

# REGULATIVA IZDELKOV IZ ZDRAVILNIH RASTLIN

## REGULATION OF PRODUCTS DERIVED FROM MEDICINAL HERBS

AVTOR / AUTHOR:

Mag. Barbara Razinger, mag. farm.

*Javna agencija RS za zdravila in medicinske  
pripomočke, Einspielerjeva 6, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.razinger@jazmp.si

### POVZETEK

Izdelki iz zdravilnih rastlin so lahko na trgu kot zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila ali kozmetični proizvodi. Razvrstitev v eno od teh skupin in s tem zahteve za trženje so odvisne predvsem od tega, ali izdelek pomembno vpliva na fiziološke funkcije in od njegove predstavitve namembnosti potrošnikom. Zdravila so namenjena zdravljenju, preprečevanju ali ugotavljanju bolezni. Prehranska dopolnila so vrsta živil, ki so namenjena za dopolnjevanje običajne prehrane zdravih ljudi. Kozmetični proizvodi so namenjeni čiščenju, lepoticenju in ohranjanju v dobrem stanju zunanjih delov telesa. O razvrstitvi izdelkov iz zdravilnih rastlin je v nekaj primerih odločalo Evropsko sodišče.

Zdravila rastlinskega izvora ureja stroga zakonodaja, ki predpisuje, da se smejo začeti tržiti šele po tem, ko pristojni organ za zdravila preveri dokazila o njihovi kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora je mogoč poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet. Tudi vsa zdravila rastlinskega izvora morajo biti vključena v sistem farmakovigilance.

Za prehranska dopolnila in kozmetične proizvode zakonodaja ne predpisuje, da jih morajo, preden pridejo v promet, preveriti neodvisni državni organi. Prepovedano jih je predstavljati z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni.

Farmacevti bi pri svojem delu morali dosledno upoštevati zakonodajo, ki je predpisana za posamezno vrsto navedenih izdelkov.

### KLJUČNE BESEDE:

*zdravilne rastline, zdravila rastlinskega izvora, tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, prehranska dopolnila, kozmetični proizvodi*

### SUMMARY

Products derived from medicinal herbs may be placed on the market as herbal medicinal products, food supplements or cosmetic products. Classification of products into one of these groups, and thereby, requirements for their marketing depends on whether the product significantly affects the physiological functions and on presentation of their purpose to consumers. Medicinal products are intended for treating or preventing disease or making medical diagnosis. Food supplements are foodstuffs the purpose of which is to supplement the

normal diet of healthy people. Cosmetic products are designed to clean, beautify or keep in good condition external parts of the body. There are some European court cases on the classification of products derived from medicinal herbs.

Herbal medicinal products are regulated by strict legislation, which stipulates that they may be put on the market only if the competent authority for medicinal products examines evidence of their quality, safety and efficacy. A simplified procedure is possible for obtaining marketing authorisation for traditional herbal medicinal products. All herbal medicinal products should be subject to pharmacovigilance system.

No authorisation by an independent national authority is required by the legislation for food supplements and cosmetic products before they are put on the market. It is prohibited to present them as having properties for treating or preventing disease. Pharmacists' work should comply with the legislation that is provided for different categories of the above mentioned products.

#### KEY WORDS:

*medicinal herbs, herbal medicinal products, traditional herbal medicinal products, food supplements, cosmetic products.*

## 1 UVOD

‘Za vsako bolezen raste rož’ca’ - rek naših babic in mam, poznan tudi iz Kekčevih filmov, je močno zasidran v zavesti ljudi. Spretno ga uporabljajo tudi trgovci pri oglaševanju in predstavljanju izdelkov iz zdravilnih rastlin. Po podatkih raziskave v letu 2006 več kot 70 odstotkov Slovencev uporablja zdravila rastlinskega izvora, pri čemer kot zdravila rastlinskega izvora pojmujejo vse tisto, kar je naravnega izvora in za kar štejejo, da jim bo pomagalo pri odpravi bolezni in zdravstvenih težav (1).

Uporaba izdelkov iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah narašča v vsem razvitem svetu (2). Poleg množičnega oglaševanja in razpoložljivosti informacij na svetovnem spletu, lahko razloge za vse večjo uporabo izdelkov iz zdravilnih rastlin najdemo tudi v želji ljudi po naravnem življenjskem slogu in po njihovem tvornem vključevanju v

zdravljenje ter v holističnem pojmovanju zdravja in bolezni (vera v pomembnost celovitosti telesa, razuma in duha pri ohranjanju zdravja) (3, 4).

Ker ljudje izdelke iz zdravilnih rastlin uporabljajo pretežno za zdravljenje in preprečevanje bolezni, bi bilo z vidika varovanja javnega zdravja pravilno, da bi se jih večina obravnava kot zdravila. Svetovna zdravstvena organizacija je že v letu 1991 izdala smernice za oceno zdravil rastlinskega izvora in hkrati pozvala vlade članic, naj vzpostavijo ustrezne sisteme za registracijo zdravil rastlinskega izvora (5). Tak je bil tudi namen sprejetja Direktive 2004/24/ES o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (6). Vendar je bila v Evropski uniji v letu 2002 sprejeta tudi Direktiva o prehranskih dopolnilih, ki omogoča trženje izdelkov iz zdravilnih rastlin v farmacevtskih oblikah kot prehranska dopolnila (7). Zdravilne rastline se lahko uporabljajo tudi v kozmetičnih proizvodih.

## 2 RAZVRSTITEV IZDELKOV

Razvrstitev posameznega izdelka iz zdravilnih rastlin, kakor tudi kateregakoli drugega izdelka, je odvisna od tega, kateri od spodaj navedenih definicij ustreza.

**Zdravilo** je po Direktivi 2001/83/ES in Zakonu o zdravilih vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje ali preprečevanje bolezni pri ljudeh ali živalih. Za zdravilo velja tudi vsaka snov ali kombinacija snovi, ki se lahko uporablja pri ljudeh ali živalih ali se daje ljudem ali živalim z namenom, da bi se ponovno vzpostavile, izboljšale ali spremenile fiziološke funkcije prek farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja, ali da bi se določila diagnoza (8, 9).

**Prehranska dopolnila** so po zakonodajni definiciji živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in v drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah (7).

**Kozmetični proizvodi** so po zakonodajni definiciji snovi ali pripravki, ki so namenjeni nanašanju na zunanje dele človeškega telesa (povrhnjico, lasišče, nohte, ustnice ali zunanja



spolovila) ali na zobe in sluznico v ustni votlini, da jih očistijo, odšavijo ali zaščitijo, jih ohranijo v dobrem stanju, spremenijo njihov videz ali odpravijo neprijeten telesni vonj (10).

Evropska in slovenska zakonodaja tudi določata, da če izdelek po definiciji in ob upoštevanju vseh njegovih značilnosti lahko hkrati sodi v opredelitev zdravila in v opredelitev izdelka, ki je predmet drugih predpisov, se v primeru dvoma uporabi zakonodaja o zdravilih (8, 9).

Evropsko sodišče je odločalo v vrsti zadev glede razvrstitve izdelkov z zdravilnimi rastlinami.

V zadevi **C-319/05** je Evropsko sodišče odločilo, da zahteva za razvrstitev kapsul z ekstraktom česna med zdravila in posledična zahteva za dovoljenje za promet z zdravilom pred začetkom trženja pomeni oviro za prost pretok blaga, ki ni upravičena z razlogi varovanja javnega zdravja. Svojo odločitev je utemeljilo z naslednjim: izdelek pri trženju ni bil prestavljen z lastnostmi za zdravljenje in preprečevanje bolezni, farmacevtska oblika ni specifična za zdravila (temveč tudi za prehranska dopolnila), izdelek ne vsebuje nobene druge snovi, ki je ne bi vseboval surovi česen, in nima dodatnih učinkov v primerjavi z učinkmi, ki izhajajo iz uživanja surovega česna (11).

V zadevi **C-88/07** je Evropsko sodišče odločilo, da zgolj dejstvo, da izdelek sestavlja ena ali več zdravilnih rastlin, ne zadostuje za njegovo razvrstitev med zdravila. Mogoče je namreč, da izdelek iz zdravilnih rastlin vsebuje tako majhne količine učinkovin ali da zaradi načina uporabe ne vpliva na fiziološke funkcije oziroma da njegov učinek ni zadosten, da bi bil izdelek zdravilo glede na sestavo oziroma zdravilno učinkovino. Zato je Evropsko sodišče Kraljevini Španiji naložilo plačilo kazni, ker je na podlagi svojega predpisa o razvrstitvi zdravilnih rastlin pavšalno razvrstila vse izdelke z določenimi zdravilnimi rastlinami med zdravila in zanje prepovedala trženje, ker niso imeli dovoljenja za promet z zdravilom. (12).

V zadevi **C-140/07** je Evropsko sodišče v zvezi z izdelkom z zelo nizkimi odmerki kvasovk rdečega riža z monakolinim K odločilo, da se izdelek glede na sestavo oziroma zdravilno učinkovino ne razvršča med zdravila. Zadevni izdelek je v priporočenem dnevnem odmerku vseboval 3,99 mg monakolina K (ki je drugo ime za lovastatin), ki se sicer uporablja za znižanje holesterola v zdravilih na recept, najnižji terapevtski odmerek lovastatina pa je 10 mg. Sodišče je obrazložilo, da se Direktiva 2001/83/ES o zdravilih glede na sestavo oziroma zdravilno učinkovino ne uporablja za izdelke, za katere ni znanstveno ugotovljeno, da lahko bi-

stveno izboljšajo ali spremenijo fiziološke funkcije s farmakološkim, imunološkim ali presnovnim delovanjem, čeprav tako delovanje ni izključeno (13).

V zadevi **C 27/08** je Evropsko sodišče presojalo, ali se izdelek, ki v eni tableti vsebuje 400 mg ekstrakta indijskega kadila, s priporočenim odmerjanjem 1 tableto dnevno, razvršča med zdravila. V odmerkih 800 do 1600 mg ekstrakt indijskega kadila na dan deluje protivnetno, pri majhnih odmerkih, za kakršne gre zadevnem pri izdelku, pa lahko vnetje pospeši. Sodišče je odločilo, da se izdelek glede na sestavo oziroma zdravilno učinkovino ne razvršča med zdravila, ker ne more vzpostaviti, izboljšati ali bistveno spremeniti fizioloških funkcij pri ljudeh. V odmerkih 400 mg dnevno gre za običajno uporabo ekstraktov kadila kot parfuma in kot začimbe v prehrani. Pri tej presoji je treba upoštevati običajno uporabo zadevnega izdelka, pri čemer pa dejstvo, da ima lahko bistven fiziološki učinek, če se uporablja v večjem odmerku, kot je priporočeno v navodilih za uporabo, glede tega ni pomembno. Te ugotovitve tudi ne spremenijo dejstva, da lahko zadevni izdelek povzroči tveganje za zdravje. Tveganje za zdravje namreč ni dejavnik, ki bi izkazoval, da je izdelek farmakološko učinkovit (14).

V združenih zadevah **C-211/03, C-299/03 in od C-316/03 do C-318/03** je Evropsko sodišče med drugim razsodilo, da se izdelek, ki je zdravilo v smislu Direktive 2001/83/ES, lahko uvozi v drugo državo članico samo, če ima v tej državi članici dovoljenje za promet z zdravilom, čeprav se to v drugi državi članici zakonito trži kot živilo. Sodišče je ugotovilo, da ni izključeno, da neka država članica šteje lastnost zdravila glede na zdravilno učinkovino za ugotovljeno, medtem ko druga država članica meni, da na podlagi sedanjih znanstvenih ugotovitev ni dokazano, da gre za zdravilo glede na zdravilno učinkovino. Prav tako sodišče dodaja, da je treba pri odločanju o razvrstitvi izdelka med zdravila upoštevati merila, kot so način uporabe izdelka, njegova razširjenost, poznavanje pri uporabnikih in tveganja, povezana z njegovo uporabo (15).

V zadevi **C-219/91** glede predstavitve izdelkov je Evropsko sodišče ugotovilo, da se izdelek, ki se priporoča za preventivne in zdravilne namene ali se mu pripisujejo profilaktične ali terapevtske lastnosti, zdravilo, četudi se v splošnem šteje za živilo in glede na tekoče strokovno znanje nima znanih zdravilnih učinkov. Izdelek, katerega terapevtske lastnosti so navedene zgolj v publikaciji, kot je brošura, ki jo pošlje na zahtevo kupcu izdelovalec, prodajalec ali tretja oseba, pri čemer tretja oseba ne deluje povsem neodvisno od izdelovalca ali prodajalca, se lahko šteje za zdravilo v okviru zgoraj navedenih določb (16).

Vse navedeno je upoštevano v 21. členu Pravilnika o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini, ki določa, da je pri razvrščanju treba obravnavati vsak izdelek posebej in pri tem upoštevati sestavo izdelka, njegovo možno farmakološko delovanje, pripisovanje učinkov in predstavitev izdelka, možne neželene učinke in povezana tveganja, poznavanje izdelka pri potrošnikih ter najnovejša znanstvena spoznanja (17).

Od razvrstitve med zdravila, prehranska dopolnila ali kozmetične proizvode so odvisne regulativne zahteve, ki jim morajo ustrezati posamezni izdelki iz zdravilnih rastlin.

Razvrstitev posameznega izdelka iz zdravilnih rastlin je odvisna od tega, definiciji katere skupine izdelkov ustreza: zdravilom, prehranskim dopolnilom ali kozmetičnim proizvodom.

Pri tem je pomembno zlasti, ali izdelek pomembno vpliva na fiziološke funkcije preko farmakološkega, imunološkega ali presnovnega delovanja in od njegove predstavitve namembnosti potrošnikom.

## 3 REGULATIVA ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

### 3.1. DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM RASTLINSKEGA IZVORA

Tudi za vsa zdravila rastlinskega izvora velja, da se smejo začeti tržiti šele po tem, ko je zanje pridobljeno dovoljenje za promet v Republiki Sloveniji. To pomeni, da pristojni organ za zdravila (Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)) pred začetkom trženja preveri dokazila o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila. Samo če ugotovi, da zdravilo izpolnjuje predpisane pogoje in ima ugodno razmerje med koristjo in tveganjem, izda dovoljenje za promet.

Del dovoljenja za promet so tudi potrjen povzetek glavnih značilnosti, navodilo za uporabo in označevanje zdravila, ki vsebujejo vse potrebne, verodostojne podatke za pravilno in varno uporabo zdravil rastlinskega izvora (18). Zdravstveni delavci bi se morali v večji meri opirati nanje,

kajti oglaševalski materiali in druge informacije farmacevtske industrije pogosto vsebujejo prirejene in tržno obarvane podatke.

Dovoljenje za promet z zdravilom rastlinskega izvora je mogoče pridobiti:

- na podlagi lastnih podatkov proizvajalca o kakovosti, varnosti in učinkovitosti zdravila;
- na podlagi podatkov iz literature – za zdravila z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, ki imajo sestavine s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravno varnosti in morajo biti najmanj 10 let na trgu Evropske unije;
- na podlagi podatkov o tradicionalni uporabi, varnosti in verjetni učinkovitosti – poenostavljen postopek za tradicionalna zdravila rastlinskega izvora.

V vseh treh primerih mora biti kakovost zdravila dokazana in preverjena v skladu z znanstvenim in tehničnim napredkom, pri čemer je treba upoštevati posebnosti za zdravila rastlinskega izvora. Dokumentacija mora biti pripravljena v obliki skupnega tehničnega dokumenta (CTD) (9, 18, 19).

Samo tiste izdelke iz zdravilnih rastlin, ki imajo dovoljenje za promet z zdravilom, pred začetkom trženja preverijo neodvisni pristojni organi za zdravila.

#### 3.1.1. Kakovost zdravil rastlinskega izvora

Za varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora je ključnega pomena njihova kakovost, ki mora biti zagotovljena od vhodnih snovi do končnega izdelka.

Zato ponovljivo kakovost rastlinskih snovi in zdravil rastlinskega izvora lahko dosežemo le z ustreznim sistemom zagotavljanja kakovosti vseh stopenj proizvodnje pred izdelavo zdravilne učinkovine (ustrezno izbiro semenskega materiala, izbiro najustreznjšega mesta gojenja oziroma z ustreznim geografskim izvorom, nadzorovano (ne)uporabo kemičnih zaščitnih sredstev, izbiro časa setve, žetve oziroma spravila, sušenja in shranjevanja zdravilnih rastlin). Pravila gojenja in nabiranja zdravilnih rastlin, njihovega sušenja in shranjevanja skupaj z ustreznimi higijenski standardi in zagotavljanjem sledljivosti določa **smernica o dobri kmetijski ter nabiralni praksi zdravilnih rastlin (GACP)**, ki opredeljuje tudi zaščito ogroženih rastlinskih vrst ter okolja na splošno (20). Z upoštevanjem navodil v tej smernici se je mogoče izogniti tudi nepravilnemu prepoznavanju rastlin in s tem morebitnim tragičnim posledicam za zdravje.

Za vzdrževanje stalne kakovosti zdravil rastlinskega izvora je pogosto treba uporabljati rastlinske droge različnih žetev in geografskih izvorov. Brez umerjanja bi dobili širok razpon sestave izdelkov.

Izpopolnjeni klasični tehnološki postopki (na primer remaceracija, reperkolacija) in tudi novejši postopki (na primer ekstrakcija s superkritičnimi fluidi) omogočajo izdelavo pripravkov iz zdravilnih rastlin z visoko vsebnostjo zdravilnih sestavin, ki jih vgrajujemo v ustrezne farmacevtske oblike. Kakovost pripravkov in vsebnost zdravilnih sestavin v njih sta odvisni tudi od uporabljenih ekstrakcijskih topil in razmerij med rastlinsko drogo in pripravkom iz nje (21).

Za analize namene se razvijajo HPLC in GC kromatografske tehnike, ki z vse zmogljivejšo opremo omogočajo specifično in selektivno vrednotenje posameznih rastlinskih sestavin v vgrajenih pripravkih in v končnem izdelku (22, 23).

Vsi postopki izdelave in preskušanj morajo biti validirani. Vsi vključeni izdelovalci vhodnih snovi in končnega izdelka morajo imeti dovoljenje za izdelavo zdravil in vpeljan sistem vodenja kakovosti izdelave v skladu z načeli dobre proizvodne prakse za zdravila.

Vse to omogoča izdelavo kakovostnih in dobro nadzorovanih zdravil rastlinskega izvora s stalno vsebnostjo sestavin z zdravilnim učinkom.

V dokazilih za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom rastlinskega izvora je treba upoštevati vse naštetu in predložiti podatke o razvoju zdravila (sestavi in ustrezni farmacevtski obliki), o kakovosti in kontroli uporabljenih rastlinskih drog, pripravkov iz njih, pomožnih snovi, metodah izdelave, kakovosti in kontroli končnega izdelka in njegove stabilnosti (18, 24).

Zavedati se je treba, da so izdelki, ki vsebujejo enako zdravilno rastlino, lahko glede vsebnosti učinkovin popolnoma različni in zaradi tega tudi neprimerljivi glede učinkovitosti. Zamenjave med njimi so mogoče le, če je ugotovljeno, da imajo enake ali zelo podobne specifikacije.

Za varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora je ključnega pomena njihova kakovost, ki mora biti zagotovljena od vhodnih snovi do končnega izdelka.

Izdelki, ki vsebujejo enako zdravilno rastlino, so lahko glede vsebnosti učinkovin popolnoma različni in zaradi tega tudi neprimerljivi glede učinkovitosti.

### 3.1.2. Varnost in učinkovitost zdravil rastlinskega izvora

Pri zdravilih rastlinskega izvora z dobro uveljavljeno medicinsko uporabo se je mogoče sklicevati na podatke o varnosti in učinkovitosti iz literature. V bibliografski vlogi je treba ugotoviti bistveno podobnost med izdelkom, preskušanim v kliničnih študijah, in zdravilom, ki je v presoji. Predložiti je treba točno sestavo in specifikacije izdelka, ki je bil preskušán. Pri tem je treba oceniti skladnost objavljenih podatkov s sodobnimi načeli za izvajanje farmakološko-toksikoloških in kliničnih študij. Učinkov izdelka, uporabljenega v kliničnih študijah, ni mogoče ekstrapolirati na izdelek, ki je v presoji, dokler ni dokazano in preverjeno, da je oba izdelka mogoče šteti za identična oziroma da so razlike med njima dovolj majhne (25).

V primeru dvoma je treba opraviti dodatna preskušanja. Na splošno velja, da naj bo neklinično preskušanje dobro znanih in uveljavljenih zdravil rastlinskega izvora usmerjeno zlasti v študije škodljivih učinkov, ki jih je težko ali nemogoče klinično ugotoviti: to so študije genotoksičnosti, kancerogenosti in škodljivih vplivov na razmnoževanje (25).

Bibliografski podatki o učinkovitosti lahko vključujejo rezultate kontroliranih kliničnih študij, drugih kliničnih študij, kohortnih študij, opazovalnih (neintervencijskih) študij, študij posameznih primerov, druge zbirke posameznih primerov ali znanstveno dokumentirane medicinske izkušnje. Pri tem je treba upoštevati število vključenih bolnikov, specifične diagnoze, vrsto uporabljenega zdravila, odmerjanje, trajanje zdravljenja, merila ocenjevanja učinkovitosti, uporabljene statistične analize ter skladnost rezultatov primerljivih študij. Na splošno se za dokazila o učinkovitosti zahteva vsaj ena kontrolirana študija dobre kakovosti, izvedena v skladu s sodobnimi standardi (26).

Za mnoga zdravila rastlinskega izvora ni opravljenih ustreznih kliničnih študij, ki bi dokazovale njihovo učinkovitost. Zaradi kompleksne sestave in zaradi blagega učinka mnogih zdravil rastlinskega izvora sta načrtovanje in izvajanje



kakovostnih kliničnih študij zanje težavni in zapleteni. Poleg tega imajo nekatera zdravila rastlinskega izvora (na primer eterična olja) močan vonj, kar onemogoča dvojno slepe klinične študije.

Farmacevtska industrija je zaradi zelo majhne možnosti patentne zaščite za zdravila iz rastlin, ki so v uporabi že stoletja, mnogo manj sredstev pripravljena vlagati v njihovo raziskovanje, državne institucije pa za to nimajo dovolj sredstev.

### 3.2. TRADICIONALNA ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA

Zaradi problematike dokazov učinkovitosti in zaradi tega, ker mnoga zdravila rastlinskega izvora, ki se uporabljajo že desetletja, ne izpolnjujejo zahtev za farmakološko-toksikološki in klinični del dokumentacije ter da bi olajšali promet z zdravili rastlinskega izvora med državami članicami Evropske unije in zaščitili zdravje ljudi, je Evropski parlament in Svet v letu 2004 sprejel Direktivo 2004/24/ES o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora.

Direktiva je uvedla kategorijo tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora in poenostavljen postopek pridobitve dovoljenja za promet, ki pomeni, da je namesto običajne farmakološko-toksikološke in klinične dokumentacije treba predložiti dokazila o tradicionalni uporabi in pregled podatkov o varnosti in verjetnem učinku. Ta poenostavljeni postopek se lahko uporablja samo, kadar ni mogoče pridobiti »običajnega« dovoljenja za promet, ker ni zadovoljive znanstvene literature, ki bi dokazovala dobro uveljavljeno medicinsko uporabo s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravno varnosti.

Med tradicionalna zdravila se uvrščajo le tista zdravila, ki izpolnjujejo naslednja merila:

- imajo indikacije, primerne za samozdravljenje;
- so za peroralno, zunanjo uporabo ali za vdihavanje;
- obdobje tradicionalne uporabe je poteklo, za kar štejejo dokazi, da je bilo zdravilo v medicinski uporabi najmanj 30 let pred datumom vloge, od tega najmanj 15 let v Evropski uniji;
- podatki o tradicionalni uporabi zdravila so zadostni: izdelek dokazano ni škodljiv v določenih pogojih uporabe;
- farmakološki učinki ali učinkovitost zdravila so verjetni na podlagi dolgotrajne uporabe, izkušenj.

Med tradicionalna zdravila rastlinskega izvora se po zakonodaji uvrščajo tista zdravila, ki so v medicinski uporabi najmanj 30 let, so primerna za samozdravljenje in katerih učinkovitost ni klinično dokazana, temveč je le verjetna na podlagi dolgotrajne uporabe.

Pri označevanju in oglaševanju tradicionalnih zdravil rastlinskega izvora je obvezna navedba, da gre za tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora, katerega uporaba pri navedenih indikacijah temelji izključno na dolgoletnih izkušnjah (6, 19).

Na ravni Evropske unije Odbor za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) pripravlja seznam tradicionalnih rastlinskih drog, rastlinskih pripravkov in kombinacij iz njih (s terapevtskimi indikacijami, jakostjo in odmerjanjem, načinom uporabe in drugimi informacijami, potrebnimi za varno uporabo) ter monografije za zdravila rastlinskega izvora v smislu povzetkov glavnih značilnosti zdravila. Seznam in monografije skupaj s poročilom o oceni in seznamom uporabljenih literatur predstavljajo verodostojen, znanstveno kritičen pregled podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora. Doslej je sprejetih več kot 100 monografij, veliko pa jih je v pripravi (27).

Monografije Odbora za zdravila rastlinskega izvora (HMPC) pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) skupaj s poročilom o oceni in seznamom uporabljenih literatur predstavljajo enega v svetu najbolj cenjenih virov zanesljivih, verodostojnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravilnih rastlin in pripravkov iz njih. Seznam in monografije so namenjeni harmonizaciji zdravil rastlinskega izvora v Evropski uniji in tudi olajšanju dela tako predlagateljem kot tudi pristojnim organom za zdravila.

Direktivo o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora smo leta 2006 vnesli v slovensko zakonodajo z Zakonom o zdravilih in Pravilnikom o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora (19).

Tako imamo dve kategoriji zdravil rastlinskega izvora: tiste s klinično dokazano učinkovitostjo, ki izpolnjujejo enaka merila kot ostala zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj.

Imamo dve kategoriji zdravil rastlinskega izvora: tiste s klinično dokazano učinkovitostjo, ki izpolnjujejo enaka merila kot ostala zdravila, ter tradicionalna zdravila rastlinskega izvora, pri katerih je dovolj, da je učinkovitost verjetna na podlagi farmakoloških podatkov in dolgoletnih izkušenj.

### 3.3. FARMAKOVIGILANCA ZDRAVIL RASTLINSKEGA IZVORA

V laični, pogosto pa tudi v strokovni javnosti, vlada zmotno prepričanje, da je vse, kar je naravnega izvora, tudi varno.

V zadnjih desetletjih so za nekatere od rastlin, ki so dolga desetletja veljale za varne, ugotovili pomembno toksičnost (hepatotoksičnost rastlin s pirolizidinskimi alkaloidi, nefrotoksičnost aristolohije ...). Vedno več je podatkov o interakcijah zdravil rastlinskega izvora s sintezni zdravili (česen, ginko, šentjanževka ...) (28, 29).

Potrošniki so pogosto napačno informirani s promocijskimi informacijami o nekaterih rastlinah ali njihovih sestavinah, ki zatamnijo tveganja, povezana z njihovo uporabo ali navajanjem pretirane učinkovitosti.

Ob neželenih učinkih je na kot možen vzrok treba pomisliti tudi na uporabo zdravil in izdelkov iz zdravilnih rastlin (28). Poročila o neželenih učinkih ali sumu nanje je treba posredovati na uradnem obrazcu centru za spremljane neželenih škodljivih učinkov zdravil in medicinskih pripomočkov.

Ob neželenih učinkih je na kot možen vzrok treba pomisliti tudi na uporabo izdelkov iz zdravilnih rastlin in o njih poročati na predpisanem obrazcu.

## 4 REGULATIVA PREHRANSKIH DOPOLNIL

Prehranska dopolnila v EU sodijo med živila (hrano) in morajo ustrezati splošni zakonodaji o živilih, kar pomeni, da morajo biti zdravstveno ustrezna oziroma varna: biti morajo mikrobiološko in radiološko neoporečna, ne smejo vsebovati pesticidov, težkih kovin, nedovoljenih oziroma neustreznih aditivov, ne smejo biti mehanično onesnažena s

primesmi, ki so lahko škodljive za zdravje ljudi, itd. Proizvodnja in promet živil se morata izvajati skladno z načeli higiene živil, v skladu HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) sistemom, ki omogoča identifikacijo oziroma prepoznavanje, oceno, ukrepanje in nadzor nad morebitno prisotnimi škodljivimi agensi v živilih, ali stanji, ki lahko ogrožajo zdravje človeka (30).

V zakonodaji je predpisano, da se prehranskim dopolnilom pri označevanju, predstavljanju in oglaševanju ne sme pripisovati lastnosti preprečevanja, zdravljenja ali ozdravljenja bolezni pri ljudeh. Označevanje, predstavitev in oglaševanje prehranskih dopolnil ne sme vsebovati navedb, ki bi navajale ali pomenile, da uravnotežena in raznovrstna prehrana ne more zagotoviti ustreznih količin hranil (31).

Prehranska dopolnila praviloma nimajo opozoril, previdnostnih ukrepov za bolnike, ker se pričakuje, da so namenjena zdravim ljudem za dopolnjevanje prehrane in ne za zdravljenje in lajšanje bolezni in bolezenskih stanj.

Pri živilih ni predhodnega preverjanja pri neodvisnih državnih organih, ampak je za izdelke odgovoren proizvajalec. Zakonodaja zahteva le obvestilo (notifikacijo) Ministrstvu za zdravje, da bo dal prehransko dopolnilo na trg (31).

Prve prijave oziroma notifikacije prehranskega dopolnila ne smemo enačiti z dovoljenjem za prodajo ali katero drugo vrsto dovoljenja, saj živilska zakonodaja ne predvideva izdajanja tovrstnih dovoljenj. Pri prvi prijavi gre zgolj za obvestilo in seznanitev Ministrstva za zdravje, da je prehransko dopolnilo dano v promet na območju Republike Slovenije. Na podlagi prve prijave Zdravstveni inšpektorat RS lažje preverja skladnost prehranskih dopolnil z zakonodajo.

Glede na splošno zakonodajo o živilih je vsak člen v verigi od proizvajalca do prodajalca končnemu potrošniku odgovoren za to, da daje v promet izdelke, ki so skladni z zakonodajo – varni in ustrezno označeni (30).

Prva prijava prehranskih dopolnil in kozmetičnih proizvodov ne pomeni skladnosti izdelka z zakonodajo, temveč je le evidenca izdelkov za opravljanje nadzora na trgu.

## 5 REGULATIVA KOZMETIČNIH PROIZVODOV

Kozmetični proizvodi morajo izpolnjevati predpisane zahteve ustreznosti za človekovo zdravje. Ob običajnih pogojih uporabe in ob upoštevanju navodil ter drugih informacij za uporabnika ne smejo škodovati človekovemu zdravju.

Pred dajanjem kozmetičnih proizvodov v promet mora dobavitelj zagotoviti oceno njihove ustreznosti za človekovo zdravje. Ocena ustreznosti mora biti izdelana na podlagi rezultatov opravljenih preskusov in študij, pri čemer je potrebno upoštevati splošne toksikološke lastnosti uporabljenih sestavin, njihovo kemijsko strukturo in izpostavljenost uporabnika.

Za ustreznost kozmetičnega proizvoda je odgovoren dobavitelj. Za upoštevanje navodil za pravilno ravnanje, s katerimi je opremljen kozmetični proizvod, pa je odgovorna tudi vsaka druga pravna ali fizična oseba, ki opravlja promet z njimi.

Proizvodnja kozmetičnih proizvodov mora potekati v skladu z načeli dobre proizvodne prakse za kozmetične proizvode (10).

Kozmetični proizvodi ne smejo vsebovati mikroorganizmov in snovi, ki so na seznamih prepovedanih snovi Evropske unije (32).

Na podlagi 9. člena Zakona o kozmetičnih proizvodih morajo dobavitelji kozmetičnih proizvodov prigrasiti svojo dejavnost, na podlagi 13. člena zakona pa mora dobavitelj pred prvim dajanjem kozmetičnega proizvoda v promet sporočiti podatke o novem kozmetičnem proizvodu (10).

Niti evropska niti slovenska zakonodaja ne predpisujeta, da morajo neodvisni državni organi preveriti dejansko sestavo in označevanje kozmetičnega proizvoda, preden ta pride v promet.

## 6 SKLEP

Strokovni delavci v lekarnah bi morali jasno razlikovati med zdravili rastlinskega izvora in drugimi skupinami izdelkov iz zdravilnih rastlin ter pri svojem delu upoštevati zakonodajo, ki je predpisana za posamezno vrsto izdelkov. Pacientom

bi za lajšanje zdravstvenih težav morali ponuditi zdravila in ne prehranskih dopolnil oziroma kozmetičnih proizvodov, kajti samo zdravila imajo ustrezno dokazano in preverjeno kakovost, varnost in učinkovitost.

Zavedati bi se morali, da so soodgovorni za pravilno označevanje in predstavitev prehranskih dopolnil. Nuditi bi morali samo izdelke, ki so kakovostni, varni in strokovno utemeljeni ter ustrezajo določbam zakonodaje glede označevanja in predstavitve.

Hkrati z drugimi institucijami in zdravstvenim osebjem bi morali prispevati k ozaveščanju ljudi o razlikovanju in pravilni uporabi posameznih vrst izdelkov iz zdravilnih rastlin.

## 7 LITERATURA

1. Razinger Mihovec B. Vpliv socialno-demografskih značilnosti in zdravstvenega stanja populacije na uporabo zdravil rastlinskega izvora v Sloveniji. Magistrsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani. Fakulteta za farmacijo, 2007.
2. Traditional medicine. World Health Organization, Fact sheet No 134, Revised May 2003.
3. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA* 1998; 279: 1548-53.
4. Vickers KA, Jolly KB, Greenfield SM. Herbal medicine: women's views, knowledge and interactions with doctors. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6: 40.
5. WHO Guidelines for the assessment of herbal medicines, World Health Organization, Geneva, 1991.
6. 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.
7. Direktiva 2002/46/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 10. junija 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih.
8. Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini.
9. Zakon o zdravilih. Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08.
10. Zakon o kozmetičnih proizvodih. Uradni list RS, št. 66/2000, 65/2003, 47/2004.
11. Zadeva C-319/05 Komisija Evropskih skupnosti proti Zvezni republiki Nemčiji. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62005CC0319&lang1=sl&lang2=EN&type=NOT&ancre=>. Dostop: 19-4-2013.
12. Zadeva C-88/07 Komisija Evropskih skupnosti proti Kraljevini Španiji. <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=75651&pageIndex=0&doclang=SL&mode=req&dir=&occ=first&part=1&cid=1342087>. Dostop: 19-4-2013.
13. Zadeva C-140/07 Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 15. januarja 2009. Hecht-Pharma GmbH proti Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg.



- <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62007CJ0140&lang1=en&lang2=SL&type=NOT&ancre=>. Dostop: 19-4-2013.
14. Zadeva C-27/08 Sodba Sodišča (peti senat) z dne 30. aprila 2009. BIOS Naturprodukte GmbH proti Saarland. <http://curia.europa.eu/juris/celex.jsf?celex=62008CJ0027&lang1=en&lang2=SL&type=NOT&ancre=>. Dostop: 19-4-2013.
  15. Sodba Sodišča (prvi senat) z dne 9. junija 2005 v združenih zadevah C-211/03, C-299/03 in od C-316/03 do C-318/03. <http://ws500.mzdr.sigov.si/cgi-bin/patience.cgi?id=5e16a89e-030c-435e-aded-7d8f867f5f2f>. Dostop: 19-4-2013.
  16. Judgment of the Court (Fifth Chamber) of 28 October 1992. Criminal proceedings against Johannes Stephanus Wilhelmus Ter Voort. [http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga\\_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=en&numdoc=61991J0219](http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=en&numdoc=61991J0219). Dostop: 19-4-2013.
  17. Pravilnik o razvrščanju, predpisovanju in izdajanju zdravil za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 86/08, 45/10 in 38/12.
  18. Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini. Uradni list RS, št. 109/10.
  19. Pravilnik o tradicionalnih zdravilih rastlinskega izvora. Uradni list RS, št. 55/2006.
  20. Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin, EMEA/HMPC/246816/2005.
  21. Bauer K., Fröning K. H., Führer C. Lehrbuch der Pharmaceutischen Technologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002: 397-412.
  22. Kristl J, Srčič S. Novosti v oblikovanju zdravil naravnega izvora, Zdravila naravnega izvora in sodobna fitoterapija, Podiplomsko strokovno izobraževanje 2003, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2003: 19–33.
  23. Schmidt P.C. Technologische Aspekte der Entwicklung und Herstellung pflanzlicher Extracte. Pharm Ind 1997; 59: 69-77.
  24. Quality of Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2
  25. Guideline on Non-Clinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration EMEA/HMPC/32116/05.
  26. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the reparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs/entries to the community list for traditional herbal medicinal products/substances/preparations EMEA/HMPC/104613/05.
  27. Herbal products, European medicines agency [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000208.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000208.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cf). Dostop: 19-4-2013.
  28. De Smet PA: Towards safer herbal medicines, The European Phytjournal, Issue 1, Edited proceedings of the 5th International ESCOP Symposium: »Phytomedicines: Quality, Safety and Efficacy«, London October 15-16th 1998.
  29. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems World Health Organization, Geneva, 2004: 1–15.
  30. Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z žvili. Uradni list RS, št. 52/00, 42/02 in 47/2004.
  31. Pravilnik o prehranskih dopolnilih. Uradni list RS, št. 82/2003, 44/2004, 72/2005, 22/2007.
  32. List of substances banned for use in cosmetic products as from 1 December 2010. [http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/banned\\_cmr\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/banned_cmr_en.pdf). Dostop: 19-4-2013.