

Pharmacokinetics of Herbal Medicinal Products

View of the Austrian Medicines and Medical Devices Agency (AGES PharmMed)

R. Länger, AGES PharmMed, Wien

- **Directive 2001/83/EC**
 - Pharmacokinetic investigation of pharmacologically active substances is necessary
 - Information on distribution and elimination shall be necessary in all cases where such data are indispensable to determine the dosage for humans
 - The toxicology and pharmacokinetics of an excipient used for the first time in the pharmaceutical field shall be investigated
 - The summary of product characteristics (SPC) shall contain data on pharmacokinetics in so far as this information is useful for therapeutic purposes

- **Directive 2004/24/EC:
Traditional herbal medicinal products (THMP)**
 - Documents for application
 - Identical to other applications
 - Exception: no results of
 - Physico-chemical, microbiological or biological tests
 - Toxicological and pharmacological tests
 - Clinical trials
 - SPC
 - No data on pharmacological properties

EMA/HMPC/166326/2005

- **Guideline on the clinical assessment of fixed combinations of herbal substances / herbal preparations**
 - Well-established herbal medicinal products
 - When data on pharmacokinetic interactions between the active substances are available, they have to be submitted and discussed by the expert.
 - Traditional herbal medicinal products
 - Pharmacokinetic data would only be required, if such interactions, e.g. potentiation of the action of constituents, are claimed. In case of safety concerns, additional data might be required.

Examples of SPCs

Valeriana, dry extract

Wenn Symptome auftreten, sollte eine unterstützende Behandlung vorgenommen werden.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Schlafmittel und Sedativa
ATC-Code: N05CM09

Empirisch ist die sedative Wirkung von Baldrianwurzel-Zubereitungen seit langem bekannt; sie kann aber nicht mit Sicherheit bestimmten Inhaltsstoffen der Baldrianwurzel zugeschrieben werden. Für wässrige bzw. ethanolisch-wässrige Baldrianwurzel-Trockenextrakte konnte in klinischen Studien nach oraler Gabe eine Verkürzung der Einschlafzeit und eine Verbesserung der Schlafqualität gezeigt werden, obwohl die statistisch signifikanten Effekte dieser Studien bei Betrachtung der subjektiven Bewertung der Schlafqualität deutlicher waren als bei den objektiven Messungen von Schlafparametern.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Daten zur Pharmakokinetik sind nicht verfügbar.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Baldrianwurzel-Zubereitungen (Extrakte mit Athanol und das ätherische Öl) zeigten bei Nagetieren eine geringe akute und wiederholte Toxizität über Perioden von 4 – 8 Wochen.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

No data presented

Examples of SPCs

Combination of
extracts from
Thymi herba and
Primulae radix

Information useful for
therapeutic purposes?

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften

Thymi herba (Thymiankraut) hat sekretolytische und bronchospasmolytische Wirkungen; diese Effekte wurden in verschiedenen Tiermodellen bestätigt. Sie sind auf den Gehalt an ätherischem Öl und Flavonoiden zurückzuführen. Ebenfalls gesichert ist eine antibakterielle Wirkung, für die Thymol als Bestandteil des ätherischen Öls wesentlich ist. Primulae radix (Primelwurzel) hat sekretolytische Eigenschaften, die auf die enthaltenen Primula-Saponine zurückzuführen sind. Die sekretolytischen Wirkungen sind nach derzeitigem Kenntnisstand in erster Linie auf die Auslösung eines Reflexes an sensiblen Vagusendigungen der Verdauungsorgane zurückzuführen.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Angaben liegen für die Flavonoide und Thymol als wichtigstem Bestandteil des ätherischen Öls von Thymi herba vor: Thymol wird im wesentlichen über die Lunge ausgeschieden. Die Flavonoide (Vertreter dieser Substanzklasse in Herba Thymi sind z.B. Apigenin, Luteolin) werden unter Degradation durch die Bakterienflora des Darmes gut resorbiert und entweder unverändert oder als Metaboliten schnell, und zwar überwiegend über die Nieren, ausgeschieden.

Aus den Daten zur Toxizität von Primulae radix kann auf eine geringe Resorption der Primelwurzel-Saponine geschlossen werden.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Examples

5.2 Pharmacokinetic properties

Text of the
Sennae folium
monograph of the
MLWP at the
EMA

Detailed
characterisation

Well-established use

The β -O-linked glycosides (sennosides) are neither absorbed in the upper gut nor split by human digestive enzymes. They are converted by the bacteria of the large intestine into the active metabolite (rhein anthrone). Aglyca are absorbed in the upper gut. Animal experiments with radio-labeled rhein anthrone administered directly into the caecum demonstrated absorption $< 10\%$. In contact with oxygen, rhein anthrone is oxidised into rhein and sennidins, which can be found in the blood, mainly in the form of glucuronides and sulphates. After oral administration of sennosides, 3 - 6% of the metabolites are excreted in urine; some are excreted in bile. Most of the sennosides (ca. 90%) are excreted in faeces as polymers (polyquinones) together with 2 - 6% of unchanged sennosides, sennidins, rhein anthrone and rhein.

Traditional use

Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographsadopt.htm>

Extent of data depends on ...



- **Type of application**
- **Type of active ingredient**
- **Duration of use, indication, dosage scheme**
- **Safety concerns**

Pharmacokinetics: Type of application



- **Full application, new active ingredient**
 - A minimum of data expected
 - Consideration of possible pharmacokinetic interactions
- **Bibliographic application**
 - Typically no further data on pharmacokinetics are necessary
- **Registration as THMP**
 - No data required

Pharmacokinetics: Type of active ingredient



- **Standardised herbal substance or herbal preparation**
 - Data are reasonable
 - For most substances sufficient information published
- **Quantified herbal substances or herbal preparations**
 - Data on pharmacokinetics of an active marker in most cases of minor interest
- **Other herbal substances or herbal preparations**
 - Data on pharmacokinetics of an analytical marker in most cases only of theoretical interest

Pharmacokinetics: Duration of use, indication



- **Short term treatment**
 - Lower risk for pharmacokinetic interactions
- **Treatment of chronic diseases**
 - Studies on the interaction of herbal compounds with concomitantly administered drugs may be necessary

Pharmacokinetics: Change of dosage scheme



- **Change from a traditional dosage scheme (several doses per day) to a ,modern' one (single daily dose)**
 - Substantiation by pharmacokinetic data
 - Justification of marker compound?

Pharmacokinetics: Safety concerns



- **Benefit – risk assessment**
 - Additional data may be necessary
 - Evidence on possible pharmacokinetic interactions
 - Toxicologically suspect metabolites
 - Combinations
 -

Pharmacokinetics: Conclusions



- No general need for data on pharmacokinetics in dossiers for application for marketing authorization for herbal medicinal products
- Required extent depends on several factors
- Decisions on a case-by-case basis

**In case of questions:
do not hesitate to contact us!**



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Health. Nutrition. Safety.
Our Concern.*

www.ages.at