

Tudományos állásfoglalás

Tudományos állásfoglalás az étrend-kiegészítőkben, egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazni kívánt *Vitex agnus-castus* termés biztonságosságáról

**Szakértő Testület
OÉTI 2013. május 12.**

Tartalomjegyzék

Összefoglalás.....	1
1. A feladat meghatározása	1
2. A növényi anyag azonosítása	2
3. Előállítási folyamat leírása	2
4. Kémia összetétel.....	2
5. Specifikáció	3
6. Stabilitás	4
7. Felhasználási cél.....	4
8. Meglévő értékelések.....	5
9. Expozíció.....	5
10. Biztonságosság	6
11. Következtetés	7
Irodalomjegyzék.....	8

Összefoglalás

A FertiZONE Kft. kérelmére a Szakértői Testület megvizsgálta a *Vitex agnus-castus* termés státuszának megváltoztatásának (törlésének) lehetőségét az étrend-kiegészítőkben és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekre vonatkozó listában. A kérelmező a *Vitex agnus-castus* termés biztonságosságának újraértékeléséhez benyújtott dokumentációt a Szakértői Testület útmutatójának megfelelő szerkezetben állította össze. Szakértői testület a benyújtott kérelem és a hozzá csatolt szakirodalmak alapján az értékelést lefolytatta és arra az álláspontra jutott, hogy a *Vitex agnus-castus* termés hormonszerű, dopaminerg hatása révén betegségek kezelésre szolgál, ezért maradjon az étrend-kiegészítőkben és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt növények listáján, és az egészséges embereken történő alkalmazásra vonatkozó alapvető adatok, illetve indokoltság hiányában a Testület a korlátozással történő alkalmazás lehetőségét sem tartja megalapozottnak.

1. A feladat meghatározása

Az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (OÉTI) által működtetett Szakértő Testület (továbbiakban Testület) a növényi hatóanyagok ártalmatlanságának, illetve alkalmazhatóságának szakszerű, tudományos értékelése, elemzése alapján összeállított egy listát az étrend-kiegészítőkben és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekről (továbbiakban negatív lista). A Testület ugyancsak meghatározta az étrend-kiegészítőkben, egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazni kívánt gyógynövények (növényi anyagok és növényi készítmények) biztonságosságának értékeléséhez szükséges dokumentációk körét (továbbiakban útmutató), melynek alapján lehetőség van egy adott növény negatív listáról

történő levételére, vagy arra, hogy az adott növény az „alkalmazásra nem javasolt” státuszból a „korlátozással alkalmazható” státuszba kerüljön. A FertiZONE Kft. (Budapest, Szabolcska Mihály utca 53., II/7.) vállalkozás (továbbiakban kérelmező) 2012. november 12-én kérelmet nyújtott be az OÉTI-hez a *Vitex agnus-castus* termés negatív listáról történő levételét kérve.

2. A növényi anyag azonosítása

Megnevezések:

Vitex agnus-castus L., *fructus* (*Agni casti fructus*)

Szinonimák: *Baccae agni casti*, *Fructus agni casti*, *Semen agni casti*, Monk's pepper, chasteberry, poire sauvage, *Agnus-castus vulgaris* Carr., *Vitex verticillata* Lam.

Egyéb nevek: Angol: Fruits of *Vitex agnus-castus*, Francia: Fruit de gattilier, Olasz: Frutto di Agnocasto, Spanyol: fruto de agnocasto, Német: Mönchspfefferfrüchte

Rendszertan:

Család: Vasfűfélék (Verbenaceae)
Nemzetség: *Vitex*
Faj: *Vitex agnus-castus* L. / Barátcserje

Növényi rész: termés

A szakirodalomban található adatok alapján (WHO monográfia, Községi Gyógynövény Monográfia EMA/HMPC/144006/2009, Ph. Eur., Ph.Hg.VIII., ESCOP monográfia, E-monográfia) a *Vitex agnus-castus* növényteni szempontból jól meghatározottnak tekinthető.

3. Előállítási folyamat leírása

A kérelmező által benyújtott dokumentum csak általánosságban rögzíti, hogy a *Vitex agnus-castus* termés alkoholos kivonat, száraz kivonat vagy tea (feltehetően szárított termés) formájában kerül felhasználásra, azonban a beadvány nem tartalmaz részletes adatokat a kivonatok pontos előállítására illetve a kivonat minőségére (specifikációjára). Tekintettel a rendelkezésre álló szakirodalmi adatokra az értékelés során a Községi Gyógynövény Monográfiában (EMA/HMPC/144006/2009) felsorolt alábbi „növényi készítményekre” (lásd OÉTI útmutató) vonatkoztatja a kérelmet:

- porított növényi anyag (porított termés)
- tinktúra (etanol 58-60% V/V vagy etanol 70% V/V)
- száraz kivonat (oldószer etanol, drog:extraktum arány: pl: 7-13:1 vagy 10.0-18.5:1)

4. Kémia összetétel

A *Vitex agnus-castus* termés jellemző tartalomanyagai számos monográfiában megtalálhatók (WHO monográfia, Községi Gyógynövény Monográfia EMA/HMPC/144006/2009, Ph. Eur., Ph.Hg.VIII., Escop) a következők szerint:

- iridoidglikozidok, úgymint agnuzid, aukubin, agnukasztoid A-C

- lipofil és hidrofil flavonoidok, úgymint kaszticin, vitexin, eupatorin;orientin, luteolin-7-glikozid és izovitexin
- esszenciális olajok, úgymint 1,8-cineol, limonén, alfa- és béta-pinén, illetve kisebb mennyiségben bornil-acetát, kámfor, p-cimén és szabinén
- trigliceridek alfa-linolénsavval, palmitinsavval, olajsavval, sztearinsavval és linolénsavval
- diterpének úgymint rotundifurán, vitexilakton, vitetrifolin B és C.

A fentebb felsorolt tartalomanyagokat a benyújtott kérelem is említi.

5. Specifikáció

A *Vitex agnus-castus* kivonatokra vonatkozóan a kérelmező specifikációt nem nyújtott be és a növényi anyagra (barátcserje termés) sem határoz meg specifikációt. A VIII. Magyar Gyógyszerkönyv (összhangban az Európai Gyógyszerkönyvvel) a barátcserje termésre a következő minőségi követelményt határozza meg:

Azonosítás:

Leírás

A barátcserje termése ovális, vagy majdnem gömbölyű, átmérője elérheti az 5 mm-t. Az érett terméseken is megmaradó, azok kétharmadát, vagy háromnegyedét borító csésze zöldesszürke, finoman szőrös, 4-5 rövid fogú cimpában végződik. A feketés-barna termések falának állománya az endokarpium irányában egyre fásodottabb. A bibeszál eredési helye (hege) gyakran látható. A kb. 1 mm-es kocsányok a termések egy részénél megmaradhatnak. A termések keresztmetszetén 4 üreg látható, mindegyikben egy-egy megnyúlt maggal.

Mikroszkopikus tulajdonságok

A drogot elporítjuk. Mikroszkóp alatt, klorál-hidrát oldatban vizsgálva, benne a következő ismertetőjegyek láthatók: a csésze külső epidermiszének töredékei sokszögletes sejtekből épülnek fel, felületüket görbült vagy hullámos, egy sorban álló, egy, két vagy három sejtből álló fedőszőrök sűrű tömege fedi. A termésfal epi(exo)karpiumát vastag falú sejtek építik fel, melyeken szembetűnő, nagyméretű gödörkék láthatók. Előfordulnak mirigyszőrök is, melyek egysejtű nyéllel és egy vagy többsejtű fejjel rendelkeznek, megtalálhatók továbbá a termésfal mezokarpiumának külső részéről származó parenchima rétegek, melyek némelyike barna pigmenteket tartalmaz, mások a válaszfalak irányában megnyúltak. A mezokarpium belső részének töredékei vékony falú, gödörkés szklerenchima sejtekből, és jellegzetes szklereidákból állnak, melyek izodiametrikusak, csillag alakban szűkülő üregűek a csatornás falvastagodásuk miatt. Megtalálhatók az endokarpium apró, barnára színeződött sejtjei is. A maghéj darabkái vékony falú, fásodott, hálózatos vastagodású, meglehetősen nagyméretű sejtek csoportjai adják. Endospermium töredékek nagy számban láthatók, melyek aleuronszemeket és olajcseppeket tartalmazó, vékony falú parenchimasejtekből állnak.

Vékonyréteg-kromatográfia

Az összehasonlító oldattal egyezően a vizsgált oldatban jelenjenek meg az agnuzidnak és az aukubinnak megfelelő zónák.

Idegen anyagok: legfeljebb 3,0%.

Egyéb Vitex fajták, főként Vitex negundo. Más fajhoz tartozó, sokkal nagyobb átmérővel rendelkező termések nem lehetnek jelen.

Összes hamu: legfeljebb 5,0%.

Szárítási veszteség : legfeljebb 10,0%.

Tartalom: legalább 0,08% kaszticin ($C_{19}H_{18}O_8$; Mr 374,3) (szárított drogra)

6. Stabilitás

A benyújtott kérelem nem tartalmazott értékelhető adatot a növényi anyag illetve növényi készítmény (kivonat) stabilitását illetően.

7. Felhasználási cél

A kérelmező által benyújtott dokumentációban felhasználási célként az alábbiak lettek megjelölve:

- meddőség, a menstruációs, klimaxos panaszok számának és mértékének csökkentése
- premenstruációs tünetek enyhítése
- menstruációs zavarokat rendezése
- a meddőség előfordulásnak jelentős csökkentése
- kedvező hatású pajzsmirigy alulműködésben szenvedők számára
- az autoimmun gyulladás tüneteinek mérséklése

Ezzel szemben a szakirodalmi adatok alapján, melyeket a *Vitex agnus-castus* termésre az Európai Gyógyszerügynökség által készített értékelő jelentés (EMA/HMPC/144003/2009) részletesen összefoglal, a következők állapíthatók meg a *Vitex agnus-castus* termés hatásosságáról különböző állapotokban (kezelés, tünetek csökkentése, állapot javítás stb.):

Premenstruális szindróma: hatásosság tudományosan alátámasztott

Masztodinia/masztalgia, sárgatest elégtelenség, menstruációs vérzési rendellenességek, akne, szoptatás, menopauzális tünetek, prolaktinóma: hatásosság tudományosan nem kellően alátámasztott vagy a rendelkezésre álló adatok nem elegendőek a hatásosság megállapításához.

A Közösségi Gyógynövény Monográfia (EMA/HMPC/144006/2009) alapján az elfogadott indikációk gyógyszerekben a következők.

Megalapozott alkalmazás (well establishied use): **premenstruális szindróma kezelése:** Hagyományos használat: **a menstruációt megelőző napokban jelentkező kisebb tünetek enyhítése** (premenstruális szindróma).

Magyarországon a *Vitex agnus-castus* termés kivonatára az elfogadott terápiás javallat (gyógyszerek): premenstruális szindróma valamint menstruációs cikluszavarok kezelésére.

A felhasználási célra vonatkozóan ad információt az is, hogy az Európai Élelmiszer-biztonsági Hatóság (EFSA) általi értékelés a *Vitex agnus-castus* alábbi egészségre vonatkozó állításaira terjed ki (Consolidated list of Article 13 health claims: EFSA 2011.) :

- Fokozza a szervezet ellenálló képességét a külső hatásokkal szemben (EFSA nem találta megalapozottnak)
- Segít a premenstruációs időszakban. Enyhíti a menstruációs tüneteket (EFSA értékelés függőben).

- A menstruációs ciklus idején hozzájárul a jó közérzet fenntartáshoz (EFSA értékelés függőben).
- Hozzájárul a fizikai és szellemi jó közérzet visszaállításhoz (EFSA értékelés függőben).
- Menstruációs ciklus előtt és alatt segít a komfortérzés fenntartásban. (EFSA értékelés függőben)
- Eliminálja a menstruációs diszkomfort érzést. (EFSA értékelés függőben)

Az a tény azonban, hogy az EFSA a fenti egészségre vonatkozó állításokat értékeli (értékelni fogja), nem jelenti azt, hogy a *Vitex agnus-castus* termék ételkészítményben (étrend-kiegészítőben) biztonságosan használható lenne.

8. Meglévő értékelések

Az Európai Unió új ételkészítmény katalógusban nem található adat arról, hogy a *Vitex agnus-castus* termék 1997. május 15-ét megelőzően már használatban volt-e étrend-kiegészítőként vagy más ételkészítményben, azonban a jelenlegi uniós gyakorlat alapján az étrend-kiegészítőként történő alkalmazás tekintetében a *Vitex agnus-castus* termék vélhetően nem minősül új ételkészítménynek.

A *Vitex agnus-castus* termék megtalálható a belga, a román és az olasz pozitív listákon és nem szerepel a tiltott növények között a spanyol negatív listán. Ezekkel szemben a *Vitex agnus-castus* termék megtalálható a cseh negatív listán (Cseh köztársaság rendelete 2008.)

A legtöbb általánosam elfogadott tudományos monográfia (WHO Monográfia, Községi Gyógynövény Monográfia EMA/HMPC/144006/2009, ESCOP Monográfia) kifejezetten a gyógyszerként történő alkalmazást támasztja alá és a kérelmező által is említett lista az Európai Gyógyszerügynökség értékelő jelentéséből (EMA/HMPC/144003/2009) a barátcserje alkalmazásáról az egyes uniós tagországokban (Bulgária 2004 óta, Csehország 1997. óta, Dánia: 2005 óta, Németország:1976 óta, Magyarország 2001. óta, Lengyelország 2004. óta, Szlovákia 2006. óta, Észtország 1999. óta, Franciaország 2005. óta, Svédország 1997. óta, Anglia: 1979. óta), ugyancsak a gyógyszerként történő alkalmazásra vonatkozik.

9. Expozíció

Sem a benyújtott kérelemből, sem pedig a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg, hogy a *Vitex agnus-castus* termék használata ételkészítményként (étrend-kiegészítőként), hány fogyasztót érintett és milyen adagolás mellett valósult meg. A kérelmező a felsorolt példák alapján a *Vitex agnus-castus* termék adagolását 200 mg – 2000 mg tartományban jelölte meg, de 30-40 mg-os adag is említésre kerül, anélkül azonban, hogy a kérelmező pontosan megjelölte volna, hogy milyen kivonatra, vagy porított anyagra vonatkozik a példaként említett adagolás. A kérelmező által javasolt adag étrend-kiegészítőben 40 mg kivonat (drog:extraktum arány: 4:1).

Az elfogadásra került Községi Gyógynövény Monográfia (EMA/HMPC/144006/2009) alapján a következő adagolásokat tekinthetjük hitelesnek és tudományosan alátámasztottnak:

- Naponta kétszer 400 mg porított növényi anyag
- Naponta egyszer 30-40 csepp tinktúra (etanol 58-60% V/V vagy etanol 70% V/V), mely megfelel 33 mg növényi anyagnak
- Naponta egyszer 4 mg szárított kivonat (oldószer etanol, drog:extraktum arány: 7-13:1), mely megfelel 28-52 mg növényi anyagnak

- Naponta egyszer 2-3 mg szárított kivonat (oldószer etanol, drog:extraktum arány: 10.0-18.5:1), mely megfelel 30-48 mg növényi anyagnak
- Naponta egyszer 20 mg szárított kivonat (oldószer etanol, drog:extraktum arány: 6-12:1, mely megfelel 180 mg növényi anyagnak)

10. Biztonságosság

A benyújtott beadvány nem tér ki a *Vitex agnus-castus* termék biztonságosságára vonatkozó adatok értékelésére, így e tekintetben az Európai Gyógyszerügynökség értékelő jelentésére (EMA/HMPC/144003/2009) lehet támaszkodni.

- Akut toxicitás (hím és nőstény patkányban és egérben, 14 napos megfigyelési időszak): 2000 mg/kg adagnál (tinktúra) nincs változás a viselkedésben és a tömegnövekedésben.
- Szubakut toxicitás (4 hét, hím és nőstény patkányban): 0, 10, 100, 1000 mg/ttkg adagoknál nem volt megfigyelhető változás a vizsgált paraméterekben(viselkedés, testtömeg, hematológiai, vérkémiái és vizeletvizsgálati paraméterek). Továbbá a patológia vizsgálatok sem mutattak ki elváltozás a vizsgált szervekben, a szervek mérete sem változott
- Reprodukív és fejlődési vizsgálatok (alkoholos kivonat, intraperitonálisan adva 30 napon át, hím egerekben): 165, 265 és 365 mg/ttkg dózisoknál a sárgatest hormon és a tesztoszteron szint jelentősen lecsökkent a placebóhoz képest
- Reprodukív és fejlődési vizsgálatok (hígított alkoholos kivonat, szoptató patkányokban a szülést követő 5. és 8. nap között): 2 x 5 ml/ttkg adagban a dopaminerg bromokriptinhez hasonlóan gátolta a prolaktin-kiválasztást.
- Reprodukív és fejlődési vizsgálatok (porított *Vitex agnus-castus* mag, igazoltan terhes patkányokban, a terhesség 10. napjáig adva): 1 mg/ttkg vagy 2 mg/ttkg adagban adva kis mértékben csökkentette a magzatok számát. Továbbá a porított mag vizes kivonata gátolta a spontán méhaktivitást. 2.4 mg/ml adagban részlegesen, míg 8 mg/ml adagban adva teljes mértékben.

A Magyarországon forgalomban lévő gyógyszerek (Premens filmtabletta OGYI-T-7870, Cefanorm 4 mg kemény kapszula OGYI-T-8487, Agnucaston filmtabletta és oldatos cseppek OGYI-T-8372) az alkalmazási előírásban foglaltak szerint:

A *Vitex agnus castus* termésének különböző módon nyert kivonatai az AMES teszten és az *in vivo* micronucleus teszten nem bizonyultak mutagénnek. Két generációs teszten a kivonatok nem befolyásolták a fertilitást és a szaporodási készséget. 40 mg/kg extraktum adagig patkány- és nyúl kísérletekben nem észleltek sem embriotoxikus, sem fetotoxikus aktivitást.

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a *Vitex agnus-castus* termést tartalmazó készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Összességében megállapítható, hogy csak korlátozottan állnak rendelkezésre preklinikai biztonságossági adatok, így nem vagy csak korlátozottan állnak rendelkezésre mutagenitási, karcinogenitási vizsgálatok eredményei, valamint reprodukív és fejlődési toxicitási adatok.

A reprodukciós vizsgálatokból megállapítható, hogy a *Vitex agnus-castus* termék kivonata befolyásolja a szoptatást. A *Vitex agnus-castus* termék alkalmazásának biztonságossága, tehát

csak a gyógyszerekre vonatkozó szempontok szerint értelmezhető, mely a kockázat és a terápiás előny mérlegelésén alapul.

Az Európai Gyógyszerügynökség értékelő jelentése (EMA/HMPC/144003/2009) alapján a *Vitex agnus-castus* termék alkalmazása esetén a következő mellékhatásokra lehet számítani: súlyos allergiás reakciók, allergiás bőrreakciók, fejfájás, szédülés, gyomor-bélrendszeri rendellenességek, akne, menstruációs zavarok. A mellékhatások gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

11. Következtetés

A Testület a kérelmező által benyújtott dokumentáció és a hivatkozott szakirodalmakban fellelhető egyéb adatok áttekintése alapján arra a következtetésre jutott, hogy a *Vitex agnus-castus* étrend-kiegészítőkből és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben történő biztonságos alkalmazása nem állapítható meg, mivel a *Vitex agnus-castus* termék, illetve az abból előállított növényi készítmények (pl. kivonatok) olyan hatással bírnak, melyeknek kizárólag betegségek kezelésében van jelentőségük. A kérelmező által megjelölt alkalmazási területek (melyeket a kérelmező maga is rendellenességeknek nevez), úgymint „premenstruális szindróma, menstruációs vérzés zavarok, a luteális elégtelenség és a magas prolaktin szint” mindegyike a betegségek nemzetközi osztályozására kidolgozott kódrendszerben (BNO kódok) azonosított betegségek (N9430: premenstruális tensiós szindróma, N9250-9260: szabálytalan havivérzés, N9480-9490: női nemi szervekkel és havivérzéssel kapcsolatos egyéb állapotok, E2210: hyperprolactinaemia). A *Vitex agnus-castus* termék egészséges embereken történő alkalmazásának nincs indokoltsága és tudományos háttere sem, ezért a Testület fenntartja álláspontját, hogy a *Vitex agnus-castus* termék hormonszerű, dopaminerg hatása miatt nem felel meg az étrend-kiegészítők definíciójának. Ezzel szemben a *Vitex agnus-castus* termék és az abból előállított növényi készítmények a szakirodalmi adatok alapján (a fentebb is összefoglaltak szerint) gyógyszerként (a hagyományos növényi gyógyszert is beleértve) megfelelő biztonságossággal alkalmazható.

A mindezek alapján a Testület álláspontja az, hogy a *Vitex agnus-castus* termék maradjon az étrend-kiegészítőkből és az egyéb anyagokkal dúsított élelmiszerekben alkalmazásra nem javasolt növények listáján, és az egészséges embereken történő alkalmazásra vonatkozó alapvető adatok, illetve indokoltság hiányában a Testület a korlátozással történő alkalmazás lehetőségét sem tartja megalapozottnak.

Irodalomjegyzék

- Agni Casti Fructus ; VIII. Magyar Gyógyszerkönyv (Ph.Hg.VIII. – Ph.Eur.6.2) 2008,
- Alkalmazási előírások - Premens filmtabletta OGYI-T-7870, Cefanorm 4 mg kemény kapszula OGYI-T-8487, Agnucaston filmtabletta és oldatos cseppek OGYI-T-8372); www.ogyi.hu
- Cseh köztársaság rendelete: 225. VYHLASKA ZE DNE 17. ČERVNA 2008,
- Európai Gyógyszerügynökség értékelő jelentése EMA/HMPC/144003/2009, 2010. november 25.
- Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság: Database of health claims submitted to EFSA for evaluation; 2011. július
- ESCOP Monographs 2nd ed. European Scientific Cooperative on Phytotherapy, editor. Thieme, New York 2003 York 2009.; 11-15.
- Közösségi Gyógynövény Monográfia EMA/HMPC/144006/2009, 2010. november 25.
- The Complete German Commission E Monographs 1998: Therapeutic Guide to Herbal Medicines
- WHO monographs on selected medicinal plants Volume 4.; World Health Organization 2009