

ROSTLINNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

MUDr. Magdalena Žáková

RNDr. Marie Heroutová

Sekce registrací

Kategorie přípravků z léčivých rostlin

☉ Potraviny

☉ Doplnky stravy - notifikovány Ministerstvem zemědělství – směrnice 2002/46/EC; nařízení EC 1924/2006 o výživových a zdravotních tvrzeních, nařízení EC 432/2012 - seznam schválených zdravotních tvrzení při označování potravin jiných než tvrzení o snížení rizika onemocnění a o vývoji a zdraví dětí – odborné posouzení EFSA

☉ **Léčivé přípravky - registrovány Státním ústavem pro kontrolu léčiv – zákon 378/2007 Sb. – Zákon o léčivech (ZoL), vyhláška 228/2008 Sb. o registraci léčivých přípravků**

Rostlinný léčivý přípravek (LP) dle ZoL

Rostlinné léčivé přípravky obsahují jako účinné složky nejméně 1 rostlinnou látku nebo nejméně 1 rostlinný přípravek nebo nejméně 1 rostlinnou látku v kombinaci s nejméně 1 rostlinným přípravkem

Léčivou látkou rostlinného léčivého přípravku je rostlinná látka nebo rostlinný přípravek jako celek, ne jeho jednotlivé komponenty.

Rostlinná látka

🌀 Definice (dle § 30, odst. 5 b) 1. zákona 378/2007 Sb.

Rostlinnými látkami se rozumějí:

- rostliny celé, rozdrobněné nebo nařezané
- části rostlin, řasy, houby, lišejníky, a to v nezpracovaném, v sušeném nebo v čerstvém stavu
- za rostlinné látky se rovněž považují rostlinné sekrety, které nebyly podrobeny žádnému zpracování

Rostlinné látky se definují podle použité části rostliny a botanickým názvem podle platné vědecké binomické nomenklatury zahrnující rod, druh, autora, popř. poddruh a odrůdu (*Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var. *vulgare*)

Příklad rostlinné látky: heřmánkový květ pro přípravu čaje

Rostlinný přípravek

 Definice dle § 30, odst. 5 b) 2. ZoL

Rostlinnými přípravky se rozumějí:

- **přípravky získané zpracováním rostlinné látky nebo rostlinných látek způsobem, jako je extrakce, destilace, lisování, frakcionace, přečišťování, zahušťování nebo fermentace**

Rostlinné přípravky zahrnují:

- **rozdrcené nebo upráškované rostlinné látky, tinktury, extrakty, silice, vylisované šťávy a zpracované sekrety**

Nejčastější typ rostlinného přípravku – extrakt

Právní základy registrací rostlinných LP (1)

- ☉ **Úplná registrace léčivých přípravků s vlastními preklinickými a klinickými daty dle §26 ZoL (čl.8 (3) Směrnice 2001/83/ES)**
- ☉ **Registrace léčivých přípravků s dobře zavedeným léčebným použitím s uznanou účinností a přijatelnou úrovní bezpečnosti, § 27, odst. 7 ZoL (čl.10a Směrnice EU)= WEU; klinická hodnocení a preklinické zkoušky nahrazeny vědeckou literaturou, odkazovaný přípravek 10 let na trhu**

Právní základy registrací rostlinných LP (2)

 **Zjednodušený postup registrace tradičních rostlinných léčivých přípravků - § 30 ZoL (čl. 16a Směrnice 2001/82/ES) a Směrnice 2004/24/ES**

= TUR; klinické důkazy účinnosti nahrazeny průkazem doby tradičního používání, preklinické a klinické zkoušky bezpečnosti nahrazeny vědeckými literárními údaji

Tradiční rostlinné léčivé přípravky (Traditional Herbal Medicinal Products, THMP) definice (1)


☉ § 30 Zákona 378/2007 Sb.

- ☉ určeny k podání ústy, zevně nebo inhalací,
- ☉ podávají se výhradně v určité síle a dávkování,
- ☉ tradiční indikace pro použití bez dohledu lékaře
- ☉ k datu předložení žádosti na trhu po dobu alespoň 30 let, z toho nejméně 15 let v EU (daný léčivý přípravek nebo odpovídající přípravek (§ 30, odst. 4), tzn. má shodné účinné složky bez ohledu na použité pomocné látky, shodné nebo podobné zamýšlené použití, ekvivalentní sílu a dávkování a shodnou nebo podobnou cestu podání)

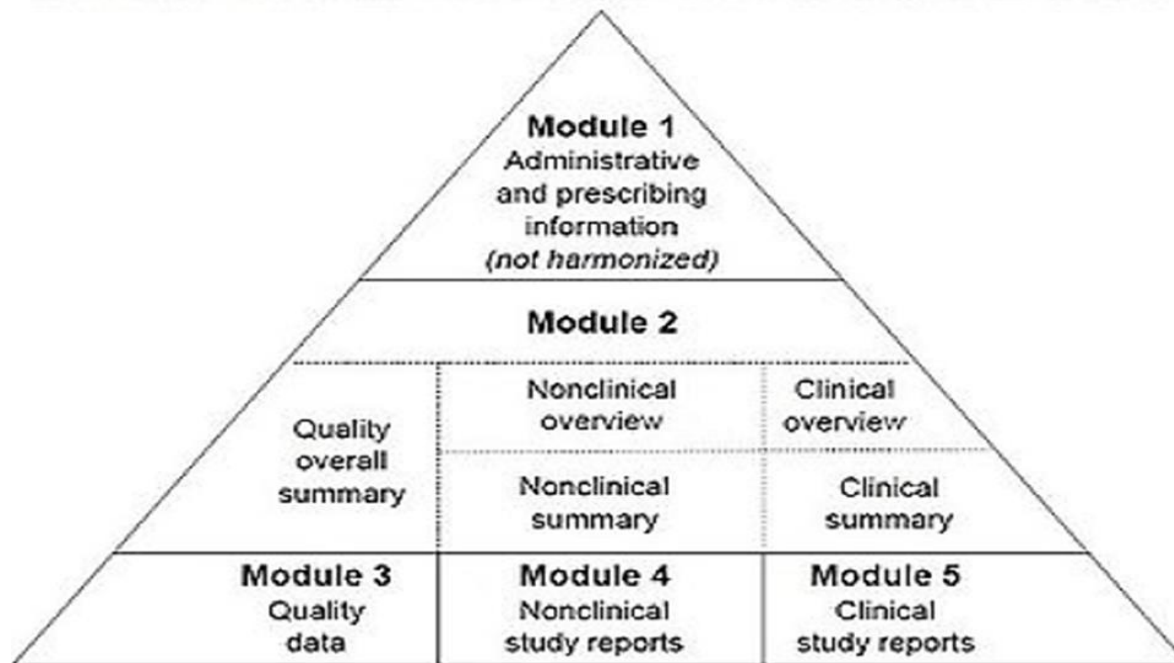
Tradiční rostlinné léčivé přípravky – definice (2)

- ☞ údaje o tradičním použití takového léčivého přípravku jsou dostatečné
- ☞ musí být prokázáno, že přípravek není škodlivý a že jeho farmakologické účinky nebo účinnost přípravku jsou zřejmé na základě dlouhodobého používání a zkušeností
- ☞ mohou obsahovat vitamíny a minerály, pokud je jejich bezpečnost prokázána a jejich účinek je doplňující k účinku rostlinných složek s ohledem na indikace
- ☞ přípravek nelze zaregistrovat dle § 25 až 27 Zákona 378/2007 Sb. (neboť chybí dostatečná vědecká literatura prokazující dobře zavedené léčebné použití; viz Směrnice 2004/24/ES)
- ☞ nejedná se o homeopatický přípravek dle § 28 Zákona 378/2007

Jaká data se předkládají pro registraci rostlinných LP?

- 
Vyhláška 228/2008 Sb. - Specifické požadavky na rostlinné léčivé přípravky v příloze 1, části III.4 – úplná dokumentace, specifické požadavky na Modul III


Modular Structure of Common Technical Document



Preklinika a klinika – jaká data k registraci

- 👁 **Úplná registrace dle čl. 8(3)** – vlastní preklinická a klinická data
- 👁 **Dobře zavedené léčebné použití (WEU) dle čl. 10a** – literární data dokládající preklinickou a klinickou účinnost a bezpečnost nahrazují vlastní studie s přípravkem
 - V Modulu I v části 1.5.1 musí být souhrnně doloženo dobře zavedené léčebné použití
 - mohou být vyžadovány studie genotoxicity s přípravkem (AMES test), například pokud jsou publikované studie nedostatečné
 - Klinické údaje mohou být doloženy také pomocí monografií včetně Komunitární monografie; nutno zmapovat, zda se od vydání monografie neobjevila nová preklinická a klinická data

Preklinika a klinika – jaká data k registraci

 **Zjednodušený postup registrace tradičních rostlinných léčivých přípravků** - § 30 ZoL, Směrnice 2004/24/ES – doložení účinnosti nahrazeno prokázáním léčebného použití po dobu alespoň 30 let, z toho v EU po dobu alespoň 15 let

- V Modulu I v části 1.5.1 doložit tradiční použití
- Mohou být vyžadovány studie genotoxicity s přípravkem (AMES test), například pokud jsou publikované studie nedostatečné
- Klinické údaje mohou být nahrazeny odkazem na monografii pro danou rostlinnou látku nebo kombinaci látek, včetně Komunitární monografie; nutno zmapovat, zda se od vydání monografie neobjevila nová data

Monografie léčivých rostlin

- Obsahují souhrnné údaje o léčebném použití rostlinných látek a/nebo rostlinných přípravků
- **Komunitární monografie EU**
- ESCOP monografie
- WHO monografie

Komunitární monografie EU (1)

- 🕒 Vypracovávají Výborem pro rostlinné přípravky (HMPC) při EMA na základě vyhodnocení veškerých dostupných preklinických a klinických údajů.
- 🕒 Nyní publikováno 190 monografií, z toho schváleno 145, včetně 3 monografií pro kombinace
- 🕒 Publikovány také Hodnotící zprávy (Assessment reports) pro dané monografie.

Dostupné na:

- 🕒 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/herbal_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1d

Komunitární monografie EU (2)

- ☉ Shrnuje vědecké stanovisko HMPC k bezpečnosti a účinnosti rostlinné látky/rostlinných přípravků z ní vyrobených. Při vývoji monografie zhodnoceny veškeré dostupné informace (preklinická a klinická data, údaje o dlouhodobém používání a zkušenosti s danou rostlinnou látkou v EU)
- ☉ Poskytuje informace nezbytné pro léčebné používání léčivého přípravku obsahujícího danou rostlinnou látku/rostlinný přípravek
 - k čemu je určený
 - pro koho je zamýšlený
 - bezpečnostní údaje - nežádoucí účinky, interakce

Struktura komunitární monografie

Sleduje strukturu SmPC (**Ale nejedná se o SmPC!**)

- ☉ **WEU monografie** (pro přípravky s dobře zavedeným léčebným použitím) – rostlinná projímadla obsahující anthrachinonové deriváty *Sennae folium*, *Rhei radix*, *Frangulae cortex*
- ☉ **Tradiční monografie** (pro léčivé přípravky s tradičním použitím) – *Thymi herba*, *Passiflorae herba*
- ☉ **WEU/tradiční** – *Valerianae radix*, *Echinaceae purpureae herba*, *Ginkgo folium*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2015/04/WC500185437.pdf

Spadá rostlinný léčivý přípravek do monografie?

- ☉ Kvalitativní a kvantitativní složení, léková forma – určuje, zda daná droga nebo extrakt spadá do monografie
- ☉ Terapeutické použití – určuje, zda zamýšlená indikace pro použití spadá do monografie

Příklad

European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium

2. Qualitative and quantitative composition^{1,2}

Well-established use	Traditional use
With regard to the marketing authorisation application of Article 10(a) of Directive 2001/83/EC as amended	With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended
<i>Ginkgo biloba</i> L., folium (Ginkgo leaf)	<i>Ginkgo biloba</i> L., folium (Ginkgo leaf)
i) Herbal substance	i) Herbal substance
Not applicable.	Not applicable.
ii) Herbal preparations	ii) Herbal preparations
Dry extract (DER 35-67:1), extraction solvent: acetone 60% m/m ³	Powdered herbal substance

3. Pharmaceutical form

Well-established use	Traditional use
Herbal preparations in liquid or solid dosage forms for oral use.	Herbal preparations in solid dosage forms for oral use.
The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.	The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.

Příklad

European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium

4.1. Therapeutic indications

Well-established use	Traditional use
Herbal medicinal product for the improvement of (age-associated) cognitive impairment and of quality of life in mild dementia.	Traditional herbal medicinal product for the relief of heaviness of legs and the sensation of cold hands and feet associated with minor circulatory disorders, after serious conditions have been excluded by a medical doctor.

Monografie a kombinované rostlinné LP

☉ Z monografií pro jednotlivé složky přípravku nelze odvodit bezpečnost a účinnost kombinace

Monografie A + Monografie B x „Monografie AB“

☉ Nutno doložit klinickou účinnost/tradiční použití v dané indikaci a bezpečnost přímo dané kombinace

☉ Monografie pro jednotlivé složky přípravku jako podpůrná data

Pokyny pro rostlinné léčivé přípravky (Herbal Medicinal Products (HMPC) guidelines)

preklinické:

- 🕒 Guideline on Non-Clinical Documentation of Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration
EMA/HMPC/32116/05
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000828.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b
- 🕒 Assessment of genotoxicity of herbal substances/preparations
EMA/HMPC/107079/07
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000825.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b
- 🕒 Selection of test materials for genotoxicity testing for traditional herbal medicinal products/herbal medicinal products
EMA/HMPC/67644/09
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000823.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b

Pokyny pro rostlinné léčivé přípravky (Herbal Medicinal Products (HMPC) guidelines)





klinické:

- Assessment of clinical safety and efficacy in the preparation 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
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000830.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b
- Clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations EMEA/HMPC/166326/05
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000832.jsp&mid=WC0b01ac0580033a9b

Pokyny pro CTD formát dokumentace - THMP

- 👁 Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 2
- 👁 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/06/WC500209371.pdf

KVALITA

-  **Modul 3 – členění, pokyny**
-  **Specifika rostlinných přípravků z hlediska kvality**
-  **Dotazy z terénu**
-  **Aktuálně řešené problémy**

Kvalita rostlinných léčivých přípravků není závislá na právním základu registrace, kvalita musí být doložena vždy stejným způsobem!

- 👁️ **údaje o léčivé látce (obecné informace, výroba, charakterizace, kontrola, referenční standardy, vnitřní obal a jeho uzávěr, stabilita)**
- 👁️ **údaje o konečném přípravku (popis a složení, farmaceutický vývoj, výroba, kontrola pomocných látek, kontrola konečného přípravku, referenční standardy, vnitřní obal a jeho uzávěr, stabilita)**

Eudralex, Volume 2B

- 🔗 https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf – Herbals

EMA

- 🔗 **Guideline on the use of the CTD formate**
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000689.jsp&mid=
- 🔗 **Quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products**
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113209.pdf
- 🔗 **Specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products**
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/09/WC500113210.pdf
- 🔗 **Guideline on quality of combination herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products**
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003286.pdf

☉ Komplexní charakter léčivé látky!

Bohaté směsi látek, většinou neznáme složku zodpovědnou za terapeutický efekt

Typy rostlinných přípravků (extraktů)

viz. Ph.Eur./ČL Plantarum medicinalium extracta (07/2015:0765)

- ☉ Standardizované – úprava na požadovaný obsah látek se známým léčebným účinkem
Capsici extractum spissum normatum (capsaicin), Myrtilli fructus recentis extractum raffinatum et normatum (anthokyany), Hippocastani seminis extractum siccum normatum (triterpenické glykosidy)
- ☉ Kvantifikované – úprava na definovaný rozsah obsahu látek – mícháním šarží
Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum (flavonoidy, bilobalid, ginkgolidy), Hyperici herbae extractum siccum quantificatum (celkové hypericiny, flavonoidy, hyperforin)
- ☉ Ostatní – definovány výrobním postupem (charakterem výchozí suroviny, druhem rozpouštědla, podmínkami výroby) a specifikací
Menthae piperitae folii extractum siccum, Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum

Názvosloví

Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in HMP/THMP

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003272.pdf

CMDh – Addendum to Quality Review of Documents templates for SmPC, Labelling and Patient Leaflet on MRP and DCP specific for HMP/THMP -

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Templates/QRD/CMDh_349_2016_Rev.0_2016_07.pdf

Příklad:

Each capsule contains 160 mg of extract (as dry extract) from *Valeriana officinalis* L. s.l., radix (Valerian root) (3 – 6 : 1).

Extraction solvent: Ethanol 70 % V/V.

česky

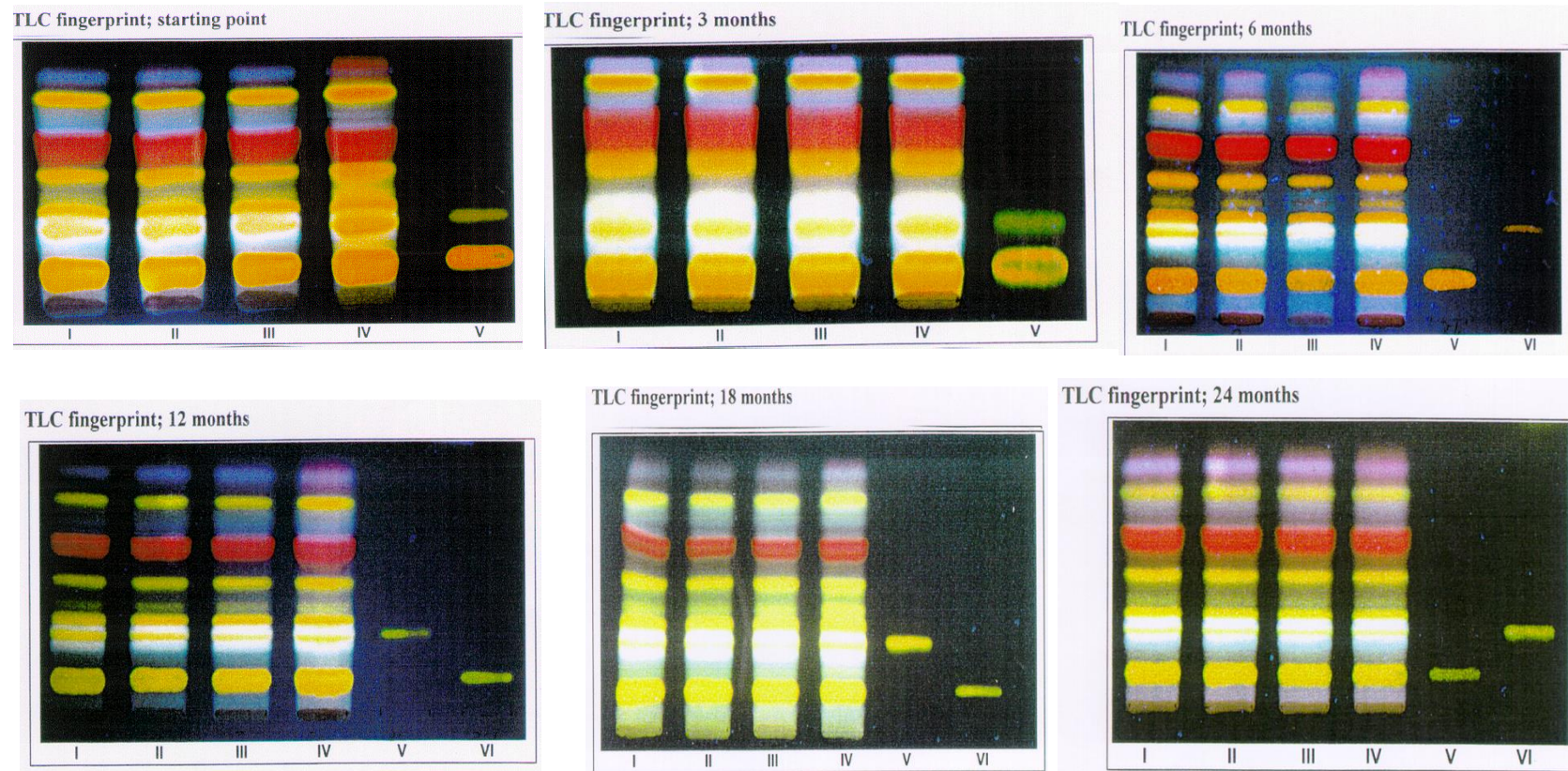
Jedna tableta obsahuje 160 mg extraktu (ve formě suchého extraktu) z *Valeriana officinalis* L. s.l., radix (kozlíkový kořen) (3 – 6 : 1).

Extrakční rozpouštědlo: ethanol 70 % (V/V)

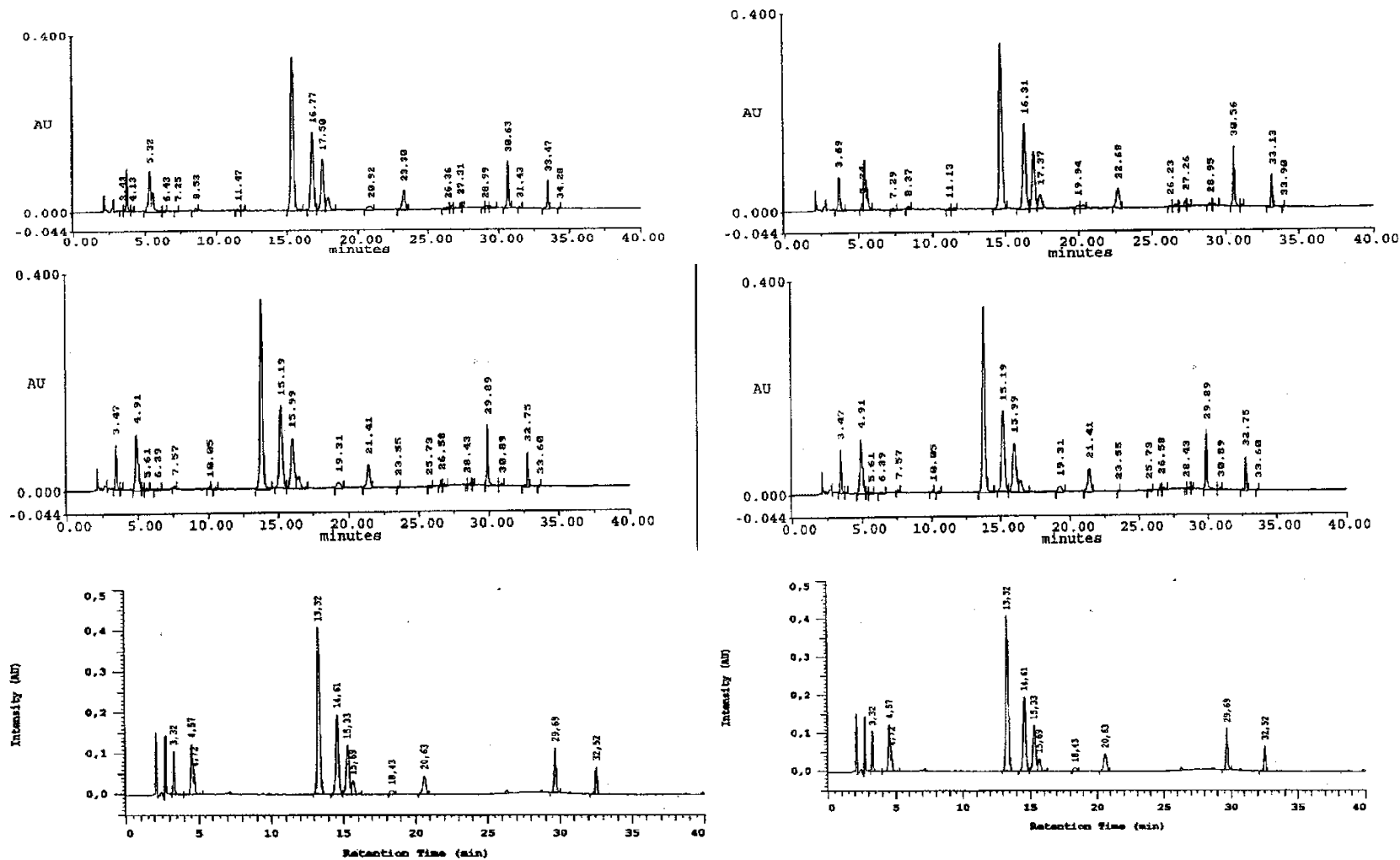
- ☉ **Kvalita** je silně závislá na kvalitě výchozího rostlinného materiálu – údaje o produkci, ošetření během pěstebního procesu – oblast pěstování, informace o kvalitě půdy, informace o ošetření před a během pěstování (pesticidy, hnojení, zavlažování) sklizeň, posklizňová ošetření (sušení, fumigace, ozařování, řezání)
Guideline on good agricultural and collection practice GACP for starting materials of herbal origin
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf;;
VYR-32 – Doplněk 7 – Výroba rostlinných léčivých přípravků
V případě ASMF procedury jsou údaje o výchozí rostlinné látce v Applicant's part!
- ☉ **Specifický typ nečistot** (cizí příměsi, rezidua pesticidů, mykotoxiny, těžké kovy, mikrobiologická jakost, riziko záměny s podobným rostlinným druhem, pyrrolizidinové alkaloidy)
- ☉ **Specifický způsob výroby** – většinou extrakce – kvalita léčivé látky závisí na způsobu produkce, na typu a koncentraci použitého vyluhovadla

- Identifikace, stanovení obsahu, stabilitní studie - použití chromatografických metod (TLC, HPLC/GC fingerprinty)

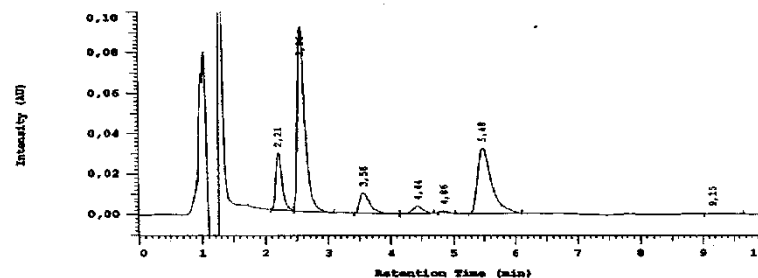
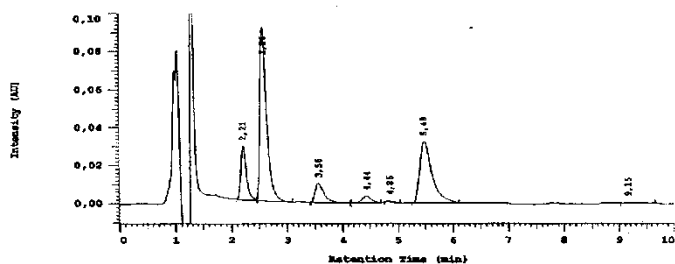
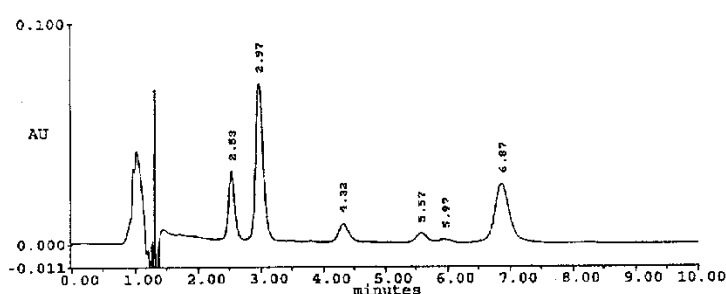
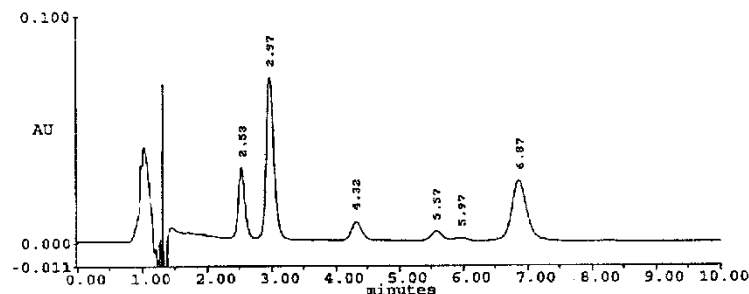
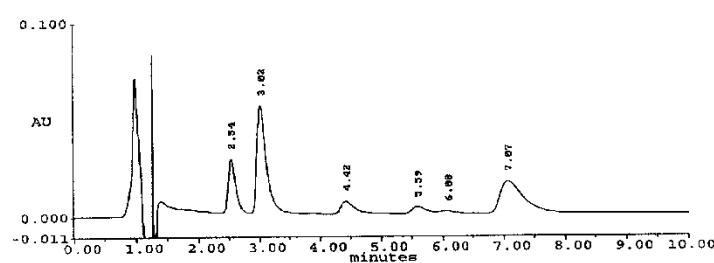
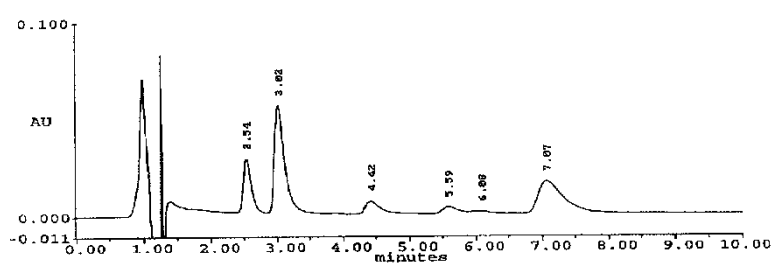
Stabilitní studie – Hyperici extractum - TLC fingerprinty v jednotlivých časových intervalech



Stabilitní studie – Hyperici extractum - HPLC fingerpnty flavonoidů v jednotlivých časových intervalech (0, 3, 6, 12, 18, 24 měsíců)



Stabilitní studie – Hyperici extractum -HPLC fingerprinty hypericinů v jednotlivých časových intervalech (0, 3, 6, 12, 18, 24 měsíců)



Otázka 1- Stanovení obsahu jednotlivých složek v čajových směsích.

Lze stanovit obsah látek v jednotlivých rostlinných substancích před smísením, smísit pomocí validované metody a ve směsi již obsah jednotlivých látek nestanovovat?

Odpověď: Ano, pokyn EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006 (Guideline on quality of combination HMP/THMP) takovou možnost připouští u přípravků, kde stanovení nemůže být provedeno na konečném přípravku. Není však možné stanovení obsahu jednoduše vynechat. Je třeba tento přístup zdůvodnit a prokázat na základě záznamů dokumentujících každý výrobní krok, výsledků mezioperačních kontrol, popř. dalších vhodných testovacích kritérií a na základě výsledků validace výrobního procesu, že výrobní proces vede k přípravku stálé kvality.

Tento přístup není vhodný např. u čajových směsí obsahujících siličné složky, kdy lze očekávat pokles obsahu silice během výrobního procesu.

Otázka 2 - CEP

Lze se v příslušných částech modulu 3.2.S odkázat na CEP?

Odpověď: Ano, taková možnost existuje.

Na stránkách EDQM řada CEPů pro „Herbals“, např. Artichoke leaf dry extract, Fresh Bilberry fruit dry extract refined and standardised, Devil’s claw dry extract, Ginkgo dry extract refined and standardised, Milk thistle dry extract refined and standardised, Passion flower dry extract, Saw palmetto dry extract, St. John’s dry extract quantified, Valerian dry aqueous extract, Valerian dry hydroalcoholic extract

Většina monografií pro rostlinné přípravky pokrývá více extraktů - různá extrakční rozpouštědla, popř. různé koncentrace jednoho rozpouštědla, různé extrakční postupy, různé druhy a množství pomocných látek.

Agentura může vyžádat další informace, které na CEPu nejsou uvedeny, viz. obecný text ČL/Ph.Eur. 5.23 – Články pro extrakty z rostlinných drog (informace, jak aplikovat jednotlivé články pro extrakty)

Pozor na změny

B.III.1 Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem

B.III.2 Změna za účelem shody s Evropským lékopisem

Otázka 4

V případě, že nebyl publikován CEP, jaké minimální dokumenty musí obsahovat sekce 3.2.S a které nejsou u rostlinného přípravku zapotřebí?

Odpověď: viz. NtA + pokyny EMA

Otázka 5

Jaké jsou minimální požadavky na dokumenty v sekci 3.2.P. a které dokumenty mohou být vynechány?

Odpověď: viz. NtA + pokyny EMA

Pyrrolizidinové alkaloidy (PAs) - 1

- HMPC Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated PAs (11/2014)

Výskyt v čeledích Boraginaceae, Asteraceae (Senecioneae a Eupatorieae), Fabaceae (rod Crotalaria) – genotoxický a karcinogenní potenciál – limit pro obsah 0,35 µg/osobu (50 kg) a den

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2014/12/WC500179559.pdf

- Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products¹ with pyrrolizidine alkaloids(05/2016)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/06/WC500208195.pdf

V DE, AT, UK nalezeny vysoké obsahy PAs i v drogách, ve kterých se přirozeně nevyskytují, pravděpodobná příčina – kontaminace plevely – přechodně akceptovaný limit 1 µg/osobu (50 kg) a den

- CMDh Press release (Report from the CMDh meeting held 12-14 December 2016)

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2016/12_2016_CMDh_Press_Release.pdf

Pyrrolizidinové alkaloidy (PAs) - 2

- ☞ Informace pro držitele rozhodnutí o registraci rostlinných přípravků/tradičních rostlinných přípravků, výrobce rostlinných léčivých látek a výrobce homeopatických přípravků <http://www.sukl.cz/leciva/informace-pro-drzitele-rozhodnuti-o-registraci-rostlinnych?highlightWords=rostlinn%C3%BDch+p%C5%99%C3%ADpravk%C5%AF> (29.8.2016)
- ☞ Drogy nejohroženější kontaminací PAs – Hyperici herba, Passiflorae herba, Matricariae flos, Alchemillae herba, Liquiritiae radix, Melissa folium, Menthae piperitae folium, Salviae folium, Taraxaci herba cum flore, Thymi herba – není vyloučeno, že se seznam rozšíří o další drogy
- ☞ Řízení rizika a kontrola kvality s obsahem na výskyt PAs (monitorování výskytu PAs v drogách, pěstební opatření), v případě identifikovaného rizika zařadit limity do specifikace léčivé látky/konečného přípravku formou změny v registraci

Pulegon a menthofuran

- Public statement on the use of herbal medicinal products¹ containing pulegone and menthofuran (rev. 07/2016)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211079.pdf

Genotoxický a karcinogenní potenciál

Výskyt v různých druzích rodu *Mentha*, zejm. v silici máty peprné (*Menthae piperitae aetheroleum*)

Limity v monografii ČL/Ph.Eur. *Menthae piperitae etheroleum* – pulegon max. 3 %, menthofuran – 1,0 – 8,0 %

Doporučené maximální hodnoty v rostlinných léčivých přípravcích

37,5 mg/den – krátkodobé použití; 75 mg/den – dlouhodobé používání