uporabi pri občutljivih skupinah kot so otroci. Dodati je treba, da je za kancerogenost pri miših in podganah odgovoren metabolit estragola, vendar pa je pri ljudeh metabolna pot estragola drugačna in nastanejo zanemarljive količine tega metabolita (159, 160).

Iz istega razloga prav tako ni priporočljiva uporaba ploda sladkega in grenkega komarčka pri otrocih mlajših od 4 leta. Iz teh drog se pripravljajo infuzi, ki vsebujejo minimalne količine estragola, obstajajo pa tudi dokazi o tradicionalni uporabi pri otrocih od rojstva dalje.

Opozorila in/ali kontraindikacije pri otrocih

Preglednica XV: Prikaz navedb o starostnih omejitvah v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

			Navedbe v izvedenskem poročilu						Skupaj	
			Enaka navedba, utemeljitev, reference		Pomanjkljive navedbe, utemeljitev, reference		Drugačna navedba			Ni navedb
			Ni podatkov	Drugo	Ni podatkov	Drugo	Ni podatkov	Drugo		
Navedbe v monografiji	< 18 let	kontraindicirana		3						3
		ni priporočljiva	8	1	4				1	14
	< 12 let	kontraindicirana					1			1
		ni priporočljiva	15	2	4				3	24
	< 6 let	kontraindicirana								0
		ni priporočljiva	1		2					3
	< 4 leta	kontraindicirana								0
		ni priporočljiva	1	4					1	6
	< 3 leta	kontraindicirana								0
		ni priporočljiva		2						2
	< 2 leti	kontraindicirana		1						1
		ni priporočljiva								0
		Ni omejitve starosti			1					1
		Pripravek ni namenjen za otroke in adolescente		1	1					2
		Skupaj		26	15	10	0	1	0	5

Obravnavanih monografij je bilo 49, vendar pa je v preglednici skupno število 57, ker se nekatere zdravilne rastline uporabljajo za več indikacij in je starostna omejitev pri otrocih različna.

V 5 monografijah je uporaba pri otrocih kontraindicirana.

Pri otrocih, mlajših od 18 let, so kontraindicirani eterično olje sladkega janeža, eterično olje grenkega komarčka in skorja vrbe. Pri otrocih, mlajših od 2 let, je kontraindicirano eterično olje poprove mete. Za vse naštetе zdravilne rastline so v izvedenskih poročilih navedbam priložene reference, tudi utemeljitve.

Za otroke mlajše od 12 let, je v monografiji kontraindicirana tudi korenina bledega ameriškega slamnika. Ustreznost slednje navedbe je vprašljiva, saj je podatki vključeni v izvedensko poročilo ne podpirajo. V izvedenskem poročilu je namreč zaključeno, da uporaba bledega ameriškega slamnika pri tej starostni skupini ni priporočljiva.

V preostalih monografijah uporaba pri otrocih ni priporočljiva bodisi zaradi pomanjkanja podatkov bodisi zaradi kakršnegakoli drugega razloga. V večini primerov je razlog pomanjkanje podatkov.

Za 34 trditev v monografijah so v izvedenskih poročilih priložene reference, tudi utemeljitve ekspertov.

Za 10 trditev so podatki v izvedenskih poročilih (skorja, destilat in list virginskega nepozebnika, list črnega ribeza, zel deljenolistne srčnice, seme navadnega divjega kostanja) nepopolni, ker manjka opredelitev starostne meje.

5 trditev za starostno omejitev uporabe v izvedenskih poročilih (korenina vražjega kremplja, korenina navadnega sleza, zel navadnega ovs, cvet navadnega hmelja, eterično olje poprove mete) ni niti omenjenih.

Za uporabo ploda navadnega ovs ni omejitve starosti. Dokazov o tradicionalni uporabi pri otrocih v skladu z direktivo 2004/24/EC ni. V izvedenskem poročilu sta opisani 2 klinični raziskavi, placebo kontrolirana raziskava na 173 otrocih, mlajših od 12 let, ter nekontrolirana raziskava na 300 otrocih, katerih starost ni bila navedena.

Pri navadnega divjem kostanju in bodeči lobodiki je navedeno, da pripravek ni namenjen uporabi pri otrocih in adolescentih. V izvedenskih poročilih so enake navedbe, podprte z referencami.

4.3.3.3 Razprava

Za zdravila rastlinskega izvora obstaja malo kliničnih raziskav na otrocih (18, 19). Tako ni presenetljivo, da so le pri 4 WEU in 12 TU monografijah določeni rastlinski pripravki pri določenih indikacijah primerni tudi za otroke.

Med WEU monografijami za zdravilne rastline z mehanskim odvajalnim delovanjem ni skladnosti. Pri lanenem semenu ni priporočljiva uporaba za otroke, mlajše od 12 let. Za ostala mehanska odvajala je starostna meja nižja, kljub temu da v izvedenskih poročilih prav tako ni navedenih kliničnih raziskav.

Po drugi strani pa so klinične raziskave na otrocih opisane v izvedenskih poročilih za 4 druge zdravilne rastline z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, vendar je pri treh določena starostna meja več kot 12 let, pri eni več kot 18 let.

Za 3 TU monografije obstajajo v izvedenskih poročilih dokazi o tradicionalni uporabi pri otrocih za vse pripravke, za 2 pa obstajajo dokazi za več kot polovico pripravkov. Za 7 TU monografij dokazov o tradicionalni uporabi pri otrocih v izvedenskih poročilih ni. Med slednjimi za 3 v izvedenskih poročilih niti ni navedenih kliničnih raziskav za tradicionalno področje uporabe.

V nasprotju s tem pa uporaba 5 zdravilnih rastlin ni priporočljiva oziroma je celo kontraindicirana za otroke mlajše od 12 oziroma 18 let, čeprav v izvedenskih poročilih obstajajo podatki o tradicionalni uporabi zdravilne rastline ali pa so opisane klinične raziskave.

V 7 WEU monografijah in 5 TU monografijah je uporaba pri otrocih kontraindicirana. Za 4 (3 WEU, 1 TU) je v izvedenskih poročilih zaključeno, da uporaba ni priporočljiva. Ustreznost navedbe kontraindikacije pri otrocih v monografiji je tako vprašljiva. Ravno nasprotno je pri WEU monografiji za eterično olje poprove mete. V monografiji je navedeno, da uporaba ni priporočljiva za otroke, mlajše od 18 let, v izvedenskem poročilu pa je dermalna uporaba pri otrocih mlajših od 2 let kontraindicirana.

V preostalih monografijah uporaba pri otrocih ni priporočljiva, bodisi zaradi pomanjkanja podatkov bodisi zaradi kakršnegakoli drugega razloga. V večini primerov je razlog pomanjkanje podatkov. Za večino monografij so v izvedenskih poročilih ustrezne navedbe in utemeljitve. Za 10 trditev v TU monografijah so podatki nepopolni, manjka opredelitev starostne meje. 5 trditev v TU monografijah pa v izvedenskih poročilih ni niti omenjenih, kar ni ustrezno.

Med monografijami ni skladnosti pri postavitvi starostne meje, kadar podatkov ni na voljo. Pri nekaterih zdravilnih rastlinah je postavljena na 12 let, pri drugih na 18 let.

Za TU uporabo ploda navadnega ovsa ni omejitve starosti. Dokazov o tradicionalni uporabi pri otrocih v skladu z direktivo 2004/24/EC ni. V izvedenskem poročilu sta opisani 2 klinični raziskavi, placebo kontrolirana raziskava na 173 otrocih, mlajših od 12 let, ter nekontrolirana raziskava na 300 otrocih, katerih starost ni bila navedena. Vprašanje je, ali so ti podatki zadostni za uporabo tudi pri novorojenčkih, in če so, zakaj pri nekaterih drugih zdravilnih rastlinah takšna ekstrapolacija ni možna.

Pri navadnega divjem kostanju in bodeči lobodiki je navedeno, da pripravek ni namenjen uporabi pri otrocih in adolescentih. Enaka trditev bi lahko bila navedena tudi v monografijah za vinsko trto in navadno medeno deteljo, ki se prav tako uporabljata za zdravljenje kroničnega venskega popuščanja (WEU indikacija) oziroma za lajšanje simptomov povezanih z blagimi motnjami venskega obtoka (TU indikacija).

4.4 KONTRAINDIKACIJE

4.4.1 Preobčutljivost

4.4.1.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica XVI: Prikaz navedb o preobčutljivostnih reakcijah v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu					
		Učinkovina/ZR + druge ZR iz iste družine, reference	Učinkovina/ZR + druge ZR iz iste družine, ni referenc	Učinkovina/ZR, reference	Učinkovina/ZR, ni referenc	Ni navedb	Skupaj
Navedbe v monografiji	Učinkovina/ZR		1	2	10	4	17
	Učinkovina/ZR + druge ZR iz iste družine	1					1
	Skupaj	1	1	2	10	4	18

ZR - zdravilna rastlina

Vse WEU monografije imajo v poglavju o kontraindikacijah navedeno preobčutljivost na zdravilno rastlino oziroma učinkovino. Preobčutljivost na zdravilne rastline je navedena tudi v 14 izvedenskih poročilih in v treh primerih podprta z literturnimi podatki. V 4 izvedenskih poročilih preobčutljivostne reakcije niso omenjene.

Za zel škrlatnega ameriškega slamnika je v monografiji navedena tudi preobčutljivost na druge rastline iz iste družine. Enake navedbe so tudi v izvedenskem poročilu.

4.4.1.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XVII: Prikaz navedb o preobčutljivostnih reakcijah v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu					
		Učinkovina/ZR + druge ZR iz iste družine, reference	Učinkovina/ZR + druge ZR iz iste družine, ni referenc	Učinkovina/ZR, reference	Učinkovina/ZR, ni referenc	Ni navedb	Skupaj
Navedbe v monografiji	Učinkovina/ZR		1	3	18	14	36
	Učinkovina/ZR + druge ZR iz iste družine	6	6			1	13
	Skupaj	6	7	3	18	15	49

ZR - zdravilna rastlina

Vse TU monografije imajo v poglavju o kontraindikacijah navedeno preobčutljivost na zdravilno rastlino oziroma učinkovino. Preobčutljivost na zdravilne rastline je navedena v 34 izvedenskih poročilih in v devetih primerih podprta z literaturnimi podatki. V 15 izvedenskih poročilih preobčutljivostne reakcije niso omenjene.

Pri 13 monografijah (eterično olje in plod sladkega janeža, korenina bledega ameriškega slamnika, plod in eterično olje grenkega komarčka, plod sladkega komarčka, cvet zdravilnega ognjiča, zel škrlatnega ameriškega slamnika, cvet in korenina pomladanskega jegliča, zel navadne zlate rozge, zel vrtnega timijana ter zel pravega pelina) je navedena tudi preobčutljivost na druge rastline iz iste družine. Za večino so enake navedbe tudi v izvedenskih poročilih, vendar le za polovico tudi podprte z literaturnimi podatki. Za zel pravega pelina v izvedenskem poročilu preobčutljivostne reakcije niso obravnavane.

4.4.1.3 Razprava

V vseh monografijah je v poglavju o kontraindikacijah navedena preobčutljivost na zdravilno rastlino oziroma učinkovino, kar je skladno s smernico o pripravi povzetka glavnih značilnosti zdravila (13). Primerno bi bilo, da bi bile preobčutljivostne reakcije omenjene tudi v vseh izvedenskih poročilih. Smernica predpisuje tudi navedbo preobčutljivosti na druge rastline iz iste družine ali druge dele iste zdravilne rastline, kadar je to primerno (13). To pa je primerno, kadar so znane navzkrižne preobčutljivostne reakcije (19, 161-164).

Preobčutljivost na druge rastline iz iste družine je navedena v 1 WEU monografiji in 13 TU monografijah. Z izjemo zeli pravega pelina so v drugih primerih navzkrižne

preobčutljivostne reakcije omenjene tudi v izvedenskih poročilih, vendar pa le za polovico tudi podprte z literaturnimi podatki.

4.4.2 Ostale kontraindikacije

4.4.2.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica XVIII: Prikaz navedb kontraindikacij v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

	Navedbe v izvedenskem poročilu			
	Vse kontraindikacije navedene, utemeljitev, reference	Vse kontraindikacije navedene, ni utemeljitve, referenc	\geq polovica kontraindikacij navedenih, utemeljitev, reference	Skupaj
Navedba kontraindikacij v monografiji	6	7	1	14

Poleg kontraindicirane uporabe pri otrocih (obravnavane v poglavju o odmerjanju in načinu uporabe) in preobčutljivostnih reakcij so pri 14 monografijah vključene še druge kontraindikacije.

Kontraindikacije za 6 monografij za zdravilne rastline, ki vsebujejo antrakinonske glikozide in 4 monografije za zdravilne rastline z mehanskim odvajalnim delovanjem so znotraj posamezne skupine skladne.

Trditve so večinoma tudi vključene v izvedensko poročilo, vendar le pri polovici primerov (list in plod sene, laneno seme, skorja vrbe, zel škrlatnega ameriškega slamnika, zel šentjanževke) tudi podprte z literaturnimi podatki. Reference niso navedene za alojo, skorjo navadne in ameriške krhlike, korenino rabarbare, seme in luščine bolhačice ter seme indijskega trpotca.

V izvedenskem poročilu za eterično olje poprove mete manjka navedba o kontraindicirani uporabi pri bolnikih z aklorhidrijo (odsotnost želodčne kisline). Ostale kontraindikacije so vključene ter podprte z referencami.

4.4.2.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XIX: Prikaz navedb kontraindikacij v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

	Navedbe v izvedenskem poročilu					
	Vse kontraindikacije navedene, utemeljitev, reference	Vse kontraindikacije navedene, ni utemeljitve, referenc	>= polovica kontraindikacij navedenih, utemeljitev, reference	< polovica kontraindikacij navedenih, utemeljitev, reference	Ni navedb	Skupaj
Navedba kontraindikacij v monografiji	9	6	1	1	2	19

Poleg kontraindicirane uporabe pri otrocih (obravnavane v poglavju o odmerjanju in načinu uporabe) in preobčutljivostnih reakcij so pri 19 TU monografijah vključene še druge kontraindikacije.

V večini primerov so opisane tudi v izvedenskem poročilu in podprte z literaturnimi podatki. V 6 izvedenskih poročilih (zel pravega pelina, zel njivske preslice, korenina encijana, korenina in cvet pomladanskega jegliča, eterično olje vrtnega timijana) kontraindikacije niso podprte z referencami, pri zeli navadne medene detelje in koreniki kurkume niti niso vse navedene.

Izvedenski poročili za list breze in zel navadne zlate rozge v poglavju o kontraindikacijah ne omenjata v monografijah navedenih kontraindikacij. V izvedenskem poročilu za zel navadne zlate rozge so sicer omenjene v poglavju, ki vsebuje pregled pripravkov po državah članicah EU, vendar ne pri vseh proizvodih. V tem primeru bi bilo vsekakor potrebno, da se ekspert opredeli do ustreznosti teh kontraindikacij, saj se v monografijah nikoli ne upošteva vseh trditev, ki so navedene pri opisu zdravil, ki imajo dovoljenje za promet.

4.4.2.3 Razprava

V poglavju o kontraindikacijah morajo biti kontraindikacije nedvoumno, obširno ter jasno navedene in se jih ne sme dodati samo zaradi tega, ker ni podatkov (13). Kontraindikacije navedene v monografijah so večinoma navedene tudi v izvedenskih poročilih. Pomanjkljivo pa je navajanje referenc oziroma utemeljitev. Vsekakor pa niso ustrezna izvedenska poročila, v katerih niso opisane vse kontraindikacije oziroma to poglavje sploh ni obravnavano.

4.5 POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI

4.5.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica XX: Prikaz navedb opozoril v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu					
		Vsa opozorila navedena, utemeljitev, reference	Vsa opozorila navedena, ni utemeljitve, referenc	>= polovica opozoril navedena, utemeljitev, reference	< polovica opozoril navedena, utemeljitev, reference	Ni navedb	Skupaj
Navedbe v monografiji	Specifična opozorila	9	3	1	1	2	16
	Opozorila o interakcijah	7					7
	Opozorila za etanol					1	1
	Skupaj	16	3	1	1	3	24

Opozorila za otroke smo obravnavali v poglavju o odmerjanju in načinu uporabe.

Specifična opozorila

Specifična opozorila so bila vključena pri 16 monografijah. V večini izvedenskih poročil so bila tudi vsa opozorila podkrepljena z referencami. Za 3 monografije (seme in luščine bolhačice, seme indijskega trpotca) so bila vsa opozorila navedena v izvedenskih poročilih, vendar ni bilo priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev.

V izvedenskem poročilu za eterično olje poprove mete je navedenih manj kot polovica opozoril. V izvedenskih poročilih za seme navadnega divjega kostanja in list vinske trte opozorila niti niso omenjena.

Opozorila o interakcijah

Opozorila o interakcijah z drugimi zdravili so navedena pri 7 monografijah.

Pri vseh so interakcije z drugimi zdravili opisane tudi v izvedenskih poročilih. Za vse zdravilne rastline z antrakinonskimi glikozidi so interakcije ustrezno navedene tudi v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij. V slednjem pa pri skorji vrbe manjka navedba možnih interakcij s salicilati in drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Opozorila za etanol

Opozorilo, da pripravek vsebuje etanol in da je treba vključiti ustrezna opozorila je bilo v monografiji za korenino zdravilne špajke. Navedbe ni v izvedenskem poročilu.

4.5.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XXI: Prikaz navedb opozoril v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu						Skupaj
		Vsa opozorila navedena, utemeljitev, reference	Vsa opozorila navedena, ni utemeljitve, referenc	>= polovica opozoril navedena, utemeljitev, reference	< polovica opozoril navedena, utemeljitev, reference	< polovica opozoril navedena, ni utemeljitve, referenc	Ni navedb	
Navedbe v monografiji	Specifična opozorila	4	8	2	2	1	15	32
	Opozorila o interakcijah	4					2	6
	Opozorila za etanol		1				26	27
	Opozorila za saharozo						1	1
	Opozorila niso potrebna						2	2
	Skupaj		8	9	2	2	1	46

Opozorila za otroke smo obravnavali v poglavju o odmerjanju in načinu uporabe.

Specifična opozorila

Specifična opozorila so bila vključena pri 32 monografijah. Le v 4 izvedenskih poročilih (zel navadnega ovsa, korenina bledega ameriškega slamnika, laneno seme, cvet črnega bezga) so bila vsa opozorila tudi podprta z referencami. Za 8 monografij (zel pravega pelina, korenina navadnega sleza, cvet zdravilnega ognjiča, cvet pomladanskega jegliča, list poprove mete, skorja vrbe, zel vrtnega timijana, zel koprive) so bila vsa opozorila navedena v izvedenskih poročilih, vendar ni bilo priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev.

V monografiji za blede ameriški slamnik je v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih opozorilo o možnosti anafilaktičnih reakcij pri atopičnih pacientih. Tovrstni resni neželeni učinki niso omenjeni v poglavju o neželenih učinkih v izvedenskem poročilu, omenjeni so sicer v pregledu pripravkov po državah članicah EU, kjer pa so dodatno navedeni še številni drugi neželeni učinki, ki niso vključeni v monografijo. Ti resni neželeni učinki tudi niso vključeni v poglavju o neželenih učinkih v monografiji.

Vsa opozorila navedena v monografijah za zel šentjanževke in korenino pomladanskega jegliča niso bila navedena v izvedenskih poročilih.

V treh izvedenskih poročilih (korenina vražjega kremplja, eterično olje poprove mete, eterično olje vrtnega timijana) je navedenih manj kot polovica opozoril.

Opozorila pa sploh niso omenjena pri 15 izvedenskih poročilih (list breze, zel škrlatnega ameriškega slamnika, zel njivske preslice, seme navadnega divjega kostanja, cvet navadnega hmelja, zel navadne medene detelje, korenika navadne sladke koreninice, korenika bodeče lobodike, zel navadne zlate rozge, skorja, destilat in list virginskega nepozebnika, list črnega ribeza, cvet lučnika, list vinske trte).

Opozorila o interakcijah

Opozorila o interakcijah z drugimi zdravili so navedena pri 6 monografijah.

Za štiri (zel pravega pelina, korenina navadnega sleza, eterično olje grenkega komarčka, skorja vrbe) so enaka opozorila tudi v izvedenskih poročilih. Razen pri eteričnem olju komarčka, opozorila o teh interakcijah niso vključena v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij v monografiji. V slednjem bodisi niso navedena ali pa je celo navedeno, da ni poročil o interakcijah. Za zel pravega pelina je navedeno, da so možne interakcije z zdravili, ki se vežejo na GABA receptorje. Navedeno je tudi, da te interakcije niso bile klinično opažene.

Pri zeli navadne zlate rozge in listu črnega ribeza je odsvetovana sočasna uporaba s sintetičnimi diuretiki. Interakcija ni omenjena niti v izvedenskem poročilu niti v monografiji v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij.

Opozorila za etanol

Opozorila, da pripravek vsebuje etanol in da je treba vključiti ustrezna opozorila, so bila v 27 monografijah. Manjkala so le pri 3 monografijah, ki so prav tako vsebovale etanolne tekoče ekstrakte. Teh navedb v večini primerov ni bilo v izvedenskih poročilih.

Opozorila za saharozo

V skladu s smernico o pomožnih snoveh v navodilih za uporabo zdravila je treba dodati tudi opozorila za saharozo. Iz korenine navadnega sleza se lahko pripravi sirup in v

monografijo je dodano ustrezno opozorilo za saharozo. Navedenega opozorila ni v izvedenskem poročilu.

Opozorila niso potrebna

Za eterično olje sladkega janeža in plod navadnega ovsa je navedeno, da posebna opozorila in previdnostni ukrepi niso potrebni. Tudi v izvedenskih poročilih ni opozoril, ki bi jih bilo treba vključiti v to poglavje.

4.5.3 Razprava

Vsebina tega poglavja je specifična za vsako zdravilo in terapevtsko področje uporabe, za katerega je namenjena (13).

Pri večini zdravilnih rastlin z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo so bila vsa specifična opozorila navedena tudi v izvedenskih poročilih. V slednjih so bila tudi podprta z literaturnimi podatki in utemeljitvami. Iz tega vidika so manj ustrezna izvedenska poročila za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, saj so vsa specifična opozorila v monografijah navedena le v 4 izvedenskih poročilih ter podprta z referencami in utemeljitvami. Vsekakor pa niso ustrezna izvedenska poročila, v katerih niso opisana vsa opozorila in previdnostni ukrepi oziroma tematika sploh ni obravnavana.

Pravilno je, da se resne neželene učinke navede v poglavje o opozorilih in previdnostnih ukrepih, kakor je to navedeno pri bledem ameriškem slamniku. Vendar pa bi bilo treba v skladu s smernico o SmPCju (13) te neželene učinke navesti tudi v poglavje o neželenih učinkih.

V poglavju o opozorilih in previdnostnih ukrepih so pri 7 WEU in 6 TU monografijah navedene interakcije z drugimi zdravili. Razen pri zeli navadne zlate rozge in listu črnega ribeza so te interakcije opisane tudi v vseh izvedenskih poročilih. Z izjemo skorje vrbe so interakcije tudi ustrezno navedene v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij v WEU monografijah. V to poglavje pa v večini primerov niso vključene pri TU monografijah, kar ni ustrezno.

Pri zeli navadnega pelina so v poglavje o opozorilih in previdnostnih ukrepih vključene interakcije, ki niso bile klinično opažene, kar ni ustrezno. V to poglavje se namreč vključijo le klinično pomembne interakcije (13).

V skladu s smernico o SmPCju in smernico o pomožnih snoveh v navodilih za uporabo zdravila je treba za pripravke iz zdravilnih rastlin, ki vsebujejo etanol, navesti podatke o vsebnosti etanola v pripravku in ustrezna opozorila. Prav tako je treba navesti ustrezna opozorila za saharozo (13, 21). V večini monografij so bila opozorila vključena. Z nekaj izjemami pa te navedbe niso vključene v izvedenskih poročilih. To ni bistvenega pomena, saj se te informacije dodajajo v navodila za uporabnike z upoštevanjem obstoječih smernic.

4.6 MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ

4.6.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica XXII: Prikaz navedb interakcij v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu								
		Ni podatkov	Klinične interakcije	<i>In vivo</i> (živali) interakcije	<i>In vitro</i> interakcije	Splošne navedbe interakcij, reference	Splošne navedbe interakcij, ni referenc	Ni navedb	Dodatne interakcije v IP in v poglavju 4.4 monografije	Skupaj
Navedbe v monografiji	Ni poročil	1			1	1				3
	Navedba interakcij		2	1		6	6		1	16
	Klinično pomembne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z določenimi encimi niso bile opažene.		1					1		2
	Skupaj	1	3	1	1	7	6	1	1	21

IP - izvedensko poročilo, poglavje 4.4 - poglavje o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih

Obravnanih monografij je bilo 18, vendar je v preglednici skupno število 21, ker so vrba, zdravilna špajka in zdravilna špajka/navadni hmelj navedene dvakrat zaradi dodatnih interakcij v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih in različnih navedb v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij.

Pri 3 monografijah je navedeno, da ni poročil o interakcijah.

V izvedenskem poročilu za list vinske trte je navedeno, da ni poročil.

Za zel škrlatnega ameriškega slamnika je v izvedenskem poročilu opisana *in vitro* raziskava. Navedeno je tudi, da farmakodinamske in farmakokinetične interakcije niso bile opažene pri ljudeh.

V izvedenskem poročilu za seme navadnega divjega kostanja so vključene splošne trditve o potencialno možnih interakcijah, za katere ni razvidno, pri katerih raziskavah so bile opažene. Je pa navedeno, da niso bile opažene pri ljudeh.

Pri 16 monografijah so opisane interakcije.

Za skorjo vrbe in zel šentjanževke so v izvedenskem poročilu opisane klinične interakcije. Sočasna uporaba sintetičnih sedativov in zdravilne špajke ni priporočljiva. Interakcije so bile ugotovljene v *in vivo* raziskavah na živalih in niso bile potrjene na ljudeh.

Pri 12 izvedenskih poročilih (aloja, skorja navadne krhlike, laneno seme, seme in luščine bolhačice, seme indijskega trpotca, eterično olje poprove mete, skorja ameriške krhlike, korenina rabarbare, list in plod sene, korenina zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja) so vključene splošne trditve o potencialno možnih interakcijah, vendar za polovico niti ni citiranih referenc.

Za monografijo skorje vrbe so v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih navedene še druge interakcije.

V monografijah za zdravilno špajko in zdravilno špajko/navadni hmelj je v monografiji navedeno, da niso bile opažene klinično pomembne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z določenimi encimi. V izvedenskem poročilu za korenino zdravilne špajke so ustrezne utemeljitve na osnovi kliničnih podatkov. V izvedenskem poročilu za zdravilno špajko/navadni hmelj ni podatkov in utemeljitev. V tem primeru bi se lahko ekspert skliceval na izvedensko poročilo za zdravilno špajko.

4.6.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XXIII: Prikaz navedb interakcij v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu										
		Ni podatkov	Klinične interakcije	Posamezni primeri kliničnih interakcij	<i>In vivo</i> (živali) interakcije	<i>In vitro</i> interakcije	Splošne navedbe interakcij, reference	Splošne navedbe interakcij, ni referenc	Teoretično možne interakcije	Ni navedb	Dodatne interakcije v poglavju 4.4 monografije in IP	Skupaj
Navedbe v monografiji	Ni poročil	20		1	6	1	5	2	2		4	41
	Navedba interakcij		1	1	1		2	2			1	8
	Navedba teoretično možnih interakcij	1										1
	Ob upoštevanju priporočil o odmerjanju ni pričakovati klinično pomembnih interakcij.		1									1
	Klinično pomembne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z določenimi encimi niso bile opažene.		1							1		2
	Skupaj	21	3	2	7	1	7	4	2	1	5	53

IP - izvedensko poročilo, poglavje 4.4 - poglavje o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih

Obravnavanih monografij je bilo 49, vendar je v preglednici skupno število 53, ker so šentjanževka, vrba, zdravilna špajka in zdravilna špajka/navadni hmelj navedene dvakrat zaradi različnih načinov uporabe, navedbe dodatnih interakcij v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih in različnih navedb v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij.

Pri 41 monografijah je navedeno, da ni poročil o interakcijah.

V izvedenskih poročilih je za 20 monografij navedeno, da ni poročil o interakcijah.

Za list boldovca je opisan primer interakcije opažene pri posamezniku, za katero vzročne povezave niso potrdili.

V 6 izvedenskih poročilih (plod grenkega in sladkega komarčka, korenika kurkume, cvet črnega bezga, eterično olje vrtnega timijana, eterično olje poprove mete) so opisane *in vivo* (na živalih) interakcije. Z izjemo eteričnega olja vrtnega timijana je bilo obrazloženo, da so za vključitev interakcij v monografije potrebne ustrezne raziskave na ljudeh.

Za zel njivske preslice so opisane *in vitro* raziskave.

V 7 izvedenskih poročilih (zel deljenolistne srčnice, seme navadnega divjega kostanja, korenina in cvet pomladanskega jegliča, zel koprive, eterično olje in plod sladkega janeža) so vključene splošne trditve o potencialno možnih interakcijah, za katere ni razvidno pri katerih raziskavah so bile opažene, pri 2 niti ni priloženih referenc. Za razliko od zeli koprive, kjer je podana utemeljitev, pri zeli deljenolistne srčnice ni utemeljeno, zakaj interakcije niso vključene v monografijo. V izvedenskem poročilu za eterično olje sladkega janeža je splošna trditev, da prekomerni odmerki lahko vplivajo na hormonsko terapijo ali peroralno kontracepcijo, reference niso priložene. Slednja ni vključena v monografijo, razlogi niso podani. Enaka trditev pa je vključena v monografijo za eterično olje grenkega komarčka. Med monografijami ni skladnosti.

Za cvet navadnega hmelja in koreniko bodeče lobodike so opisane teoretično možne interakcije.

Pri zeli pravega pelina, korenini navadnega sleza, listu črnega ribeza in zeli navadne zlate rozge so opisane interakcije v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih, vendar zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov niso vključene v poglavje o interakcijah.

V 8 monografijah so bile interakcije navedene.

Za skorjo vrbe so v izvedenskem poročilu opisane klinične interakcije.

Pri zeli navadne medene detelje se je interakcija pojavila pri 2 posameznikih, vendar ni bila potrjena v dveh kliničnih raziskavah. Na osnovi dejstev, da navadna medena detelja vsebuje kumarinske derivate in je namenjena samozdravljenju, pa je sočasna uporaba z antikoagulantmi kontraindicirana.

Sočasna uporaba sintetičnih sedativov in zdravilne špajke ni priporočljiva. Interakcije so bile ugotovljene v *in vivo* raziskavah na živalih in niso bile potrjene na ljudeh.

Pri 4 izvedenskih poročilih (laneno seme, list žajblja, eterično olje grenkega komarčka, zdravilna špajka/navadni hmelj) so vključene splošne trditve o potencialno možnih interakcijah, pri dveh pa niti ni citiranih referenc.

Za monografijo skorje vrbe so v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih navedene še druge interakcije.

Za monografijo zeli zdravilne pasijonke so v monografiji navedene teoretično možne interakcije, a je v izvedenskem poročilu navedeno, da ni podatkov.

Za zel šentjanževke je navedeno, da ob upoštevanju priporočil o odmerjanju ni pričakovati klinično pomembnih interakcij. V izvedenskem poročilu so ustrezne utemeljitve.

V monografijah za zdravilno špajko in zdravilno špajko/navadni hmelj je v monografiji navedeno, da niso bile opažene klinično pomembne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo z določenimi encimi. V izvedenskem poročilu za korenino zdravilne špajke so ustrezne utemeljitve na osnovi *in vivo* podatkov. V izvedenskem poročilu za zdravilno špajko/navadni hmelj ni nobenih podatkov. V tem primeru bi se lahko ekspert skliceval na izvedensko poročilo za zdravilno špajko.

4.6.3 Razprava

Za razliko od WEU monografij, pri katerih je v treh primerih navedeno, da ni poročil o interakcijah, je pri tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora takšna navedba pri večini monografij. Za polovico je v izvedenskih poročilih navedeno, da ni podatkov. Pri nekaterih so opisane *in vitro* ter *in vivo* raziskave na živalih, dodatno pa je pojasnjeno, da so za vključitev interakcij v monografijo potrebne ustrezne raziskave na ljudeh.

V izvedenskih poročilih so navedene tudi splošne trditve o interakcijah, za katere ni razvidno v katerih raziskavah so bile opažene. Na osnovi teh podatkov je v določenih

monografijah navedeno, da ni poročil o interakcijah, v druge pa so interakcije vključene. Potrebna bi bila skladnost med monografijami.

Podobna neskladnost je pri teoretično možnih interakcijah, ki v dveh primerih niso vključene v TU monografijo, pri enem pa so, kljub temu da v izvedenskem poročilu ni podatkov.

Znanje o interakcijah med zdravili rastlinskega izvora in drugimi zdravili je pomanjkljivo. Potrebni je še več raziskav, da se nadalje dokumentirajo klinično pomembne interakcije (19, 24). Tudi pri obravnavanih monografijah so le v 3 izvedenskih poročilih podatki o klinično ugotovljenih interakcijah. Na osnovi *in vitro* podatkov ni mogoče sklepati na relevantnost interakcij *in vivo* (13, 26). Interakcije ugotovljene v *in vitro* testih tudi niso bile vključene v WEU in TU monografije. Z izjemo zdravilne špajke, v monografijah tudi niso bile vključene interakcije na osnovi raziskav na živalih. Pri zdravilni špajki pa je bilo v izvedenskem poročilu obrazloženo, da so potrebne nadaljnje raziskave na ljudeh, do takrat pa so iz varnostnih razlogov interakcije vključene v monografiji na osnovi ugotovitev iz raziskav na živalih. Sicer so bile interakcije vključene na osnovi splošnih trditev v izvedenskih poročilih. Pri polovici niti ni bilo priloženih referenc. V teh primerih je treba uskladiti monografije.

V šestih monografijah so interakcije vključene v poglavje o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih in ne v poglavju o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij. Pri nekaterih je obrazloženo, da zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov. V skladu s smernico o SmPCju morajo biti vse interakcije opisane v poglavju medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij z navzkrižnim sklicem na druga relevantna poglavja (13). V smernici o raziskavah interakcij pa je navedeno, da v primeru, da *in vivo* raziskave interakcij niso narejene z zadevnim rastlinskim pripravkom, se informacije o interakcijah z drugimi rastlinskimi pripravki lahko navedejo v besedila za uporabnike kot previdnostni ukrep (26). Glede na dejstva, da so zdravila namenjena samozdravljenju in da so podatki o interakcijah pomanjkljivi, kaj šele na voljo za točno določen rastlinski pripravek, je smiselno, da se interakcije navedejo v poglavje o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili in drugih oblikah interakcij in ne v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih.

Z izjemo eteričnega olja poprove mete v nobeni monografiji ni opisano jemanje zdravil skupaj s hrano in pijačo, kar ni skladno s smernico o SmPCju.

4.7 PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE

4.7.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica XXIV: Prikaz navedb o nosečnosti in dojenju v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu									
		Nosečnost					Dojenje				
		Klinični podatki	Predklinični podatki	Ni podatkov	Ni navedb	Skupaj	Klinični podatki	Predklinični podatki	Ni podatkov	Ni navedb	Skupaj
Navedbe v monografijah	1	3				3			3		3
	2	1				1			1		1
	3			1		1			1		1
	4	1	1	1		3			1	1	2
	5			2		2			2		2
	6		1			1			1		1
	7	1	1			2	1	1			2
	8		2			2	2				2
	9		4			4	4				4
	10			1		1			1		1
	Skupaj	6	9	5	0	20	7	1	10	1	19

V WEU monografijah je bilo uporabljenih 10 različnih trditev glede uporabe pripravkov rastlinskega izvora v času nosečnosti in dojenja. V preglednici so razvrščene po naraščajoči strogosti priporočil v času nosečnosti, od neomejene uporabe pri semenu in luščinah bolhačice ter semenu indijskega trpotca, do kontraindicirane uporabe pri skorji vrbe.

Obravnavanih monografij je bilo 18, vendar je v preglednici skupno število 20, ker pri šentjanževki in navadnem divjem kostanju obstajajo v izvedenskih poročilih predklinični in klinični podatki za nosečnost. Prav tako je skupno število navedb za dojenje večje zaradi predkliničnih in kliničnih podatkov pri šentjanževki.

Trditev 1

No restriction.

Laxative bulk producers should be used before using other purgatives if change of nutrition is not successful.

Trditev je navedena pri monografijah za seme in luščine bolhačice ter seme indijskega trpotca. Trditev ni skladna z navedbami v izvedenskem poročilu, saj je v slednjem navedeno, da se je treba uporabi med nosečnostjo in dojenjem izogibati oziroma da je potrebna previdnost, če se zdravilo jemlje v tem obdobju. Sicer je v izvedenskem poročilu navedeno, da novejših podatkov o uporabi med nosečnostjo in dojenjem ni. Opisane pa so tri starejše klinične raziskave, katerih kvaliteta je vprašljiva.

Trditev 2

Limited data (several hundreds of exposed pregnancies) indicate no adverse effects of Echinacea on pregnancy or on the health of the fetus/newborn child. Data concerning the immune system of the newborn child are not available. To date, no other relevant epidemiological data are available.

In the absence of sufficient data, the use in pregnancy and lactation is not recommended unless advised by a doctor.

Trditev je navedena pri monografiji za zel škrlatnega ameriškega slamnika in je skladna z navedbami v izvedenskem poročilu razen možnosti jemanja med nosečnostjo in dojenjem po priporočilu zdravnika. Sicer pa trditev navaja, kakšen je obseg podatkov na nosečnicah, kar je skladno s predlogi besedil za uporabo zdravil v času nosečnosti in dojenja podanimi v smernici (34).

Trditev 3

Oral use

Studies in animals have shown no teratogenic effects. It is unknown if peppermint constituents are excreted in human breast milk. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.

Cutaneous use

Data on the use during pregnancy and lactation is not available. As a general precaution, the use is not recommended, unless medical advice proposed benefit is higher than the potential risk.

Trditev je navedena pri monografiji za eterično olje poprove mete. V izvedenskem poročilu je prav tako navedeno, da uporaba med nosečnostjo in dojenjem zaradi pomanjkanja podatkov ni priporočljiva. Vključena je tudi *in vivo* raziskava, ki je dokazala da mentol ni teratogen. Trditev v monografiji je nepopolna, saj na splošno navaja, da študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov in je tako zavajajoča.

Trditev 4

Safety during pregnancy and lactation has not been established.

In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.

Trditev je navedena pri monografijah za seme navadnega divjega kostanja in list vinske trte. V izvedenskem poročilu za list vinske trte je navedeno, da ni podatkov, tako je trditev

v monografiji skladna z izvedenskim poročilom. V izvedenskem poročilu za seme navadnega divjega kostanja je omenjeno, da so nosečnice sodelovale v klinični raziskavi in neželeni učinki niso bili opaženi. Raziskava ni opisana. Dobro bi bilo, če bi bili v izvedenskem poročilu navedeni natančnejši podatki o raziskavi (če seveda obstajajo) in utemeljitev, zakaj teh podatkov ni primerno vključiti v monografijo. Prav tako v izvedenskem poročilu manjka opredelitev o primernosti uporabe med nosečnostjo in dojenjem.

Trditev 5

Safety during pregnancy and lactation has not been established. As a precautionary measure, because of lack of data, use during pregnancy and lactation is not recommended.

Trditev je navedena pri monografijah za korenino zdravilne špajke in korenino zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja in je skladna z navedbami v izvedenskih poročilih.

Trditev 6

There are no reports of any harmful or deleterious effects during pregnancy and lactation. Investigations in healthy women suggest that linseed may have an oestrogenic effect. As there are insufficient systematic data available, use is not recommended during pregnancy and lactation.

Trditev je navedena pri monografiji za laneno seme in je skladna z navedbami v izvedenskem poročilu. Ni pa skladna s smernico o oceni tveganja uporabe zdravil na razmnoževanje in dojenje ter smernico o SmPCju (13, 34). Treba bi bilo namreč navesti obseg izkušenj pri nosečnicah, ker je v trditvi navedeno, da ni poročil o neželenih učinkih.

Trditev 7

Animal studies have shown equivocal results. The potential risk for humans is unknown. In the absence of sufficient clinical data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.

Trditev je navedena pri monografiji za zel šentjanževke. V izvedenskem poročilu so vključeni predklinični in klinični podatki. Ekspert je zaključil, da ti podatki ne zadoščajo za priporočitev uporabe v tem obdobju. Podobno kot pri škrlatnem ameriškem slamniku bi bilo v skladu s smernicami (13, 34) tudi v monografiji za zel šentjanževke smiselno omeniti, da obstajajo omejeni podatki na nosečnicah.

Trditev 8

Pregnancy

Wording for extracts specified as those investigated (see section 5.3 Preclinical safety data):

There are no reports of undesirable or damaging effects during pregnancy and on the foetus when used at the recommended dosage. As a consequence of experimental data concerning a genotoxic risk of several anthranoids, e.g. emodin and aloe-emodin, the use is to be avoided during the first trimester. Senna leaves should only be used intermittently and if other actions like behavioural modification, dietary changes and use of bulk forming agents failed.

Wording for all other preparations:

There are no reports of undesirable or damaging effects during pregnancy and on the foetus when used at the recommended dosage. However, as a consequence of experimental data concerning a genotoxic risk of

several anthranoids, e.g. emodin and aloe-emodin, use is not recommended during pregnancy.

Lactation

Use during breastfeeding is not recommended as there are insufficient data on the excretion of metabolites in breast milk. Small amounts of active metabolites (rhein) are excreted in breast milk. A laxative effect in breast fed babies has not been reported.

Trditev je navedena pri monografijah za list in plod sene in je skladna z navedbami v izvedenskih poročilih. Ni pa skladna s smernicami (13, 34), saj bi bilo treba navesti obseg izkušenj pri nosečnicah, ker je v trditvi navedeno, da ni poročil o neželenih učinkih.

Trditev 9

There are no reports of undesirable or damaging effects during pregnancy and on the foetus when used at the recommended dosage. However, as a consequence of experimental data concerning a genotoxic risk of several anthranoids, e.g. aloe-emodin, emodin, frangulin, chrysophanol and physcion, use is not recommended during pregnancy.

Lactation

Use during breastfeeding is not recommended as there are insufficient data on the excretion of metabolites in breast milk. After administration of other anthranoids, active metabolites, such as rhein, are excreted in breast milk in small amounts. A laxative effect in breast fed babies has not been reported.

Trditev je navedena pri 4 monografijah za zdravilne rastline z antrakinonskimi glikozidi: skorjo navadne in ameriške khrlike, korenino rabarbare in alojo. Trditev je skladna z navedbami v izvedenskih poročilih. Ni pa skladna s smernicami (13, 34), saj bi bilo treba navesti obseg izkušenj pri nosečnicah, ker je v trditvi navedeno, da ni poročil o neželenih učinkih.

Trditev 10

The use during the first and second trimester of pregnancy and during lactation is not recommended. Salicylates cross the placenta and appear in breast milk. Contraindicated in the third trimester of pregnancy.

Trditev je navedena v monografiji za skorjo vrbe. Trditev je skladna z navedbami v izvedenskem poročilu, v katerem so vključeni podatki za salicilate, podatkov za skorjo vrbe pa ni.

4.7.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XXV: Prikaz navedb o nosečnosti in dojenju v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu									
		Nosečnost					Dojenje				
		Klinični podatki	Predklinični podatki	Ni podatkov	Ni navedb	Skupaj	Klinični podatki	Predklinični podatki	Ni podatkov	Ni navedb	Skupaj
Navedbe v monografijah	1			1		1			1		1
	2				1	1				1	1
	3			2		2			2		2
	4	2	5	20	1	28		1	23	2	26
	5			2		2			2		2
	6	1	1	2		4	1	1	2		4
	7		5			5			5		5
	8			3		3			3		3
	9		1			1			1		1
	10			1		1			1		1
	11		1			1			1		1
	12		1			1			1		1
	13			1		1			1		1
	14		1			1			1		1
	Skupaj	3	15	32	2	52	1	2	44	3	50

V TU monografijah je bilo uporabljenih 14 različnih trditev glede uporabe pripravkov rastlinskega izvora v času nosečnosti in dojenja. V preglednici so razvrščene po naraščajoči strogosti priporočil v času nosečnosti, od navedbe pri plodu navadnega ovsa, da ni podatkov o uporabi v času nosečnosti in dojenja, vendar tudi ni poročil o malformacijah, do kontraindicirane uporabe pri zeli deljenolistne srčnice. Nekatere trditve se med seboj le minimalno razlikujejo.

Obravnavanih monografij je bilo 49, vendar je v preglednici skupno število 52, ker pri elevterokoku, navadnem divjem kostanju in šentjanževki obstajajo v izvedenskih poročilih predklinični in klinični podatki za nosečnost. Prav tako je skupno število navedb za dojenje večje zaradi predkliničnih in kliničnih podatkov pri šentjanževki.

Trditev 1

There are no data on use during pregnancy or lactation. No concern has arisen about any malformation in humans.

Trditev je navedena pri monografiji za plod navadnega ovsa. Trditev ni skladna s smernico o oceni tveganja uporabe zdravil na razmnoževanje in dojenje ter smernico o SmPCju (13,

34). Treba bi bilo namreč navesti obseg izkušenj pri nosečnicah, ker je v trditvi navedeno, da ni bilo poročil o kakršnihkoli malformacijah. Ker pa v izvedenskem poročilu ni vključenih kliničnih podatkov o uporabi med nosečnostjo, je navajanje takšne trditve za uporabnika lahko zavajajoče. Za razliko od ploda navadnega ovsa ima monografija za zel navadnega ovsa nedvoumno navedeno, da uporaba med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva. Monografiji nista skladni.

Trditev 2

*There are no data on use during pregnancy or lactation.
No concern has arisen about any malformation in humans.
Products should not be applied to the breast of breastfeeding women.*

Trditev je navedena pri monografiji za zel škrlatnega ameriškega slamnika. Podobno kot trditev 1, tudi pri tej v izvedenskem poročilu ni poročil o dermalni uporabi zeli škrlatnega ameriškega slamnika, zato je drugi stavek neskladen s smernicami in lahko zavajajoč. V izvedenskem poročilu so sicer opisane klinične raziskave, v katerih so dokazali varno peroralno uporabo zeli škrlatnega ameriškega slamnika med nosečnostjo. A kljub temu peroralna uporaba zeli škrlatnega ameriškega slamnika zaradi pomanjkanja zadostnih podatkov med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljiva.

Trditev 3

*Safety during pregnancy and lactation has not been established. No adverse effects have been reported from the use of the herb as a medicinal product during pregnancy and lactation.
In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.*

Trditev je navedena pri korenini in cvetu pomladanskega jegliča. V izvedenskem poročilu je navedena enaka trditev, referenc ni citiranih. Trditev ni skladna s smernicama (13, 34), saj bi bilo treba navesti obseg izkušenj pri nosečnicah, ker je v trditvi navedeno, da ni poročil o neželenih učinkih.

Trditev 4

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

Ta trditev je najpogosteje uporabljena trditev, navedena je bila pri 26 monografijah.

Nosečnost

V izvedenskih poročilih je bilo v večini primerov navedeno, da ni podatkov.

V izvedenskem poročilu za korenino elevterokoka je opisana klinična raziskava na 619 nosečnicah, v kateri ni bilo opaženih neželenih učinkov. V izvedenskem poročilu za seme navadnega divjega kostanja je omenjeno, da so nosečnice sodelovale v klinični raziskavi, v

kateri ni bilo opaženih neželenih učinkov, vendar natančnejših informacij o tej raziskavi ni. V tem izvedenskem poročilu prav tako manjka opredelitev o primernosti uporabe med nosečnostjo in dojenjem. Za korenino elevterokoka je zaključeno, da varnost ni popolnoma dokazana in uporaba med nosečnostjo ni priporočljiva.

V izvedenskem poročilu za korenino vražjega kremplja tematika o nosečnosti in dojenju ni obravnavana.

Trditev je navedena tudi v monografiji za list žajblja, vendar je ustreznost vprašljiva. V izvedenskem poročilu so namreč vključeni podatki predhodnih monografij in drugih člankov, v katerih je uporaba eteričnega olja in etanolnih ekstraktov v času nosečnosti in dojenja kontraindicirana zaradi prisotnosti tujona. Prav tako pa tujon lahko vsebujejo tudi pripravki iz pravega pelina in posledično je v monografiji navedeno, da se je treba uporabiti med nosečnostjo in dojenjem izogibati.

Dojenje

V izvedenskih poročilih je v večini primerov navedeno, da ni podatkov.

V izvedenskih poročilih za koreniko kurkume in list poprove mete je opisana možnost inhibicije izločanja mleka. V skladu s smernicama (13, 34) bi bilo smotrno te podatke navesti tudi v monografiji oziroma v izvedenskih poročilih utemeljiti, zakaj niso primerni za vključitev.

V izvedenskih poročilih za korenino vražjega kremplja ter seme navadnega divjega kostanja se ekspert ne opredeli o varnosti uporabe med dojenjem.

Trditev 5

Safety during pregnancy and lactation has not been established.

As a precautionary measure, because of lack of data, use during pregnancy and lactation is not recommended.

Trditev je navedena pri monografijah za korenino zdravilne špajke in korenino zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja in je skladna z navedbami v izvedenskih poročilih.

Trditev 6

In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.

Trditev je navedena pri 3 monografijah (zeli šentjanževke, eteričnem olju poprove mete in zeli navadne zlate rozge). Za razliko od izvedenskih poročil za eterično olje poprove mete in zel navadne zlate rozge, so v izvedenskem poročilu za zel šentjanževke vključeni predklinični in klinični podatki. Ekspert je zaključil, da ti podatki ne zadoščajo za

priporočitev uporabe v tem obdobju. Podobno kot pri škrlatnem ameriškem slamniku bi bilo v skladu s smernicama (13, 34) tudi v monografiji za zel šentjanževke smiselno omeniti, da obstajajo omejeni podatki na nosečnicah.

Trditev 7

There are no data from the use of anise oil in pregnant patients.
It is unknown if anise oil constituents are excreted in human breast milk.
In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.

Trditev je navedena pri 5 monografijah (eterično olje in plod sladkega janeža, eterično olje in plod grenkega komarčka ter plod sladkega komarčka). V izvedenskih poročilih so bile opisane predklinične raziskave o vplivu na reprodukcijo in so tudi ustrezno vključene v monografijah v poglavju o predkliničnih podatkih o varnosti. Prav tako so ustrezne in skladne navedbe o vplivu na dojenje.

Trditev 8

Safety during pregnancy and lactation has not been established.

Trditev je navedena pri 3 monografijah (skorja, list in destilat virginskega nepozebnika). Trditev je pomanjkljiva, saj ne poda priporočil o uporabi v času nosečnosti in dojenja. V izvedenskem poročilu je navedeno, da se zdravilo med nosečnostjo in dojenjem ne sme uporabljati brez posveta z zdravnikom.

Trditev 9

There are no reports of any harmful or deleterious effects during pregnancy and lactation. Investigations in healthy women suggest that herb may have an oestrogenic effect. As there are insufficient systematic data available, use is not recommended during pregnancy and lactation.

Trditev je navedena pri monografiji za laneno seme in je skladna z navedbami v izvedenskem poročilu. Ni pa skladna s smernicama (13, 34). Treba bi bilo namreč navesti obseg izkušenj pri nosečnicah, ker je v trditvi navedeno, da ni poročil o neželenih učinkih.

Trditev 10

Safety during pregnancy and lactation has not been established. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended (see section 5.3 'Preclinical safety data').

Trditev je navedena pri monografiji za korenino encijana in je skladna z navedbami v izvedenskem poročilu. Predklinične raziskave o vplivu na reprodukcijo so v skladu s smernicama (13, 34) ustrezno vključene v monografijo.

Trditev 11

Safety during pregnancy and lactation has not been established. In view of the pre-clinical safety data (see section 5.3), the use during pregnancy and lactation should be avoided.

Trditev je navedena pri monografiji za list boldovca in je skladna z navedbami v izvedenskem poročilu. Predklinične raziskave o vplivu na reprodukcijo so v skladu s smernicama (13, 34) ustrezno vključene v monografijo.

Trditev 12

*There are no or limited data from use during pregnancy and lactation.
The use should be avoided during pregnancy and lactation (see section 5.3 'Preclinical safety data').*

Trditev je navedena pri monografiji za zel pravega pelina in je skladna z navedbami v izvedenskem poročilu. Predklinične raziskave o vplivu na reprodukcijo so v skladu s smernicama (13, 34) ustrezno vključene v monografijo.

Trditev 13

*The use during the first and second trimester of pregnancy and during lactation is not recommended. Salicylates cross the placenta and appear in breast milk.
Contraindicated in the third trimester of pregnancy.*

Trditev je navedena v monografiji za skorjo vrbe. Trditev je skladna z navedbami v izvedenskem poročilu, kjer so vključeni podatki za salicilate, podatkov za skorjo vrbe pa ni.

Trditev 14

*Contraindicated during pregnancy.
The safety during lactation has not been established.*

Trditev je navedena pri monografiji za zel deljenolistne srčnice. V izvedenskem poročilu je navedeno, da je iz tradicionalne uporabe znano, da zel deljenolistne srčnice stimulira uterus, priloženi so tudi podatki predkliničnih raziskav, ki to potrjujejo.

Trditev o dojenju v monografiji je pomanjkljiva, manjka namreč opredelitev ali se lahko ali ne uporablja v času dojenja. V izvedenskem poročilu podatkov o dojenju ni, je pa navedeno, da se je treba uporabi med dojenjem izogibati.

4.7.3 Razprava

Za zdravila rastlinskega izvora obstaja le malo informacij o uporabi med nosečnostjo in dojenjem. Če pa so bile narejene kakšne klinične raziskave, so še vedno nezadostne, da bi lahko priporočili varno uporabo med nosečnostjo in dojenjem (28-33). Tako ni presenetljivo, da so le v 7 izvedenskih poročilih (WEU+TU) navedeni klinični podatki o uporabi zdravil rastlinskega izvora med nosečnostjo. Ti pa so v izvedenskih poročilih za seme in luščine bolhačice, seme indijskega trpotca ter seme navadnega divjega kostanja nezadostni, da bi lahko priporočili varno uporabo med nosečnostjo in dojenjem. V

nasprotju s tem za seme in luščine bolhačice ter seme indijskega trpotca v monografiji ni omejitve uporabe v času nosečnosti in dojenja, kar ni ustrezno.

V 7 WEU monografijah (pri vseh drogah z antrakinonskimi glikozidi in lanenem semenu) in 5 TU monografijah (cvet in korenina pomladanskega jegliča, plod navadnega ovsa, zel škrlatnega ameriškega slamnika in laneno seme) je navedeno, da ni poročil o neželenih učinkih oziroma kakršnihkoli malformacijah. V teh primerih bi bilo treba skladno s smernico o oceni tveganja uporabe zdravil na razmnoževanje in dojenje ter smernico o SmPCju (13, 34) navesti obseg izkušenj pri nosečnicah. Ker pa v izvedenskih poročilih tudi ni vključenih kliničnih podatkov o uporabi med nosečnostjo, ni primerno, da se takšna trditve navede. Za razliko od teh monografij je pri škrlatnem ameriškem slamniku v WEU monografiji ustrezno naveden obseg podatkov. Smotno bi jih bilo vključiti še pri šentjanževki in elevterokoku, pri kateri so v izvedenskih poročilih vključeni tudi klinični podatki o uporabi v času nosečnosti in dojenja.

V 5 TU monografijah (skorja, destilat in list virginskega nepozebnika, plod navadnega ovsa ter zel škrlatnega ameriškega slamnika) so trditve nepopolne. Manjkajo namreč ustrezna priporočila o uporabi zdravila v času nosečnosti.

Razen pri semenu in luščinah bolhačice ter semenu indijskega trpotca uporaba v času dojenja ni priporočena v nobeni WEU monografiji. V izvedenskih poročilih ni podatkov oziroma so nezadostni za priporočitev uporabe v času dojenja. Tudi za seme in luščine bolhačice ter seme indijskega trpotca ni podatkov, prav tako ni dodatnih utemeljitev, zato je trditev neustrezna. Prav tako je v večini TU monografij navedeno, da uporaba v času dojenja ni priporočljiva. V 6 TU monografijah (skorja, destilat in list virginskega nepozebnika, plod navadnega ovsa, zel škrlatnega ameriškega slamnika ter zel deljenolistne srčnice) pa ustrezna priporočila o uporabi zdravila v času dojenja manjkajo.

Nobena monografija ne vsebuje podatkov o vplivu na plodnost, ki bi jih bilo v skladu s smernico o oceni tveganja uporabe zdravil na razmnoževanje in dojenje ter smernico o SmPCju (13, 34) treba vključiti.

4.8 VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI

4.8.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica XXVI: Prikaz navedb o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu					Skupaj
		Enaka navedba, utemeljitev, reference	Enaka navedba, ni utemeljitve, referenc	Ni podatkov	Podatki niso relevantni	Ni navedb	
Navedbe v monografiji	Vpliv možen. Prizadeti bolniki ne smejo voziti.	1	1				2
	Ni ustreznih raziskav.	1					1
	Ni raziskav.			4	1		5
	Podatek ni relevanten.					10	10
	Skupaj	2	1	4	1	10	18

V 2 monografijah je navedena trditev, da lahko jemanje pripravka vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji in prizadeti bolniki ne smejo voziti ali opravljati s stroji.

Enaka trditev je tudi v izvedenskih poročilih. Za korenino zdravilne špajke je podprta z referencami in ustrezno utemeljitvijo. V izvedenskem poročilu za kombinacijo korenine zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja je trditev vključena, vendar brez utemeljitve in priloženih referenc.

Trditev, da ni primernih raziskav o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, je navedena v monografiji za zel šentjanževke.

V izvedenskem poročilu je ta trditev podprta z utemeljitvijo, priložene so tudi reference.

Pri 5 monografijah je uporabljena trditev, da ni raziskav o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

V 4 izvedenskih poročilih so enake navedbe.

Pri eteričnem olju poprove mete je navedeno, da podatki niso relevantni.

V monografiji za seme navadnega divjega kostanja je v poglavju o neželenih učinkih navedena vrtočlatica, za eterično olje poprove mete pa zamegljen vid.

Pri 10 monografijah je navedeno, da podatek ni relevanten. V izvedenskih poročilih se eksperti do te tematike ne opredelijo. To so monografije za zdravilne rastline z mehanskim

odvajalnim delovanjem (laneno seme, seme in luščine bolhačice, seme indijskega trpotca) ter za zdravilne rastline, ki vsebujejo antrakinonske glikozide in imajo prav tako odvajalno delovanje (aloja, skorja navadne krhlike, skorja ameriške krhlike, korenina rabarbare, list sene, plod sene).

4.8.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XXVII: Prikaz navedb o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu					
		Enaka navedba, utemeljitev, reference	Enaka navedba, ni utemeljitve, referenc	Ni podatkov	Podatki niso relevantni	Ni navedb	Skupaj
Navedbe v monografiji	Vpliv možen. Prizadeti bolniki ne smejo voziti.	6	1			1	8
	Ni raziskav. Vpliv možen. Prizadeti bolniki ne smejo voziti.					1	1
	Ni ustreznih raziskav.	1					1
	Ni raziskav.			27	2	7	36
	Podatek ni relevanten.			2		2	4
	Skupaj	7	1	29	2	11	50

Vseh monografij je sicer 49, vendar sta pri monografiji za zel šentjanževke dve trditvi zaradi različnih poti uporabe.

V 8 monografijah je navedena trditev, da lahko jemanje pripravka vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji in prizadeti bolniki ne smejo voziti ali opravljati s stroji.

V izvedenskih poročilih za 6 monografij (zel pravega pelina, cvet navadnega hmelja, list navadne melise, list žajblja, korenina zdravilne špajke, zel zdravilne pasijonke) je ta trditev podprta z utemeljitvijo, priložene so reference.

V izvedenskem poročilu za kombinacijo korenine zdravilne špajke in cveta navadnega hmelja je vključena enaka trditev, vendar brez utemeljitve in priloženih referenc.

V izvedenskem poročilu za zel navadnega ovsa vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni obravnavan.

V monografiji za zel deljenolistne srčnice je navedeno, da ni raziskav o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Obenem je navedena tudi trditev, da lahko

jemanje pripravka vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji in prizadeti bolniki ne smejo voziti ali opravljati s stroji.

V izvedenskem poročilu vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni obravnavan.

Trditev, da ni primernih raziskav o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, je navedena v monografiji za zel šentjanževke.

V izvedenskem poročilu je ta trditev podprta z utemeljitvijo, priložene so tudi reference.

Pri 36 monografijah je uporabljena trditev, da ni raziskav o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Kot je razvidno iz preglednice so v 27 izvedenskih poročilih enake navedbe.

V 7 izvedenskih poročilih vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni obravnavan.

V izvedenskih poročilih za zel njivske preslice in eterično olje poprove mete je navedeno, da podatki niso relevantni.

V 4 monografijah je navedeno, da podatki o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso relevantni.

V izvedenskih poročilih za cvet zdravilnega ognjiča in seme navadnega divjega kostanja je navedeno, da ni podatkov.

V izvedenskih poročilih za zel šentjanževke (zunanja uporaba) in laneno seme vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni obravnavan.

4.8.3 Razprava

Skladno s smernico o SmPCju je treba na osnovi farmakodinamskega in farmakokinetičnega profila, neželenih učinkov in/ali specifičnih raziskav na relevantni ciljni populaciji, opredeliti kakšen vpliv ima zdravilo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (13).

Pri večini monografij pa je navedeno, da raziskav ni ali da ta podatek ni relevanten.

Tudi z vidika uporabnika je pomembno, da se navede ali lahko vozi ali ne, ali mora morebiti pri tem upoštevati kakšna opozorila. Odločitev o sposobnosti vožnje pri jemanju zadevnega zdravila pa je prepuščena uporabniku. Za nasvet lahko vpraša farmacevta v lekarni, ki mu na podlagi podatkov, ki jih ima na voljo ne more ustrezno svetovati.

Eksperti, ki pripravljajo monografije, pregledajo in ovrednotijo številne podatke o farmakodinamiki, farmakokinetiki, učinkovitosti in varnosti zdravilnih rastlin in

pripravkov iz njih in tako imajo celostno sliko o posamezni zdravilni rastlini in bi bilo dobro, da bi se v skladu s smernico o SmPCju odločili o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Za zmanjšanje psihične napetosti in lažje usnavanje je priporočenih 9 zdravilnih rastlin (2 WEU in 7 TU). Za vse je v monografijah navedeno, da je vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji možen in da prizadeti bolniki ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Za večino so ustrezne navedbe in utemeljitve tudi v izvedenskih poročilih. Manjkajo pa za zel navadnega ovsa in zel deljenolistne srčnice in bi jih bilo treba dodati.

V skladu s smernico o SmPCju je treba pri ugotavljanju sposobnosti za vožnjo upoštevati tudi neželene učinke (13).

V petih monografijah (2 WEU in 3 TU) so v poglavju o neželenih učinkih navedeni neželeni učinki, ki bi potencialno lahko imeli vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (36, 37). V WEU monografiji za seme navadnega divjega kostanja je v poglavju o neželenih učinkih navedena vrtoglavica, za eterično olje poprove mete pa zamegljen vid. V izvedenskih poročilih za seme navadnega divjega kostanja in eterično olje poprove mete je navedeno, da ni podatkov oziroma le-ti niso relevantni, ni pa kakršnihkoli utemeljitev zaradi znanih neželenih učinkov.

V TU monografijah ima destilat virginskega nepozebnika navedeno vnetje očesne veznice, korenina vražjega kremplja vrtoglavico, eterično olje poprove mete pa draženje oči. V izvedenskih poročilih za destilat virginskega nepozebnika in eterično olje poprove mete je navedeno, da vpliv ni znan oziroma da podatki niso relevantni, ni pa kakršnihkoli utemeljitev zaradi znanih neželenih učinkov. V izvedenskem poročilu za korenino vražjega kremplja vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niti ni obravnavan.

V 10 WEU monografijah in 4 TU monografijah je navedeno, da podatek ni relevanten. V 12 izvedenskih poročilih vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni obravnavan.

V izvedenskih poročilih bi moral biti obravnavan tudi vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, utemeljeno bi moralo biti zakaj je v monografiji navedeno, da podatki niso relevantni. Lokalno delovanje ni zadosten razlog za navedbo, da podatki o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso relevantni. Rastlinski pripravki so mešanice številnih spojin in vsekakor se lahko absorbira kakšna, ki bi lahko vplivala na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. V primeru, da tovrstne zdravilne rastline nikakor ne vplivajo

na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, bi bilo glede na smernico o SmPCju pravilno, da se navede trditev, da vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni. Takšna trditev je boljša tudi za uporabnika. Navedba o nerelevantnosti podatka je smiselna v primerih, ko je zdravilo namenjeno uporabi le pri otrocih, ki še niso dovolj stari, da bi lahko pridobili vozniško dovoljenje.

4.9 NEŽELENI UČINKI

4.9.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Neželeni učinki

Preglednica XXVIII: Prikaz navedb neželenih učinkov v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

	Navedbe v izvedenskem poročilu						Skupaj
	Opisani vsi neželeni učinki, utemeljitev, reference	Opisani vsi neželeni učinki, ni utemeljitve, referenc	Opisani vsi neželeni učinki, utemeljitev, reference + dodatni neželeni učinki	Opisanih \geq polovica neželenih učinkov, utemeljitev, reference	Opisanih \geq polovica neželenih učinkov, utemeljitev, reference + dodatni neželeni učinki	Opisanih $<$ polovica neželenih učinkov, utemeljitev, reference + dodatni neželeni učinki	
Navedba neželenih učinkov v monografijah	8	1	2	4	2	1	18

V 8 izvedenskih poročilih so opisani vsi neželeni učinki, priložene so reference ter podane utemeljitve, zakaj neželenega učinka ni treba vključiti v monografijo.

V izvedenskem poročilu za korenino rabarbare so prav tako opisani vsi neželeni učinki, vendar manjkajo reference.

V izvedenskih poročilih za zel šentjanževke in korenino zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja so poleg neželenih učinkov opisanih v monografiji, dodatno opisani še drugi neželeni učinki.

V izvedenskih poročilih za zel škrlatnega ameriškega slamnika, seme in luščine bolhačice ter seme indijskega trpotca ni opisanih vseh neželenih učinkov kot so navedeni v

monografijah. V izvedenskem poročilu za zel škrlatnega ameriškega slamnika so sicer opisani še drugi neželeni učinki, za katere pa je utemeljeno, zakaj niso vključeni v monografijo.

V izvedenskih poročilih za seme navadnega divjega kostanja in skorjo vrbe niso opisani vsi neželeni učinki kot v monografiji, prav tako so navedeni dodatni neželeni učinki brez utemeljitve, zakaj niso vključeni v monografijo.

Podobno velja za eterično olje poprove mete, le da je v izvedenskem poročilu opisanih še manj neželenih učinkov, kot jih je navedenih v monografiji.

Opredelitev pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov

Preglednica XXIX: Opredelitev pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov v WEU monografijah

	Navedbe v monografiji			
	Opredeljena	Ni znana	Ni navedb	Skupaj
Frekvenca neželenih učinkov	1	8	10	19

Med WEU monografijami je frekvenca opredeljena samo pri lanenem semenu. Iz izvedenskega poročila ni razvidno na osnovi katerih podatkov je bila določena frekvenca kot pogosta oziroma zelo redka. Zaradi tega je vprašljivo, če ustreza MedDRA klasifikaciji.

V 8 monografijah je navedeno, da frekvenca ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, je neznana. Za razliko od izvedenskega poročila za laneno seme pa je v izvedenskem poročilu za skorjo vrbe navedeno v kakšnem odstotku so bili opaženi neželeni učinki, a kljub temu je v monografiji podatek, da frekvenca ni znana.

Pri 10 monografijah frekvenca ni opredeljena. Pri semenu in luščinah bolhačice in semenu indijskega trpotca je samo pri enem neželenem učinku naveden frekvenčni razred, a prav tako ni mogoče zagotovo trditi, da ustreza MedDRA klasifikaciji.

4.9.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XXX: Prikaz navedb neželenih učinkov v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu									
		Ni poročil	Opisani dodatni neželeni učinki, reference	Opisani vsi neželeni učinki, utemeljitev, reference	Opisani vsi neželeni učinki, ni utemeljitve, referenc	Opisani vsi neželeni učinki, utemeljitev, reference + dodatni neželeni učinki	Opisani vsi neželeni učinki, ni utemeljitve, referenc + dodatni neželeni učinki	Opisanih >= polovica neželenih učinkov, utemeljitev, reference	Opisanih >= polovica neželenih učinkov, utemeljitev, reference + dodatni neželeni učinki	Neskladnost navedb med poglavji	Skupaj
Navedbe v monografiji	Ni poročil	7	5								12
	Navedba neželenih učinkov	1		16	1	11	1	4	2	2	38
	Skupaj	8	5	16	1	11	1	4	2	2	50

Neželeni učinki

Obravnanih monografij je bilo 49, vendar je v preglednici skupno število 50, ker je pri korenini navadne sladke koreninice za eno indikacijo navedeno, da ni poročil, pri drugi pa so neželeni učinki navedeni.

V 12 monografijah je navedeno, da ni poročil o neželenih učinkih. Od teh je bilo v 7 izvedenskih poročilih ravno tako navedeno, da ni poročil. V 5 izvedenskih poročilih pa so neželeni učinki navedeni, pri čemer je za korenino navadnega sleza in zel deljenolistne srčnice utemeljeno, zakaj niso vključeni v monografijo, za zel pravega pelina, list navadne melise in cvet navadnega hmelja pa utemeljitev manjka.

V preostalih monografijah so neželeni učinki navedeni. Za večino zdravilnih rastlin so v monografijah navedeni neželeni učinki tudi opisani v izvedenskih poročilih. Pri 12 zdravilnih rastlinah so v izvedenskih poročilih opisani še dodatni neželeni učinki, ni pa utemeljeno zakaj niso bili vključeni tudi v monografijo. Le pri 2 monografijah, za zel njivske preslice in cvet zdravilnega ognjiča, reference oziroma ustrezne utemeljitve niso bile navedene.

Pri 6 monografijah, zeli škrlatnega ameriškega slamnika, eteričnem olju poprove mete, koreniki bodeče lobodike, zeli vrtnega timijana, listu breze, skorji vrbe, vsi neželeni učinki vključeni v monografijo niso opisani tudi v izvedenskih poročilih. Pri listu breze in skorji vrbe so v izvedenskem poročilu dodatni neželeni učinki brez utemeljitve, zakaj niso bili vključeni tudi v monografijo.

Neželeni učinki semena divjega kostanja, ki se pojavijo pri zunanji uporabi, v izvedenskem poročilu niso opisani.

Pri plodu navadnega ovsa je v izvedenskem poročilu v poglavju o neželenih učinkih navedeno, da ni poročil. V zaključku pa so naštet enaki neželeni učinki kot v monografiji, vendar ni priloženih referenc. V izvedenskem poročilu za korenino vražjega kremplja poglavja o neželenih učinkih ni, v drugih poglavjih je navedeno, da se lahko pojavijo gastrointestinalne težave, preostali neželeni učinki pa niso omenjeni.

Opredelitev pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov

Preglednica XXXI: Opredelitev pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov v TU monografijah

	Navedbe v monografiji				Skupaj
	Opređeljena	Ni znana	Ni poročil	Ni navedb	
Frekvenca neželenih učinkov	2	36	12	1	51

Kot pri WEU monografijah je pogostnost pojavljanja neželenih učinkov opredeljena za laneno seme, vendar je vprašljiva skladnost z MedDRA klasifikacijo. Opredeljena je tudi za korenino encijana. V izvedenskem poročilu za slednjo je razvidno, da je bila upoštevana MedDRA klasifikacija. V 36 monografijah je navedeno, da frekvence ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, je neznana. Pri 12 monografijah ni poročil o neželenih učinkih. Pri listu poprove mete pa ni nič omenjeno.

4.9.3 Razprava

Skladno s smernico o SmPCju je treba vsebino tega poglavja utemeljiti v kliničnem ekspertnem mnenju na osnovi pregleda in ocenitve vseh opaženih neželenih učinkov in vseh dejstev relevantnih za oceno vzročnosti, jakosti in frekvence (13).

Za polovico WEU monografij in tretjino TU monografij so v izvedenskih poročilih opisani enaki neželeni učinki kot v monografijah, v večini primerov so priložene tudi reference.

Pri kar 7 zdravilnih rastlinah, ki imajo dobro uveljavljeno medicinsko uporabo in 7 zdravilnih rastlinah, za katere je bila opredeljena tradicionalna uporaba, v izvedenskih poročilih ni opisanih vseh neželenih učinkov, ki so vključeni v monografije.

Po drugi strani pa so v izvedenskih poročilih opisani dodatni neželeni učinki, za katere ni podanih utemeljitev, zakaj niso vključeni tudi v monografije. Tako pri 5 izvedenskih poročilih za WEU monografije in 14 za TU monografije za dodatne neželene učinke ni utemeljeno, zakaj niso vključeni v monografijo. V nekaterih izvedenskih poročilih, kot na primer pri zeli škrlatnega ameriškega slamnika, je utemeljeno zakaj nekatere neželene učinke ni primerno vključiti v monografijo.

Skladno z MedDRA klasifikacijo naj bi bili neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih v določenem vrstnem redu. Znotraj vsakega organskega sistema morajo biti razvrščeni po frekvenci pojavljanja (13).

V monografijah neželeni učinki niso razvrščeni po organskih sistemih. Frekvenca je opredeljena samo pri lanenem semenu in encijanu, vendar je glede na podatke v izvedenskem poročilu pri lanenem semenu vprašljiva skladnost z MedDRA klasifikacijo. Pri večini monografij, natančneje 8 WEU in 36 TU monografijah, je navedeno, da frekvenca ni znana. Pri kar 10 WEU monografijah in 1 TU monografiji pa frekvenca niti ni opredeljena.

Frekvenca se lahko določi na osnovi kliničnih raziskav, raziskav o varnosti in spontanih poročil (13). Pri zdravilih z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo mora biti učinkovitost dokazana s kliničnimi raziskavami. Opisane so tudi randomizirane, s placebom kontrolirane klinične raziskave. Tako bi se vsaj pri teh zdravilih lahko poskusilo določiti frekvenco pojavljanja neželenih učinkov. Sicer pa je treba upoštevati dejstvo, da so podatki o neželenih učinkih zdravil rastlinskega izvora velikokrat nezanesljivi in tako pogosto ni mogoča evaluacija in določitev vzročne povezave ter pogostnosti (40).

Tradicionalna zdravila rastlinskega izvora morajo v skladu z Direktivo 2004/24/EC vsebovati navedbo, da naj se uporabnik posvetuje z zdravnikom ali zdravilcem («qualified health care practitioner»), če se pojavijo neželeni učinki, ki niso navedeni v navodilu za uporabo (9). Razen za korenino elevterokoka, list poprove mete in zel vrtnega timijana, je v TU monografijah to opozorilo vključeno. Posvet z zdravnikom ali farmacevtom v primeru pojava neželenih učinkov, ki niso navedeni v monografijah, je priporočen tudi v vseh WEU monografijah.

4.10 PREVELIKO ODMERJANJE

4.10.1 Monografije za zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo

Preglednica XXXII: Prikaz navedb o prevelikem odmerjanju v izvedenskih poročilih glede na WEU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu				
		Opisani primeri prevelikega odmerjanja, utemeljitev, reference	Opisani primeri prevelikega odmerjanja, ni utemeljitve referenc	Ni poročil	Ni navedb	Skupaj
Navedbe v monografiji	Ni poročil			4		4
	Opisani simptomi in znaki prevelikega odmerjanja, ukrepi	8	1		5	14
	Skupaj	8	1	4	5	18

V 4 monografijah je navedeno, da poročil o prevelikem odmerjanju ni. Enako je navedeno tudi v izvedenskih poročilih.

V 14 monografijah so opisani simptomi in znaki prevelikega odmerjanja ter ukrepi pri prevelikem odmerjanju.

Vseh 6 monografij za zdravilne rastline, ki vsebujejo antrakinonske glikozide, ima navedene enake simptome pri prevelikem odmerjanju. Enake trditve so navedene tudi v izvedenskih poročilih, vendar vsi simptomi niso podprti z bibliografskimi podatki pri vseh. Dodano pa je, da trditve veljajo za vsa odvajala z antrakinonskimi glikozidi.

Enaki simptomi in znaki prevelikega odmerjanja eteričnega olja poprove mete so opisani tudi v izvedenskem poročilu, vendar niso podprti z bibliografskimi podatki.

Pri vseh monografijah za zdravilne rastline z mehanskim odvajalnim delovanjem so opisani enaki simptomi prevelikega odmerjanja. V izvedenskih poročilih pa ni za nobeno zdravilno rastlino vključenih podatkov o prevelikem odmerjanju. Prav tako manjkajo podatki o prevelikem odmerjanju v izvedenskem poročilu za kombinacijo zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja.

V monografiji za kombinacijo zdravilne špajke in navadnega hmelja so navedeni enaki simptomi prevelikega odmerjanja kot za zdravilno špajko, tako bi lahko bila v

izvedenskem poročilu za kombinacijo utemeljitev ter sklic na izvedensko poročilo za zdravilno špajko, v katerem so enake navedbe podprte z referencami.

4.10.2 Monografije za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora

Preglednica XXXIII: Prikaz navedb o prevelikem odmerjanju v izvedenskih poročilih glede na TU monografije

		Navedbe v izvedenskem poročilu				
		Opisani primeri prevelikega odmerjanja, utemeljitve, reference	Opisani primeri prevelikega odmerjanja, ni utemeljitve referenc	Ni poročil	Ni navedb	Skupaj
Navedbe v monografiji	Ni poročil	4		33	3	40
	Opisani simptomi in znaki prevelikega odmerjanja, ukrepi	6	2		2	10
	Skupaj	10	2	33	5	50

Obravnanih monografij je bilo 49, vendar pa je v preglednici skupno število 50 zaradi različnih poti uporabe pri eteričnem olju poprove mete.

V 40 monografijah je navedeno, da poročil o prevelikem odmerjanju ni.

V 33 izvedenskih poročilih je prav tako navedeno, da ni poročil, v treh pa poglavja o prevelikem odmerjanju sploh ni.

Pri 4 monografijah (zel pravega pelina, list boldovca, korenika kurkume, zel deljenolistne srčnice) so v izvedenskem poročilu opisani simptomi in znaki prevelikega odmerjanja oziroma je navedeno kakšni odmerki ob dolgotrajni uporabi niso povzročili toksičnih učinkov. Manjkajo pa obrazložitve, zakaj te informacije niso bile vključene v monografije. Pri deljenolistni srčnici je sicer navedeno, da natančni podatki o ekstraktu niso znani, vendar le-ti niso znani tudi pri zeli navadne medene detelje, a so simptomi prevelikega odmerjanja kljub temu vključeni v monografijo.

Za razliko od omenjenih monografij je v izvedenskem poročilu za zel navadne tavžentrože obrazloženo, zakaj podatki o prevelikem odmerjanju niso bili vključeni v monografijo.

V 10 monografijah so opisani simptomi in znaki prevelikega odmerjanja, pri nekaterih tudi ukrepi ob prevelikem odmerjanju. Pri večini so v izvedenskem poročilu enake navedbe podprte z bibliografskimi dokazi. Za 2 monografiji (laneno seme, korenina zdravilne špajke/cvet navadnega hmelja) pa v izvedenskih poročilih ni navedb.

4.10.3 Razprava

V skladu s smernico o SmPCju je treba v poglavju o prevelikem odmerjanju opisati akutne simptome in znake ter morebitne posledice različnih odmerkov zdravila na osnovi vseh razpoložljivih podatkov (13). Pri večini WEU in TU monografij je poglavje o prevelikem odmerjanju v monografiji ustrezno ter skladno s podatki v izvedenskem poročilu. S tega vidika ni ustreznih 5 izvedenskih poročil, saj ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja, ki pa so navedeni v pripadajočih WEU monografijah. Enako smo ugotovili tudi za 2 TU monografiji. Pri TU monografijah je v 4 primerih tudi obratna situacija. V izvedenskih poročilih so namreč opisani simptomi in znaki prevelikega odmerjanja, ni pa utemeljitev zakaj je v monografijah navedeno, da ni poročil o prevelikem odmerjanju.

5 SKLEP

V raziskavi smo ugotavljali ali so podatki v izvedenskih poročilih zadostni za uvrstitev zdravilne rastline med zdravila rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo ali tradicionalna zdravila in ali podatki v izvedenskih poročilih podpirajo trditve v monografijah. Pri tem smo upoštevali obstoječe smernice in bili pozorni na skladnost med monografijami.

Skozi zgodovino so se zdravilne rastline uporabljale za najrazličnejše namene. Na osnovi novih spoznanj so se prilagajali ekstrakti, spreminjala so se ekstrakcijska topila in razmerja droge proti ekstraktu, prilagajali so se odmerki. Posledično je zahtevam za tradicionalna zdravila v Direktivi 2004/24/EC težko zadostiti. To smo ugotovili tudi v raziskavi.

Zaradi tega smo za ustrezne smatrali vse pripravke, ki so bili kontinuirano v medicinski uporabi 30 let pred nastankom monografije, čeprav morda terapevtske indikacije niso bile opisane za zadevni pripravek, ampak na splošno za zdravilno rastlino. Prav tako smo za ustrezne smatrali pripravke, pri katerih so bili v izvedenskih poročilih novejši literaturni podatki o odmerjanju in iz njih sicer ni mogoče sklepati, da so se v enakih odmerkih uporabljali tudi pred 30 leti ali pa je bilo odmerjanje v preteklosti drugačno. Za ustrezne pa smo smatrali tudi tiste, pri katerih se je ekstrakcijsko topilo minimalno razlikovalo ali če za kakšen pripravek ekstrakcijsko topilo ali razmerje droge proti ekstraktu ni bilo navedeno.

A kljub temu le v 19 izvedenskih poročilih obstajajo dokazi o kontinuirani več kot 30 letni uporabi za vse pripravke naštetih v monografijah. Pri kar 11 obstajajo dokazi za manj kot polovico pripravkov naštetih v monografijah, v 3 obstajajo dokazi za krajše obdobje, pri enem pa dokazov o tradicionalni uporabi sploh ni.

Za uvrstitev zdravilne rastline in njenih pripravkov med zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo mora biti učinkovitost dokazana s kliničnimi raziskavami. Ugotovili smo, da pri vseh zdravilnih rastlinah, ki so bile razvrščene med zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, v izvedenskih poročilih ni opisanih kliničnih raziskav na monokomponentnih zdravilih. To smo opazili pri zdravilnih rastlinah z odvajalnim delovanjem, predvsem pri tistih, ki vsebujejo antrakinonske glikozide. Po drugi strani pa bi med zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo lahko bilo razvrščeno še kakšno tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora ali dodatna indikacija pri zdravilih z dobro

uveljavljeno medicinsko uporabo glede na dejstvo, da so v izvedenskih poročilih opisane primerljive placebo kontrolirane klinične raziskave.

V monografijah navedeno odmerjanje je v izvedenskih poročilih večinoma ustrezno utemeljeno in podprto z literaturnimi podatki (predhodne monografije, farmakopeje, priročniki). Vendar le 15 TU monografij popolnoma zadosti zahtevi Direktive 2004/24/EC, da so vsi v monografiji navedeni pripravki v enakovredni jakosti in odmerjanju na trgu kontinuirano najmanj 30 let. Vsekakor pa ni ustrezno, da odmerjanje v nekaterih izvedenskih poročilih ni utemeljeno.

Ugotovili smo, da je pri odvajalih z antrakinonskimi glikozidi dovoljen daljši čas uporabe brez nadzora zdravnika v primerjavi z mehanskimi odvajali, kljub temu da pri teh stimulirajočih odvajalih obstaja večje tveganje za uporabnika. Potrebna bi bila utemeljitev. 23 trditev o času trajanja jemanja v izvedenskih poročilih ni utemeljenih, od slednjih je za 6 zdravilnih rastlin v monografiji priporočen čas jemanja daljši od 2 tednov, za 4 pa časovne omejitve zdravljenja sploh ni.

Nekateri rastlinski pripravki so priporočeni tudi za otroke, a v izvedenskih poročilih pri vseh ni opisanih kliničnih raziskav na otrocih oziroma ni dokazov o tradicionalni uporabi pri otrocih. V nasprotju s tem pa uporaba drugih zdravilnih rastlin, ki tovrstne dokaze imajo, ni priporočljiva ali pa je kontraindicirana pri tej starostni skupini.

Kontraindikacije navedene v monografijah so večinoma navedene tudi v izvedenskih poročilih. Pomanjkljivo pa je navajanje referenc oziroma utemeljitev. Vsekakor pa niso ustrezna izvedenska poročila, v katerih niso opisane vse kontraindikacije oziroma to poglavje sploh ni obravnavano.

Za razliko od zdravil z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, so v večini izvedenskih poročil za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora opisi posebnih opozoril in previdnostnih ukrepov pomanjkljivi ali jih sploh ni. Če pa so navedeni, večinoma ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev.

Kliničnih podatkov o interakcijah med zdravili rastlinskega izvora in drugimi zdravili je malo. V večini TU monografij je navedeno, da poročil o interakcijah ni. Sicer pa so interakcije v monografije večinoma vključene na osnovi splošnih trditev v izvedenskih poročilih, za katere v polovici primerov ni priloženih referenc oziroma podanih utemeljitev. Prav tako so med seboj neskladne monografije, saj so na osnovi primerljivih

podatkov v izvedenskih poročilih pri določenih zdravilnih rastlinah interakcije vključene v monografije, pri določenih pa ne. V šestih monografijah so interakcije opisane samo v poglavju o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih, kar ni skladno s smernicami. Z izjemo ene, v monografijah tudi ni opisano jemanje skupaj s hrano in pijačo.

Za seme in luščine bolhačice ter seme indijskega trpotca uporaba v času nosečnosti in dojenja v monografiji ni omejena, kljub temu da je v izvedenskih poročilih navedeno, da ni zadostnih podatkov za priporočitev varne uporabe v tem obdobju.

V 7 WEU in 5 TU monografijah je navedeno, da ni poročil o neželenih učinkih oziroma kakršnihkoli malformacijah. V teh primerih bi bilo treba skladno s smernico o oceni tveganja uporabe zdravil na razmnoževanje in dojenje ter smernico o SmPCju (13, 34) navesti obseg izkušenj pri nosečnicah. Ker pa v izvedenskih poročilih tudi ni vključenih kliničnih podatkov o uporabi med nosečnostjo, ni primerno, da se takšna trditev navede.

V 6 TU monografijah ustrezna priporočila o uporabi zdravila v času nosečnosti in dojenja niso navedena.

Nobena monografija ne vsebuje podatkov o vplivu na plodnost, ki bi jih bilo v skladu s smernicami treba navesti.

Pri večini monografij je navedeno, da raziskav o vplivu zdravila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni ali da ta podatek ni relevanten. Prav pa bi bilo, da bi se eksperti, ki pripravljajo monografije opredelili kakšen vpliv ima zdravilo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pri ugotavljanju sposobnosti za vožnjo in upravljanje s stroji je treba upoštevati tudi neželene učinke. V 2 WEU in 3 TU monografijah so opisani neželeni učinki, ki bi potencialno lahko imeli vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji, a v izvedenskih poročilih ni podanih kakršnihkoli utemeljitev.

V 10 WEU in 4 TU monografijah je navedeno, da podatki o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso relevantni. Za kar 12 pa v izvedenskih poročilih tematika ni obravnavana. V izvedenskih poročilih bi morale biti utemeljeno zakaj podatki niso relevantni. Pri rastlinskih pripravkih, ki so zmesi številnih spojin, lokalno delovanje namreč ni zadosten razlog za takšno navedbo.

Za polovico WEU monografij in tretjino TU monografij so v izvedenskih poročilih opisani enaki neželeni učinki kot v monografijah, v večini primerov so priložene tudi reference.

Neželeni učinki v preostalih monografijah bodisi niso v celoti opisani v izvedenskih poročilih ali pa so v izvedenskih poročilih opisani dodatni neželeni učinki brez utemeljitev, zakaj niso vključeni tudi v monografije.

V monografijah neželeni učinki niso razvrščeni po organskih sistemih. Pri večini monografij je navedeno, da frekvenca ni znana. Pri kar 10 WEU monografijah in 1 TU monografiji pa frekvenca niti ni opredeljena. Pri zdravilih z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo bi se lahko poskusilo določiti frekvenco pojavljanja neželenih učinkov.

Pri večini monografij je poglavje o prevelikem odmerjanju v monografiji ustrezno ter skladno s podatki v izvedenskem poročilu. S tega vidika ni ustreznih 7 izvedenskih poročil (5 WEU, 2 TU), saj ni opisanih primerov prevelikega odmerjanja, ki pa so navedeni v pripadajočih monografijah. V 4 izvedenskih poročilih pa so opisani simptomi in znaki prevelikega odmerjanja, ni pa utemeljitev zakaj je v TU monografijah navedeno, da ni poročil o prevelikem odmerjanju.

Na splošno smo opazili, da je med monografijami pomanjkljiva skladnost, bodisi med monografijami za zdravilne rastline s podobnim delovanjem ali z vidika navedenih informacij glede na podatke v izvedenskih poročilih (npr. količina hidroksiantracenskih derivatov pri stimulirajočih odvajalih, čas trajanja jemanja pri drogah, ki se uporabljajo za lajšanje blagih simptomov psihične napetosti in lažje uspavanje, višja starostna omejitev pri otrocih za laneno seme v primerjavi z drugimi mehanskimi odvajali, kljub primerljivim podatkom v izvedenskih poročilih,...). Velikokrat v izvedenskih poročilih manjkajo podatki za podporo navedb v monografijah ali pa niso priložene reference in podane utemeljitve. V izogib tovrstnim pomanjkljivostim je potrebna tudi večja pazljivost pri pripravi izvedenskih poročil za zdravilne rastline, ki imajo za določene pripravke in indikacije dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, za druge pa tradicionalno uporabo.

Uporaba zdravil rastlinskega izvora narašča predvsem kot posledica splošnega prepričanja uporabnikov, da so ta zdravila varna, ker so naravna. Da pa bo uporaba teh zdravil res varna, smo odgovorni tudi mi, zdravstveni delavci. Z ustanovitvijo odbora za zdravila rastlinskega izvora, ki pripravlja monografije Skupnosti je bil narejen velik napredek k harmonizaciji zdravil rastlinskega izvora v EU ter varnejši uporabi tovrstnih zdravil. Ugotovitve pridobljene v raziskavi bodo lahko koristile odboru pri nadaljnji pripravi

monografij, sprejeti bodo lahko ukrepi, s katerimi se bodo odpravile pomanjkljivosti ter posledično izboljšale monografije in izvedenska poročila.

6 LITERATURA

1. Štrukelj B. Racionalna fitoterapija. Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija - podiplomsko strokovno izobraževanje: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2003. p. 1-4.
2. Kuštrak D. Farmakognozija - fitofarmacija: Golden marketing –Tehnička knjiga; 2005. p. 11-45.
3. Unschuld P. Shen-nung, Pen-ts'ao, and the origins of pharmaceutical literature in China. *Medicine in China: A history of pharmaceutics*: University of California Press; 1986. p. 11-7.
4. V Schulz RH, VE Tyler. Medicinal plants, Phytomedicines, and Phytotherapy. Making medicines safer by isolating and modifying plant constituents. *Rational Phytotherapy - A Physician's Guide to Herbal Medicine* Springer Verlag Berlin Heidelberg 2001. p. 2-4.
5. Blumenthal M, Busse W, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins C, et al. *The Complete german Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines*: American Botanical Council; 1998. p. 1-70.
6. ESCOP. [cited 11. 8. 2011]; Available from: <http://escop.com/>.
7. Calapai G. European Legislation on Herbal Medicines. *A Look into the Future. Drug Safety*. 2008;31(5):428-31.
8. Hooyenga P, Witkamp R, Groen K. Herbal products: Marketing strategies and legislation. *Int J Green Pharm* 2009;3:270-6.
9. EC. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council, amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*; 2004. p. 85-90.
10. HMPC: Overview. [cited 5. 12. 2011]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000122.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac0580028e7d.
11. EC. 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 *Official Journal of the European Union*; 5. 10. 2009. p. 1-129.
12. EMA. 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. Doc. Ref. EMEA/HMPC/104613/2005. September 2006.
13. EC. A guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). September 2009.
14. EMA. Template for a Community herbal monograph. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/107436/2005 Rev. 4. July 2009.
15. Anquez-Traxler C. The legal and regulatory framework of herbal medicinal products in the European Union: a focus on the traditional herbal medicines category. *Drug information journal* 2011;45:15-23.
16. EMA. Herbal medicines for human use. [23. 1. 2012]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d.
17. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending

- Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
18. EMA. Reflection paper on the necessity of initiatives to stimulate the conduct of clinical studies with herbal medicinal products in the paediatric population. EMA/HMPC/833398/2009. 25 November 2010.
 19. Barnes J, Anderson L, Phillipson J. Introduction. Herbal Medicines. 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2007. p. 3-28.
 20. V Schulz RH, VE Tyler. Phytotherapy. Rational Phytotherapy - A Physician's Guide to Herbal Medicine Springer Verlag Berlin Heidelberg 2001. p. 16-25.
 21. EC. NTA Volume 3B. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. July 2003.
 22. Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH. Herb-drug pharmacokinetic interactions reviewed. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6(12):1515-38.
 23. Izzo AA, Ernst E. Interactions Between Herbal Medicines and Prescribed Drugs. An Updated Systematic Review. *Drugs*. 2009; 69(13):1777-98.
 24. Kennedy DA, Seely D. Clinically based evidence of drug-herb interactions: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety* 2010;9(1):79-124.
 25. Kac J, Mlinarič A, Umek A. Interakcije med zdravilnimi rastlinami in zdravili. *Farm Vestn*. 2004;55:453-62.
 26. EMA. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 – Corr. April 2010.
 27. Buttar H, Jones K. What Do We Know About the Reproductive and Developmental Risks of Herbal and Alternate Remedies? *Birth Defects Research (Part B)* 2003;68:492-3.
 28. Conover E. Herbal agents and over-the-counter medications in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;17(2):237-51.
 29. Holst L, Wright D, Haavik S, Nordeng H. The Use and the User of Herbal Remedies During Pregnancy. *The journal of alternative and complementary medicine*. 2009;15(7):787-92.
 30. Moussally K, Oraichi D, Be´rard A. Herbal products use during pregnancy: prevalence and predictors. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18:454-61.
 31. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2004;13:371-80.
 32. Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2002;109:227-35.
 33. Westfall RE. Herbal Medicine in Pregnancy and Childbirth. *Advances In Therapy*. 2001;18(1):47-55.
 34. EMA. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. EMEA/CHMP/203927/2005. July 2008.
 35. Pisk N. Poznavanje vpliva zdravil na psihofizične sposobnosti upravljanja vozil in strojev pri slovenskih bolnikih. *Farmacevtski vestnik*. 2009;60:27-33.
 36. Bilban M, Kolenc M. Uporabniki pomirjeval, uspaval in vožnja motornih vozil. Zdravila in prometna varnost: Združenje za razvoj forenzične toksikologije in drugih forenzičnih ved - FORTOX; 2007. p. 83-93.
 37. FDA. Some medications & driving don't mix. 2008 [cited 5. 1. 2012]; Available from: www.fda.gov/consumer/updates/driving121108.html.

38. Pečar-Čad S, Kazesnik K. Informacije o zdravilih. Zdravila in prometna varnost: Združenje za razvoj forenzične toksikologije in drugih forenzičnih ved - FORTOX; 2007. p. 99-104.
39. Ernst E. Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004;13:767-71.
40. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition) Online version. October 2006. p. 1609–25
41. Janeš D. Samozdravljenje z zdravili naravnega izvora. *Farm Vestn*. 2011;62:233-9.
42. Mlinarič A. Stranski učinki zdravilnih rastlin in drog. *Zdravniški vestnik*. 2000;69:823-7.
43. Boullata JI, Nace AM. Safety issues with herbal medicine. *Pharmacotherapy*. 2000;20(3):257-69.
44. Krbavčič A. Toksikološki vidiki zdravil naravnega izvora. Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija: Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani; 2003. p. 34-45.
45. Strengthening the regulation of herbal medicines in Europe. *The Lancet*. 2011;377(9776):1466.
46. EMA. Assessment report on *Artemisia absinthium* L., *herba*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/234444/2008. July 2009.
47. EMA. Community herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., *herba*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/234463/2008. July 2009.
48. EMA. Assessment report on *Aloe barbadensis* Miller and *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Miller and its hybrids). Doc. Ref: EMEA/HMPC/76313/2006. July 2007.
49. Community herbal monograph on *Aloe barbadensis* Miller and on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Miller and its hybrids). Doc. Ref. EMEA/HMPC/76310/2006 Corrigendum, (October 2006).
50. Assessment report on *Althaea officinalis* L., *radix*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/98718/2008, (May 2009).
51. Community herbal monograph on *Althaea officinalis* L., *radix*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/98717/2008, (May 2009).
52. EMA. Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., *aetheroleum*. Doc. Ref: EMEA/HMPC/263273/2006. July 2007.
53. EMA. Assessment report on *Pimpinella anisum* L. Doc. Ref: EMEA/HMPC/137421/2006 June 2008.
54. EMA. Community herbal monograph on *Pimpinella anisum* L., *fructus*. Doc. Ref: EMEA/HMPC/137423/2006 Corr. July 2007.
55. EMA. Assessment report on *Avena sativa* L., *herba* and *Avena sativa* L., *fructus*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/202967/2007. September 2008.
56. EMA. Community herbal monograph on *Avena sativa* L., *fructus*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/368600/2007. September 2008.
57. EMA. Community herbal monograph on *Avena sativa* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/202966/2007. September 2008.
58. EMA. Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list - *Betula pendula* Roth; *Betula pubescens* Ehrh., *folium*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/260018/2006. May 2008.
59. EMA. Community herbal monograph on *Betula pendula* Roth; *Betula pubescens* Ehrh., *folium*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/260019/2006. May 2008.

60. EMA. EMA. Assessment report on *Peumus boldus* Molina, *folium*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/591131/2007. January 2009.
61. EMA. Community herbal monograph on *Peumus boldus* Molina, *folium*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/591648/2007. January 2009.
62. EMA. Assessment report for the development of community herbal monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the community list- *Calendula officinalis* L., *flos*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/179282/2007. March 2008.
63. EMA. Community herbal monograph on *Calendula officinalis* L., *flos*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/179281/2007Corr. May 2008.
64. EMA. Assessment report on *Centaurium erythraea* Rafn s. l. including *C. majus* (H. et L.) Zeltner and *C. suffruticosum* (Griseb.) Ronn., *herba*, for the development of a community herbal monograph. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/105535/2008. March 2009.
65. EMA. Community herbal monograph on *Centaurium erythraea* Rafn, *herba*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/105536/2008. March 2009.
66. EMA. Assessment report on *Curcuma longa* L. *rhizoma*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/456848/2008. November 2009.
67. EMA. Community herbal monograph on *Curcuma longa* L., *rhizoma*. Doc. Ref.: EMA/HMPC/456845/2008. November 2009.
68. EMA. Assessment report on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *radix*. HMPC/332358/2008. July 2009.
69. EMA. Community herbal monograph on *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *radix*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/332350/2008. July 2009.
70. EMA. Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench., *herba recens*. Doc. Ref: EMEA/HMPC/104918/2006. March 2008.
71. EMA. Community herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *herba recens*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/104945/2006Corr. May 2008.
72. EMA. Assessment report for the development of a community monograph and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list - *Eleutherococcus senticosus* Ruppr. et Maxim.) Maxim., *radix*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/232403/2006 May 2008.
73. EMA. Community herbal monograph on *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim., *radix*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/244569/2006. May 2008.
74. EMA. Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list - *Equisetum arvense* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/394895/2007. July 2008.
75. EMA. Community herbal monograph on *Equisetum arvense* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/394894/2007. July 2008.
76. EMA. Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller *subsp. vulgare var. vulgare*, *fructus*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/137428/2006 Corr. August 2007.
77. EMA. Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller. Doc. Ref: EMEA/HMPC/137426/2006. February 2008.
78. EMA. Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller *subsp. vulgare var. vulgare*, *aetheroleum*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/263292/2006. July 2007.
79. EMA. Community herbal monograph on *Foeniculum vulgare* Miller *subsp. vulgare var. dulce* (Miller) Thellung, *fructus*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/263293/2006 Corr. August 2007.

80. EMA. Assessment report on *Rhamnus frangula* L., *cortex*. Doc. Ref: EMEA/HMPC/76306/2006. July 2007.
81. EMA. Community herbal monograph on *Rhamnus frangula* L., *cortex*. Doc. Ref: EMEA/HMPC/76307/2006 Corrigendum. October 2006.
82. EMA. Assessment report on *Gentiana lutea* L., *radix*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/578322/2008. November 2009.
83. EMA. Community herbal monograph on *Gentiana lutea* L., *radix*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/578324/2008. November 2009.
84. EMA. Assessment report on *Hamamelis virginiana* L., *cortex*, *Hamamelis virginiana* L., *folium Hamamelis virginiana* L., *folium et cortex aut ramunculus destillatum*. Doc. Ref.: EMA/HMPC/114585/2008. November 2009.
85. EMA. Community herbal monograph on *Hamamelis virginiana* L., *cortex*. Doc. Ref.: EMA/HMPC/114583/2008. November 2009.
86. EMA. Community herbal monograph on *Hamamelis virginiana* L., *folium et cortex aut ramunculus destillatum*. Doc. Ref.: EMA/HMPC/114584/2008. November 2009.
87. EMA. Community herbal monograph on *Hamamelis virginiana* L., *folium*. Doc. Ref.: EMA/HMPC/114586/2008. November 2009.
88. EMA. Assessment report on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, *radix*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/251324/2006 Corr March 2009.
89. EMA. Community herbal monograph on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, *radix*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/251323/2006. November 2008.
90. EMA. Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., *semen*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/225304/2008. July 2009.
91. EMA. Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., *semen*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/225319/2008. July 2009.
92. EMA. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., *herba*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/101303/2008. November 2009.
93. EMA. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., *herba* (traditional use). Doc. Ref.: EMEA/HMPC/745582/2009. November 2009.
94. EMA. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., *herba* (well-established medicinal use). Doc. Ref.: EMEA/HMPC/101304/2008. November 2009.
95. EMA. Assessment report on *Leonurus cardiaca* L., *herba*. EMEA/HMPC/127430/2010. September 2010.
96. EMA. Community herbal monograph on *Leonurus cardiaca* L., *herba*. EMEA/HMPC/127428/2010. September 2010.
97. EMA. Assessment report on *Linum usitatissimum* L., *semen*. Doc. Ref: EMEA/HMPC/167395/2006. October 2006.
98. EMA. Community herbal monograph on *Linum usitatissimum* L., *semen*. Doc. Ref: EMEA/HMPC/340849/2005. October 2006.
99. EMA. Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list - *Humulus lupulus* L., *flos*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/513618/2006. July 2008.
100. EMA. Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., *flos*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/513617/2006. July 2008.
101. EMA. Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list -

- Melilotus officinalis* (L.) Lam., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/354183/2007. July 2008.
102. EMA. Community herbal monograph on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/354177/2007. July 2008.
 103. EMA. Assessment report on *Melissa officinalis* L., *folium*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/5342/2007. February 2008.
 104. EMA. Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., *folium*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/5341/2007. October 2007.
 105. EMA. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., *aetheroleum*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/349466/2006. October 2007.
 106. EMA. Assessment report on *Mentha x piperita* L., *aetheroleum*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/349465/2006. September 2008.
 107. EMA. Assessment report on *Mentha x piperita* L., *folium*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/193910/2007. September 2008.
 108. EMA. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., *folium*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/193909/2007. September 2008.
 109. EMA. Assessment report on *Passiflora incarnata* L., *herba*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/230961/2006. November 2008.
 110. EMA. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/230962/2006. September 2007.
 111. EMA. Assessment report on *Plantago ovata* Forssk., *semen*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/166377/2006. February 2007.
 112. EMA. Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., *semen*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340861/2005. October 2006.
 113. EMA. Assessment report on *Plantago ovata* Forssk., *seminis tegumentum*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/165838/2006. February 2007.
 114. EMA. Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., *seminis tegumentum*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340857/2005. October 2006.
 115. EMA. Assessment report on *Polypodium vulgare* L., *rhizoma*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/600669/2007. November 2008.
 116. EMA. Community herbal monograph on *Polypodium vulgare* L., *rhizoma*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/600668/2007. November 2008.
 117. EMA. Community herbal monograph on *Primula veris* L. and *Primula elatior* (L.) Hill, *flos*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/64684/2007. September 2007.
 118. EMA. Assessment report on *Primula veris* L. and *Primula elatior* (L.) Hill, *flos*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/64683/2007. September 2008.
 119. EMA. Assessment report on *Primula veris* L., *Primula elatior* (L.) Hill, *radix*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/144474/2006. November 2008.
 120. EMA. Community herbal monograph on *Primula veris* L. and *Primula elatior* (L.) Hill, *radix*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/143370/2006. September 2007.
 121. EMA. Assessment report on *Plantago afra* L., et *Plantago indica* L., *semen*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/167338/2006. February 2007.
 122. EMA. Community herbal monograph on *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L., *semen*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340865/2005. October 2006.
 123. EMA. Assessment report *Rhamnus purshianus* D.C.; *Rhamni purshianae cortex*; cascara and herbal preparation(s) thereof with well established use and traditional use. Doc. Ref. EMEA/HMPC/513580/2006. June 2008.
 124. EMA. Community herbal monograph on *Rhamnus purshianus* D.C., *cortex*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/513579/2006 Corr September 2007.

125. EMA. Assessment report for rhubarb (*Rhei radix*). Doc.ref. EMEA/HMPC/189626/2007. June 2008.
126. EMA. Community herbal monograph on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Baillon, *radix*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/189624/2007Corr. October 2007.
127. EMA. Assessment report on *Ribes nigrum* L., *folium*. EMA/HMPC/142989/2009. May 2010.
128. EMA. Community herbal monograph on *Ribes nigrum* L., *folium*. EMA/HMPC/142986/2009. May 2010.
129. EMA. Assessment report on *Ruscus aculeatus* L., *rhizoma*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/261939/2007. September 2008.
130. EMA. Community herbal monograph on *Ruscus aculeatus* L., *rhizoma*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/261938/2007. September 2008.
131. EMA. Community herbal monograph on *Salix*, *cortex*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/295338/2007. January 2009.
132. EMA. Assessment report on *Salicis cortex* (willow bark) and herbal preparation(s) thereof with well-established use and traditional use. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/295337/2007. September 2009.
133. EMA. Assessment report on *Salvia officinalis* L., *folium* and *Salvia officinalis* L., *aetheroleum*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/330383/2008. November 2009.
134. EMA. Community herbal monograph on *Salvia officinalis* L., *folium*. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/331653/2008. November 2009.
135. EMA. Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list - *Sambucus nigra* L., *flos*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/283170/2007Corr. July 2008.
136. EMA. Community herbal monograph on *Sambucus nigra* L., *flos*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/283166/2007. July 2008.
137. EMA. Assessment report on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl, *folium*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/51868/2006 Corr April 2007.
138. EMA. Community herbal monograph on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl, *folium*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/51869/2006 Corrigendum. October 2006.
139. EMA. Assessment report on *Cassia senna* L., *fructus* and *Cassia angustifolia* Vahl, *fructus*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/51870/2006. April 2007.
140. EMA. Community herbal monograph on *Cassia senna* L., *fructus* and *Cassia angustifolia* Vahl, *fructus*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/51871/2006 Corr October 2006.
141. EMA. Assessment report on *Solidago virgaurea* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/285759/2007. September 2008.
142. EMA. Community herbal monograph on *Solidago virgaurea* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/285758/2007. September 2008.
143. EMA. Assessment report on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* Loeffl. ex L., *aetheroleum*. EMA/HMPC/131903/2009. September 2010.
144. EMA. Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* Loeffl. ex L., *aetheroleum*. EMA/HMPC/131901/2009. September 2010.
145. EMA. Assessment report for the development of community monographs and for inclusion of herbal substance(s), preparation(s) or combinations thereof in the list - *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/234073/2006. February 2008.
146. EMA. Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/234113/2006. October 2007.

147. EMA. Assessment report on *Urtica dioica* L., and *Urtica urens* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/168380/2006. September 2008.
148. EMA. Community herbal monograph on *Urtica dioica* L. and *Urtica urens* L., *herba*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/170261/2006. September 2008.
149. EMA. Assessment report on *Valeriana officinalis* L., *radix*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/167391/2006. November 2007.
150. EMA. Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., *radix*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340719/2005. October 2006.
151. EMA. Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., *radix* and *Humulus lupulus* L., *flos*. EMA/HMPC/585558/2007. May 2010.
152. EMA. Assessment report on *Valeriana officinalis* L., *radix* and *Humulus lupulus* L., *flos*. EMA/HMPC/215214/2008. May 2010
153. EMA. Assessment report on *Verbascum thapsus* L., *V. densiflorum* Bertol.; *V. phlomoides* L., *flos* with traditional use. Doc. Ref. EMEA/HMPC/395206/2007Corr July 2008.
154. EMA. Community herbal monograph on *Verbascum thapsus* L., *V. densiflorum* Bertol. and *V. phlomoides* L., *flos*. Doc. Ref. EMEA/HMPC/395213/2007. July 2008.
155. EMA. Assessment report on *Vitis vinifera* L., *folium*. EMA/HMPC/16633/2009. July 2010.
156. EMA. Community herbal monograph on *Vitis vinifera* L., *folium*. EMA/HMPC/16635/2009. July 2010.
157. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323:42-6.
158. V Schulz RH, VE Tyler. Digestive system. Constipation. *Rational Phytotherapy - A Physician's Guide to Herbal Medicine* Springer Verlag Berlin Heidelberg 2001. p. 241-56.
159. Anthony A, Caldwell J, Hutt A, Smith R. Metabolism of estragole in rat and mouse and influence of dose size on excretion of the proximate carcinogen 1'-hydroxyestragole. *Food Chem Toxicol* 1987;25(11):799-806.
160. Sangster S, Caldwell A, Hutt A, Anthony A, Smith R. The metabolic disposition of [methoxy-C 14]-labelled trans-anethole, estragole, and p-propylanisole in human volunteers. *Xenobiotica*. 1987;17(1223-1232).
161. Mullins R. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Aust*. 1998;168(4):170-1.
162. Barnes J, Anderson L, Phillipson J. *Echinacea*. *Herbal Medicines*. 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2007. p. 217-36.
163. Stäger J, Wüthrich B, Johansson S. Spice allergy in celery-sensitive patients. *Allergy*. 1991;46:475-8.
164. Kleine-Tebbe J, Herold D. Cross-reactive allergen clusters in pollen-associated food allergy. *Hautarzt*. 2003;54(2):130-7.