

Europska regulativa biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova

Trumbetić, Darko; Kosalec, Ivan

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2019, 75, 207 - 218**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:841329>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-10**



Repository / Repozitorij:

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



Europska regulativa biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova

DARKO TRUMBETIĆ¹ IVAN KOSALEC²

¹Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED), Ksaverska cesta 4, Zagreb

²Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Ante Kovačića 1, Zagreb

Uvod

Prema zakonodavstvu Republike Hrvatske biljni lijek (uključujući i tradicionalni biljni lijek) je lijek koji kao djelatne tvari sadrži isključivo jednu ili više biljnih tvari ili jedan ili više biljnih pripravaka; ili jednu ili više biljnih tvari u kombinaciji s jednim ili više biljnih pripravaka.

Razlika između kategorije tradicionalnog biljnog lijeka i biljnog lijeka česta je nepoznanica zdravstvenim radnicima i pacijentima. Stoga je potrebno ukazati na specifične razlike između navedenih kategorija, uključujući razlike u sadržaju nekliničke i kliničke dokumentacije, te svih uvjeta koje je potrebno ispuniti kako bi se dostatno potkrijepila djelotvornost i sigurnost biljnog lijeka, odnosno dokazala tradicionalna primjena tradicionalnog biljnog lijeka.

Zakonski okviri za (tradicionalne) biljne lijekove definiraju zahtjeve za dokumentaciju o lijeku, označavanje lijeka te upute za pacijenta, kao i praćenje lijeka nakon stavljanja u promet te prijavljivanje nuspojave, čime se osigurava kvaliteta (tradicionalnih) biljnih lijekova na tržištu.

Napominjemo da je do sada objavljeno nekoliko izvrsnih radova na hrvatskom jeziku o specifičnom području regulative biljnih lijekova (1–3) te grančnim biljnim proizvodima (4).

Regulativa biljnih lijekova u Republici Hrvatskoj

Regulativa lijekova u Republici Hrvatskoj uvijek je pratila regulativu Europske unije. Radi prvog usklađivanja hrvatske regulative s europskom Direktivom 2001/83/EZ, u srpnju 2003. donesen je *Zakon o lijekovima i medicinskim proizvodima*

(Narodne novine br. 121/03), čime je ukinuta do tad postojeća skupina prirodnih lijekova u koje su se ubrajali biljni lijekovi (5, 6). Predmetnim *Zakonom*, biljni lijekovi nisu bili izdvojeni kao posebna kategorija. Na temelju istog *Zakona*, osnovana je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) spajanjem Hrvatskog zavoda za kontrolu lijekova i Hrvatskog zavoda za kontrolu imunobioloških preparata. Od tada se unutar HALMED-a provode svi koraci postupka odobravanja i registracije lijekova. Zakon o lijekovima iz 2007. godine (Narodne novine br. 71/2007) i Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet iz 2008. godine (Narodne novine br. 113/2008), uvode pojmove i zakonske osnove biljnog lijeka i tradicionalnog biljnog lijeka (7, 8). Pravilnik o stavljanju u promet te o označavanju i oglašavanju tradicionalnih biljnih lijekova iz 2010. godine (Narodne novine br. 89/2010), uvodi pojmove Povjerenstva za biljne lijekove (engl. *Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA), kao i obvezu primjene biljnih monografija Europske unije prilikom postupaka koji uključuju biljne lijekove (9).

Proглаšenjem *Zakona o lijekovima* (Narodne novine br. 76/13) i *Pravilnika o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (Narodne novine br. 83/13), 2013. godine, potpuno je usklađena hrvatska regulativa s EU Direktivama koje reguliraju područje lijekova, uključujući biljne i tradicionalne biljne lijekove (10, 11).

Postupak stavljanja biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova na tržište EU

Postupak prikupljanja i prilaganja dokumentacije od strane podnositelja zahtjeva za davanje odobrenja biljnog i registraciju tradicionalnog biljnog lijeka, kao i njezina ocjena, složeni su procesi. Kako bi se navedeni postupci ubrzali, te kako bi se osigurala sigurna i djelotvorna primjena biljnih lijekova, vrlo je bitno upoznati se sa svim propisima, smjernicama te stručnom i znanstvenom literaturom, te ih pratiti tijekom životnog ciklusa lijeka. Dodatno, kao i kod svih drugih skupina lijekova, važno je pratiti sigurnost primjene biljnih lijekova poslije dobivanja odobrenja prikupljanjem farmakovigilancijskih podataka.

Prije stavljanja na tržište u kategoriji lijeka, svaki proizvod mora u potpunosti ispuniti sve važeće propise Republike Hrvatske i Europske unije za područje lijekova. Postupak davanja odobrenja biljnog lijeka, odnosno registracije tradicionalnog biljnog lijeka započinje podnošenjem zahtjeva HALMED-u. Uz zahtjev za davanje odobrenja/registraciju, dokumentacija se dostavlja u obliku Zajedničkog tehničkog dokumenta – ZTD (engl. *Common Technical Document*, CTD) u skladu s uputom Europske komisije: *Volume 2B, Notice to Applicants, Medicinal Products for Human Use, Presentation and Content of the Dossier* (12). ZTD

oblik donosi strukturu dokumentacije, ali ne i njezin sadržaj, koji ovisi o vrsti lijeka, vrsti postupka koji se provodi te zakonskoj osnovi prema kojoj je podnesen zahtjev.

Sadržaj pojedinih modula ZTD-a, s druge strane, opisan je *Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet* (Narodne novine br. 83/13) i stručno-znanstvenim smjernicama objavljenima na stranici Europske agencije za lijekove (EMA) (13).

Zahtjevi kakvoće biljnog i tradicionalnog biljnog lijeka

Zahtjevi kakvoće za biljne lijekove i tradicionalne biljne lijekove su jednaki.

Kakvoća (tradicionalnog) biljnog lijeka te kakvoća polaznih biljnih sirovina (biljnih droga) i djelatnih tvari (biljnih pripravaka) mora udovoljavati zahtjevima propisanim u Zakonu o lijekovima (Narodne novine br. 76/13, 90/14 i 100/18), Pravilniku o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine br. 83/13), smjernicama EMA-e (14) i monografijama Europske farmakopeje odnosno Hrvatske farmakopeje. Ukoliko lijek nije obuhvaćen Hrvatskom farmakopejom niti Europskom farmakopejom, njegova kakvoća mora odgovarati farmakopeji priznatoj u EU ili drugim međunarodnim priznatim normama (10, 11). Svi proizvođači uključeni u postupak proizvodnje lijeka moraju raspolagati važećom proizvodnom dozvolom te potvrdom o provođenju dobre proizvođačke prakse (GMP) certifikatom (14). Biljna vrsta za dobivanje polazne biljne sirovine mora biti uzgojena i sakupljana u skladu sa smjernicom za dobru agronomsku i sakupljačku praksu (*Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal Origin*) (15), a djelatna tvar (biljni pripravak) treba biti proizvedena u skladu sa smjernicama dobre proizvođačke prakse. Također moraju biti ispunjeni i sljedeći uvjeti:

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

Zahtjevi kakvoće za biljne i tradicionalne biljne lijekove detaljnije su definirani smjernicama koje se mogu naći na mrežnoj stranici EMA u kategoriji Quality Guidelines (16, 17).

Neklinička dokumentacija biljnog i tradicionalnog biljnog lijeka

Dokumentacija priložena u Modulu 4 ZTD-a sastoji se od literaturnih podataka i/ili vlastitih nekliničkih ispitivanja. Moduli 2.4 (Izješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji) i 2.6 (Sažetak nekliničke dokumentacije) moraju biti usklađeni s dokumentacijom priloženom u Modulu 4, temeljem koje su i izrađeni.

U izvješću stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji važno je prikazati poveznicu o tome na koji način neklinička dokumentacija podupire saznanja o sigurnosti primjene lijeka u ljudi. Svi neklinički podaci navedeni u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku moraju biti potkrijepljeni priloženom dokumentacijom u Modulu 4 i obrazloženi u izvješću stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji (10, 11, 18, 19).

U slučaju tradicionalnih biljnih lijekova dozvoljena su veća odstupanja u sadržaju nekliničke dokumentacije u odnosu na propisano za biljne lijekove. Pojedina neklinička ispitivanja nije potrebno priložiti kada se na temelju informacija o dugotrajnoj uporabi dokaže da lijek nije štetan u opisanim uvjetima uporabe.

Klinička dokumentacija biljnog lijeka

U regulatornom smislu, nije ograničeno prema kojim zakonskim osnovama se može podnijeti zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje biljnog lijeka u promet. Međutim, najčešće se biljni lijekovi u Republici Hrvatskoj i EU odobravaju temeljem čl. 34. *Zakona* (Narodne novine br. 76/13, 90/14 i 100/18) koji odgovara čl. 10a *Direktive* 2001/83/EZ. U ovom slučaju davanje odobrenja izdaje se na osnovi pozitivne ocjene priložene dokumentacije o djelotvornosti i sigurnosti primjene koju čine iscrpni literaturni podaci o provjerenoj medicinskoj uporabi djelatne tvari i lijeka u EU od najmanje deset godina (engl. *Well-established use*). Uz tradicionalni biljni lijek, ova zakonska osnova je najčešća u EU.

Rjeđe se biljni lijekovi u EU odobravaju drugim zakonskim osnovama, među kojima je i odobrenje za stavljanje biljnog lijeka u promet temeljem čl. 26. *Zakona* (Narodne novine br. 76/13, 90/14 i 100/18) koji odgovara čl. 8(3) *Direktive* 2001/83/EZ. Davanje odobrenja se daje na osnovi pozitivne ocjene priložene dokumentacije o djelotvornosti i sigurnosti primjene koju čine vlastita neklinička (toksikološka i farmakološka) i klinička ispitivanja proizvođača lijeka (ovisno o terapijskom području primjene lijeka) ili kombinacija vlastitih nekliničkih i kliničkih ispitivanja i literaturnih podataka. Temeljem ove osnove odobravaju se lijekovi s novom djelatnom tvari ili lijekovi s poznatom djelatnom tvari koji mogu imati i novu ili proširenu indikaciju.

Sadržaj i struktura kliničke dokumentacije za biljne lijekove se u osnovi ne razlikuje u odnosu na sintetske lijekove. Dokumentacija mora sadržavati sve dostupne podatke za procjenu sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka bez obzira idu li ili ne idu u prilog dokazu sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, te mora sadržavati ili se pozivati na pregled odgovarajuće literature i/ili provedenih ispitivanja priloženih u dijelu dokumentacije o lijeku koji se naziva Modul 5 ZTD-a. Broj kliničkih ispitivanja ili literaturnih podataka o provedenim kliničkim ispitivanjima mora biti dovoljan da bi se mogla potkrijepiti djelotvornost i sigurnost lijeka. Klinička ispitivanja (najmanje jedno) moraju obuhvaćati dovoljan broj pacijenata, te moraju imati odgovarajući dizajn. Moduli 2.5 unutar ZTD-a (Izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji) i 2.7 (Sažetak kliničke dokumentacije) moraju biti usklađeni s dokumentacijom priloženom u Modulu 5, temeljem kojih su i izrađeni.

Sve informacije navedene u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku moraju biti potkrijepljene priloženom dokumentacijom i obrazložene u izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji (10, 11, 18, 19).

Klinička dokumentacija (dokaz tradicionalne primjene) tradicionalnog biljnog lijeka

Za razliku od biljnog lijeka, postupak davanja odobrenja za stavljanje tradicionalnog biljnog lijeka u promet je tzv. pojednostavljeni postupak, odnosno postupak registracije temeljem čl. 63. *Zakona* (Narodne novine br. 76/13, 90/14 i 100/18), koji odgovara čl. 16a(1) *Direktive* 2001/83/EZ. Registracija tradicionalnog biljnog lijeka daje se na osnovi pozitivne ocjene dokaza tradicionalne primjene tijekom najmanje 30 godina u svijetu, od čega najmanje 15 godina u zemljama članicama EU, uključujući i zemlje EEA (engl. *European Economic Area*), odnosno Norvešku, Island i Lihtenštajn. Sigurnost i djelotvornost lijeka u ovom slučaju pretpostavlja se temeljem dokaza vremena tradicionalne primjene, odnosno dokumentacija o lijeku ne sadrži nužno znanstvene dokaze djelotvornosti i sigurnosti, osim, po potrebi, rezultate pojedinih nekliničkih ispitivanja (npr. ispitivanja genotoksičnosti) (11, 18).

U Modulu 5 ZTD-a, umjesto rezultata kliničkih ispitivanja, podnositelj zahtjeva obavezan je priložiti dokaz da je tradicionalni biljni lijek ili njemu podudarni lijek u medicinskoj uporabi najmanje 30 godina do dana podnošenja zahtjeva, od toga najmanje 15 godina u Europskoj uniji, uključujući podatke o tradicionalnom području uporabe, tradicionalnoj indikaciji, jačini, doziranju, načinu i putu primjene i duljini primjene.

Literaturni podaci koji se primjerice mogu koristiti kao dokaz tradicionalne primjene su biljne monografije EU, Popis EU (engl. *European Union list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products*), podaci o podudarnom lijeku, monografije ESCOP (engl. *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*), monografije WHO (engl. *World Health Organization*) i monografije njemačke »Komisije E«, te ostali dostupni literaturni podaci kao što su stručna literatura (knjige i priručnici iz fitokemije, farmakognozije), članci iz znanstvenih časopisa, stare recepture iz ljekarni, registracijske liste, magistralni podaci, podaci o provedenim nekliničkim i kliničkim ispitivanjima sa sličnim pripravcima, dokumentacija o sličnim proizvodima (19).

U Modulu 2.5 (izvješće stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji), navode se iscrpna izvješća o dokumentima i podacima koji čine dokumentaciju priloženu u Modulu 5, kao i kritički osvrt na bibliografski dokaz ili dokaz stručnjaka o dugotrajnoj primjeni tradicionalnog biljnog lijeka ili njemu podudarnog lijeka tijekom 15/30 godina do dana podnošenja zahtjeva, uključujući osvrt na podatke o tradicionalnom području uporabe, tradicionalnoj indikaciji, jačini, doziranju, načinu i duljini primjene.

Tradicionalni biljni lijekovi koji ne pripadaju europskoj tradiciji (lijekovi koji nemaju tradicionalan način pripreme, primjene i doziranja)

S obzirom na sve veću potrebu reguliranja područja (tradicionalnih) biljnih lijekova koji ne pripadaju europskoj tradiciji, Povjerenstvo za biljne lijekove HMPC pri EMA-i je 2014. izdalo dokument »*Questions & Answers on the EU Framework for (Traditional) Herbal Medicinal Products, Including those from a 'non-European' Tradition*« u kojem se nalaze upute o uvjetima koje isti moraju zadovoljiti u postupku davanja odobrenja ili registracije prema EU regulativi. Dokument uključuje sve regulatorne i znanstvene aspekte vezane uz postupak davanja odobrenja ili registracije biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova, te u pitanju i odgovoru br. 14 upućuje da se na ne-zapadnjačke tradicionalne biljne lijekove i sustave liječenja kao što su primjerice tradicionalna kineska (TCM) i indijska ayurvedska medicina, odnose isti uvjeti kao na tradicionalne biljne lijekove koji spadaju u europsku tradiciju (20). Prvi tradicionalni kineski lijek u EU je registriran 2012. u Nizozemskoj, pod zaštićenim nazivom »*Diao Xin Xue Kang*« za indikaciju »Tradicionalni biljni lijek za ublažavanje glavobolje, bolova i grčeva u mišićima vrata, leđa i nogu«. Kao djelatnu tvar sadrži podanak biljne vrste *Dioscorea nipponica* Makino (Dioscoreaceae) (21).

Biljne monografije Europske unije, Popis biljnih droga/pripravaka i njihovih kombinacija Europske unije i Priopćenje za javnost

Biljne monografije Europske unije (engl. *European Union Herbal Monograph*), po strukturi su vrlo slične sažetku opisa svojstava lijeka. Odobrava ih Povjerenstvo za biljne lijekove (engl. *Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC) koje se sastaje pri Europskoj agenciji za lijekove.

Monografija sadrži sažetak znanstvenog mišljenja o biljnom lijeku temeljem raspoloživih znanstvenih podataka ili podataka o tradicionalnoj primjeni te predstavlja sve podatke bitne za sigurnu primjenu (tradicionalnog) biljnog lijeka: kvalitativni i kvantitativni sastav, farmaceutski oblik, terapijsku indikaciju, doziranje i način primjene, te informacije koje se odnose na sigurnost primjene kao što su nuspojave, kontraindikacije i interakcije s drugim lijekovima. Cilj izrade monografija je harmonizacija na području biljnih lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova u EU, kao i ubrzavanje procesa ocjene dokumentacije od strane regulatornih tijela.

Ove monografije mogu se rabiti u postupku davanja odobrenja za lijekove provjerene medicinske uporabe (kao znanstveni literaturni podatak) i u postupku registracije kao dokaz tradicionalne primjene, što znači da mogu imati dvije razine podataka, npr. jednu indikaciju i dozu za tradicionalni biljni lijek i drugu indikaciju i dozu za biljni lijek (19, 22).

Popis biljnih droga/pripravaka i njihovih kombinacija Europske unije namijenjenih za primjenu u obliku tradicionalnih biljnih lijekova (engl. *European Union list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products*) priprema i predlaže HMPC, a odobrava Europska komisija. Sadrži popis biljnih tvari, pripravaka i njihovih kombinacija koje se primjenjuju kao tradicionalni biljni lijek, s podacima o indikacijama, jačini, dozi, putu primjene i drugim podacima potrebnim za sigurnu primjenu tradicionalnog biljnog lijeka. Postupak prikupljanja literature i ocjene jednak je postupku izrade monografije. Ako se tradicionalni biljni lijek i njegova indikacija nalaze na Popisu, tada za registraciju nije potrebno priložiti dokaze o tradicionalnoj primjeni, bibliografski prikaz podataka o sigurnosti primjene niti izvješće stručnjaka o nekliničkoj dokumentaciji, čime je registracijski postupak još jednostavniji (19, 23). Popisom EU se želi izbjeći prilaganje i ocjena sličnih/istih podataka o tradicionalnoj primjeni i neškodljivosti, a koji su već prihvaćeni od strane HMPC-a i odobreni od Europske komisije.

Priopćenje za javnost (engl. *Public statement*) priprema i objavljuje HMPC kada se temeljem ocjene prikupljene literature ne može izraditi monografija uslijed sigurnosnih rizika za primjenu lijeka ili uslijed nedostatnih podataka kojima bi

se ispunili uvjeti potrebni za dokaz tradicionalne primjene te ako ne postoje znanstveni dokazi djelotvornosti lijeka. Postupku njegove izrade prethode potpuno isti postupci ocjene koji se provode tijekom izrade HMPC-monografije. Priopćenje za javnost objavljuje se na stranici EMA-e. Ako se pojave informacije koje utječu na zaključke prethodne ocjene, provodi se revizija ocjene. Nacionalna regulatorna tijela mogu Priopćenja koristiti za odbijanje zahtjeva za registraciju uslijed primjerice sigurnosnih rizika ili nedostatnog dokaza tradicionalne primjene koji su navedeni u Priopćenju (22).

Indikacije biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova

U postupku davanja odobrenja za stavljanje u promet biljnog lijeka temeljem jedne od ranije navedenih zakonskih osnova, ne postoje ograničenja za indikacije, ako prikupljeni klinički (znanstveni) dokazi i propisana dokumentacija podupiru predloženu indikaciju. Biljni lijek može biti odobren za uporabu pod liječničkim nadzorom ili za samoliječenje.

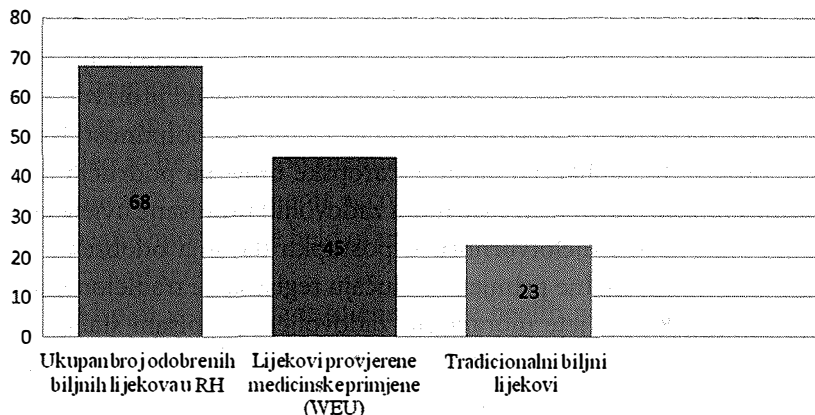
Za razliku od biljnih lijekova, na tradicionalne biljne lijekove odnose se specifična ograničenja. Pri registraciji tradicionalnog biljnog lijeka mogu se odobriti samo one indikacije koje se mogu smatrati sigurne za primjenu bez nadzora liječnika. Važno je procijeniti mogu li se simptomi bolesti lako prepoznati od strane laika i potrebno je procijeniti potencijalni rizik od samoliječenja. Tradicionalni biljni lijekovi mogu biti namijenjeni samo za vanjsku ili peroralnu primjenu ili za inhaliranje i često u ograničenom vremenskom periodu.

Indikacije objavljene u biljnim monografijama Europske unije obuhvaćaju široki terapijski spektar, no najčešće je riječ o indikacijama pogodnim za samoliječenje koje se ubrajaju u sljedeća područja: kašalj i prehlada, psihički stres, poremećaji raspoloženja, poremećaji mokraćnog sustava i ginekološki poremećaji, poremećaji venske cirkulacije, gastrointestinalni poremećaji, rane i upale kože, poremećaji usta i grla, gubitak apetita te iscrpljenost i slabost (22).

Biljni i tradicionalni biljni lijekovi na tržištu RH

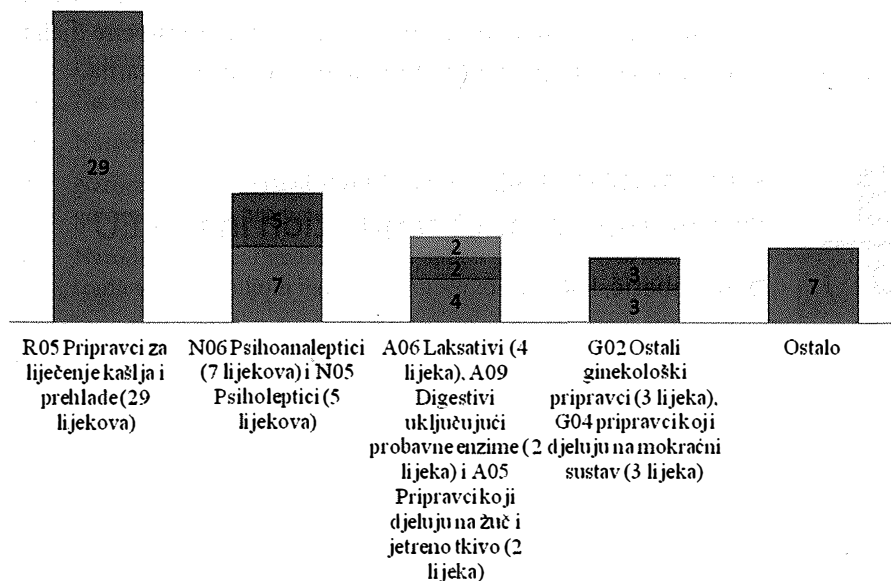
Početak 2018. u Republici Hrvatskoj bilo je ukupno odobreno 68 biljnih lijekova, od čega 23 tradicionalna biljna, te 45 biljnih lijekova provjerene medicinske primjene (slika 1.).

Prema ATK klasifikaciji, od ukupnog broja biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova odobrenih u RH najveći broj (29 lijekova) spada u skupinu R05 Pripravci za liječenje kašlja i prehlade. Zatim slijedi skupina N06 Psihoanaleptici sa 7 lijekova, Psiholeptici N05 sa 5 lijekova, A06 Laksativi sa 4 lijeka, A09 Digestivi uključujući probavne enzime sa 2 lijeka, A05 Pripravci



Slika 1. ► Prikaz ukupnog broja odobrenih biljnih lijekova u RH, tradicionalnih biljnih lijekova i lijekova provjerene medicinske primjene (WEU) u siječnju 2018. godine (baza podataka HALMED-a).

koji djeluju na žuč i jetreno tkivo sa 2 lijeka, G02 Ostali ginekološki pripravci sa 3 lijeka i G04 Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav sa 3 lijeka (slika 2.).



Slika 2. ► Prikaz odobrenih biljnih i tradicionalnih biljnih lijekova u RH u siječnju 2018. prema ATK skupinama (baza podataka HALMED-a).

Zaključak

Postupak pripreme i ocjene dokumentacije za registraciju biljnog ili tradicionalnog biljnog lijeka izrazito je složen proces. Svaki proizvod koji se namjerava staviti na tržište u kategoriji biljnog lijeka mora u potpunosti ispuniti sve važeće propise Republike Hrvatske i Europske unije na području lijekova. Da bi se lijek mogao staviti na tržište mora zadovoljiti propisane uvjete koji uključuju dokaz sigurnosti i djelotvornosti u postupku davanja odobrenja za biljni lijek, te dokaz tradicionalne primjene u slučaju registracije tradicionalnog biljnog lijeka. Uz navedene uvjete moraju biti zadovoljeni propisani standardi kakvoće za lijekove, neovisno o zakonskoj osnovi. Potrebno je istaknuti da se dokaz djelotvornosti i sigurnosti za tradicionalni biljni lijek znatno razlikuje u odnosu na biljni lijek. U tom smislu, za tradicionalni biljni lijek djelotvornost i sigurnost se pretpostavlja temeljem dokaza dugotrajne primjene, dok se u slučaju biljnog lijeka radi o znanstvenim dokazima. Također, važno je napomenuti da se na tržištu nalaze i drugi proizvodi koji mogu sadržavati tvari biljnog podrijetla (medicinski proizvodi, dodaci prehrani, kozmetika...), koji ne podliježu jednako strogoj regulativi kao što je to slučaj za kategoriju lijekova. Stroža regulativa u skupini lijekova jamči bolju kakvoću proizvoda, a s obzirom da pacijenti često nisu upućeni u navedene razlike bitno je poticati zdravstvene djelatnike o njihovom informiranju. Dodatno, budući da za mnoge biljne droge još nisu razjašnjeni mehanizmi njihova djelovanja i interferiranja s lijekovima, bitno je poticati znanstveni interes za ovu tematiku kao i informirati zdravstvene djelatnike o važnosti izvještavanja o prepoznatim interakcijama i nuspojavama.



Herbal and traditional herbal medicinal product regulation in the EU

D. Trumbetić, I. Kosalec

Abstract Medicinal products, which contain only herbal substances or herbal preparations as active ingredients, can be approved, in line with European legislation, and legislation of Republic of Croatia, as herbal medicines after marketing authorization procedure, or as traditional herbal medicines after simplified registration procedure.

Differences between the above stated categories of herbal and traditional herbal medicinal products are often unknown to health professionals and patients. It is important to point out specific differences upon which marketing

authorization for herbal medicines or registration of traditional herbal medicine is granted.

The application documentation for herbal and traditional herbal medicinal products, as well as its assessment, are quite complex. Each product which is intended to be placed on the market in medicinal product category must fulfill all applicable requirements according to regulations in Republic of Croatia and European Union in the field of medicinal products, in order to ensure its quality, efficacy and safe use.

Also, it is important to encourage health professionals to inform patients that there are other categories of products besides the medicinal products, such as medical devices, cosmetics and food supplements, which may contain similar or same herbal substances. Since medicinal products are subject to the most rigorous requirements, which ensure the best quality, it is important to distinguish them from other categories of products.

1. Cvek J. Regulativa za biljne lijekove. *Farm Glas.* 2005; 61:699–715
2. Cvek J. Prikaz zakonodavstva za biljne lijekove. *Pharmaca.* 2008; 46:7–19
3. Cvek J, Borić A, Medić-Šarić M, Tomić S. Kakvoća biljnog lijeka. *Farm Glas.* 2006; 62:187–204
4. Janeković Petras K, Cvek J, Kalodžera Z. Granični biljni proizvodi. *Farm Glas.* 2014; 70:151–166
5. Narodne novine: Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka. Broj 143/98.
6. Narodne novine: Zakon o lijekovima i medicinskim proizvodima. Broj 121/03.
7. Narodne novine: Zakon o lijekovima. Broj 71/2007.
8. Narodne novine: Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. Broj 113/2008.
9. Narodne novine: Pravilnik o stavljanju u promet te o označavanju i oglašavanju tradicionalnih biljnih lijekova. Broj 89/2010.
10. Narodne novine: Zakon o lijekovima. Broj 76/13.
11. Narodne novine: Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Broj 83/13.
12. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf, datum pristupa 31.1.2019.
13. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/multidisciplinary/multidisciplinary-herbal-medicinal-products>, datum pristupa 31.1.2019.
14. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en, datum pristupa 31.1.2019.

15. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf, datum pristupa 31.1.2019.
16. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/quality-guidelines>, datum pristupa 31.1.2019.
17. Kroes B. H. The legal framework governing the quality of (traditional) herbal medicinal products in the European Union. *J Ethnopharmacol.* 2014; 158: 449–453
18. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-documentation-herbal-medicinal-products-applications-marketing-authorization_en.pdf, datum pristupa 31.1.2019.
19. <https://www.ema.europa.eu/en/assessment-clinical-safety-efficacy-preparation-eu-herbal-monographs-well-established-traditional>, datum pristupa 31.1.2019.
20. https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/questions-answers-european-union-framework-traditional-herbal-medicinal-products-including-those-non_en.pdf, datum pristupa 31.1.2019.
21. Peschel W. The use of community herbal monographs to facilitate registrations and authorisations of herbal medicinal products in the European Union 2004–2012. *J Ethnopharmacol.* 2014; 158: 471–486
22. Chinou I. Monographs, list entries, public statements. *J Ethnopharmacol.* 2014; 158: 458–462.
23. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries>, datum pristupa 31.1.2019.

Primljeno 5. studenoga 2018.