

Tudományos állásfoglalás

Tudományos állásfoglalás az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazni kívánt *Vitex agnus-castus* L. (barátcserje) biztonságosságáról

Szakértői Testület

NNGYK 2025. 03. 06.

Tartalomjegyzék

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

Összefoglalás

Az Indikáció Kft. (képviselő Papp János ügyvezető) kérelmére a Szakértői Testület megvizsgálta a *Vitex agnus-castus* L. (barátcserje) jelenlegi státuszának (a teljes növény tiltott) indokoltságát az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekre vonatkozó listában (a továbbiakban: negatív lista). A kérelmező a Szakértői Testületet kérte fel arra, hogy értékelje a rendelkezésre álló szakirodalmi és egyéb adatokat és ennek alapján nyilatkozzon a *Vitex agnus-castus* L. (barátcserje) jelenlegi tiltott státuszának megtartásáról vagy esetleges módosításáról.

A Szakértői Testület összegyűjtötte a rendelkezésre álló korábbi és a legfrissebb szakirodalmi vagy egyéb adatokat és azokat feldolgozva arra az álláspontra jutott, hogy a *Vitex agnus-castus* L. (barátcserje) termés élelmiszerekben történő biztonságos alkalmazása a porított növényi anyagot tartalmazó étrend-kiegészítők, illetve a gyógynövény-teák esetében bizonyos korlátozások mellett biztosítható.

Mivel a barátcserje évtizedek óta hagyományos növényi drogként ismert és alkalmazott, toxikus komponenst nem tartalmaz, termésének fogyasztása – porított növényi anyagot tartalmazó étrend-kiegészítő készítményekben és gyógynövény-teaként – dóziskorlátozással és a csomagoláson megfelelő figyelmeztetéssel ellátva egészségügyi kockázattal nem bír. A figyelmeztetések között szerepeltetnie kell a gyártónak az ajánlott napi dózist (legfeljebb 240 mg drog/nap). Terhes és szoptató nőknek, valamint 18 éves kor alatt nem ajánlott a barátcserjét

tartalmazó étrend-kiegészítők és gyógynövény-teák alkalmazása. Figyelembe véve a barátcserje termés lehetséges hormonszerű hatásait, magasabb dózisu porított növényi anyag, ill. az etanolos vagy egyéb oldószeres kivonatok étrend-kiegészítőkből való alkalmazásának biztonságossága továbbra sem megerősíthető, így a *Vitex agnus-castus* L. negatív listán történő szerepeltetése továbbra is indokolt.

1. A feladat meghatározása

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) által működtetett Szakértői Testület (továbbiakban Testület) a növényi hatóanyagok ártalmatlanságának, illetve alkalmazhatóságának szakszerű, tudományos értékelése, elemzése alapján összeállított egy negatív listát az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) alkalmazásra nem javasolt, vagy alkalmazásra csak korlátozással javasolt növényekről. A Testület ugyancsak meghatározta az élelmiszerekben (beleértve az étrend-kiegészítőket is) 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” státuszról a „korlátozással alkalmazható” státuszba kerüljön, amennyiben az útmutató szerint összeállított tudományos adatok ezt alátámasztják.

Az Indikáció Kft. képviselőjében Papp János ügyvezető a 2024. június 25-én keltezett felülvizsgálati kérelmében a *Vitex agnus-castus* L. (barátcserje, a teljes növény tiltott) felülvizsgálatát kérte. A kérelem indoka, hogy a barátcserje termés felhasználása élelmiszerekben, étrend-kiegészítőkből több európai nemzeti szabályozás alapján biztonságosnak tekinthető, ezért tisztázandó kérdés, hogy a legújabb tudományos adatok tükrében továbbra is alátámasztott-e a *Vitex agnus-castus* negatív listán történő megtartása.

2. A növényi anyag azonosítása

Az értékelés során figyelembe vett, ill. a negatív listán szereplő faj a *Vitex agnus-castus* L. (barátcserje), a növény a *Lamiaceae* (árvacsalánfélék vagy ajakosok) családjába tartozik (korábban a *Verbenaceae*, vasfűfélék családjába tartozott).

Szinonim nevei [<https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000332916>; <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:865568-1>]:

- *Agnus-castus alba* Carrière
- *Agnus-castus macrostachya* Carrière
- *Agnus-castus robusta* (Lebas) Carrière
- *Agnus-castus vulgaris* Carrière
- *Agnus-castus vulgaris* var. *alba* (Weston) Carrière
- *Agnuscastus macrostachya* Carrière
- *Vitex agnus* Stokes
- *Vitex agnus* var. *integerrima* Stokes
- *Vitex agnus-castus* subsp. *haussknechtii* Bornm.
- *Vitex agnus-castus* subsp. *latifolia* Aiton
- *Vitex agnus-castus* f. *alba* (Weston) Rehder
- *Vitex agnus-castus* f. *albiflora* Moldenke
- *Vitex agnus-castus* f. *caerulea* (Rehder) Moldenke
- *Vitex agnus-castus* f. *laciniata* (Ces.) Moldenke

- *Vitex agnus-castus f. latifolia* (Mill.) Rehder
- *Vitex agnus-castus f. rosea* Rehder
- *Vitex agnus-castus var. alba* Weston
- *Vitex agnus-castus var. angustifolia* Aiton
- *Vitex agnus-castus var. caerulea* Rehder
- *Vitex agnus-castus var. laciniata* Ces.
- *Vitex agnus-castus var. latifolia* Aiton
- *Vitex agnus-castus var. latifolia* (Mill.) G.Don
- *Vitex agnus-castus var. pseudonegundo* Hausskn.
- *Vitex agnus-castus var. serrata* Moldenke
- *Vitex haussknechtii* (Bornm.) Prain
- *Vitex hybrida* Moldenke
- *Vitex integra* Medik.
- *Vitex latifolia* Mill.,
- *Vitex lupinifolia* Salisb.
- *Vitex negundo var. macrophylla* Moldenke
- *Vitex pseudonegundo* (Hausskn.) Hand.-Mazz.
- *Vitex robusta* Lebas,
- *Vitex verticillata* Lam.

További nevek:

- Angol: agnus castus, chaste tree, monk's pepper
- Francia: arbre au poivre, gattilier
- Holland: Monnikspeper, kuisheidsboom
- Német: Mönchspfeffer
- Spanyol: sauce gatillo, sauzgatillo
- Portugál: anho-casto, Liamba, pimenteiro-silvestre

A faj őshonos Afrika és Európa mediterrán éghajlatú területein, a Közel-Keleten, Közép-Ázsiában. de elterjedt Észak- és Dél-Amerika szubtrópusi területein is.

Növényi rész: teljes növény, különös tekintettel a monográfiákban szereplő termésre [Ph. Hg. VIII. Agni casti fructus; EMA/HMPC/606742/2017].

3. Előállítási folyamat leírása

A hagyományos gyógyászatban a szárított, porított termést tartalmazó készítményeket, a termésből készült tinktúrát és szárazkivonatokat alkalmaznak, a 60% m/m etanollal készült szárazkivonat (drog-extraktum arány 6-12:1) elismert hatásossággal rendelkezik [EMA/HMPC/606742/2017].

A farmakológiai vizsgálatok jellemzően szintén a növény termésének vizes-etanolos kivonataival történtek [Daniele et al., 2005; Puglia et al., 2023; Dezső Csopor et al., 2019; van Die et al., 2013; Verkaik et al., 2017; Cerqueira et al., 2017; Seidlova-Wuttke & Wuttke, 2017]:

- BNO 1095 szárazkivonat (70% etanol),
- Ze 440 szárazkivonat (60% m/m etanol, drog-kivonat arány 6-12:1),
- tinktúra (drog-kivonószer arány 1:5) (100 ml-ben 9 g növényi anyag),

- szárazkivonat (drog-kivonat arány 6,7–12,5:1),
- szárazkivonat (drog-kivonat arány 9,58–11,5:1),
- szárazkivonat (60% etanol),
- szárazkivonat (drog-kivonat arány 6-12:1).

A VIII. Magyar és a 11. Európai Gyógyszerkönyvben hivatalos a barátcserje termés száraz kivonata (Agni casti fructus extractum siccum). A kivonatot 40-80% V/V etanollal készítik és kaszticintartalma legalább 0,1% [Ph. Hg. VIII. Agni casti fructus extractum].

4. Kémiai összetétel

Meghatározó tartalomanyagok az **iridoid-glikozidok**, mint például agnuzid, dihidroagnuzid, deoxi-agnuzid, deoxi-dihidroagnuzid, aukubin, 10-*p*-kumaroilaukubin, agnukasztózid A, agnukasztózid B, agnukasztózid C [Piazzini et al., 2017; Ogaly et al., 2021; Kamal et al., 2022; Adamov et al., 2022].

Szintén jellemző komponensek a **klerodán- és labdánvázas diterpének**, pl. viteagnuzin C, viteagnuzin G/F, viteagnuzin H, viteagnuzin I, rotundifurán, vitrifolin B, vitexilakton, 8-*epi*-szklareol, vitetrifolin C, vitetrifolin D, vitetrifolin I, negundoin E. Diterpén alkaloidokat szintén leírtak: vitexilaktám A, vitexilaktám B, vitexilaktám C [Wuttke et al., 2003; Hajdú et al., 2007; Reinhardt et al., 2024; Meier et al., 2000; Ogaly et al., 2021; Kamal et al., 2022; Adamov et al., 2022].

Flavonoidokat is nagy számban azonosítottak: kaszticin, 3-metilkvercetin, 3-metilkempferol, 3,7-dimetilkvercetin, eupatorin, penduletin, 3-hidroxi-5,6,7,4-tetrametoxiflavon, 3,3'-dihidroxi-5,6,7,4'-tetrametoxiflavon, artemetin, orientin, izoorientin, vitexin, izovitexin, luteolin, apigenin, 5,3',5'-trihidroxi-metoxiflavanon, 5,7,3',5'-tetrahidroxiflavanon [Meier et al., 2000; Piazzini et al., 2017; Ogaly et al., 2021; Kamal et al., 2022; Adamov et al., 2022].

Izoláltak emellett **pentaciklusos triterpéneket**, pl. 3-*epi*-maszlingsavat, maszlingsavat, 3-*epi*-koroszolsavat, koroszolsavat [Reinhardt et al., 2024; Ogaly et al., 2021; Adamov et al., 2022].

Illóolaja mono- és szeszkviterpéneket tartalmaz, pl. 1,8-cineol, α - és β -pinén, szabinén, α - és β -fellandré, limonén, mircén, linalool, terpinén-4-ol, geranil-acetát, citronellol, geraniol, ill. β -kariofillén, (*Z*)- β -farnezen, germakrén D, α -kubebén, β -bizabolén, β -szeszkvifellandré, α -bizabolol [Keikha et al., 2018; Boujbiha et al., 2023; Kamal et al., 2022; Gulsoy Toplan et al., 2015; İnal et al., 2023].

Előfordulnak továbbá **kávésavszármazékok**, például 3,4-dihidroxibenzoesav, 4-hidroxibenzoesav, 5-hidroxi-2-metoxibenzoesav, vanillinsav, kávéssav, ferulasav, klorogénsav [Piazzini et al., 2017; Ogaly et al., 2021; Adamov et al., 2022].

5. Specifikáció

A barátcserje termés drogjának specifikációját a VIII. Magyar és a 11. Európai Gyógyszerkönyv monográfiái tartalmazzák [Ph. Hg. VIII. Agni casti fructus], de hivatalos az Amerikai Gyógyszerkönyvben is [USP Chaste Tree].

Az Agni casti fructus drog a barátcserje – *Vitex agnus castus* L. egész, érett, szárított termése, kaszticintartalma legalább 0,08% a szárított drogra vonatkoztatva, tartalmi meghatározását fordított fázisú folyadékkromatográfiás módszerrel kell végezni.

Leírás: a termés 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 nagyobb mértékben fásodott. 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.

Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal (állófázis: szilikagél; mozgófázis: víz – metanol – etil-acetát 8:15:77, V/V/V; detektálás: vízmentes hangyasavval történt permetezés, majd 10 perces 120 °C-on történt melegítés után nappali fényben): a drog metanolos kivonatának kromatogramján az összehasonlító oldattal egyezően megjelennek az aukubinnak és agnuzidnak megfelelő kék zónák.

Vizsgálatok

Idegen anyagok: legfeljebb 3,0%

Egyéb *Vitex* fajok, főként *Vitex negundo* sokkal nagyobb átmérővel rendelkező termései nem lehetnek jelen.

Összes hamu: legfeljebb 8,0%

Száritási veszteség: legfeljebb 10,0%

A Magyar és Európai Gyógyszerkönyvben hivatalos a barátcserje termés száraz kivonata (*Agni casti fructus extractum siccum*) is. A kivonatot 40-80% V/V etanollal készítik és kaszticintartalma legalább 0,1% [Ph. Hg. VIII. *Agni casti fructus extractum*].

A barátcserje terméséről készült továbbá WHO-, ESCOP- és EMA/HMPC-monográfia is.

6. Stabilitás

Az *Agni casti fructus* növényi anyagból előállított növényi készítmények (kivonatok) stabilitására vonatkozó adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre [Demirbolat et al., 2019; Piazzini et al., 2017].

7. Felhasználási cél

A *V. agnus-castus* készítményeit leggyakrabban hiperprolaktinémia, menstruációs panaszok, például premenstruációs szindróma (PMS), premenstruációs diszfóriás zavar (PMDD), menstruációs ciklushoz kapcsolódó mellfájdalom, policisztás ovárium szindróma (PCOS) és menopauza tüneteinek enyhítésére használják [Irum et al., 2020; Haerifar et al., 2020; Höller et al., 2024; Çetin et al., 2024; Puglia et al., 2023; van Die et al., 2013; Cerqueira et al., 2017; Seidlova-Wuttke & Wuttke, 2017; Dezső Csopor et al., 2019; Verkaik et al., 2017; Jazani et al., 2019; van Die et al., 2009].

Fitoterápiás készítményeit szájon át alkalmazzák, porított növényi anyag, száraz- vagy folyékony kivonatok formájában. Ajánlott napi dózisa: 2,6-20 mg szárazkivonat (WHO); 30-40 mg drognak megfelelő kivonat, ill. legfeljebb 240 mg növényi drog (ESCOP); 2 × 400 mg porított növényi anyag vagy 2-20 mg szárazkivonat vagy 165 mg tinktúra (EMA/HMPC). A

magasabb dózisok alkalmazását a monográfiák premenstruációs szindróma (PMS) esetén javasolják.

A *V. agnus-castus* kivonatok és a drog tartalmi anyagainak preklinikai farmakológiai vizsgálatok során vizsgált hatásai:

- dopaminerg hatás [Jarry et al., 2006; Meier et al., 2000; Wuttke et al., 2003; Reinhardt et al., 2024],
- ösztrogénszerű hatás [Niroumand et al., 2018; Adamov et al., 2022; Enayat Gholampour et al., 2020],
- policisztás ovárium szindróma (PCOS) esetén kifejtett hatás [Norii et al., 2024; Al-Ajwady et al., 2024],
- Cushing-szindróma esetén kifejtett hatás [Beech et al., 2002; Schröer et al., 2012],
- opioid hatás [Niroumand et al., 2018; Adamov et al., 2022],
- anti-hematotoxikus hatás [Tripathy et al., 2023],
- diuretikus hatás [el Kamari et al., 2021],
- citotoxikus, tumorellenes hatás [Niroumand et al., 2018; Adamov et al., 2022; İnal et al., 2023; Ibrahim et al., 2021],
- antioxidáns hatás [Niroumand et al., 2018; Adamov et al., 2022; Drioua et al., 2024; el Kamari et al., 2024; Boujbiha et al., 2023; Ibrahim et al., 2021],
- gyulladáscsökkentő hatás [Ibrahim et al., 2021; el Kamari et al., 2024],
- antinociceptív hatás [Boujbiha et al., 2023],
- gasztroprotektív hatás [Ogaly et al., 2021; Boujbiha et al., 2023],
- antibakteriális, antifungális hatás [Niroumand et al., 2018; Boujbiha et al., 2023; Keikha et al., 2018].

8. Meglévő értékelések és nemzeti szabályozások Európában

A barátcserje nem szerepel az uniós Új Élelmiszer Katalógusban (<https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/novel-food-catalogue/search>).

Az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) által nyilvántartott egészségre vonatkozó állítások konszolidált listájában az alábbi függőben lévő bejegyzések szerepelnek a barátcserje termékkel kapcsolatban (<https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2021-06/questions-on-hold-botanical-claims.xlsx>):

- Helps during the premenstrual cycle. Contributes to relieve the menopause symptoms
Helps maintaining mobility and flexibility of joints. (3653)
Fluid extract: 1-2.5 ml of 1: 2 fluid extract daily; dried fruit: 1.5-3 g daily of dried fruit daily by decoction; dried extracts in pill or capsule form: 2-500 mg twice-daily.
- Helps to maintain a physiological well-being during the menstrual cycle. Contributes to the female hormonal balance during climacterium. Contributes to relieve the menopause symptoms. (3654)
Fluid extract: 1-2.5 ml of 1: 2 fluid extract daily; dried fruit: 1.5-3 g daily of dried fruit daily by decoction; dried extracts in pill or capsule form: 2-500 mg twice-daily.
- Contributes to recover physical and mental well-being. (3655)
Fluid extract: 1-2.5 ml of 1: 2 fluid extract daily; dried fruit: 1.5-3 g daily of dried fruit daily by decoction; dried extracts in pill or capsule form: 2-500 mg twice-daily.

- Helps to maintain good comfort before and during menstrual cycle. (3842)
Fruit / The equivalent of 30 mg fruit per day.

A konszolidált listában található állítások úgynevezett függőben lévő egészségre vonatkozó állítások, amelyek még nem estek át tudományos értékelésen. A függőben lévő egészségre vonatkozó állítások nem támasztják alá az adott anyag (növényi összetevő) élelmiszerként (élelmiszerekben beleértve az étrend-kiegészítőket is) történő biztonságos és engedélyezett használatát, azaz a listában való megjelenés nem tekinthető élelmiszer-biztonsági értékelésnek.

Mivel nem történt meg ezen állítások EFSA általi tudományos értékelése, így nem igazolt a konszolidált listában szereplő állítások tudományos alátámasztottsága. Az állítások engedélyezésének egyik feltétele az EFSA pozitív értékelése (ok-okozati összefüggés). Miután még ez sem történt meg, a konszolidált lista nem tekinthető az engedélyezett állítások jegyzékének sem.

Németország: A barátcserje termése szerepel a Német Szövetségi Fogyasztóvédelmi és Élelmiszer-biztonsági hivatal (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit - BVL) által kiadott ún. anyaglista második kiadásában [https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/08_Stoffliste_Bund_Bundeslaender/Vorwort_Stofflisten_2_Aufl_2020.pdf?__blob=publicationFile&v=9]. A besorolás során a növényi részek gyógyszeranyagként és hagyományos növényi gyógyszerként is forgalmazhatók, valamint nem minősülnek új élelmiszernek. A barátcserje termés növényi anyag a B listába sorolandó, azaz élelmiszerként történő felhasználásakor korlátozás szükséges. A növényi anyag terápiás dózisa az ESCOP-, a WHO- és az EMA/HMPC-monográfiák alapján is megállapításra került (lásd a 7. Felhasználási cél c. részben).

A barátcserje nem szerepel az **Osztrák** Élelmiszerkönyv ehető vadon élő növényeket és virágokat nyilvántartó listáján [<https://www.lebensmittelbuch.at/beschluesse/leitlinien-richtlinien-empfehlungen-usw-der-codexkommission/essbare-wildpflanzen-und-blueten/empfehlung-oesterreichische-liste-essbarer-wildpflanzen-und-blueten.html>].

Belgium: A barátcserje termése szerepel a növényekből, vagy növényi készítményekből álló, vagy azok részét tartalmazó élelmiszerek gyártásáról és kereskedelméről szóló királyi rendeletben [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/ar_31-08-2021_consolide_1.pdf].

A barátcserje élelmiszerekben korlátozással használható fel, a napi ajánlott fogyasztási mennyiség nem haladhatja meg a **96 mg szárított termésnek** megfelelő mennyiséget. A következő figyelmeztetésnek szerepelnie kell a terméken: terhesség és szoptatás idején nem alkalmazható.

Csehország: A barátcserje egész növény szerepel a cseh hatóságok (Cseh Köztársaság Mezőgazdasági Minisztériuma, Cseh Mezőgazdasági és Élelmiszer-felügyeleti Hatóság, Országos Közegészségügyi Intézet, Állami Gyógyszerellenőrzési Intézet, Cseh Köztársaság Élelmiszer- és Élelmiszer-ipari Szövetsége, valamint a Cseh és Szlovák Speciális Élelmiszerek Szövetsége) által létrehozott „*Az étrend-kiegészítők előállításához felhasználható növények listája*”-n. A dokumentum csak ajánló jellegű és nem sérti az élelmiszer-ipari vállalkozóknak a Cseh Köztársaság és az Európai Unió vonatkozó jogszabályaiból fakadó kötelezettségeit; különös tekintettel arra a kötelezettségre, hogy a forgalomba hozott étrend-kiegészítőnek biztonságosnak kell lennie és nem jelenthet veszélyt az emberi egészségre.

[https://www.bezpecnostpotravin.cz/UserFiles/prilohy/Seznam%20nekterych%20rostlin%20pro%20pouziti%20pri%20vyrobe%20doplнку%20stravy_f.pdf].

Franciaország: A barátcserje termése szerepel a francia pozitív listán (<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000029254516>). A címkén figyelmeztetést kell feltüntetni, hogy azok a nők ne használják a terméket, akiknek személyes vagy családi anamnézisében mellrák szerepel.

Horvátország: A barátcserje szerepel a horvát pozitív listában is (az élelmiszerekben felhasználásra engedélyezett növényi anyagok listáján) [<https://faolex.fao.org/docs/pdf/cro138211.pdf>], a maximális napi adag 20 mg-nak megfelelő termés. A csomagoláson fel kell tüntetni a figyelmeztetést, hogy alkalmazása terhes és szoptató nőknek, valamint gyermekeknek nem ajánlott.

Norvégia: A norvég szabályozás értelmében a barátcserje azon növényi anyagok közé tartozik, amelyek gyógyszernek minősülnek [<https://lovdata.no/dokument/SFO/forskrift/1999-12-27-1565>].

Olaszország: A „BELFRIT” lista alapján létrejött olasz pozitív listában megtalálható a barátcserje termése, virága, levele és gyökere [<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2018/09/26/18A06095/SG>].

Szlovénia: A Szlovén Gyógyszerügynökség Növényekről szóló 2022-es útmutatójában a barátcserje - mint vény nélküli gyógyszerként forgalmazható növény – szintén megtalálható [<https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteka/dokumenti/SRZHPD/Smernice%20za%20opredelit ev%20izdelkov.pdf>].

Románia: A barátcserje szerepel a gyógy- és aromanövények feldolgozásáról és forgalmazásáról szóló rendeletben [<https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocumentAfis/62073>] [<https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocumentAfis/62073>].

Svájc: A barátcserje nem szerepel abban a belügyminisztériumi rendeleti listában, amely azokat a növényeket és növényi részeket sorolja fel, amelyek felhasználása élelmiszerekben nem megengedett [<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2017/181/fr>].

A V. agnus-castus termésről készült közösségi gyógynövény-monográfia (EMA/HMPC), WHO- és ESCOP-monográfia is.

9. Expozíció

Magyarországon az alábbi törzskönyvezett, barátcserje-tartalmú növényi hatóanyagot tartalmazó gyógyszer készítmény található meg az NNGYK gyógyszer-adatbázisában (<https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/>):

Agnucaston Forte 20 mg filmtabletta (törzskönyvezési státusz: TK): A készítmény hatóanyaga: barátcserjetermés (*Vitex agnus-castus* L., fructus) száraz kivonata, (drog-extraktum arány: 7-11:1) – 20 mg kivonatot tartalmaz filmtablettánként. Kivonószer: 70% os (V/V) alkohol (etanol).

Agnucaston filmtabletta (törzskönyvezési státusz: TT): A készítmény hatóanyaga: *Agni casti fructus* (barátcserje) kivonat (speciális kivonat, BNO 1095). Egy filmtabletta tartalma: 4,0 mg barátcserje száraz kivonat (speciális kivonat, BNO 1095) (7-11:1) kivonószer: 70%-os (V/V) alkohol).

PreMens filmtabletta (törzskönyvezési státusz: TK): A készítmény hatóanyaga: 20 mg barátcserjetermés-kivonat (extractum *Agni casti fructus*) filmtablettánként (száraz kivonat formájában, 6-12:1, kivonószer: etanol 60 % (m/m)).

Farmakológiai (klinikai) vizsgálatokban jellemzően az alábbi készítményeket alkalmazzák [Daniele et al., 2005; Puglia et al., 2023; Dezső Csupor et al., 2019; van Die et al., 2013; Verkaik et al., 2017; Cerqueira et al., 2017; Seidlova-Wuttke & Wuttke, 2017]:

- Agni casti fructus (porított), napi adag: 1800 mg;
- BNO 1095 szárazkivonat (70% etanol), napi adag: 4-40 mg;
- Ze 440 szárazkivonat (60% m/m etanol, drog-kivonat arány 6-12:1, kaszticinre standardizált), napi adag: 8-30 mg;
- tinktúra (drog-kivonószer arány 1:5) (100 ml-ben 9 g növényi anyag), napi adag: 40-90 csepp;
- szárazkivonat (drog-kivonat arány 6,7-12,5:1), napi adag: 3,2-6,0 mg szárazkivonat, ami megfelel 40 mg növényi drognak;
- szárazkivonat, napi adag: 20 mg szárazkivonat;
- szárazkivonat (drog-kivonat arány 9,58-11,5:1), napi adag: 3,5-4,2 mg szárazkivonat;
- szárazkivonat (60% etanol, standardizált: 0,5% agnuzid), napi adag: 40 mg szárazkivonat;
- szárazkivonat (drog-kivonat arány 6-12:1), napi adag: megfelel 180 mg növényi drognak.

A hagyományos alkalmazás során a különböző készítmények napi ajánlott adagjai a következők [EMA/HMPC/606742/2017]:

- porított növényi anyag: 2×400 mg;
- tinktúra (drog-kivonószer arány 1:5, kivonószer: 68-70% V/V etanol): 1×165 mg;
- szárazkivonat (drog-kivonat arány 7-13:1, kivonószer: 60% m/m etanol): 1×4 mg;
- szárazkivonat (drog-kivonat arány 10,0-18,5:1, kivonószer: 50-52% m/m etanol): $1 \times 2-3$ mg.

10. Biztonságosság

Preklinikai vizsgálatokban (állatkísérletekben) a barátcserje termés kivonatainak toxicitása a következőképp alakul:

- főzet (vizes kivonat): $LD_{50} > 200$ mg/kg patkányban [Boujbiha et al., 2023];
- 70% etanolos kivonat: $LD_{50} = 1800$ mg/kg, és etil-acetátos frakciója: $LD_{50} = 1650$ mg/kg egérben [Ibrahim et al., 2021].

Humán (klinikai) vizsgálatok eredményei alapján a barátcserje termés alkalmazása nem jár jelentős egészségügyi kockázattal. A bejelentett nemkívánatos események túlnyomó többsége enyhe és átmeneti volt, mint például émelygés, fejfájás, gyomor-bélrendszeri zavarok, menstruációs zavarok, akne, viszketés és allergiás bőrkiütés. A szakirodalmak alapján egyértelműen nem megállapítható, hogy a nemkívánatos események (különösen a menstruációs zavarok, hasi fájdalom és fejfájás) összefüggésbe hozhatók-e a barátcserje termés kezeléssel, tekintettel arra, hogy a klinikai vizsgálatok során főleg PMS-ben szenvedő nők esetén alkalmazták a készítményeket. A PMS-ben szenvedő nők hasonló eseményekről számolnak be barátcserje vagy egyéb kezelés nélkül is. A humán vizsgálatok során leggyakrabban a barátcserje termés 60% etanolos kivonatát (6-12:1 drog:extraktum arány) használják fel, 20-40 mg-os mennyiségben. A *V. agnus-castus* kivonatok potenciálisan befolyásolhatják a hormonpótló terápiát, az orális fogamzásgátlók, a nemi hormonok és a dopamin agonisták és antagonisták hatását. A barátcserje alkalmazását emellett kerülni kell terhesség és szoptatás alatt a biztonságossági adatok hiánya miatt [Verkaik et al., 2017; Ludwig, 2009; Daniele et al.,

2005; van Die et al., 2013; Schellenberg et al., 2001; Lauritzen et al., 1997; Berger et al., 2000; Loch et al., 2000; Atmaca et al., 2003].

Az Agni casti fructus jellemző tartalomanyagai az iridoidok, a diterpének, a metoxilált flavonoidok, valamint a triterpének. Igazolták ezen komponensek dopaminerg és ösztrogénszerű hatását *in vitro* vizsgálatokban. Ezen vegyületek azonban rossz vízoldhatósággal rendelkeznek (agnuzid $0,172 \pm 0,02$ mg/ml, kaszticin $0,031 \pm 0,010$ mg/ml, izoorientin $0,090 \pm 0,011$ mg/ml, maszlinsav $0,3$ mg/ml etanol:PBS (1:2 V/V) [Piazzini et al., 2017]), így vizes kivonatokban koncentrációjuk várhatóan nem jelentős. A barátcserje termés etanolos kivonatának rendszeres és hosszútávú, biztonságos alkalmazása nem kellően alátámasztott (a rendelkezésre álló szakirodalmak általában 8-12 hetes klinikai vizsgálatokon alapszanak), így étrend-kiegészítőként történő fogyasztása nem tekinthető biztonságosnak.

11. Következtetés

A Testület a szakirodalomban fellelhető adatok áttekintése alapján arra a következtetésre jutott, hogy a *Vitex agnus-castus* L. termésének étrend-kiegészítőkben való fogyasztása dóziskorlátozással és a csomagoláson megfelelő figyelmeztetéssel ellátva egészségügyi kockázattal nem bír. A rendelkezésre álló adatok alapján a barátcserje potenciálisan hormonszerű (dopaminerg, ösztrogénszerű) hatással rendelkező tartalomanyagainak vízoldhatósága igen alacsony, így a termék gyógynövény-teaként való fogyasztása dóziskorlátozással és megfelelő figyelmeztetéssel ellátva egészségügyi kockázatot szintén nem jelent. A figyelmeztetések között szerepeltetnie kell a gyártónak az ajánlott napi dózist (legfeljebb napi egyszeri 240 mg drog). A termék jelölésén szerepelnie kell olyan figyelmeztetésnek, amely felhívja a figyelmet arra, hogy alkalmazása a várandósság és a szoptatás ideje alatt, valamint 18 éves kor alatt nem ajánlott. Figyelembe véve a barátcserje termés lehetséges hormonszerű hatásait, magasabb dózisú porított növényi anyag, ill. az etanolos kivonatok étrend-kiegészítőkben való biztonságos alkalmazása nem biztosítható, így a *Vitex agnus-castus* L. negatív listán történő szerepeltetése továbbra is indokolt.

Amennyiben a jelen állásfoglalás kiadását követően új tudományos adatok kerülnek publikálásra vagy a meglévő adatok értékelését érdemben befolyásoló új szempontok merülnek fel a *Vitex agnus-castus* L. biztonságosságát illetően, úgy a Testület kérelemre vagy saját döntése alapján az NNGYK honlapján közzétett eljárásrend szerint elvégzi a szükséges felülvizsgálatot.

Irodalomjegyzék

Vasilievich, Adamov & Danilovna, Rendyuk & Saybel', Olga & Darizhapovna, Dargaeva & Tsitsilin, Andrey & Bokov, Dmitry. (2022). Vitex agnus-castus: Botanical features and area, chemical composition of fruit, pharmacological properties, and medicinal uses. Journal of Applied Pharmaceutical Science. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.120304>

Al-Ajwady H.A.N., Al-Zobidy A.M.H. (2024). Effect of Vitex Agnus-Castus Ethanolic Extract and Clomiphene Citrate Oxidative Stress and Immunological Parameters in Female Rats with Polycystic Ovary Syndrome Induced by Letrozole. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 14. 389-395. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.009>

Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2003 Apr;18(3):191-5. doi: 10.1002/hup.470. PMID: 12672170.

Beech, Jill & Donaldson, Mark & Lindborg, Sue. (2002). Comparison of Vitex agnus castus Extract and Pergolide in Treatment of Equine Cushing's Syndrome. *AAEP Proceedings*. 48.

Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet*. 2000 Nov;264(3):150-3. doi: 10.1007/s004040000123. PMID: 11129515.

Boujbiha, M.A.; Chahdoura, H.; Adouni, K.; Ziani, B.E.C.; Snoussi, M.; Chakroun, Y.; Ciudad-Mulero, M.; Fernández-Ruiz, V.; Achour, L.; Selmi, B.; et al. Wild Vitex agnus-castus L.: Phytochemical Characterization, Acute Toxicity, and Bioactive Properties. *Molecules* 2023, 28, 5096. <https://doi.org/10.3390/molecules28135096>

Cerqueira, R.O., Frey, B.N., Leclerc, E. *et al.* *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* **20**, 713–719 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0791-0>

Serpil Abalı Çetin, Fatma Mutlu. Vitex agnus-castus (VAC) plant commonly used in Aydın province, Turkey: women's menstrual and menopausal symptoms. *Journal of Herbal Medicine*, 46, 2024, 100900, <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2024.100900>

Dezső Csupor, Tamás Lantos, Péter Hegyi, Ria Benkő, Réka Viola, Zoltán Gyöngyi, Péter Csécsei, Barbara Tóth, Andrea Vasas, Katalin Márta, Ildikó Rostás, Andrea Szentesi, Mária Matuz. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 47, 2019, 102190. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.08.024>

Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf*. 2005;28(4):319-32. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528040-00004>

Demirbolat İ, Kartal M. Formulation, stability and analytical method validation of chasteberry (*Vitex agnus-castus* L.) extract in solid oral dosage forms. *J Res Pharm*. 2019; 23(4): 689-696.

Drioua, Soufiane & Azalmad, Hanane & El-Guourrami, Otman & Ameggouz, Mouna & Benkhoulili, Fatima & Assouguem, Amine & Kara, Mohammed & Ullah, Riaz & Ali, Essam & Fidan, Hafize & Doukkali, Anass. (2024). Phytochemical screening and antioxidant activity of Vitex agnus-castus L.. *Open Chemistry*. 22. <https://doi.org/10.1515/chem-2023-0190>

el Kamari, Fatima & Laaroussi, Hassan & Ousaaïd, Driss & El Atki, Yassine & Taroq, Amal & Aouam, Imane & Badiâa, Lyoussi & Abdellaoui, Abdelfattah. (2021). Diuretic effect of aqueous extracts of Vitex agnus castus leaves and seeds in Wistar Albinos rats. *International Journal of Pharmaceutical Research*. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.01.167>

el Kamari, Fatima & Ousaaïd, Driss & Lahrizi, Laila & El Moussaoui, Abdelfattah & Badiâa, Lyoussi. (2024). Anti-inflammatory and analgesic effects of aqueous extracts of Vitex agnus cactus L. and Cymbopogon nardus L. against carrageenan-induced inflammation in rats. 8. 18-27.

EMA/HMPC/606742/2017: European Union herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus

Enayat Gholampour, T.; Fadaei Raieni, R.; Pouladi, M.; Larijani, M.; Pagano, M.; Faggio, C. The Dietary Effect of *Vitex agnus-castus* Hydroalcoholic Extract on Growth Performance,

Blood Biochemical Parameters, Carcass Quality, Sex Ratio and Gonad Histology in Zebrafish (*Danio rerio*). *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 1402. <https://doi.org/10.3390/app10041402>

ESCOP Agni casti fructus - Agnus Castus (2003). In: ESCOP-monographs. ESCOP, United-Kingdom

G. Gulsoy Toplan, M. Kurkcuglu, K. H. C. Baser and G. Sariyar (2015). Composition of the essential oils from samples of *Vitex agnus-castus* L. growing in Turkey, *J. Essent. Oil Res.* **27**(4), 337-342.

Haerifar N, Vaezi G, Samani ZG, Lak SS. The effect of vitex agnus castus extract on the blood level of prolactin, sex hormones levels, and the histological effects on the endometrial tissue in hyperprolactinemic women. *Crescent journal of medical and biological sciences* 2020; **7**(4): 545-550.

Hajdú, Zsuzsanna, Hohmann, Judit, Forgo, Peter, Martinek, Tamás, Dervarics, Máté, Zupkó, István, Falkay, György, Cossuta, Daniel, & Máthé, Imre (2007). Diterpenoids and flavonoids from the fruits of *Vitex agnus-castus* and antioxidant activity of the fruit extracts and their constituents. *Phytotherapy Research*, **21**(4), 391–394. [https://doi.org/10.1002/\(ISSN\)1099-157310.1002/ptr.v21:410.1002/ptr.2021](https://doi.org/10.1002/(ISSN)1099-157310.1002/ptr.v21:410.1002/ptr.2021)

Hanan A. Ogaly, Muhammad A. Alsherbiny, Shymaa A. El Badawy, Reham M. Abd-Elsalam, Chun Guang Li, Asmaa A. Azouz. Gastroprotective effects and metabolomic profiling of Chasteberry fruits against indomethacin-induced gastric injury in rats. *Journal of Functional Foods*, **86**, 2021, 104732, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104732>

Höller, M., Steindl, H., Abramov-Sommariva, D. *et al.* Use of *Vitex agnus-castus* in patients with menstrual cycle disorders: a single-center retrospective longitudinal cohort study. *Arch Gynecol Obstet* **309**, 2089–2098 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07363-4>

Faten M. Ibrahim, Abeer Y. Ibrahim, Samah A. El-Newary, Saber F. Hendawy, Mohamad F. Mahomoodally. *Vitex agnus-castus* L. (Chasteberry) extracts shows in vitro and in vivo anti-inflammatory and anti-tumor propensities via reduction of cyclooxygenase-2 activity and oxidative stress complications. *South African Journal of Botany*, **143**, 2021, 363-373. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.02.001>

Irum S, Tasnim N, Luqman Irum S. Comparison of Efficacy of *Vitex Agnus Castus* OviteX and Bromocriptine in The Management of Hyperprolactinemia. *J Soc Obstet Gynaecol Pak.* 2020; Vol 10(1):3-8.

İnal, Ebrar & Ozdemir Nath, Ebru & Abudayyak, Mahmoud & Ulusoy, Şeyma & İnan, Hatice & Cicek, Mahmut & Kartal, Murat. Chemical Composition of Different Parts of the *Vitex agnus-castus* L. Essential Oils and Their In-Vitro Cytotoxic Activities. *Rec. Nat. Prod.* (2023) **17**:5; 904-917. <https://doi.org/10.25135/rnp.404.2304.2761>

Jarry, H.; Spengler, B.; Wuttke, W.; Christoffel, V. In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *Vitex agnus-castus*. *Maturitas* 2006, **55**, S26–S36.

Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine.* 1997 Sep;**4**(3):183-9. doi: 10.1016/S0944-7113(97)80066-9. PMID: 23195474.

Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000 Apr;**9**(3):315-20. doi: 10.1089/152460900318515. PMID: 10787228.

Moini Jazani, A., Nasimi Doost Azgomi, H., Nasimi Doost Azgomi, A. *et al.* A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *DARU J Pharm Sci* **27**, 863–877 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00312-0>

Kamal, N.; Mio Asni, N.S.; Rozlan, I.N.A.; Mohd Azmi, M.A.H.; Mazlan, N.W.; Mediani, A.; Baharum, S.N.; Latip, J.; Assaw, S.; Edrada-Ebel, R.A. Traditional Medicinal Uses, Phytochemistry, Biological Properties, and Health Applications of *Vitex* sp. *Plants* **2022**, *11*, 1944. <https://doi.org/10.3390/plants11151944>

Keikha N, Shafaghat M, Mousavia SM, Moudi M, Keshavarzi F. Antifungal effects of ethanolic and aqueous extracts of *Vitex agnus-castus* against vaginal isolates of *Candida albicans*. *Curr Med Mycol.* 2018 Mar;**4**(1):1-5. doi: 10.18502/cmm.4.1.26

Ludwig, M. *Vitex agnus castus*. *Gynäkologische Endokrinologie* **7**, 33–38 (2009). <https://doi.org/10.1007/s10304-008-0285-2>

Meier, B.; Berger, D.; Hoberg, E.; Sticher, O.; Schaffner, W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine* **2000**, *7*, 373–381.

Niroumand MC, Heydarpour F, Farzaei MH. Pharmacological and therapeutic effects of *Vitex agnus-castus* L.: A review. *Phcog Rev* **2018**;12:103-114. https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_22_17

Norii HA, Al-Zobidy AMH (2024). Effect of vitex agnus-castus ethanolic extract and ciprofene citrate on reproductive hormones in polycystic ovary syndrome in female rats. *J. Anim. Health Prod.* **12**(3): 285-291. <http://dx.doi.org/10.17582/journal.jahp/2024/12.3.285.291>

Ph. Hg. VIII. / Ph. Eur. 11. Agni casti fructus 01/2015:2147 javított 11.0

Ph. Hg. VIII. / Ph. Eur. 11. Agni casti fructus extractum siccum 07/2019:2309

Vieri Piazzini, Elena Monteforte, Cristina Luceri, Elisabetta Bigagli, Anna Rita Bilia & Maria Camilla Bergonzi (2017) Nanoemulsion for improving solubility and permeability of *Vitex agnus-castus* extract: formulation and in vitro evaluation using PAMPA and Caco-2 approaches, *Drug Delivery*, **24**:1, 380-390, <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1256002>

Puglia LT, Lowry J, Tamagno G. *Vitex agnus castus* effects on hyperprolactinaemia. *Front Endocrinol* (Lausanne). **2023** Nov **21**;14:1269781. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1269781>

Reinhardt, J.K.; Schertler, L.; Bussmann, H.; Sellner, M.; Smiesko, M.; Boonen, G.; Potterat, O.; Hamburger, M.; Butterweck, V. *Vitex agnus castus* Extract Ze 440: Diterpene and Triterpene's Interactions with Dopamine D2 Receptor. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 11456. <https://doi.org/10.3390/ijms252111456>

Nicola Schröer, Gabriele Alber. Der Mönchspfeffer (*Vitex agnus-castus* L.). Behandlungsalternative beim Equinen Cushing Syndrom? *Zeitschrift für Ganzheitliche Tiermedizin* **2012**; **26**(4): 128-132. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327846>

Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 2001 Jan **20**;322(7279):134-7. doi: 10.1136/bmj.322.7279.134. PMID: 11159568; PMCID: PMC26589.

Seidlova-Wuttke, Dana & Wuttke, Wolfgang. (2017). The premenstrual syndrome, premenstrual mastodynia, fibrocystic mastopathy and infertility have often common roots: effects of extracts of chasteberry (*Vitex agnus castus*) as a solution. *Clinical Phytoscience.* **3**. <https://doi.org/10.1186/s40816-016-0038-z>

Tripathy A, Raghavendra AP, Dutta B, and Surendran S (2023) Evaluation of the therapeutic efficacy of Vitex agnus-castus extract on cisplatin-induced hematotoxicity in female Wistar rats, Veterinary World, 16(11): 2186–2191. www.doi.org/10.14202/vetworld.2023.2186-2191

USP Chaste Tree https://doi.org/10.31003/USPNF_M14865_01_01

van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus (Chaste-Tree/Berry) in the treatment of menopause-related complaints. J Altern Complement Med. 2009 Aug;15(8):853-62. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0447>

van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med. 2013 May;79(7):562-75. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327831>

Verkaik S, Kamperman AM, van Westrhenen R, Schulte PFJ. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017 Aug;217(2):150-166. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.028>

WHO monographs on selected medicinal plants Vol. 4, WHO Press, Geneva, Switzerland
Fructus Agni Casti, pp. 9-29.

Wuttke, W.; Jarry, H.; Christoffel, V.; Spengler, B.; Seidlova-Wuttke, D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) - Pharmacology and clinical indications. Phytomedicine 2003, 10, 348–357.