

## Plantebaserte legemidler:

# Økt kunnskap og felles regelverk

Gro Fossum og Odrun Havnerås

Statens legemiddelverk

E-post: [gro.fossum@legemiddelverket.no](mailto:gro.fossum@legemiddelverket.no)

### SAMMENDRAG

Urter og plantebaserte produkter er et behandlingsalternativ europeiske forbrukere benytter. Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) ønsket å legge forholdene bedre til rette slik at disse produktene kan være på markedet som legemidler. For å få et felles regelverk og innføre en forenklet søknad om markedsføringstillatelse for tradisjonelle plantebaserte legemidler, ble et eget direktiv (2004/24/EC) foreslått av kommisjonen.

For at myndigheter i de ulike land skal kunne referere til samme informasjon og foreta harmoniserte vurderinger, har direktivet nedfelt at det skal utarbeides fellesskapsmonografier for plantedroger. Monografiene ligger tilgjengelig med utredningsrapport og litteraturreferanser på nettsidene til det europeiske legemiddelkontor ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Fellesskapsmonografiene er bygd opp som preparatomtaler med opplysninger om indikasjon, dosering, bivirkninger, interaksjoner og forsiktighetsregler. Videre viser monografiene om dokumentasjonen er basert på lang brukstradisjon (tradisjonell bruk) eller om den bygger på kliniske studier (veletablert bruk).

Denne artikkelen forklarer hvordan direktivet og fellesskapsmonografier forenkler arbeidet for industri og myndigheter slik at flere plantebaserte produkter kan være på markedet som legemidler, og belyser hvordan kunnskap om monografier og de to kategoriene plantebaserte legemidler er nyttig for riktig bruk.

### HOVEDBUDSKAP

Direktivet for tradisjonelle plantebaserte produkter innfører en forenklet søknad som muliggjør at flere plantebaserte produkter kan være på markedet som legemidler.

Fellesskapsmonografiene inneholder nyttig informasjon for industri, legemiddelmyndigheter, forbrukere og helsepersonell.

Produktinformasjonen viser om lang brukstradisjon (tradisjonell bruk) eller kliniske studier (veletablert bruk) er grunnlaget for godkjenning av legemiddelet.

### BAKGRUNN OG HENSIKT

Medisinplanter har blitt brukt gjennom hele menneskehetens historie. Aktive bestanddeler har blitt reisolert fra planter og nye kjemiske legemidler har blitt utviklet, og disse har erstattet bruk av urter. Selv om en tredjedel av legemidlene som er i bruk i dag (for eksempel morfin, atropin, paclitaxel) kommer fra planter, så omfattes ikke disse av definisjonen for plantebaserte legemidler (1). Plantebaserte legemidler er for eksempel tabletter eller kapsler som inneholder ulike plantebaserte tilberedninger som ekstrakter, eteriske oljer og liknende. Denne typen produkter er fortsatt mye brukt over hele Europa.

Godkjenning av legemidler i EU og EØS-land reguleres av et felles regelverk. Kravene som stilles for å få godkjent legemidler har utviklet seg i takt med økende kunnskap om risiko. Til tross for lang og utbredt bruk oppfylte mange urter og plantebaserte ekstrakter ikke kravene om å dokumentere effekt som gjaldt for å få markedsføringstillatelse som legemiddel. For å ha kontroll med produksjon og omsetning har de enkelte land tilpasset seg ved å lage ulike nasjonale ordninger (1, 2). Ulike krav gjorde det imidlertid vanskelig å selge samme produkt i flere land. Behovet for et felles europeisk regelverk som sikrer folkehelse og skaper større forutsigbarhet for industrien, gjorde at den europeiske kommisjonen foreslo at et nytt direktiv kunne inkluderes i det eksisterende legemiddelregelverket (2004/24/EC)(3).

Arbeidet med å harmonisere godkjenning av plantebaserte legemidler i Europa byr på mange utfordringer i tilknytning til ulike tradisjoner og mangelfull dokumentasjon av sikkerhet. Den vitenskapelige komiteen for plantebaserte legemidler (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC) ble opprettet for å legge til rette for godkjenning av plantebaserte legemidler og utarbeide fellesskapsmonografier. HMPC består av medlemmer fra EU og EØS-land.

I 2010 ble direktivet tatt inn i den norske

legemiddelforskriften (4). Samtlige naturlegemidler hadde virkestoff fra planter og måtte dermed søke markedsføringstillatelse etter nytt regelverk for å forbli på markedet. De som søkte om ny markedsføringstillatelse fikk godkjenning som enten tradisjonelt eller veletablert plantebasert legemiddel.

Hensikten med artikkelen er å forklare hvordan det nye direktivet og fellesskapsmonografier forenkler arbeidet for industri og myndigheter slik at disse produktene kan være på markedet som legemidler, og å vise at monografier og kunnskap om de to kategoriene plantebaserte legemidler er nyttig for helsepersonell i veiledning om riktig bruk av plantebaserte legemidler.

### PLANTEBASERTE LEGEMIDLER – TRADISJON OG UTVIKLING

Direktiv 2004/24/EC definerer et plantebasert legemiddel som et legemiddel hvor de virksomme bestanddeler består av en eller flere plantedroger eller plantebaserte tilberedninger. Tilberedninger kan være fremstilt ved å behandle plantedroger på forskjellige måter og omfatter findelte eller pulveriserte plantedroger, tinkturer, ekstrakter, eteriske oljer og liknende som definert i legemiddelforskriften (3, 4).

Direktivet innfører en forenklet søknad for tradisjonelle plantebaserte legemidler. For tradisjonelle plantebaserte legemidler kreves ikke publiserte kliniske studier for å dokumentere effekt. I stedet skal søker dokumentere sikkerhet og effekt ved å vise til at det finnes en 30 år lang brukstradisjon hvor minst 15 år skal være innen EØS-området for det aktuelle bruksområdet. Utstrakt bruk utelukker ikke at det kan stilles spørsmål ved sikkerheten av tradisjonelle plantebaserte legemidler. Myndighetene kan derfor kreve egne toksikologiske undersøkelser som studier av gentoksisitet.

For veletablerte plantebaserte legemidler skal søker vedlegge publiserte kliniske studier og annen relevant litteratur for å dokumentere legemidlets sikkerhet og effekt. All tilgjengelig dokumentasjon skal legges ved og vurderes.

Tabell 1. Preparater med norsk markedsføringstillatelse med referanse til aktuelle monografier, status 30.04.2013.

Preparatnavn	Monografiittel	Status og resultat monografi (8)	Norsk godkjenning:
Agnus castus Nycomed, filmdrasjerte tabletter «Takeda Nycomed AS»	<i>Vitex agnus-castus</i> L., fructus EMA/HMPC/144006/2009	Endelig TPL <sup>1</sup> +VPL <sup>2</sup>	Veletablert
Agnus castus STADA, filmdrasjerte tabletter «Stada Arzneimittel»	<i>Vitex agnus-castus</i> L., fructus EMA/HMPC/144006/2009	Endelig TPL+VPL	Tradisjonelt
Bio-Biloba filmdrasjerte tabletter «Pharma Nord»	<i>Ginkgo biloba</i> L., folium	Utkast til diskusjon	Tradisjonelt
Chiana-Olje dråper «BIO-DIÄT-BERLIN GmbH»	<i>Menthae x piperita</i> L., aetheroleum EMA/HMPC/349466/2006	Endelig VPL+TPL	Tradisjonelt
Curbisal myke kapsler «Pharbio Medical»	<i>Serenoa repens</i> (Bartram) Small, fructus <sup>3</sup>	Ansvarlig oppnevnt	Tradisjonelt
Fitoprost myke kapsler «Hasco-Lek»	<i>Serenoa repens</i> (Bartram) Small, fructus <sup>3</sup>	Ansvarlig oppnevnt	Veletablert
Ginkgo Biloba harde kapsler «Jemo Pharm»	<i>Ginkgo biloba</i> L., folium	Utkast til diskusjon	Tradisjonelt
Ginsana myke kapsler «Midsona Sverige»	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer, radix	Utkast til diskusjon	Tradisjonelt
Hypericum STADA harde kapsler «Stada Arzneimittel»	<i>Hypericum perforatum</i> L., herba EMA/HMPC/101304/2008	Endelig TPL+VPL	Veletablert
Prospan mikstur «Engelhard Arzneimittel»	<i>Hedera helix</i> L., folium EMA/HMPC/289430/2009	Endelig TPL+VPL	Veletablert
Remifemin tabletter «Schaper & Brümmer»	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt., rhizoma EMA/HMPC/600717/2007 Corr. <sup>1</sup>	Endelig VPL	Veletablert
Revitonil tyggetabletter «Pharbio Medical»	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench, radix EMA/HMPC/577784/2008	Endelig TPL	Tradisjonelt
Songha Natt drasjerte tabletter «Boehringer Ingelheim»	<i>Valeriana officinalis</i> L., radix, <i>Melissa officinalis</i> L., folium	Uten monografi	Tradisjonelt
Valerina Forte filmdrasjerte tabletter «Pharbio Medical»	<i>Valeriana officinalis</i> L., radix EMA/HMPC/340719/2005	Endelig TPL+VPL	Veletablert
Valerina Natt filmdrasjerte tabletter «Pharbio Medical»	<i>Valeriana officinalis</i> L., radix, <i>Humulus lupulus</i> L., flos, <i>Melissa officinalis</i> L., folium	Uten monografi	Tradisjonelt
Venastat harde depotkapsler «Boehringer Ingelheim»	<i>Aesculus hippocastanum</i> L., semen EMA/HMPC/354156/2011	Endelig TPL+VPL	Veletablert

1. TPL tradisjonelt plantebasert legemiddel

2. VPL veletablert plantebasert legemiddel

3. Latinsk navn på monografi vil bli *Sabalisa serrulata fructus*

I tillegg må det dokumenteres at legemidlet har hatt en veletablert medisinsk bruk i minst ti år innen EØS-området, har anerkjent effekt og er trygt å bruke (5). Ordningen med veletablert plantebasert legemiddel skal ifølge direktivet benyttes dersom effekten for det aktuelle bruksområdet kan dokumenteres ved publiserte kliniske studier (3).

For kvalitet er kravene de samme for tradisjonelle og veletablerte plantebaserte legemidler som for øvrige legemidler. Tilvirkertilatelse som viser at produksjonen er i henhold til god tilvirkningspraksis (GMP), skal vedlegges søknaden. For å sikre konstant kvalitet på råvarene stilles det krav til dyrkning og innhøsting av plantematerialet (3). En rekke plantebaserte tilberedninger er tatt inn i Den europeiske farmakopé (Ph.Eur) og Norske legemiddelstandarder. Dette er offisielle kvalitets-

standarder for den aktuelle plantedrogen.

Det utvikles også nye legemidler med plantebasert innhold, og det foretas kliniske utprøvinger for å dokumentere effekt ved nye indikasjoner. Slike legemidler kan ikke benytte seg av regelverket for tradisjonelle plantebaserte legemidler eller få markedsføringstillatelse som veletablert plantebasert legemiddel. Disse må søke markedsføringstillatelse som legemidler med nye virkestoff. Et eksempel på et slikt legemiddel er Sativex munnspray som er godkjent som tilleggsbehandling ved moderat til alvorlig spastisitet hos pasienter med multippel sklerose (MS). Munnsprøyen er en kombinasjon av ekstrakter fra to typer spesielt foredelede cannabisplanter. Den ene typen har høyt innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), den andre har høyt innhold av cannabinidiol (CBD). Fremstillingsprosessen gir et

produkt (nabiximols) med stabilt innhold av THC (27 mg/mL) og CBD (25 mg/mL) (6).

#### EUROPEISKE FELLESKAPSMONOGRAFIER

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt av plantebaserte tilberedninger (te, ekstrakt, eterisk olje osv.) er ofte av varierende kvalitet og vanskelig tilgjengelig, eksempelvis kan det mangle nøyaktig informasjon om dosering for det aktuelle tradisjonelle bruksområdet. Fellesskapsmonografier utarbeides derfor for å forenkle arbeidet til legemiddelmyndigheter og industri. Utbredelse av bruk av legemidler/produkter med den aktuelle plantedrogen kartlegges. En arbeidsgruppe med representanter fra de ulike medlemslandene gjennomgår og vurderer tilgjengelig litteratur og informasjon. Monografiene legges ut til høring slik at eventuelle manglende data eller vurderin-

**Tabell 2.** Indikasjoner for tradisjonelle og veletablerte plantebaserte legemidler godkjent i Norge per 30.04.2013.

Preparatnavn	Indikasjoner	Norsk drogenavn	Tradisjonelt Veletablert
Agnus castus STADA filmdrasjerte tabletter	Lindring av mindre symptomer i dagene før menstruasjonen (premenstruelt syndrom) <sup>1</sup> .	Agnocastofrukt	Tradisjonelt
Agnus castus Nycomed filmdrasjerte tabletter	Plantebasert legemiddel for behandling av premenstruelt syndrom (PMS).	Agnocastofrukt	Veletablert
Bio-Biloba filmdrasjerte tabletter	Bedre blodsirkulasjonen ved f.eks. kalde hender og føtter <sup>1</sup> .	Ginkgoblاد	Tradisjonelt
Chiana-Olje dråper	Lindre lokale muskelsmerter. Lindre lokalisert kløe på intakt hud. Lindre symptomer ved forkjølelse og hoste hos voksne <sup>1</sup> .	Peppermynsteolje	Tradisjonelt
Curbisal myke kapsler	Vannlatingsproblemer ved godartet forstørret prostatakjertel <sup>1</sup> .	Dvergpalmefrukt	Tradisjonelt
Fitoprost myke kapsler	Lettere vannlatingsbesvær forårsaket av godartet forstørret prostatakjertel.	Dvergpalmefrukt	Veletablert
Ginkgo Biloba harde kapsler	Bedre blodsirkulasjonen ved f.eks. kalde hender og føtter <sup>1</sup> .	Ginkgoblاد	Tradisjonelt
Ginsana myke kapsler	Styrkende middel ved redusert mental og fysisk yteevne <sup>1</sup> .	Ginsengrot	Tradisjonelt
Hypericum STADA harde kapsler	Kortvarig behandling av symptomer ved mild nedstemthet.	Prikkperikum/ johannesurt	Veletablert
Prospan mikstur	Slimløsende middel ved slimhoste.	Eføyblad/ dvergfletteblad	Veletablert
Remifemin tabletter	Plager i overgangsalderen som hetetokter og svetting.	Rotstokk av klaseormedruer	Veletablert
Revitonil tyggetabletter	Lindre symptomer ved forkjølelse <sup>1</sup> .	Rot av rød solhatt	Tradisjonelt
Songha Natt drasjerte tabletter	Lindring av mild uro og søvnforstyrrelser <sup>1</sup> .	Valerianarot, sitronmelisseblad	Tradisjonelt
Valerina Forte filmdrasjerte tabletter	Lindring av mild uro og søvnforstyrrelser.	Valerianarot	Veletablert
Valerina Natt filmdrasjerte tabletter	Lette søvnforstyrrelser <sup>1</sup> .	Valerianarot, humleblomst, sitronmelisseblad	Tradisjonelt
Venastat harde depotkapsler	Behandling av kronisk venøs insuffisiens.	Hestekastanjefrø	Veletablert

1. Følgende setning er inkludert i indikasjonsordlyden: Bruksområdet for et tradisjonelt plantebasert legemiddel er utelukkende basert på lang brukstradisjon.

ger kan avklares med industrien eller andre berørte parter før de blir endelig vedtatt av HMPC. Fellesskapsmonografier er bygd opp som preparatomtaler med angivelse av indikasjon, dosering, bivirkninger, interaksjoner og forsiktighetsregler. Disse er publisert på hjemmesidene til det europeiske legemiddelkontor (European Medicines Agency, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). I tilknytning til hver monografi finnes evalueringsrapporter som beskriver hvordan dokumentasjonen er vurdert. Referanser til oppslagsverk og vitenskapelige artikler som ligger til grunn for vurderingene er også oppgitt.

Hvilke stoffer som utvinnes fra et plantemateriale er avhengig av tilberedningsmetoden, og for valerianarot har for eksempel gjennomgangen resultert i at preparater med et etanolekstrakt (40–70 %) blir vurdert som veletablerte plantebaserte legemidler, mens vandige ekstrakter fra samme plantedroge blir ansett som tradisjonelle plante-

baserte legemidler. I fellesskapsmonografien oppgis i tillegg til botanisk navn og ekstraksjonsmiddel, hvilken mengde ekstrakt som blir ekstrahert fra en gitt mengde plantemateriale (DER, drug extract ratio). Dette forholdstallet er grunnen til at to tilsynelatende like preparater kan bli godkjent i hver sin kategori, henholdsvis som veletablert og tradisjonelt plantebasert legemiddel. Eksempelvis er det gjort kliniske studier for 60 % etanolekstrakter (DER 6-12:1) av agnocastofrukt, mens det for 60 % etanolekstrakt (DER 7-13:1) kun er dokumentert tradisjonell bruk.

#### FELLESSKAPSLISTE

EU-kommisjonen i Brussel kan, når HMPC har vurdert at kravene er oppfylt, føre en plantedroge/fellesskapsmonografi på fellesskapslisten («Community list»). Denne listen er laget for å gi ytterligere lettelse for industri og legemiddelmyndigheter med

hensyn til dokumentasjon som må vedlegges og vurderes i forbindelse med søknad for tradisjonelle plantebaserte legemidler. Når plantedrogen er oppført på listen, kan søknad kun avslås på grunn av mangelfull dokumentasjon av kvalitet. Brukstradisjon og sikkerhet er dokumentert ved at plantedrogen står på fellesskapslisten. For å komme på listen må det foreligge studier av gentoksisitet, men mangel på publiserte data gjør at listen foreløpig kun omfatter noen få plantedroger. Til oral bruk er anis (Anisi fructus), bitter og søt fenikkel (Foeniculi amari fructus, Foeniculi dulcis fructus) akseptert. Til bruk på huden omfattes rød solhatt (Echinaceae purpureae herba), russisk rot (Eleutherococci radix), hamamelisblad (Hamamelis folium et cortex aut ramunculus), peppermynsteolje (Menthae piperitae aetheroleum), timianolje (Thymi aetheroleum) og vinrankeblad (Vitis viniferae folium) (7).

**Tabell 3.** Oversikt over fellesskapsmonografier basert på kliniske studier (veletablert bruk).

Norsk drogenavn	Latinsk drogenavn	Referansennummer
Agnocastofrukt	<i>Vitex agnus castus</i> L., fructus	EMA/HMPC/144006/2009
Barbados-aloe, kap-aloe	<i>Aloe barbadensis</i> Miller og <i>Aloe</i> (ulike arter, hovedsakelig <i>Aloe ferox</i> og dens hybrider)	EMA/HMPC/76310/2006
Eføyblad	<i>Hedera helix</i> L., folium	EMA/HMPC/289430/2009
Frangulabark	<i>Rhamnus frangula</i> L., cortex	EMA/HMPC/76307/2006 Corrigendum
Hestekastanjefrø	<i>Aesculus hippocastanum</i> L., semen	EMA/HMPC/225319/2008
Ingefær	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe, rhizoma	EMA/HMPC/749154/2010
Ispaghulafør	<i>Plantago ovata</i> forssk., semen	EMA/HMPC/34861/2005
Ispaghulaførskall	<i>Plantago ovata</i> forssk., seminis tegumentum	EMA/HMPC/340857/2005
Klaseormedruerot	<i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt., rhizoma	EMA/HMPC/600717/2007 Corr.
Linfrø	<i>Linum usitatissimum</i> L., semen	EMA/HMPC/340849/2005
Loppefrø	<i>Plantago afra</i> L. et <i>Plantago indica</i> L. semen	EMA/HMPC/340865/2005
Peppermyntheolje	<i>Mentha x piperita</i> L., aetheroleum	EMA/HMPC/349466/2006
Pilebark	<i>Salix</i> , cortex	EMA/HMPC/295338/2007
Prikkperikum/johannesurt	<i>Hypericum perforatum</i> L., herba	EMA/HMPC/101304/2008
Purshianabark	<i>Rhamnus purshianus</i> D.C., cortex	EMA/HMPC/513579/2006Corr
Rabarbrarot	<i>Rheum palmatum</i> L. og <i>Rheum officinale</i> Baillon, radix	EMA/HMPC/189624/2007Corr.
Rød solhatt	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench, herba recens	EMA/HMPC/104945/2006Corr.
Sennesbelg	<i>Cassia senna</i> L. og <i>Cassia angustifolia</i> Vahl, fructus	EMA/HMPC/51871/2006 Corr.
Sennesblad	<i>Cassia senna</i> L. og <i>Cassia angustifolia</i> Vahl, folium	EMA/HMPC/51869/2006 Corrigendum
Valerianarot	<i>Valeriana officinalis</i> L., radix	EMA/HMPC/340719/2005
Valerianarot og Humleblomst	<i>Valeriana officinalis</i> L., radix og <i>Humulus lupulus</i> L., flos	EMA/HMPC/585558/2007 Corr.
Vinrankeblad	<i>Vitis vinifera</i> L., folium	EMA/HMPC/16635/2009

### MARKEDSFØRINGSTILLATELSER I NORGE OG EUROPA

Et firma kan søke markedsføringstillatelse som tradisjonelt plantebasert legemiddel eller veletablert plantebasert legemiddel. Dersom det foreligger en fellesskapsmonografi som omfatter den plantebaserte tilberedningen, velger som regel firmaet å søke i samsvar med monografiens anbefalinger.

Statens legemiddelverk hadde per 30.04.2013 utstedt ni markedsføringstillatelser som tradisjonelt og sju markedsføringstillatelser som veletablert plantebasert legemiddel. For ni av preparatene finnes informasjon tilgjengelig i fellesskapsmonografier og utredningsrapport med referanser. Ved spørsmål om hvilke data som ligger til grunn for preparatets indikasjon, dosering, bivirkninger og brukstradisjon, kan det henvises til utredningsrapporten. For fem av de godkjente preparatene vil monografi bli tilgjengelig om ikke altfor lenge. I tabell 1 er

det oppgitt status for monografiarbeidet og referanser til godkjente monografier for preparater godkjent i Norge. Samtlige preparater med norsk markedsføringstillatelse per 30.04.2013 var tidligere naturlegemidler.

Ett av preparatene som har markedsføringstillatelse i Norge, Chiana-olje, inneholder peppermyntheolje som er oppført på fellesskapslisten (2). I kommisjonsvedtaket for peppermyntheolje finnes bruksområde, styrke, dosering og opplysninger som er nødvendig for sikker bruk (7).

Direktivet for tradisjonelle plantebaserte legemidler som er tatt inn i legemiddelforskriften fastslår at fellesskapsmonografien skal benyttes ved vurdering av søknad om markedsføringstillatelse for tradisjonelle plantebaserte legemidler (3, 4). Slik er det i alle EU og EØS-land, og dette bidrar til harmonisering og samarbeid om godkjenning av legemidler. For veletablerte plantebaserte legemidler finnes det ikke en tilsva-

rende oppfordring i lovverket, men også her er monografiene en viktig rettesnor for både industri og myndigheter. I Europa var det per 31.12.2011 gitt til sammen 751 markedsføringstillatelser som tradisjonelt og 423 som veletablert plantebasert legemiddel (9).

Mange plantebaserte legemidler består av ekstrakter fra flere planter. Ved utarbeidelse av fellesskapsmonografier og godkjenning av legemidler er regelen at det må foreligge dokumentasjon for den aktuelle kombinasjonen. Det er ikke tilstrekkelig å dokumentere bruk av den enkelte bestanddel hver for seg. Foreløpig er det kun to monografier som er laget for kombinasjoner av plantedroger. Kombinasjonen valerianerot og humleblomst (*Valeriana officinalis* L., radix (valerianarot) og *Humulus lupulus* L., flos (humle) har monografi som omfatter både veletablert bruk og tradisjonell bruk. I tillegg er det nylig utarbeidet

monografi for en kombinasjon av timian og primularot (*Thymus vulgaris* L. og *Thymus zygis* L., herba; *Primula veris* L. og *Primula elatior* (L.) Hill, radix) med monografi for tradisjonell bruk. (10). På europeisk nivå utgjør kombinasjonspreparatene nesten en tredjedel av godkjenningene som er gitt. Kombinasjonspreparater utgjør en større andel av de tradisjonelle enn av de veletablerte plantebaserte legemidlene (32 prosent vs 18 prosent) (9).

Den enkelte produsent og importør avgjør når markedsføring av preparatene skal starte. Preparatomtale for markedsførte preparater finnes på Legemiddelverkets nettside. Veletablerte plantebaserte legemidler tildeles ATC-kode etter søknad til WHO-senteret (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) (11). I Felleskatalogens ATC-register står eksempelvis valerianarot oppført med ATC-kode, og preparatomtaler for veletablerte plantebaserte legemidler finnes i Felleskatalogen.

Omsetning av legemidler i ulike salgskanaler er regulert av det enkelte lands lovverk. I Norge kan tradisjonelle plantebaserte legemidler selges utenom apotek og på postordre med unntak av legemidler som inneholder prikkperikum (johannesurt) (12, 13). For salg utenom apotek av veletablerte plantebaserte legemidler gjelder tilsvarende regler som for øvrige legemidler. For at legemiddelet skal kunne selges utenom apotek, må ATC-kode og botanisk navn på plante og plantedel tas inn på listen for legemidler som kan omsettes utenom apotek (den såkalte LUA-listen) (13).

## BRUKSOMRÅDER

Tradisjonelle plantebaserte legemidler er alltid reseptfrie. Legemiddelforskriften angir at tradisjonelle plantebaserte legemidler skal kunne brukes uten tilsyn av lege for diagnostisering, forskrivning eller overvåking av behandlingen (4), og dette kravet om egnethet i egenomsorg medfører at en del indikasjoner ikke er aktuelle.

Tradisjonelle plantebaserte legemidler som har blitt brukt ved godartet prostata hyperplasi gjorde det nødvendig å se nærmere på egenomsorgsbegrepet. Det ble bestemt at i slike tilfeller skal alvorlige underliggende tilstander være utelukket av lege før preparatet benyttes. Det ble laget en uttalelse om hva slags bruksområder som er mulig for tradisjonelle plantebaserte legemidler (14).

For veletablerte plantebaserte legemidler er alle bruksområder mulige og for hvert preparat blir det vurdert om preparatet er reseptpliktig eller reseptfritt.

Felleskapsmonografier dekker en rekke indikasjoner som er egnet for egenbehand-

ling. På EMAs hjemmeside er det mulig å søke opp monografier etter bruksområde (10). For både tradisjonelle og veletablerte legemidler i Europa er indikasjoner knyttet til hoste og forkjølelse de mest brukte. Andre vanlige bruksområder er uro og humørsvingninger, gastrointestinalt besvær, plager i forbindelse med overgangsalder og menstruasjon, vannlatningsproblemer samt søvnforstyrrelser (9). Indikasjoner for tradisjonelle og veletablerte plantebaserte legemidler godkjent i Norge per 30.04.2013 er presentert i tabell 2.

## HELSEPERSONELLS VEILEDNING

Flere land i Europa har omfattende bruk av urter også innen helsevesenet. I Norge blir plantebaserte produkter som regel brukt på pasientens eget initiativ. For helsepersonell blir det enklere å gi veiledning ved at tilgjengelig dokumentasjon systematiseres. Veletablerte plantebaserte legemidler har vist effekt ved kliniske studier og blir godkjent av legemiddeldemyndighetene for bruk ved en indikasjon på samme måte som andre legemidler. I situasjoner der pasienten ikke ønsker et vanlig legemiddel, kan et veletablert plantebasert legemiddel være et behandlingsalternativ. Et eksempel er bruk av valerianarot ved lindring av mild uro og søvnforstyrrelser.

Helsepersonell kan ut fra sin kompetanse og erfaring diskutere tradisjonelle plantebaserte legemidler som behandlingsalternativ, men kan ikke gi en uforbeholden anbefaling. Dette kan sammenliknes med at helsepersonell kan gi kostråd ved forstoppelse eller råd ved forkjølelse. Det er derfor et krav at bruksområdet i pakningsvedlegget og på pakningen inneholder setningen: «Bruksområdet for et tradisjonelt plantebasert legemiddel er utelukkende basert på lang brukstradisjon.»

For 22 av til sammen 114 utarbeidede fellesskapsmonografier er effekten dokumentert ved kliniske studier (8). Tabell 3 viser hvilke plantedroger dette gjelder. Hvilke(n) tilberedning av plantedrogen og hvilke(n) indikasjoner monografien omfatter, fremgår av den aktuelle monografien på EMAs hjemmeside.

Noen urter er tradisjonelt brukt for å lette plager hos gravide og ammende. Monografiarbeidet har tydeliggjort at selv om lang brukstradisjon er dokumentert, så er ikke kravene som stilles for å få et legemiddel godkjent for bruk hos gravide oppfylt. Samme krav til dokumentasjon av sikkerhet gjelder for plantebaserte legemidler som for andre legemidler. Det stilles strenge krav for å få legemidler godkjent med bruksområder for gravide. Ingefær som er tradisjonelt brukt hos gravide ved kvalme tilfredsstiller

ikke kravene som stilles for å få et legemiddel godkjent til slik bruk (15, 16).

Krav om å vise sikkerhet gjelder også bruk til barn hvor det i mange tilfeller mangler kliniske studier og tradisjon. Det gjør at noen urter kan være godkjent for bruk ned til 4 år, mens andre urter kun er godkjent for bruk til voksne (1).

Pakningen til tradisjonelle plantebaserte legemidler er merket med «tradisjonelt plantebasert legemiddel» og på veletablerte plantebaserte legemidler benyttes ordlyden «plantebasert legemiddel». Samtlige legemidler er merket med markedsføringsstillatelsesnummer som på pakningen er forkortet til MT-nummer. Regler for merking gjør det mulig for forbrukere og helsepersonell å skille reseptfrie plantebaserte legemidler fra andre produktkategorier med innhold fra planter som kosttilskudd, kosmetikk og medisinsk utstyr. Plantebasert medisinsk utstyr som omsettes i Europa, er produkter med islandslav (*Cetraria islandica* (L.) Ach.) til bruk ved sår hals og solblom (*Arnica montana* L.) til bruk ved stølhet.

I pakningen til plantebaserte legemidler finnes pakningsvedlegg. Preparatomtale og pakningsvedlegg er nyttig for helsepersonell for å svare på spørsmål om godkjente bruksområder. Detaljert beskrivelse av sammensetningen gjør det mulig å sammenlikne produkter.

## VIDERE ARBEID

HMPC anslår at det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for rundt 200 plantedroger til å kunne utarbeide fellesskapsmonografier. Det er også aktuelt med monografier for plantedroger fra andre brukstradisjoner enn den europeiske. Det første tradisjonelle plantebaserte legemidlet med kinesisk tradisjon ble godkjent i Nederland i 2012 (17).

I en del tilfeller har monografiarbeidet vist at det ikke er dokumentert lang nok brukstradisjon eller at det foreligger spørsmål knyttet til om plantedrogen er trygg å bruke. Når forutsetninger for å utarbeide en monografi ikke er til stede, publiseres en offentlig uttalelse på nettsidene til EMA (public statement).

Produkter som ikke oppfyller kravene til brukstradisjon eller sikkerhet, vil ikke kunne få markedsføringsstillatelse som tradisjonelt plantebasert legemiddel. For produksjon av legemidler stilles krav til tilvirkerstillatelse og god tilvirkningspraksis (GMP). Kravene til god tilvirkningspraksis omfatter krav til blant annet lokaler, personale, dokumentasjon, produksjon og kvalitetskontroll (18). Disse produksjonskravene kan medføre at enkelte ikke velger å søke markedsføringsstillatelse som legemiddel.

Mange faktorer påvirker hvor stor mar-

kedsandel de plantebaserte legemidlene vil få. Hva slags tilpasninger som gjøres for plantebaserte legemidler, og hva som skjer med lovverket for liknende produktgrupper, vil ha betydning. EUs mattrygghetsorgan, EFSA, har foreløpig ikke vurdert hva slags helsepåstander som blir lovlig å knytte til markedsføring av plantebaserte kosttilskudd. Dette er en avgjørelse som vil få betydning for hvilke plantebaserte produkter som kan omsettes som kosttilskudd og hvilke som må søke markedsføringstillatelse som legemiddel. Både innføringen av direktivet for tradisjonelle plantebaserte legemidler og gjennomgangen av helsepåstander vil kunne bidra til riktigere markedsføring.

Selv om plantebaserte produkter inneholder stoffer fra naturen, kan de brukes feil eller være skadelige. Før et legemiddel kan markedsføres, er det vurdert om kvalitets- og sikkerhetskravene er tilfredsstillt. Godkjent preparatomtale og pakningsvedlegg er viktig for trygg bruk. Merking gjør det mulig for pasienter og helsepersonell å skille plantebaserte legemidler fra andre produktkategorier som kosmetikk, kosttilskudd og medisinsk utstyr. Hensikten med direktivet er å legge til rette for at flere produkter kan bli godkjent som plantebaserte legemidler og dermed bidra til å beskytte folkehelsen.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## REFERANSER

- Knöss W, Chinou I. Regulation of Medicinal Plants for Public Health-European Community Monographs on Herbal Substances. *Planta Med* 2012; 78: 1311–6.
- European Commission. Herbal Medicinal Products. [www.ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index\\_en.htm](http://www.ec.europa.eu/health/human-use/herbal-medicines/index_en.htm) (søkedato 31.03.2013).
- Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use.
- FOR-2009-12-18- 1839: Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) [www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20091218-1839.html](http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20091218-1839.html) (søkedato 31.03.2013).
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the community code relating to medicinal products for human use.
- Gramstad L, Sagabråten ASO. Cannabislegemiddel i Norge – grunnlaget for godkjenning. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 2598–9.
- European Medicines Agency. Herbal medicines for human use. Herbal medicines: Browse by outcome: Community list entry. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (søkedato 31.03.2013).
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Overview of assessment work – Priority list (status post March 2013). EMA/HMPC/278067/2006. European Medicines Agency. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_)

- library/Other/2009/12/WC500017724.pdf (søkedato 31.03.2013).
- Uptake of the traditional use registration scheme and implementation of the provision of Directive 2004/24/EC in EU member States. Status: 31 December 2011. EMA/322570/2011 Rev. 2. European Medicines Agency. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106706.pdf) (31.03.2013).
  - European Medicines Agency. Herbal medicines for human use. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d) (søkedato 31.03.2013).
  - WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Structure and principles. [www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/) (søkedato 31.03.2013).
  - FOR-2003-08-14-1053: Forskrift om omsetning mv. av visse reseptfrie legemidler utenom apotek. [www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20030814-1053.html](http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20030814-1053.html) (søkedato 31.03.2013).
  - Lister over legemidler som kan omsettes utenom apotek. Listene er gjeldende fra 1. februar 2013. Statens legemiddelverk. [www.legemiddelverket.no/Import\\_og\\_salg/Salg-av-legemidler-utenom-apotek-\(LUA\)/lua\\_liste/Documents/Ny%20LUA-liste%20gjeldende%20fra%201022012.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Import_og_salg/Salg-av-legemidler-utenom-apotek-(LUA)/lua_liste/Documents/Ny%20LUA-liste%20gjeldende%20fra%201022012.pdf) (søkedato 31.03.2013).
  - Public statement on the interpretation of therapeutic indications appropriate to traditional herbal medicinal products in Community herbal monographs. EMA/HMPC/473587/2011. European Medicines Agency. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2011/09/WC500115281.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2011/09/WC500115281.pdf) (søkedato 31.03.2013).
  - Committee for Medicinal Products for Human use. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling and Guideline on The exposure to medicinal products during pregnancy: Need for post-authorisation data. EMA/CHMP/20397/2005. European Medicines Agency. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf) (søkedato 31.03.2013).
  - Assessment report on Zingiber officinale Roscoe, rhizome. EMA/HMPC/577856/2010. European Medicines Agency. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2012/06/WC500128140.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/06/WC500128140.pdf) (søkedato 31.03.2013).
  - The Dutch Medicines Evaluation Board: First Authorisation of Traditional Herbal Medicine from outside the European Union: [www.cbgmeb.nl/CBG/en/human-medicines/actueel/First\\_Authorisation\\_of\\_Traditional\\_Herbal\\_Medicine\\_from\\_outside\\_the\\_European\\_Union/default.htm](http://www.cbgmeb.nl/CBG/en/human-medicines/actueel/First_Authorisation_of_Traditional_Herbal_Medicine_from_outside_the_European_Union/default.htm) (søkedato 31.01.2013).
  - FOR-2004-11-02-1441: Forskrift om tilvirkning og import av legemidler. [www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20041102-1441.html](http://www.lovdata.no/for/sf/ho/xo-20041102-1441.html) (søkedato 31.03.2013).

Manuskriptet ble mottatt 31. januar 2013 og godkjent 15. mai 2013.

## REVIEW, SUMMARY

### European Regulation and Community Monographs for Herbal Medicinal Products

The European legislation for pharmaceutical products for human use applies to approval of medicinal products in all EC/EEC countries. Herbals are still a popular treatment alternative in Europe, but the legislation was not adjusted to the challenges in approval of these products that often had a scarcely documented traditional usage. In order to harmonize, a simplified registration procedure was suggested by the Commission, and a directive (2004/24/EC) was introduced.

Through the provisions of the legislation, challenges in establishing the required safety and efficacy documentation are solved by the development of Community monographs. One impact of Directive 2004/24/EC is that all Member States will be able to refer to one unique set of information on a herbal substance or herbal preparation when evaluating marketing applications for herbal medicinal products from companies.

The monographs are built up as summaries of product characteristics, and they are published with assessment report and references on the homepage of the European Medicines Agency ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). For each preparation in the monographs it appears whether the documentation is accepted on the basis of traditional use or bibliographical clinical studies (well-established use).

This article describes how the directive and the Community monographs simplify the work for national agencies and industry, and how knowledge about monographs and the two categories herbal medicinal products is useful for health professionals and the public in order to make safe choices.

### Conflict of Interest

The views expressed in this article are the views of the author(s) and may not be understood or quoted as being made on behalf of or reflecting the position of the European Medicines Agency or one of its committees or working parties.