

NOVOSTI NA PODROČJU ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

NOVELTIES IN THE FIELD OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS

AVTORICA / AUTHOR:

mag. Barbara Razingar, mag. farm.

*Javna agencija Republike Slovenije
za zdravila in medicinske pripomočke,
Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.razingar@jazmp.si

1 UVOD

Zdravila so v evropskem pravnem redu, kot tudi drugod po svetu, eno najbolj normativno urejenih področij, ki se stalno spreminja in dopolnjuje, da nam omogoča spremljanje najnovejših izsledkov biomedicinskih znanosti. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora.

Na podlagi Direktive 2004/24/ES, ki je dopolnila Direktivo 2001/83/ES, so pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) ustanovili Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC), ki ga sestavljajo člani vseh držav članic Evropske unije (EU) in pet kooptiranih strokovnjakov (1).

POVZETEK

Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri Evropski agenciji za zdravila poleg monografij EU o rastlinskih snoveh in pripravkih rastlinskega izvora pripravlja tudi smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora ter strokovna mnenja in druge dokumente o različnih vprašanjih, ki zadevajo zdravila rastlinskega izvora. V zadnjih letih so posodobili smernice o kakovosti in specifikacijah zdravil rastlinskega izvora ter izjavi za javnost o pirolizidinskih alkaloidih in o uporabi zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo estragol. Na pobudo Evropske komisije je HMPC pripravil tudi zbir izrazov in definicij ter vprašanja in odgovore v zvezi z zdravili, pridobljenimi iz konoplje. V članku predstavljamo pomembne vsebine teh smernic in dokumentov.

KLJUČNE BESEDE:

estragol, HMPC, konoplja, pirolizidinski alkaloidi, zdravila rastlinskega izvora

ABSTRACT

The Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC) at the European Medicines Agency, in addition to EU monographs on herbal substances and herbal preparations, also prepares guidelines on the quality, safety and efficacy of herbal medicinal products, as well as expert opinions and other documents on various issues concerning herbal medicinal products. In recent years, guidelines on the quality and specifications of herbal medicinal products, and public statements on pyrrolizidine alkaloids and the use of herbal medicinal products containing estragole have been updated. At the initiative of the European Commission, HMPC has also prepared a compilation of terms and definitions, as well as questions and answers related to medicinal products derived from cannabis. Important contents of these guidelines and documents are presented in this article.

KEY WORDS:

cannabis, estragol, herbal medicinal products, HMPC, pyrrolizidine alkaloids

Glavni nalogi HMPC sta:

- vzpostavitev monografij EU za rastlinske snovi in pripravke rastlinskega izvora, ki vsebujejo predvsem klinične



podatke in farmakološke lastnosti določene rastlinske snovi oz. pripravka rastlinskega izvora, v smislu povzetkov glavnih značilnosti zdravila (izraz rastlinske snovi ustreza izrazu rastlinske droge v Evropski farmakopeji);

- priprava vpisa na EU seznam tradicionalnih rastlinskih snovi, pripravkov rastlinskega izvora in kombinacij iz njih (s terapevtskimi indikacijami, jakostjo in odmerjanjem, načinom uporabe in drugimi informacijami, potrebnimi za varno uporabo).

Monografije spremlja obširno poročilo o oceni vseh relevantnih nekliničnih in kliničnih podatkov o posameznih rastlinskih snoveh, rastlinskih pripravkih in kombinacijah iz njih ter seznam uporabljene literature (2). Poročilo predstavlja verodostojen, znanstveno kritičen pregled podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora, ki velja za enega najbolj cenjenih v svetu (3). Doslej je HMPC sprejel okrog 170 monografij, ki jih stalno posodablja. Monografije in seznam so namenjeni harmonizaciji zdravil rastlinskega izvora v Evropski uniji in olajšanju dela tako predlagateljem kot tudi pristojnim organom za zdravila.

HMPC pripravlja tudi regulativne in znanstvene smernice o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora ter strokovna mnenja in druge dokumente o različnih vprašanjih, ki zadevajo zdravila rastlinskega izvora. V zadnjih letih so na HMPC naslovili tudi pobude za pripravo dokumentov o konoplji (2).

2 NOVOSTI NA PODROČJU ZNANSTVENIH SMERNIC IN DRUGIH DOKUMENTOV HMPC

HMPC je v zadnjih letih poleg sprejema nekaj novih monografij in redne revizije obstoječih monografij posodobil naslednje smernice in dokumente na področju kakovosti:

- smernice o kakovosti zdravil rastlinskega izvora/tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora (4);
- smernice o specifikacijah: preskusni postopki in merila sprejemljivosti za rastlinske snovi, rastlinske pripravke in zdravila rastlinskega izvora/tradicionalna zdravila rastlinskega izvora (5);
- vprašanja in odgovore o kakovosti zdravil rastlinskega izvora (6);
- izjavo za javnost o uporabi zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo strupene, nenasičene pirolizidinske alkaloidne, vključno s priporočili glede kontaminacije zdravil rastlinskega izvora s pirolizidinskimi alkaloidi (7);
- izjavo za javnost o uporabi zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo estragol (8).

Na pobudo Evropske Komisije je HMPC pripravil tudi:

- zbir izrazov in definicij za zdravila, ki so pridobljena iz konoplje (9);
- vprašanja in odgovore v zvezi z zdravili, pridobljenimi iz konoplje, in uporabo monografij EU za zdravila rastlinskega izvora v zakonodaji EU o zdravilih (10).

2.1 SMERNICE O KAKOVOSTI, SPECIFIKACIJAH TER VPRAŠANJA IN ODGOVORI O KAKOVOSTI ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

Smernice o kakovosti in specifikacijah ter vprašanja in odgovore o kakovosti zdravil rastlinskega izvora so posodobili istočasno. V teh dokumentih so upoštevani revidirana splošna monografija Evropske farmakopeje »Ekstrakti iz rastlinskih drog« in informativno poglavje »Monografije ekstraktov iz rastlinskih drog« kot tudi izkušnje, pridobljene v letih uporabe navedenih dokumentov. Poleg tega so besedila teh dokumentov izboljšana v smislu jasnosti in razumljivosti (4, 5, 6).

2.2 IZJAVA ZA JAVNOST O PIROLIZIDINSKIH ALKALOIDIH V ZDRAVILIH RASTLINSKEGA IZVORA

Pirolizidinski alkaloidi so snovi, ki jih rastline uporabljajo za obrambo proti žuželkam. Pojavljajo se v več kot 6000 rastlinah, največ v tistih iz družin Boraginaceae, Asteraceae (tribusa Senecioneae in Eupatorieae) in Fabaceae (rod *Crotalaria*). Doslej so opisali več kot 350 različnih pirolizidinskih alkaloidov in predvidevajo, da je več kot polovica hepatotoksičnih. Večinoma se kopičijo v semenih in cvetočih delih rastline, manj pa v listih, steblih in koreninah. Sestava in koncentracija pirolizidinskih alkaloidov v rastlinah je odvisna od dejavnikov, kot so vrsta, starost, del rastline, varieteta (genotip/kemotip), letni čas in mesto rasti (7).

Že dlje časa je znano, da so pirolizidinski alkaloidi z nenasičenim osnovnim heterocikličnim skeletom škodljivi za jetra (povzročajo venookluzivno bolezen jeter, ki posledično lahko vodi v jetrno odpoved), genotoksični in rakotvorni. Zato mora biti njihova vsebnost v zdravilih iz zdravilnih rastlin, ki jih naravno vsebujejo, npr. navadni gabez (*Symphytum officinale*), navadni lapuh (*Tussilago farfara*), navadni repuh (*Petasites hybridus*) in zdravilna boraga (*Borago officinalis*), strogo omejena in redno nadzorovana oz. je odsvetovana (11, 12). V letu 2014 so postavili mejo dovolje-

nega dnevnega vnosa pirolizidinskih alkaloidov v izdelkih iz teh rastlin 0,35 µg/dan (11).

V letu 2016 pa so poročali, da se toksični pirolizidinski alkaloidi pojavljajo tudi v izdelkih iz rastlin, ki teh alkaloidov ne biosintetizirajo. Tako je britanska agencija *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) februarja 2016 odpoklicala šest serij tablet z ekstraktom šentjanževke po tem, ko so v njih ugotovili vsebnost toksičnih pirolizidinskih alkaloidov (13). Raziskava je pokazala, da je do onesnaženosti s pirolizidinskimi alkaloidi prišlo med gojenjem oz. žetvijo šentjanževke preko plevla oz. drugih rastlin, kot so vrste grinta (*Senecio* sp.), ki vsebujejo pirolizidinske alkaloidne. Že zelo majhne količine rastlin, ki vsebujejo pirolizidinske alkaloidne, kot je ena rastlina grinta na hektar v posevku šentjanževke, zadoščajo za pomembno onesnaženje rastlinskega materiala (14).

Zato je HMPC v letu 2016 izdal sporočilo za javnost, v katerem je priporočil strategijo za upravljanje z navedenim tveganjem z ukrepi za zmanjševanje možnosti onesnaženja s pirolizidinskimi alkaloidi pri gojenju, žetvi oz. nabiranju zdravilnih rastlin in njihovem shranjevanju. Hkrati je imetnike dovoljenj za promet z zdravili rastlinskega izvora pozval k izvedbi analize tveganja ter uvedbi analiznih metod za preverjanje pirolizidinskih alkaloidov in vključitvi kontrole pirolizidinskih alkaloidov v specifikacije rastlinskih snovi, pripravkov oz. zdravil rastlinskega izvora. Zgornjo mejo dnevnega vnosa pirolizidinskih alkaloidov z zdravilom rastlinskega izvora je HMPC v prehodnem obdobju treh let, pozneje podaljšanim na pet let do 31. maja 2021, postavil pri 1 µg pirolizidinskih alkaloidov na dan (15). Pristojni organi za zdravila smo imetnike dovoljenj za promet z zdravili rastlinskega izvora dodatno pozvali k upoštevanju navedene izjave HMPC za javnost (16).

V letu 2021 so sprejeli revidirano izjavo za javnost, ki temelji na pregledu novih dostopnih podatkov in izboljšanih metodah vrednotenja, in postavili končno mejo dovoljenega vnosa pirolizidinskih alkaloidov z zdravilom 1 µg na dan. Pri otrocih in mladostnikih je treba največji dopustni vnos izračunati glede na telesno maso. Seveda pa je treba sprejeti tudi nadaljnje ukrepe za doseganje tako nizke vsebnosti pirolizidinskih alkaloidov, kot jo je praktično mogoče doseči (pristop ALARA, *as low as reasonably achievable*) (7).

Na podlagi pobude HMPC so v Evropsko farmakopejo uvedli novo splošno monografijo »2.8.26 Pirolizidinski alkaloidi kot kontaminanti« (*Contaminant pyrrolizidine alkaloids*), ki je začela veljati januarja 2022 (14). Imetniki dovoljenj za promet so za svoja zdravila rastlinskega izvora tako uvedli specifikacije in kontrole kakovosti glede pirolizidinskih alkaloidov, ki so jih prijavili z ustreznimi spremembami do-

voljenja za promet. Z navedenim ukrepanjem lahko štejemo, da je bilo tveganje zaradi pirolizidinskih alkaloidov zdravilnih rastlinskega izvora pomembno zmanjšano, je pa treba to problematiko še naprej budno spremljati (14).

2.3 IZJAVA ZA JAVNOST O UPORABI ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA, KI VSEBUJEJO ESTRAGOL

Estragol je sestavina, ki se pojavlja v velikem številu zdravilnih rastlin, med katerimi sta na farmacevtskem področju najpomembnejša navadni komarček (*Foeniculum vulgare*) in vrtni janež (*Pimpinella anisum*) (17).

Na podganah so ugotovili, da je estragol genotoksični kancerogen (17). Od leta 2005, ko so izdali prvo izjavo za javnost HMPC o estragolu (18), so bile v znanstveni literaturi objavljene številne pomembne publikacije o tej snovi. Novi toksikološki podatki so HMPC spodbudili k ponovni oceni razpoložljivih podatkov glede varne uporabe zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo estragol, pri ljudeh in k pripravi posodobljene izjave za javnost (8). V njej je HMPC ocenil relevantnost eksperimentalno določene toksičnosti estragola in zanesljivost dokazov zanj.

Zaradi splošno sprejetih dokazov o genotoksični rakotvornosti estragola je HMPC sprejel stališče, da mora biti vnos estragola z zdravili rastlinskega izvora pri ljudeh tako nizek, kot ga je praktično mogoče doseči (pristop ALARA). Vendar pa ob upoštevanju vseh objavljenih podatkov dokončna ustrezna ocena tveganja za zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo estragol, trenutno ni mogoča. Glede na več negotovosti, kot je izpostavljenost estragola ljudi s hrano, točne meje ni mogoče določiti, dokler ne bodo na voljo dodatni podatki o rakotvornosti estragola. Potrebne so tudi raziskave, ki bodo razjasnile vpliv učinka rastlinskega matriksa na toksičnost estragola. Kljub temu je HMPC ocenil, da so potrebni zgodnji ukrepi za zmanjšanje izpostavljenosti ljudi estragolu z zdravili, in sicer s sprejemljivimi dnevnimi odmerki zdravil rastlinskega izvora in trajanjem njihove uporabe ter tudi z omejitvijo vnosa estragola s pomožnimi snovmi v zdravilih.

V skladu s smernico ICH M7 je HMPC izračunal orientacijsko mejno vrednost estragola, ki za odrasle znaša 0,05 mg/dan, za otroke pa 1,0 µg/kg telesne mase. Priporočil je, naj bo vnos estragola z zdravili rastlinskega izvora v splošni populaciji čim manjši, kar vključuje kratkotrajno uporabo (največ 14 dni) in odločitve o enkratnem oz. dnevnem odmerku za odrasle in mladostnike v skladu z oceno tveganja za posamezno zdravilo rastlinskega izvora



z upoštevanjem izračunane orientacijske mejne vrednosti. Poleg tega priporoča uporabo rastlinskih varietet z nizko vsebnostjo estragola ali da se vsebnost estragola ustrezno omeji v specifikaciji rastlinske snovi. Uporaba zdravil rastlinskega izvora, ki vsebuje estragol, pri nosečnicah in doječih materah ter otrocih do 11 let ni priporočljiva, če dnevni vnos estragola presega navedeni orientacijski mejni vrednosti.

Podatkov o absorpciji estragola skozi kožo ni. Da bi zagotovili čim nižjo izpostavljenost estragolu preko dermalne uporabe, naj se uporaba zdravil z estragolom omeji na največ dva tedna, uporaba pa mora biti omejena na nepoškodovano kožo. Potrebno je tudi izogibanje uporabi pomožnih snovi, ki vsebujejo estragol, ker velja za umetno dodani vir izpostavljenosti. Tudi pri pomožnih snoveh, ki vsebujejo estragol, npr. pri eteričnem olju vrtnega janeža, naj se vsebnost estragola zmanjša pod orientacijsko vrednost 0,05 mg/osebo na dan za odrasle in mladostnike ter 1,0 µg/kg telesne mase za otroke (8).

Skupina za usklajevanje, ki deluje v imenu organov, pristojnih za zdravila v državah članicah EU (CMDh), je v septembru 2023 opomnila imetnike dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo estragol kot sestavino učinkovine (pripravka rastlinskega izvora) ali pomožno snov, da preverijo, ali so njihova zdravila v skladu z orientacijsko vrednostjo, ki jo je objavil HMPC. V dveh letih od objave izjave za javnost HMPC, tj. do marca 2024, morajo imetniki dovoljenj za promet z zadevnimi zdravili sprejeti ustrezne ukrepe za zagotovitev skladnosti s to izjavo za javnost (19).

2.4 ZBIR IZRAZOV IN DEFINICIJ ZA ZDRAVILA, KI SO PRIDOBLENA IZ KONOPLJE

Zaradi velikega zanimanja javnosti za terapevtsko uporabo izdelkov, pridobljenih iz konoplje (*Cannabis sativa*), je HMPC na pobudo Evropske komisije pripravil zbir izrazov in definicij za zdravila, ki so pridobljena iz konoplje, da prispeva k harmonizaciji na tem področju. V dokumentu je HMPC povzel obstoječo znanstveno in zakonodajno terminologijo, ki je pomembna v kontekstu vrednotenja zdravil, pridobljenih iz konoplje, ob upoštevanju zakonodaje EU o zdravilih, smernic EU o farmacevtski kakovosti in standardov Evropske farmakopeje.

HMPC je opisal izraze, ki se nanašajo na rastlino konoplje, dele rastline, pripravke iz konoplje (v skladu z izrazi in definicijami Evropske farmakopeje), (izolirane) sestavine konoplje in zdravila, ki so pridobljena iz konoplje. Poleg tega je

HMPC komentiral nekatere izraze o izdelkih iz konoplje, ki se pogosto uporabljajo zunaj farmacevtskega področja, da bi se zmanjšala zmeda pri njihovem razumevanju, in sicer:

»CBD olje« oz. »kanabidiolno olje«

Izraz »CBD olje« oz. »kanabidiolno olje« ni točen izraz, saj se nanaša na več vrst pripravkov, kot so:

a) *Bolj ali manj prečiščen kanabidiol (CBD), raztopljen v rastlinskem olju (npr. v mandljevem olju ali olju iz konopljinih semen)*

Ta pripravek je izolirana učinkovina, raztopljena v rastlinskem maščobnem olju in ne ustreza definiciji pripravka rastlinskega izvora ali katere koli vrste ekstrakta, opisane v Evropski farmakopeji. Pravičen izraz bi bil »kanabidiol (raztopljen) v <določenem maščobnem olju>«.

b) *Ekstrakt (npr. etanolni ekstrakt) toplotno obdelanih* nadzemnih delov konoplje, ki je pomešan z rastlinskim oljem*

Ta pripravek ustreza definiciji pripravka rastlinskega izvora (standardiziranega ali kvantificiranega ekstrakta).

c) *Toplotno obdelani* nadzemni deli konoplje, ekstrahirani z oljem*

Ta pripravek ustreza definiciji pripravka rastlinskega izvora (standardiziranega ali kvantificiranega ekstrakta).

*Toplotna obdelava spremeni naravno prisotno kanabidiolno kislino in Δ9-tetrahidrokanabinolno kislino v njuni aktivni obliki kanabidiol (CBD) oz. Δ9-tetrahidrokanabinol (THC).

Ker izraza »CBD olje« in »kanabidiolno olje« ne ustrezata znanstveni definiciji in natančnemu opisu, sta lahko zavajajoča in se ju ne sme uporabljati.

»Konopljinno olje«

Izraz »konopljinno olje« ni točen izraz, saj se lahko nanaša na več vrst pripravkov, lahko pa tudi na končni izdelek. Ugotovili so, da se uporablja za:

a) *Maščobno olje, pridobljeno z ekstrakcijo s topilom (vključno s superkritičnim ogljikovim dioksidom), stiskanjem ali drugim primernim postopkom iz semen konoplje*

Pravičen izraz je »olje iz semen konoplje«.

b) *Pripravek rastlinskega izvora, pridobljen z ekstrakcijo nadzemnih delov konoplje z rastlinskim oljem*

Ta pripravek ustreza definiciji pripravka rastlinskega izvora (standardiziranega ali kvantificiranega ekstrakta).

c) *Pripravek, ki je mešanica ekstrakta nadzemnih delov konoplje (npr. etanolni ekstrakt) in rastlinskega olja*

Ta pripravek bi lahko štel za končni izdelek, ki kot učinkovino vsebuje ekstrakt, ki ustreza definiciji pripravka rastlinskega izvora (standardiziranega ali kvantificiranega ekstrakta), raztopljenega v rastlinskem olju (9).

Kako pravilno poimenujemo zdravilne učinkovine v zdravilih rastlinskega izvora glede na obstoječe definicije Evropske farmakopeje, je opisano v smernici HMPC o deklaraciji rastlinskih snovi in pripravkov rastlinskega izvora v (tradicionalnih) zdravilih rastlinskega izvora (20).

2.5 VPRAŠANJA IN ODGOVORI V ZVEZI Z ZDRAVILI, PRIDOBLENIMI IZ KONOPLJE, IN UPORABO MONOGRAFIJ EU ZA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Ta vprašanja in odgovori pojasnjujejo regulativne zahteve in postopke za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z zdravilom iz konoplje, ter zahteve, ki bi morale biti izpolnjene, da bi HMPC lahko pripravil monografijo o konoplji (10). Objavljena so bila skupaj s pozivom za predložitev znanstvenih podatkov za cvet konoplje (*Cannabis flos*) (21). Poziv za predložitev znanstvenih podatkov se izvede pred nameravano izdelavo katere koli monografije (2).

Za zdravila iz konoplje velja enaka zakonodaja kot za druga zdravila, predpisane pa so posebnosti za zdravila rastlinskega izvora. HMPC pripravlja monografije za rastlinske snovi in pripravke rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo (WEU, *well-established use*) in tiste s tradicionalno medicinsko uporabo (TU, *traditional use*). Vzpostavitev monografije dobro uveljavljene medicinske uporabe za snovi ali pripravke, tudi tiste, pridobljene iz konoplje, je mogoča, če so izpolnjene zahteve člena 10a. Direktive 2001/83/ES. Ta člen določa, da je rezultate predkliničnih ali kliničnih preskušanj mogoče nadomestiti s podrobnim sklicevanjem na objavljeno znanstveno literaturo (javno dostopne informacije), če je mogoče dokazati, da so bile učinkovine zdravila v medicinski uporabi v EU vsaj deset let, s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo stopnjo varnosti. Pri tem se upošteva dejavnike, kot so:

- obdobje medicinske uporabe rastlinske snovi ali pripravkov iz nje,
- v kakšnem obsegu so se rastlinske snovi ali pripravki iz njih uporabljali,
- stopnjo znanstvenega zanimanja za uporabo rastlinske snovi ali pripravkov iz nje (kot se odraža v objavljeni znanstveni literaturi) in
- skladnost znanstvenih ocen.

Pri ocenjevanju varnosti in učinkovitosti je izjemnega pomena, da je snov oz. pripravek rastlinskega izvora dobro definiran. Objavljene raziskave morajo vsebovati ustrezen

opis kakovosti posamezne raziskane rastlinske snovi ali pripravkov iz nje. Rastlinske snovi ali pripravki iz njih morajo biti opisani z ustreznimi informacijami o sestavi, tako da sta jasna točna jakost in odmerjanje izdelka, ki jih vsebuje (10). Tako morajo biti pri predloženih znanstvenih podatkih o konoplji poleg znanstvenega imena rastline po dvojnem poimenovanju navedeni tudi kultivar (varieteta, kemovar, kemotip) rastline, uporabljeni del rastline, in pri pripravkih, kot so ekstrakti, tudi proizvodni proces, ekstrakcijsko topilo, razmerje med rastlinsko drogo in izvornim ekstraktom ($DER_{izvorni}$) ter vrsta in fizikalno stanje ekstrakta (21). Nezadostni podatki o kakovosti proučevanih rastlinskih snovi, pripravkov rastlinskega izvora in sestavi izdelkov, opisanih v literaturi, ne omogočajo dokončne ocene njihovih varnosti in učinkovitosti ter vključitve v monografijo EU. Vse te vidike je treba oceniti, preden lahko HMPC sprejme sklep o vključitvi terapevtskih indikacij za določene rastlinske snovi ali pripravke iz njih v monografijo EU, kar velja tudi za konopljo. Pri odločanju, ali je mogoče pripraviti monografijo tradicionalne uporabe za snovi, pridobljene iz konoplje, ali pripravke iz njih, bo poleg dejstva, da je njihova uporaba nadzorovana v skladu z Enotno konvencijo Združenih narodov o mamilih iz leta 1961, posebna pozornost namenjena:

- časovnemu obdobju, ki utemeljuje tradicionalno uporabo (vsaj 30 let uporabe pred oceno podatkov, vključno z najmanj 15 leti znotraj EU);
- vrsti indikacij, za katere se konoplja uporablja (za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora so primerne samo indikacije, za katere nista potrebna diagnoza in spremljanje zdravnika, torej tiste, ki so ustrezne za samozdravljenje) (10).

Rok za predložitev znanstvenih podatkov za cvet konoplje se je že iztekel (21) in na podlagi prejetih podatkov bo HMPC ocenil, ali je za to rastlinsko snov in pripravke iz nje mogoče pripraviti monografijo EU (10).

3 SKLEP

Spletna stran Evropske agencije za zdravila o zdravilih rastlinskega izvora in dokumenti HMPC nudijo dober vir regulativnih in znanstvenih podatkov o zdravilih rastlinskega izvora, ki se redno posodablja. Njihovo stalno spremljanje pripomore k ohranjanju visoke ravni strokovne usposobljenosti o zdravilih rastlinskega izvora, ki poleg koristi lahko prinašajo tudi tveganja.



4 LITERATURA

1. Direktiva 2004/24/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o spremembi Direktive 2001/83/ES o Kodeksu Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini glede tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora. Available from: eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0024
2. European medicines agency. Herbal products. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf.
3. Qu L, Zou W, Wang Y, Wang M. European regulation model for herbal medicine: The assessment of the EU monograph and the safety and efficacy evaluation in marketing authorization or registration in Member States. *Phytomedicine*. 2018;42:219-225.
4. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/20051 Rev. 3). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/final-guideline-quality-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf
5. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/20051 Rev. 3). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations/traditional-herbal-medicinal-products-revision-3_en.pdf
6. Questions & answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/41500/2010 Rev.6). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-quality-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-revision-6_en.pdf
7. Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with PAs (EMA/HMPC/893108/2011 Rev. 1). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en-0.pdf
8. Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole (EMA/HMPC/137212/2005 Rev 1 Corr 1*). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole-revision-1_en.pdf
9. Compilation of terms and definitions for Cannabis-derived medicinal products (EMA/HMPC/161753/2020). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/compilation-terms-definitions-cannabis-derived-medicinal-products_en.pdf
10. Questions & Answers regarding Cannabis-derived medicinal products and the scope of EU herbal monographs for herbal medicinal products within the EU medicines legislation (EMA/HMPC/176770/2022). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/questions-answers-regarding-cannabis-derived-medicinal-products-scope-eu-herbal-monographs-herbal_en.pdf
11. Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) (EMA/HMPC/893108/2011). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic-unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids_en.pdf
12. CPMP list of herbal drugs with serious risks, dated 1992 - Scientific guideline. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/cpmp-list-herbal-drugs-serious-risks_en.pdf
13. Precautionary recall - six batches of St John's Wort Tablets. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/precautionary-recall-six-batches-of-st-johns-wort-tablets>
14. Wiesner J. Regulatory Perspectives of Pyrrolizidine Alkaloid Contamination in Herbal Medicinal Products. *Planta Med*. 2022;88(2):118-124. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169489/>
15. Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids (EMA/HMPC/328782/2016). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-contamination-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine-alkaloids_en.pdf
16. Pirolizidinski alkaloidi – poziv imetnikom dovoljenj za promet s (tradicionalnim) zdravilom rastlinskega izvora. Available from: <https://www.jazmp.si/2016/06/16/pirolizidinski-alkaloidi-poziv-imetnikom-dovoljenj-za-promet-s-tradicionalnim-zdravilom-rastlinskega-izvora/>
17. Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole (EMA/HMPC/137212/2005 Rev 1). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole_en.pdf
18. Public statement on the use of herbal medicinal products containing estragole (EMA/HMPC/137212/2005). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-estragole_en.pdf
19. Report from the CMDh meeting held on 12-13 September 2023. Available from: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2023/CMDh_press_release_September_2023.pdf
20. Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products /traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev. 1). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-declaration-herbal-substances-herbal-preparations-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products-spc_en.pdf
21. Call for scientific data for use in HMPC assessment work on Cannabis sativa L., flos (Cannabis sativa flowering tops) (EMA/HMPC/697513/2022). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-call-data/call-scientific-data-use-hmpc-assessment-work-cannabis-sativa-l-flos-cannabis-sativa-flowering-tops_en.pdf