

# Regulatorni zahtjevi za probiotike

---

**Kojundžić, Marina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:611346>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO - TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**Marina Kojundžić**

**REGULATORNI ZAHTJEVI ZA  
PROBIOTIKE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**prof.dr.sc. Siniša Tomić**

**Split, studeni 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO - TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**Marina Kojundžić**

**REGULATORNI ZAHTJEVI ZA  
PROBIOTIKE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**prof.dr.sc. Siniša Tomić**

**Split, studeni 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

### DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Nastavni predmet:** Farmaceutsko zakonodavstvo

**Tema rada** je prihvaćena na 64. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 28. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 26. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Siniša Tomić

**Pomoć pri izradi:** dr. sc. Doris Rušić, mag. pharm. , prof. dr. sc. Siniša Tomić

### REGULATORNI ZAHTJEVI ZA PROBIOTIKE

Marina Kojundžić

**Sažetak: Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je istražiti regulatorni okvir za probiotike na globalnoj razini.

**Materijal i metode:** Napravljen je pregled postojeće regulacije probiotičkih proizvoda u SAD-u, Kanadi, Japanu, Australiji i Novom Zelandu i EU. Shodno tome, analizirani su pravni propisi i zakonski tekstovi koji se tiču kategorija u koje spadaju probiotički proizvodi. Također su pregledane publikacije i smjernice regulatornih agencija pojedinih država. Rezultati su prikazani kao pregled mogućnosti kategorizacije i osnovnih zahtjeva za razvoj i označavanje probiotika prema državama, odnosno Europskoj uniji.

**Rezultati:** Probiotici su predmet istraživanja, inovativnog dizajna proizvoda, marketinga, regulatornog nadzora, interesa potrošača i upotrebe od strane zdravstvenih radnika. Bilo bi korisno da svi koji sudjeluju u tim aspektima jasno razumiju kriterije potrebne za odgovorno korištenje riječi „probiotik“. No, teško je provesti odgovarajuću upotrebu tog izraza u nedostatku jedinstvene definicije i kategorizacije. Regulatorni okviri, iako različiti u zemljama širom svijeta, utječu na istraživačke pristupe, komunikacijske strategije, proizvodnju i oznake proizvoda. Ovisno o kategoriji proizvoda u kojoj se probiotici nalaze, na njih se primjenjuje pripadajuće zakonodavstvo. Univerzalno je to da, za razliku od lijekova, kao dodaci prehrani i hrana moraju udovoljavati znatno manje strogim regulatornim kriterijima.

**Zaključci:** Ne postoje regulatorni zahtjevi za probiotike harmonizirani na globalnoj razini te se izraz probiotik ponekad neovlašteno koristi. Razvoj smjernica i usklađenog okvira za probiotike, uključujući opće specifikacije i razmatranja, neophodan je kako bi se osigurali i održali kvalitetni probiotički proizvodi na globalnoj razini te bi mogao pojednostaviti zahtjeve za industriju, smanjiti zbunjenost potrošača i poboljšati znanstveni okvir za istraživačku zajednicu.

**Ključne riječi:** probiotici, farmaceutsko zakonodavstvo, kategorizacija

**Rad sadrži:** 65 stranica, 6 slika, 1 tablicu, 109 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Joško Božić (predsjednik)
2. prof. dr. sc. Darko Modun
3. prof. dr. sc. Maja Valić

**Datum obrane:** 27. studenog 2020.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u**  
Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

### GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Course title:** Pharmaceutical legislation

**Thesis subject** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 64 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 28 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 26.

**Mentor:** Siniša Tomić, Ph.D., Full Professor

**Technical assistance:** Doris Rušić Ph.D, MPharm., Siniša Tomić, Ph.D., Full Professor

### REGULATORY REQUIREMENTS FOR PROBIOTICS

Marina Kojundžić

**Summary: Objective:** The aim of this study was to review the regulatory framework for probiotics at a global level.

**Material and Methods:** An overview of existing regulations for probiotic products in the USA, Canada, Japan, Australia and New Zealand and the EU was made. Accordingly, legal regulations and legal texts concerning the categories to which probiotic products belong were analyzed. Publications and guidelines of regulatory agencies of individual countries were also reviewed. The results are presented as an overview of the possibilities of categorization and basic requirements for the development and labeling of probiotics according to the countries, ie the European Union.

**Results:** Probiotics are the subject of research, innovative product design, marketing, regulatory oversight, consumer interest and use by healthcare professionals. It would be useful for all those involved in these aspects to clearly understand the criteria needed to use the word "probiotic" responsibly. But it is difficult to make proper use of that term in the absence of a single definition and categorization. Regulatory frameworks, although different in countries around the world, influence research approaches, communication strategies, product manufacturing, and product labels. Depending on the product category in which the probiotics are placed, the applicable legislation applies to them. It is universal that, unlike medicinal products, dietary supplements and food must meet much less stringent regulatory criteria.

**Conclusion:** There are no globally harmonized regulatory requirements for probiotics and the term probiotic is sometimes improperly used. The development of guidelines and a harmonized framework for probiotics, including general specifications and considerations, is necessary to ensure and maintain high-quality probiotic products and could simplify industry requirements, reduce consumer confusion and improve the scientific framework for the research community.

**Key words:** probiotics, pharmaceutical legislation, categorization

**Thesis contains:** 65 pages, 6 figures, 1 table, 109 references

**Original in** Croatian

**Defense committee:**

1. Joško Božić, Ph.D. Associate professor
2. Darko Modun, Ph.D., Full Professor
3. Maja Valić, Ph.D., Full Professor

**Defense date:** November 27<sup>th</sup> 2020

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in**  
Library of School of Medicine Split, Šoltanska 2.

# SADRŽAJ

## POPIS KRATICA

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija probiotika.....	3
1.1.1. Identifikacija i karakterizacija .....	4
1.1.2. Sigurnost.....	5
1.1.3. Održivost doze.....	8
1.1.4. Znanstvena utemeljenost .....	9
1.2. Odabir probiotika u određenim stanjima.....	10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	12
3. MATERIJAL I METODE.....	14
4. REZULTATI.....	16
4.1. Sjedinjene Američke Države .....	17
4.1.1. Tvrdnje .....	17
4.1.2. Kategorije .....	19
4.2. Kanada.....	21
4.2.1. Tvrdnje .....	23
4.2.2. Probiotičke tvrdnje .....	23
4.2.3. Monografija .....	24
4.3. Japan.....	25
4.4. Australija i Novi Zeland .....	27
4.5. Europska unija.....	30
4.5.1. Funkcionalna hrana .....	30
4.5.2. Dodaci prehrani .....	31
4.5.3. Specifični slučaj: nova hrana.....	32
4.5.4. Medicinski proizvodi.....	32
4.5.5. Lijekovi .....	33
4.5.6. Tvrdnje .....	34
4.5.7. Izraz i tvrdnje o probiotiku .....	35
4.5.8. Uzajamno priznavanje .....	37
4.5.9. Primjeri nacionalnih pristupa .....	38
4.5.10. Republika Hrvatska .....	39
5. RASPRAVA.....	42

6.	ZAKLJUČCI .....	46
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE .....	48
8.	SAŽETAK .....	60
9.	SUMMARY .....	62

## POPIS KRATICA

ATCC – *American Type Culture Collection*

ARTG – Australijski registar terapijske robe (engl. *Australian Register of Therapeutic Goods*)

BIOHAZ – Panel za biološke opasnosti (engl. *Panel on Biological Hazards*)

CBER – Centar za procjenu i istraživanje bioloških lijekova (engl. *Center for Biologics Evaluation and Research*)

CDER – Centar za procjenu i istraživanje lijekova (engl. *Center for Drug Evaluation and Research*)

CFSAN – Centar za sigurnost hrane i primijenjenu prehranu (engl. *Center for Food Safety and Applied Nutrition*)

CFU – *colony-forming unit*

DSMZ – Njemačka zbirka mikroorganizama i staničnih kultura (njem. *Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen*)

DSHEA – Zakon o prehrani i zdravlju i obrazovanju (engl. *Dietary Supplement Health and Education Act*)

EFSA – Europska agencija za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*)

EK – Europska komisija (engl. *European Commission*)

EU – Europska unija (engl. *European Union*)

FAO – Organizacija za hranu i poljoprivredu (engl. *Food and Agriculture Organization*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FFC – hrana s funkcionalnim tvrdnjama (engl. *food with function claim*)

FNFC - hrana s tvrdnjama o funkciji hranjivih sastojaka (engl. *Foods with Nutrient Function Claims*)

FOSDU – hrana za posebnu prehrambenu uporabu (engl. *Foods for Special Dietary Use*)

FOSHU - hrana za određene zdravstvene svrhe (engl. *Food for Specific Health Use*)

FSANZ – *Food Standards of Australia and New Zealand*

FUFOSE – *Functional Food Science in Europe*

GRAS – *Generally Recognized As Safe*

GRAS/E – *Generally Recognized As Safe and Effective*

IND – *Investigational New Drug*

IUMS – Međunarodno udruženje mikrobioloških društava (engl. *International Union of Microbiological Societies*)

LBP – živi bioterapijski proizvod (engl. *live biotherapeutic products*)



MHLW – Ministarstvo zdravlja i socijalne skrbi (engl. *Ministry of Health, Labour and Welfare*)

NDI – novi dijetalni sastojak (engl. *New Dietary Ingredient*)

NHP – prirodni zdravstveni proizvod (engl. *Natural Health Product*)

NHPID – *Natural Health Products Ingredients Database*

NHPR – Propis o prirodnim zdravstvenim proizvodima (engl. *Natural Health Products Regulation*)

NNHPD – *Natural and Non-prescription Health Products Directorate*

Ph. Eur. – Europska farmakopeja (engl. *European Pharmacopoeia*)

QPS – *qualified presumption of safety*

RCT – randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. *randomized controlled trial*)

TGA – *Therapeutic Goods Administration*

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

## **1. UVOD**

Ljudsko tijelo, a posebice probavni sustav, kolonizira velik broj mikroba. Uvriježeno je stajalište da je mikrobiom važan za zdravlje i da promjene u njegovom sastavu mogu dovesti do bolesti. Da bi se utjecalo na mikrobiom s namjerom da se održi ili poboljša zdravlje, ključno je dobro razumjeti ovaj odnos (1). Navođenje definicije ljudskog mikrobioma komplicirano je zbog zabune oko terminologije jer se izrazi "mikrobiota" i "mikrobiom", često koriste naizmjenično (2). Mikrobiom obuhvaća sav genetski materijal unutar mikrobiote, koja čini cjelokupnu zbirku mikroorganizama u određenoj niši, poput ljudskih crijeva i može se smatrati metagenomom mikrobiote (3). Trenutno najcitiranija definicija opisuje mikrobiome unutar ekološkog konteksta, kao zajednicu komensalnih, simbiotskih i patogenih mikroorganizama unutar tjelesnog prostora ili drugog okruženja (4). Čimbenici koji mogu poremetiti ravnotežu mikrobiote u crijevima su primjerice, prehrana, uzimanje antibiotika i drugih lijekova, zlouporaba alkohola. Također dob, spol, stres, gastrointestinalni poremećaji, način života i infektivni događaji mogu igrati važnu ulogu u sastavu mikrobiote. Na taksonomskoj razini vrsta i sojeva, crijevna mikrobiota vrlo je raznolika i pokazuje veliku varijabilnost među pojedincima (5). Opsežni istraživački programi poput Human Microbiome Project ili MetaHIT doprinijeli su identifikaciji novih sojeva i novih mikrobioloških funkcija korisnih u razvoju potencijalnih profilaktičkih ili terapijskih primjena. Ovakvi noviji alati omogućuju usmjerenost na istraživanje kako mikrobiotu mijenjaju ometajući čimbenici i načina na koje različiti sojevi probiotika mogu ispraviti ili obnoviti tu ravnotežu (6).

Ideja da se poboljša ljudsko zdravlje utjecajem na crijevni mikrobiom nije nova. Krajem 19. stoljeća postavljeni su temelji u razumijevanju odnosa mikroorganizama i domaćina (7). Povijesno gledano, koncept probiotika razvio je oko 1900. godine nobelovac Elie Metchnikoff, koji je ustanovio da ovisnost crijevnih mikroba o hrani omogućuje modifikaciju flore u našim tijelima na način da štetne mikrobe zamijenimo korisnim mikrobima. Otkrio je da uzimanje živih bakterija (*Lactobacillus bulgaricus*) u jogurtu ili fermentiranom mlijeku poboljšava neke biološke značajke probavnog trakta. To je bila osnova za rani koncept probiotika (8,9).

Povijesna upotreba živih mikroba u hrani i tradicionalnoj medicini dovela je do sadašnjeg stanja da su probiotici najčešće povezani s konvencionalnom hranom, dodacima prehrani te hranom za posebne prehrambene svrhe. Međutim, pokazani pozitivni učinci modifikacije mikrobiote probioticima na ljudsku patologiju, otvorili su put uporabi probiotika u obliku lijekova. Potrošači su sve više zainteresirani za održavanje zdravlja prehranom.

Korištenje pristupa zasnovanog na dokazima za poboljšanje prehrane i načina života trend je koji i dalje raste. To stvara sve raznolikije tržište probiotičkih proizvoda (10).

Osim znanstvenika, probiotički proizvodi privukli su i legitimnu pozornost regulatornih tijela s ciljem zaštite potrošača od zavaravajućih tvrdnji. Također, zlouporaba izraza probiotik postala je ključno pitanje, jer mnogi proizvođači taj pojam iskorištavaju ne zadovoljavajući potrebne kriterije (11).

### 1.1. Definicija probiotika

Stručna konzultacija (engl. *Expert Consultation*) skupine međunarodnih znanstvenika, koja je 2001. godine u ime Organizacije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih naroda (engl. *Food and Agriculture Organization*, FAO) i Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), koja je raspravljala o tada novonastalom području probiotika, predložila je globalno prihvaćenu definiciju probiotika prema kojoj su to živi mikroorganizmi koji, kada se primjene u odgovarajućoj količini, domaćinu donose zdravstvenu korist. (engl. *“Live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host”*) (12). Ova je definicija još uvijek referentna točka znanosti, ali i, u nedostatku pravne definicije, regulacije (13).

U kombinaciji sa smjernicama za procjenu probiotika u hrani (engl. *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*), koje je iznijela FAO / WHO Radna skupina za procjenu probiotika u hrani 2002. godine, ključni aspekti definicije probiotika uključuju to da probiotik mora biti:

- živ i u učinkovitoj dozi, tijekom roka valjanosti proizvoda
- znanstveno potkrijepljen s obzirom na njegovu zdravstvenu dobrobit kod ciljnog domaćina
- taksonomski definiran
- siguran za određenu uporabu (12).

Minimalni zahtjevi potrebni za status probiotika uključuju:

- procjenu identiteta soja (rod, vrsta, razina soja)
- in vitro ispitivanja za provjeru potencijalnih probiotika: npr. otpornost na želučanu kiselost, žučnu kiselinu i probavne enzime, antimikrobno djelovanje protiv potencijalno patogenih bakterija
- procjenu sigurnosti

- in vivo studije za dokazivanje učinaka na zdravlje ciljnog domaćina (14).

Iako je svrha bila uspostaviti smjernice za procjenu učinkovitosti probiotika isporučenih kao hrana, one se osvrću i na aspekte davanja probiotika koji sežu i dalje od primjene kao hrana. Na primjer, definicija probiotika koju je usvojila Stručna konzultacija nije ograničena na oralnu primjenu te je riječ „administered“ namjerno odabrana, vjerojatno kako bi se proširio koncept probiotika da obuhvati i druge načine primjene, poput primjerice vaginalnog. Također, definicija nije ograničila vrstu zdravstvenih učinaka ili ciljne populacije i može se odnositi i na hranu ili dodatak prehrani i na lijek, ovisno o namjeni i ciljanoj populaciji. Definicija je dovoljno široka da omogući razvoj širokog spektra proizvoda i dovoljno uska da nametne temeljne zahtjeve. Danas, kao što bi se moglo očekivati s obzirom na brzinu znanstvenih otkrića, istraživanje u vezi s mehanizmima i zdravstvenim učincima probiotika proteže se mnogo dalje od onoga što je uključeno u stručno savjetovanje 2001. godine. Unatoč tome, definicija ostaje relevantna, a dokument Smjernica i dalje pruža koristan pristup provjeri valjanosti probiotičkog soja (11).

### **1.1.1. Identifikacija i karakterizacija**

Prvi korak u postizanju kvalitetnog probiotičkog proizvoda je ispravna identifikacija i karakterizacija sojeva. Za to treba koristiti pouzdane, kvalificirane i potvrđene analitičke metode za genotipsko i fenotipsko ispitivanje (15). Identifikacija probiotičkih mikroba podrazumijeva utvrđivanje pripadnosti soja utvrđenom i imenovanom rodu i vrsti i podvrsti za vrste u kojima su opisane podvrste. Budući da bi neka probiotička djelovanja mogla biti specifična za soj, potrebno je pravilno tipiziranje soja (10).

Osim za povezivanje specifične zdravstvene koristi s određenim sojem, određivanje soja važno je i kako bi se mogao omogućiti pravilan nadzor i epidemiološke studije. Po prijedlogu dokumenta FAO / WHO, mikrobna se taksonomija mora pozivati na Međunarodni kodeks nomenklature koji je priznalo Međunarodno udruženje mikrobioloških društava (engl. *International Union of Microbiological Societies*, IUMS) a sojevi moraju biti pohranjeni u poznatoj međunarodnoj zbirci kultura kako bi bili dostupni na zahtjev u znanstvene svrhe i za kontrolu kvalitete (6). Sojevi pohranjeni u biološkom depozitoriju kao što je ATCC (engl. *American Type Culture Collection*) ili DSMZ (njem. *Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen*), kao standard za usporedbu probiotičkog entiteta tijekom vremena, neovisni su od bilo kakve modernizirane reklasifikacije. Na primjeru dobro

proučenog probiotika, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus* je rod, *Rhamnosus* je vrsta, a GG je oznaka soja. Sve tri komponente potrebne su za prepoznavanje probiotika (16). Korištenje probiotičkih proizvoda zahtijeva nedvosmisleni taksonomski definiciju njihovog mikrobiološkog sadržaja, kako bi se probiotički učinci dodijelili dobro identificiranim i karakteriziranim sojevima mikroba. Bez toga, označavanje nekih probiotika na tržištu može biti zavaravajuće, kako u pogledu mikrobiološkog sadržaja, tako i mogućih korisnih učinaka. Uz to, pravilna karakterizacija važna je za održavanje povjerenja potrošača (17).

Sekvenciranjem cijelog genoma lako je dostupna sposobnost preciznog prepoznavanja i karakteriziranja probiotika. Ovaj se alat može koristiti za izbjegavanje uporabe nepreglednih metoda, poput sekvenciranja 16S rRNA, kao metode identifikacije probiotičkih bakterija. Istraživanje na razini cijelog genoma omogućuje usklađivanje probiotičkog soja od interesa sa sličnim sojevima koji su potencijalno dobro proučeni i okarakterizirani. Poravnavanje nukleotidne sekvencije omogućuje pravilnu identifikaciju najbližijih rodova i vrsta, a također i razumijevanje razine diferencijacije između sojeva.

Iako postoji niz svojstava koja probiotici posjeduju, definiranje onih specifičnih za probiotike je problematično, jer svi probiotici ne proizvode iste metabolite ili pokazuju slična fenotipska svojstva. Međutim, podrazumijeva se da bi probiotički soj od interesa trebao moći preživjeti i pojačati prisutnost korisnih mikroba unutar domaćina (18).

### **1.1.2. Sigurnost**

Probiotici moraju biti sigurni u predviđenim uvjetima uporabe. Važno je razlikovati sigurnost povezanu s mikrobiološkom kakvoćom probiotičkih proizvoda i probiotičku sigurnost *per se* (19). Da bi se uspostavile sigurnosne smjernice za probiotičke mikroorganizme, radna skupina FAO / WHO preporučila je da se sojevi probiotika karakteriziraju nizom ispitivanja, uključujući određivanje metaboličke aktivnosti, proizvodnje toksina i hemolitičke aktivnosti, zaraznosti u imunokompromitiranim životinjskim modelima, otpornosti na antibiotike i nuspojavama u studijama na ljudima. Jedinstveno je za probiotike da su živi kada se daju, a za razliku od ostalih sastojaka hrane ili lijekova, imaju potencijal infektivnosti ili stvaranja toksina *in situ*. Potencijal patogenosti ili toksičnosti te hemolize mora se procijeniti ovisno o karakteristikama roda i vrste mikroba koji se koristi. Izražavanje rezistencije na antibiotike i prenosivost determinanti rezistencije na antibiotike s hranjenih probiotičkih sojeva na komensalnu mikrobiotu *in vivo* važne su sastavnice procjene sigurnosti bakterija koje se koriste kao probiotici (12).

Sigurnost probiotika povezana je s njihovom namjenom, što uključuje razmatranje potencijalne ranjivosti potrošača ili pacijenta, dozu i trajanje uzimanja, te način i učestalost primjene (20). Toksičnost nije uvijek izravno povezana s doziranjem jer sam proizvod ne doseže sustavnu cirkulaciju, iako rezultati njegovih aktivnosti ili metaboliti mogu izravno ili neizravno djelovati na sistemske tj. fiziološke funkcije domaćina. Različiti rizici uvelike ovise o interakcijama domaćina i mikrobiote, cjelovitosti barijere sluznice i imunološkom statusu domaćina. Sigurnost sojeva procjenjuje se od slučaja do slučaja i ne mogu se iznijeti posebni zahtjevi za dostatnim dokazima, ali probiotički soj mora biti u skladu sa sigurnosnim zahtjevima propisanim od strane nacionalnog / regionalnog regulatora (8).

Sustavni pregled literature o sigurnosti probiotika objavljen 2014. godine otkrio je da postojeći dokazi sugeriraju da su probiotici sigurni za opću populaciju, te da su kritično bolesni pacijenti, postoperativni i hospitalizirani pacijenti te imunokompromitirani bolesnici bili najugroženije skupine u kojima su se pojavili nepovoljni učinci. Autori su preporučili razmatranje omjera koristi i rizika prije propisivanja probiotika (21).

Koncept sigurnosti službeno je potvrdila Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), statusom *Generally Recognized As Safe* (GRAS), i Europska agencija za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*, EFSA), prema konceptu *qualified presumption of safety* (QPS), na temelju činjenice da sojevi koji su se ranije koristili kao sastojci hrane ili dodataka prehrani imaju dugu povijest upotrebe u velikim ljudskim populacijama bez negativnog ishoda sigurnosti. Međutim, s obzirom na zakonodavstvo o hrani, ciljna populacija uvijek je zdravo stanovništvo, i bez obzira na povijesnu upotrebu soja, kada je takav soj djelatna tvar lijeka koji se daje ljudima za prevenciju ili liječenje bolesti, potrebna je demonstracija sigurnosti u ciljanoj populaciji (8).

#### **1.1.2.1. QPS**

Kao procjenitelj rizika, EFSA daje znanstvena mišljenja i savjete koji čine osnovu za europsko zakonodavstvo (22). Ima za cilj pružiti visokokvalitetne znanstvene savjete na temelju stručnosti svoje mreže znanstvenika i osoblja te kvalitete znanstvenih informacija i metodologija, koji su utemeljeni na međunarodno priznatim standardima. EFSA utvrđuje sigurnost mikroorganizama koji se koriste u hrani i hrani za životinje, prije nego što dobiju odobrenje za uporabu na europskom tržištu. Koncept QPS uveden je kako bi se uskladila procjena sigurnosti mikroorganizama koji se koriste kao hrana ili dodaci prehrani, hrana za životinje, prehrambeni enzimi, nova hrana ili pesticidi. QPS pruža generički pristup pretprocjeni sigurnosti za uporabu i omogućuje ubrzanje tog procesa. Analiziraju se

taksonomski identitet, sigurnosni problemi u vezi s patogenošću i virulencijom te sigurnost tih mikrobioloških tvari za okoliš.

Da bi mikroorganizam dobio status QPS, mora ispunjavati sljedeće kriterije:

- Njegov taksonomski identitet mora biti dobro definiran.
- Dostupno znanje mora biti dovoljno za utvrđivanje njegove sigurnosti.
- Mora se dokazati da nije patogen.
- Njegova namjena mora biti jasno opisana.

Ako se procjenom zaključi da skupina mikroorganizama ne izaziva zabrinutost za sigurnost, skupini se daje „QPS status”. Nijedan mikroorganizam koji pripada toj skupini ne mora proći cjelovitu procjenu sigurnosti. Mikroorganizmi koji nisu dobro definirani, za koje su utvrđene neke sigurnosne zabrinutosti ili za koje nije moguće zaključiti predstavljaju li sigurnosnu zabrinutost za ljude, životinje ili okoliš, ne smatraju se prikladnima za status QPS i moraju proći potpunu sigurnosnu procjenu (23). Popis, prvi put uspostavljen 2007. godine, kontinuirano se revidira i ažurira. Sveukupna procjena taksonomskih jedinica koje su prethodno preporučene za popis QPS objavljuje se svake 3 godine kroz znanstveno mišljenje Panela za biološke opasnosti (engl. *Panel on Biological Hazards, BIOHAZ*).

Istraživanja mikroorganizama namijenjenih prehrambenoj primjeni pokazala su da mnogi aspekti povezani sa sigurnošću mogu biti uobičajeni na razini vrste. Ovo načelo podržava i EFSA procjenjujući sigurnosti mikroorganizama prisutnih u hrani na temelju vrste. U konceptu QPS, evaluacija sigurnosti definirane taksonomske jedinice razmatra se neovisno o bilo kojoj obavijesti tijekom postupka odobrenja. Koncept QPS ne bavi se opasnostima povezanim s formulacijom ili drugom preradom proizvoda koji sadrže mikroba sredstva i dodaju se u prehrambeni lanac za ljude i životinje (24). Treba napomenuti da je opseg QPS-a uzimanje hrane od strane opće zdrave populacije i da ne uzima posebno u obzir potencijalne rizike za ranjive populacije te nije primjeren za proizvode koji su namijenjeni prevenciji ili liječenju bolesti, odnosno lijekove (10).

### **1.1.2.2. GRAS**

Za tvar koja se dodaje hrani potrebno je dobiti odobrenje za stavljanje u promet od FDA, osim ako među kvalificiranim stručnjacima općenito nije prepoznata kao sigurna u uvjetima namjene tj. ima GRAS status. Status GRAS može potvrditi FDA ili ga mogu neovisno utvrditi kvalificirani stručnjaci. Uporaba prehrambene tvari može biti GRAS ili putem znanstvenih postupaka, ili, za tvar korištenu u hrani prije 1958. godine, putem iskustva



temeljena na uobičajenoj upotrebi u hrani. Opće priznavanje sigurnosti kroz znanstvene postupke temelji se na primjeni općenito dostupnih i prihvaćenih znanstvenih podataka, informacija ili načela, koji su obično objavljeni i poznati, ali mogu biti i neobjavljeni. Opće priznavanje sigurnosti iskustvom temeljenim na uobičajenoj uporabi u hrani zahtijeva značajnu povijest potrošnje za upotrebu od strane velikog broja potrošača (25, 26). U procjeni sigurnosti namjene, FDA uzima u obzir samo sigurnost; koristi se ne procjenjuju (27).

### 1.1.3. Održivost doze

Definicija probiotika ne uključuje referencu na određenu dozu, već navodi da se probiotici trebaju primjenjivati u količinama koje su dovoljne za dovođenje domaćina do zdravstvene dobrobiti (10). Prema FAO / WHO smjernicama probiotički organizmi koji se koriste u hrani moraju preživjeti prolazak kroz crijeva; tj. oni moraju se oduprijeti želučanim sokovima i izloženosti žuči. Nadalje, moraju biti sposobni za razmnožavanje i kolonizaciju probavnog trakta. Uz to, moraju biti sigurni i djelotvorni te zadržati svoju učinkovitost tijekom roka valjanosti proizvoda (12). Potrebna doza za probiotike uvelike varira, ovisno o soju i proizvodu. Iako se mnogi proizvodi bez recepta isporučuju u rasponu od 1 do 10 milijardi CFU (engl. *colony-forming unit*) po dozi, pokazalo se da su neki proizvodi učinkoviti na nižim razinama, dok neki zahtijevaju znatno više. Nije moguće navesti opću dozu koja je potrebna za probiotike, već doziranje treba temeljiti na studijama na ljudima koje pokazuju zdravstvenu korist (9).

Održivost je povezana s fiziološkim karakteristikama soja kao i formatom isporuke. Na održivost mikroorganizama, čak i kada su proizvedeni pod GMP uvjetima, mogu utjecati čimbenici okoliša (npr. uvjeti transporta i skladištenja), kao i čimbenici povezani s domaćinom (npr. zdravstveno stanje, pH želuca, ometanje prehrane, sastav mikrobiote, etnička pripadnost, itd.) (8,28). Kvaliteta probiotičkih proizvoda uvelike ovisi i o procesu proizvodnje. Postupci poput fermentacije, sastava matriksa, sakupljanja stanica, sušenja raspršivanjem, sušenja smrzavanjem i skladištenja, na različitim temperaturnim uvjetima, vlažnosti i pH, samo su neki od šireg niza proizvodnih odrednica koje mogu utjecati na preživljavanje, rast, održivost mikroba (29). Na primjer, mliječni proizvodi svojstveno imaju kraći vijek trajanja od liofiliziranih probiotičkih proizvoda u obliku praška i tableta (30). Međutim, treba prepoznati da je prisutnost uginulih mikroba u komercijalnim proizvodima neizbježna, jer se određena smrt dogodi tijekom skladištenja proizvoda, a standardni pristup održavanju ciljane doze živih probiotika podrazumijeva dodavanje viška probiotika na račun za svaku smrt koja se dogodi tijekom skladištenja (20). Postojeći propisi za označavanje

probiotičkih proizvoda zahtijevaju informiranje potrošača o broju živih bakterija izraženom kao CFU po dozi. To ne uzima u obzir broj mrtvih bakterija, tako da podaci dani u smislu CFU-a ne informiraju potrošača na odgovarajući način o "ukupnom broju" bakterija koje unosi (29).

Ovaj kriterij odnosi se na kompletan proizvod te su, pored identifikacije i karakterizacije sojeva, preživljavanje prolaska gornjeg dijela probavnog trakta, prolazna adhezija ili interakcija s crijevnim epitelom te kolonizacija debelog crijeva i otpor sojeva prema tehnološkoj obradi i skladištenju od iznimne važnosti. To naglašava važnost matrice i primijenjene procesne tehnologije da bi se omogućila stabilnost i preživljavanje soja u određenoj dozi do trenutka uzimanja (31).

Biodistribucija je ključna informacija prilikom rješavanja pitanja doziranja i procjene potencijalnog rizika povezanog s ponašanjem soja koji je jednom primijenjen. Studije bi trebale nadzirati djelotvornu prisutnost soja na mjestu djelovanja, procijeniti potencijalno ugrađivanje (na mjestu djelovanja ili na drugim mjestima), kao i eliminaciju nakon završetka primjene. Ne očekuje se da dosegnu sistemsku cirkulaciju, stoga uobičajene studije apsorpcije, distribucije i metabolizma nisu relevantne za ove proizvode (32).

#### **1.1.4. Znanstvena utemeljenost**

Ključ ove definicije probiotika je da mora donijeti "zdravstvenu korist". Ako se široko tumači, korist se može odnositi i na učinke vezane za lijekove npr. ublažavanje proljeva, koji se mogu procijeniti u zdrave ili bolesne populacije, i na blagodati prehranbenog proizvoda, poput podrške zdravom imunološkom sustavu, koje treba procijeniti u zdravoj populaciji, uključujući i rizičnu (33). Soj mora dokazati sigurnost za namjeravanu uporabu i pokazanu zdravstvenu korist na temelju najmanje jedne studije koja udovoljava općeprihvaćenim znanstvenim standardima ili prema preporukama i odredbama lokalnih vlasti kada je to primjenjivo (34). Sada je, u istraživanjima probiotika, uobičajeno da sustavni pregledi i meta-analize uključuju više sojeva. Takav je pristup valjan ako se pokaže da su zajednički mehanizmi djelovanja između različitih uključenih sojeva odgovorni za korist (28).

Da bi se utvrdilo postoji li veza između neke tvari (poput probiotika) i željenog ishoda (kao što je održavanje zdravog probavnog sustava), važno je ispitati sljedeće kriterije: vremenski odnos, snaga odnosa, odgovor na dozu, replikacija rezultata, biološka vjerojatnost, razmatranje alternativnih objašnjenja, prestanak izlaganja, specifičnost udruge i dosljednost s drugim znanjima. Ti su kriteriji (temeljeni na Bradford Hillovim kriterijima) važni čimbenici za određivanje uzročno-posljedične veze (35). Dobro osmišljena

randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT), koja se po mogućnosti procjenjuju kroz sustavni pregled i postupak metaanalize, pružaju dokaze za donošenje zaključaka o uzročnosti. Takve studije možda neće biti dostupne za utvrđivanje snage dokaza koji bi potkrijepili tvrdnje o zdravstvenoj dobrobiti za dodatke prehrani ili hranu. Stručnjaci danas čak smatraju da se zbog nakupljenih dokaza opće koristi, koji se mogu povezati s dobro istraženim probiotičkim vrstama do te mjere da se čak i ako se ne provode RCT na određenim sojevima, oni i dalje mogu smatrati probioticima (11).

Ovi proizvodi predstavljaju pravi izazov, jer se njihov mehanizam djelovanja ne oslanja na njihovu apsorpciju u sustavnoj cirkulaciji niti na izravnu vezu između liganda i receptora, već je povezan s utjecajem na lokalni ekosustav i lokalne stanice domaćina, koji uključuju razne izravne i neizravne mehanizme (32). Prehrambene preporuke za probiotike mogu se opravdati na temelju trenutno dostupnih znanstvenih dokaza. Međutim, postoje nejasnoće i potrebno je bolje razumijevanje mehanizama djelovanja i prevođenja rezultata iz strogo kontroliranih kliničkih ispitivanja u postavke stvarnog života. Učinkovita translacija znanstvenih konstatacija u javno dostupne zdravstvene poruke od ključne je važnosti (36).

## **1.2. Odabir probiotika u određenim stanjima**

Odabir odgovarajućeg probiotika izazovan je jer su uključeni razni čimbenici: probiotički proizvodi specifični su za soj, razlike u mehanizmima djelovanja različitih probiotičkih sojeva, proizvodnim procesima i kontroli kvalitete proizvoda i razlike u međunarodnim regulatornim zahtjevima. Dostupni pripravci obuhvaćaju raznolik i kontinuirano rastuću bazu proizvoda, a većini dostupnih proizvoda nedostaju ispitivanja utemeljena na dokazima koja podupiru njihovu upotrebu. Čak i kada postoje dokazi, nisu svi probiotički proizvodi jednako učinkoviti za sve indikacije prevencije ili liječenja bolesti (37).

Učinkovitost probiotika može varirati ovisno o načinu terapije, indikaciji bolesti i soju ili sojevima probiotika. Izbor prikladnog probiotika ovisi o sva tri navedena čimbenika. Prvi važan čimbenik je način terapije, jer, iako određeni probiotik može biti učinkovit za liječenje bolesti, on možda neće pokazivati jednak stupanj djelotvornosti kao za prevenciju iste bolesti. Primjerice, Cochrane pregled koji je obuhvatio 6 studija u kojima su proučavane različite vrste probiotika u različitim dozama, pokazao je da ne postoji jasan dokaz da su učinkovitiji od placeba u prevenciji pojave dojenačkih kolika, ali je dnevno vrijeme plakanja smanjeno (38).

Drugi je čimbenik specifičnost bolesti, jer jedan probiotik može biti učinkovit za jednu bolest, ali ne i za drugu. To se isto tako može odnositi i na podskupine bolesti, primjerice u raznolikoj indikaciji upalne bolesti crijeva. Trenutni dokazi pokazuju jasnu kliničku učinkovitost nekih porodica probiotika samo kod pouchitisa i ulceroznog kolitisa, ali ne i kod Crohnove bolesti. Ova je djelotvornost uglavnom povezana s blagom bolešću i čini se da ima bolju ulogu u održavanju remisije u usporedbi s indukcijom remisije (39).

Ograničenja za procjenu specifičnosti sojeva i specifičnosti bolesti uključuje ograničeni broj ispitivanja koja su koristila isti soj ili smjese za svako specifično stanje bolesti, promjenu taksonomije bakterijskih i gljivičnih vrsta za oznake sojeva i nedostatak globalnog konsenzusa o oznakama sojeva. Oznake sojeva često se ne navode u izvornim publikacijama i uključuju praćenje povijesti razvoja probiotičkog proizvoda kako bi se odredile oznake sojeva. Meta-analize i pregledi mogu udružiti sojeve i bolesti samo kada je to prikladno. Sljedeće ograničenje bila je raznolikost mjernih podataka ishoda korištenih u istom soju za određene bolesti, čime je ograničena sposobnost objedinjavanja ishoda iz više studija (40).

Stvar dodatno komplicira činjenica da, za razliku od lijekova, probiotici uglavnom nemaju pojedinačna generička imena za svoje djelatne sastojke, posebno u slučaju višesojnih formulacija. Na probiotičku smjesu koja se u znanstvenoj literaturi pokazala učinkovitom u liječenju određenih bolesti ili stanja liječnici, stručnjaci i pacijenti pozivat će se isključivo pod njezinim zaštićenim imenom, jer ne ispunjava uvjete za standardni generički naziv, a pozivanje na puni popis sastojaka nije praktično. To može stvoriti jedinstveni scenarij u kojem nedostatak generičke nomenklature i inherentne poteškoće u spominjanju svakog soja u formulaciji čine komercijalni naziv jedinim načinom prepoznavanja određene formulacije za njegovo podrijetlo, djelotvornost i sigurnost (29).

Literatura o zdravstvenim blagodatima probiotika često se usredotočuje na stanja bolesti koristeći životinjske modele takvih bolesti ili studije na ljudskoj populaciji. U novije vrijeme istražitelji se pitaju kako izmjeriti utjecaj probiotika na zdrave osobe, poput smanjenja rizika od razvoja bolesti ili optimizacije fiziološke funkcije unutar normalnih raspona. Razlika između istraživanja usmjerenog na održavanje zdravlja i istraživanja usmjerenog na liječenje bolesti ima važne regulatorne implikacije; prva se može primijeniti na hranu i dodatke, dok se druga ograničava na lijekove (41).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je istražiti regulatorni okvir za probiotike na globalnoj razini, s naglaskom na Europsku uniju.

### **3. MATERIJAL I METODE**

Napravljen je pregled postojeće regulacije probiotičkih proizvoda u SAD-u, Kanadi, Japanu, Australiji i Novom Zelandu i EU. Shodno tome, analizirani su pravni propisi i zakonski tekstovi koji se tiču kategorija u koje spadaju probiotički proizvodi. Također su pregledane publikacije i smjernice regulatornih agencija pojedinih država. Rezultati su prikazani kao pregled mogućnosti kategorizacije i osnovnih zahtjeva za razvoj i označavanje probiotika prema državama, odnosno Europskoj uniji.

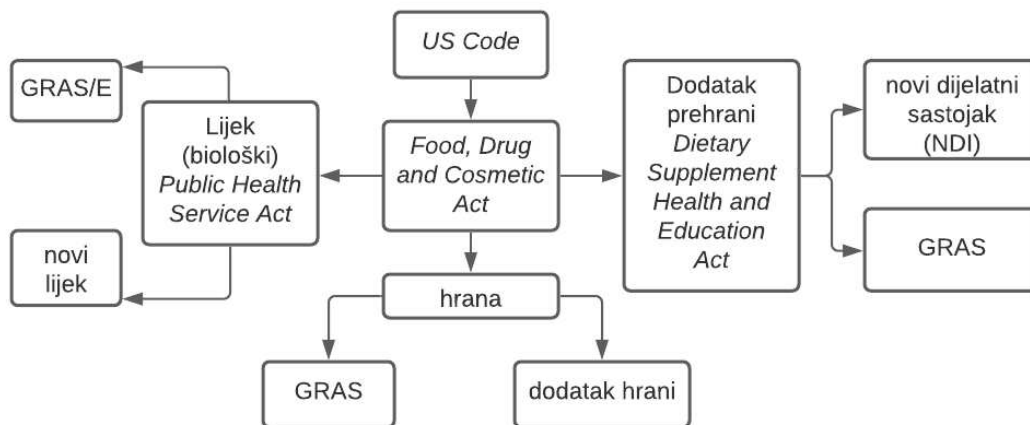
**Tablica 1.** Pretraženi sadržaj po državama

	LEGISLATIVA	REGULATORNE AGENCIJE, MINISTARSTVA I ORGANIZACIJE ČIJE SU WEB-STRANICE PREGLEDANE
Sjedinjene Američke Države	<ul style="list-style-type: none"> <li>– The Federal Food, Drug and Cosmetic Act</li> <li>– Dietary Supplement Health and Education Act</li> <li>– Public Health Services Act</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Američka agencija za hranu i lijekove</li> </ul>
Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Food and Drugs Act</li> <li>– Natural Health Products Regulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Health Canda</li> </ul>
Japan	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Food Sanitation Act</li> <li>– Health Promotion Act</li> <li>– Pharmaceutical Affairs Law</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ministry of Health, Labour and Welfare</li> <li>– Pharmaceuticals and Medical Devices Agency</li> </ul>
Australija i Novi Zeland	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Therapeutic Goods Act</li> <li>– Food Standards Code</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Australian Government</li> <li>– Therapeutic Goods Administration</li> </ul>
Europska unija	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Uredba (EZ) br. 178/2002</li> <li>– Uredba (EZ) br. 1924/2006</li> <li>– Direktiva 2001/83 / EZ</li> <li>– Direktiva 2002/46 / EZ</li> <li>– Uredba Komisije (EU) br. 907/2013</li> <li>– Uredba (EU) 2015/2283</li> <li>– Uredba (EU) 2017/745</li> <li>– Uredba (EU) 2019/515</li> <li>– Uredba (EU) 2011/1169</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Europska agencija za sigurnost hrane</li> <li>– Europska komisija</li> <li>– Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb</li> </ul>
Republika Hrvatska	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Zakon o hrani (Narodne novine br. 81/13)</li> <li>– Pravilnik o dodacima prehrani (Narodne novine br. 126/13)</li> <li>– Zakon o lijekovima (Narodne novine br. 76/13)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Agencija za lijekove i medicinske proizvode</li> </ul>



## **4. REZULTATI**

## 4.1. Sjedinjene Američke Države



**Slika 1.** Prikaz kategorizacije probiotika i pripadajućeg zakonodavstva u SAD-u

Zakon o hrani, lijekovima i kozmetici (engl. *The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*) postavlja vrlo raznolik pravni okvir, koji uređuje širok spektar proizvoda, unutar kojeg djeluje Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA). Probiotici mogu spadati u gotovo svaku kategoriju proizvoda pod FDA regulacijom. Namjeravana uporaba probiotičkog proizvoda odredit će njegovu regulatornu kategorizaciju prema Zakonu o hrani, lijekovima i kozmetici. Stoga, ovisno o namjeni, probiotički proizvod može se kategorizirati kao lijek ili biološki proizvod, kao dodatak prehrani ili kao hrana (42). Svaku kategoriju proizvoda regulira centar pri FDA koji procjenjuje i prati određene aspekte životnog ciklusa proizvoda. Za regulaciju probiotika za ljudsku uporabu najvažniji su Centar za sigurnost hrane i primijenjenu prehranu (engl. *Center for Food Safety and Applied Nutrition*, CFSAN), Centar za procjenu i istraživanje lijekova (engl. *Center for Drug Evaluation and Research*, CDER) i Centar za procjenu i istraživanje bioloških lijekova (engl. *Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). Namjenska upotreba obično se određuje tvrdnjama koje proizvođač želi dati o proizvodu, a ne njegovim sastojcima ili drugim svojstvima (43).

### 4.1.1. Tvrdnje

Prehrana i prehrambene tvari mogu iznositi četiri vrste tvrdnji:

- o strukturi ili funkciji tj. tvrdnje S/F
- o sadržaju hranjivih sastojaka
- zdravstvene
- kvalificirane zdravstvene tvrdnje.

Tvrdnje o sadržaju hranjivih sastojaka određuju razinu hranjivih sastojaka. Tvrdnje S/F opisuju ulogu sastojka namijenjenog utjecaju na normalnu strukturu ili funkciju tijela kod ljudi (44). Zakonska definicija lijeka u Zakonu o hrani, lijekovima i kozmetičkim proizvodima uključuje izjavu: „sastojak (osim hrane) namijenjen utjecaju na strukturu ili bilo koju funkciju tijela“. Izraz "osim hrane" implicitno prepoznaje da hrana ili sastojak hrane može utjecati na strukturu ili funkciju tijela, a da time ne postane lijek. To je osnova za tvrdnje o „strukтури / funkciji“, koje su izjave u vezi s učinkom hrane ili dodataka prehrani na strukturu ili funkciju tijela ili mehanizam kojim se takav učinak proizvodi (45). Tvrdnja da probiotici održavaju ili promiču zdravu ravnotežu mikroorganizama u tijelu primjerice spada u ove tvrdnje. Za njih nije potrebno prethodno odobrenje, stoga se često koriste na proizvodima. Proizvođač mora izvijestiti FDA o stavljanju u promet dodatka prehrani s tvrdnjom S/F te je odgovoran za osiguravanje točnosti i istinitosti ovih tvrdnji. Međutim, njih može biti teško potkrijepiti. Primjerice, tvrdnje jedinstvene za probiotike, da održavaju ili promiču zdravu ravnotežu mikroorganizama u tijelu, zbog nedostatka mjerljivih ishoda za određivanje ravnoteže (46). Zdravstvena tvrdnja zakonski je definirana kao izjava koja izričito ili implicitno karakterizira odnos bilo koje tvari u hrani ili dodatku prehrani s bolešću ili zdravstvenim stanjem. FDA je odlučila ograničiti dopuštene zdravstvene tvrdnje na jednu određenu vrstu odnosa: smanjenje rizika od nastanka ciljane bolesti ili stanja u trenutno zdrave populacije. Potreban je značajan znanstveni dogovor (engl. *significant scientific agreement*) da je navodna veza između prehrambenih proizvoda i smanjenja rizika od bolesti istinita za odobrenje tih tvrdnji. Kvalificirane zdravstvene tvrdnje zahtijevaju manje od značajnog znanstvenog dogovora. Iako se temelje na znanstvenim dokazima ograničene sigurnosti i trebaju sadržavati izjave o odricanju u pogledu nedostatne potkrijepljenosti, još uvijek ih treba prethodno odobriti FDA (44).

Tvrdnje koje opisuju učinak tvari na dijagnozu, liječenje, ublažavanje, izlječenje ili prevenciju bolesti smatraju se tvrdnjama o lijekovima. Ove tvrdnje mora odobriti FDA prije stavljanja lijeka u promet. Možda nije uvijek moguće povući jasnu granicu između tvrdnje o strukturi/funkciji i tvrdnje o bolesti. Primjerice, tvrdnja da će proizvod utjecati na štetne događaje povezane s terapijom bolesti je tvrdnja o lijeku ako je štetni događaj sam po sebi bolest. Prema tome, "za održavanje crijevne flore kod ljudi koji uzimaju antibiotike", tvrdnja je o lijekovima jer podrazumijeva da će proizvod spriječiti patogeni prekomjerni rast bakterija povezan s upotrebom antibiotika. Ako štetni događaj nije bolest, tada je ova vrsta tvrdnje prihvatljiva za strukturu/funkciju (46).

#### 4.1.2. Kategorije

Hrana je definirana u Zakonu o hrani, lijekovima i kozmetici kao tvar koja se koristi za hranu ili piće za čovjeka ili druge životinje, žvakaća guma i proizvod koji se koristi za komponente bilo kojeg takvog proizvoda. Iako hrana sama po sebi ne podliježe nijednom zahtjevu za odobrenje prije stavljanja na tržište, ako sastojak hrane nije GRAS, on je po definiciji dodatak hrani (engl. *food additive*) i mora proći rigorozni postupak odobrenja prije nego što se može zakonito staviti u promet (45). To znači da ako je probiotik kategoriziran kao hrana ili sastojak hrane, FDA će regulirati probiotičku komponentu bilo kao GRAS sastojak ili kao dodatak hrani.

Postoji i kategorija probiotika koji su formulirani za uzimanje ili enteralnu primjenu pod nadzorom liječnika i koji su namijenjeni prehranbenom upravljanju određenom bolesti ili stanjem za koje su uspostavljeni posebni prehranbeni zahtjevi, temeljeni na priznatim znanstvenim načelima i medicinskoj procjeni. Ove formulacije spadaju u kategoriju medicinske hrane. Ona nije lijek i prema tome ne podliježe nikakvim regulatornim zahtjevima koji se posebno odnose na lijekove. Predstavlja jedinstvenu regulatornu kategoriju s obzirom na činjenicu da je namijenjena bolesnoj osobi i pruža posebne prehranbene potrebe nužne zbog bolesnikovog stanja i korisna je u upravljanju tom bolesti, ali je još uvijek regulirana kao hrana (47). Iako je proizvode u kategorijama hrane i dodataka prehrani, za razliku od lijekova, zabranjeno stavljanje na tržište za liječenje, dijagnosticiranje, prevenciju ili liječenje bolesti, kategorija medicinske hrane omogućuje priopćavanje blagodatnih prehranbenih proizvoda namijenjenih prehranbenom upravljanju bolesti ili zdravstvenim stanjem, time pružajući mogućnosti koje dodacima prehrani nisu dostupne.

Dodatak prehrani definiran je Zakonom o prehrani, zdravstvu i obrazovanju (engl. *Dietary Supplement Health and Education Act*, DSHEA) kao proizvod koji se uzima oralno i koji sadrži sastojak namijenjen dopuni prehrane i regulira se kao hrana. Za razliku od lijekova, dodaci prehrani ne trebaju odobrenje FDA prije stavljanja na tržište, već proizvođači moraju obavijestiti FDA prije stavljanja proizvoda na tržište. Iako proizvođači dodataka prehrani, po DSHEA zakonu, moraju osigurati da su njihovi proizvodi sigurni, oni ne trebaju podnositi podatke FDA-i koji potkrepljuju kako su utvrdili sigurnost, bilo prije ili nakon stavljanja u promet. Međutim, Zakon o zaštiti potrošača lijekova zahtijeva da proizvođač dodataka prehrani koji se prodaje u SAD-u podnese FDA-i sva izvješća o ozbiljnim neželjenim događajima povezanima s upotrebom dodatka prehrani u Sjedinjenim Državama. S obzirom na to da proizvođači ne trebaju registrirati svoje proizvode ili dobiti odobrenje od

FDA prije proizvodnje ili prodaje dodatka prehrani, FDA obično poduzima mjere protiv proizvođača tek nakon što je proizvod na tržištu i pokazalo se da nije siguran. Štoviše, teret dokazivanja da prehrambeni dodatak nije siguran leži na FDA-i (48).

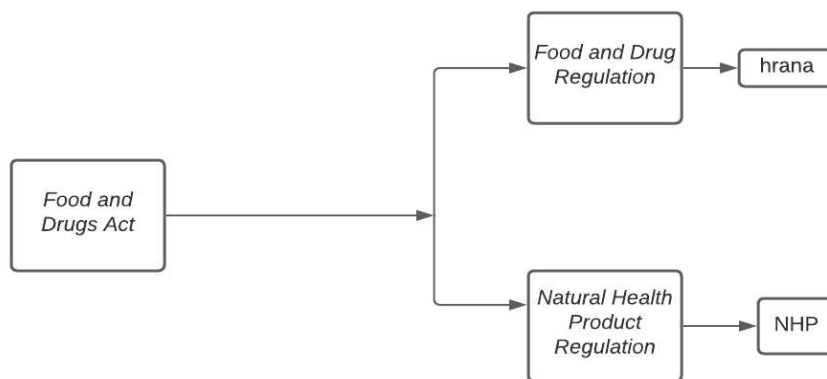
Određeni će probiotički proizvodi pod okriljem hrane biti podvrgnuti pojačanoj regulaciji ako se probiotik smatra novim dijetalnim sastojkom (engl. *New Dietary Ingredient*, NDI). To je sastojak koji se u SAD-u nije prodavao kao dodatak prehrani prije 15. listopada 1994. godine (45). Ne postoji mjerodavan popis sastojaka koji su se stavljali u promet dodacima prehrani prije tog datuma. Stoga su proizvođači i distributeri odgovorni za utvrđivanje je li neki sastojak NDI. Zakon o hrani, lijekovima i kozmetičkim proizvodima zahtijeva da proizvođači i distributeri koji žele stavljati na tržište dodatke prehrani koji sadrže NDI obavijeste FDA o osnovi na temelju koje su zaključili da će dodatak prehrani koji sadrži novi sastojak u prehrani biti siguran u uvjetima upotrebe koji se preporučuju ili predlažu na oznaci (49).

Ako je probiotik namijenjen dijagnosticiranju, ublažavanju, liječenju ili prevenciji ljudske bolesti, kao lijek i biološki proizvod, reguliran je od strane CBER-a. Trenutačno stajalište FDA-e je da je probiotički proizvod namijenjen upotrebi kao lijek ujedno i biološki proizvod. Prema Zakonu o javnim zdravstvenim službama (engl. *Public Health Services Act*), biološki proizvod definiran je kao virus, terapijski serum, toksin, antitoksin, cjepivo, krv, krvna komponenta ili derivat, alergeni proizvod ili analogni proizvod primjenjiv za prevenciju, liječenje ili liječenje bolesti ili stanja ljudi. (50).

Nedavno je FDA ustanovila novu kategoriju lijeka: živi bioterapijski proizvod (engl. *live biotherapeutic product*, LBP). Definiran je kao biološki proizvod koji sadrži žive organizme i primjenjiv je na prevenciju, liječenje ili izlječenje bolesti ili stanja ljudi, a nije cjepivo. Kao i za sve lijekove, u slučaju LBP-a mora se dokazati kvaliteta, sigurnost i djelotvornost, ali LBP-i predstavljaju dodatne izazove jer sadrže žive organizme, što dovodi do problema stabilnosti tijekom vremena i varijacija iz serije u seriju (8). FDA još nije odobrila nijedan probiotik kao LBP. Međutim, postoje namirnice koje regulira FDA, uključujući prehrambene dodatke, koji sadrže probiotike koji su zakonski dostupni, iako se ti proizvodi ne mogu zakonito prodati kako bi se izliječili, ublažili, liječili ili spriječili bilo koje bolesti (51). Dokument sa smjernicama, koji opisuje kako istraživači koji proučavaju probiotike kao lijekove mogu ispuniti proizvodne zahtjeve potrebne za rana klinička ispitivanja i kojeg je izdala FDA, pojašnjava kako se neki LBP-i koji se zakonito stavljaju na tržište kao dodatak prehrani ili hrana također mogu proučavati za ispitivanje (52).

Prije stavljanja na tržište, FDA sve lijekove mora odobriti. Ako probiotik spada u definiciju lijeka, a nije *generally recognized as safe and effective* (GRAS/E), tada spada i u definiciju novog lijeka te, prema tome, podliježe ne samo zahtjevima za odobrenje za stavljanje proizvoda na tržište, već i zahtjevima za IND (engl. *Investigational New Drug*), koja obično uključuju klinička ispitivanja faze I, II i III. Očigledno je da su klinička istraživanja ključna za svaki cilj da se utvrdi sigurnost upotrebe novih sojeva probiotika u ljudskim populacijama i da se razjasni i precizno artikulira uloga određenog probiotskog soja ili sojeva u promicanju ljudskog zdravlja. Međutim, istražitelji i istraživači trebali bi biti svjesni da sva klinička istraživanja koja uključuju probiotike ne spadaju u zahtjeve IND-a. Općenito, kada se kliničko ispitivanje usredotoči na krajnju točku koja uključuje izlječenje, ublažavanje, prevenciju, liječenje ili dijagnozu bolesti, primjenjuje se IND. S druge strane, ako je fokus studije isključivo na utjecaj tvari na strukturu ili funkciju ljudskog tijela i ne podrazumijeva se krajnja točka bolesti ili krajnju točku spada u opseg zdravstvene tvrdnje ili medicinske hrane, zahtjevi IND-a, u pravilu, ne bi trebali ulaziti u obzir (49). U marketinškom smislu, pristup SAD-a je složen i uvelike ovisi o tvrdnjama namijenjenima proizvodu .

## 4.2. Kanada



**Slika 2.** Prikaz kategorizacije probiotika i pripadajućeg zakonodavstva u Kanadi

U Kanadi se probiotici nalaze na tržištu kao hrana ili prirodni zdravstveni proizvod. Regulirani su Zakonom o hrani i lijekovima ( engl. *Food and Drugs Act*) i pripadajućim propisima. Prehrambeni proizvodi koji sadrže probiotičke mikroorganizme obično se klasificiraju kao hrana. Kada je prehrambeni proizvod predstavljen kao terapijski namijenjen ili ima takvu svrhu (npr. sadrži tvrdnje o smanjenju ili liječenju rizika od bolesti), proizvod se obično klasificira kao prirodni zdravstveni proizvod (engl. *Natural Health Product*, NHP),

podkategorija lijeka, ovisno o prirodi i rizicima povezanim s mikroorganizmom i uzimajući u obzir terapijsku primjenu proizvoda, kao i povijest upotrebe i javnu percepciju namjene proizvoda. Hrana uključuje bilo koji proizvod proizveden, prodan ili predstavljen za upotrebu kao hrana ili piće za ljude, žvakaća guma i bilo koji sastojak koji se može miješati s hranom u bilo koju svrhu, prema Zakonu o hrani i lijekovima (54). Propis o prirodnim zdravstvenim proizvodima (engl. *Natural Health Products Regulation*, NHPR) definira prirodni zdravstveni proizvod kao tvar ili kombinaciju tvari u kojoj su svi ljekoviti sastojci tvari navedene u Prilogu 1 NHPR-a, homeopatski lijek ili tradicionalni lijek, koji se proizvodi, prodaje ili predstavlja za uporabu u dijagnozi, liječenju, ublažavanju ili prevenciji bolesti, poremećaja ili abnormalnog fizičkog stanja, obnavljanja ili ispravljanja organskih funkcija te modificiranja organskih funkcija u ljudi, poput modificiranja tih funkcija na način koji održava ili promiče zdravlje. Prilog 1 uključuje probiotike.

U tom je Propisu probiotik definiran i to je monokultura ili miješana kultura živih mikroorganizama koji koriste autohtonu mikrobiotu ljudi (53). NHP koji sadrži probiotike potencijalno bi se mogao prodavati u obliku hrane (npr. kao fermentirani prehrambeni proizvod). Odluka o tome hoće li se takav proizvod klasificirati kao hrana ili NHP zasnivat će se na kriterijima utvrđenim u smjernicama *Health Canada*. Pri odlučivanju je li proizvod u formatu hrane prirodni zdravstveni proizvod, regulator uzima u obzir pet ključnih kriterija: sastav proizvoda, zastupljenost proizvoda, format proizvoda, javnu percepciju i povijest upotrebe (55). NHP se izdaju bez recepta i dolaze u najrazličitijim oblicima poput tableta, kapsula, tinktura, otopina, krema, masti i kapi. Moraju imati licenciju za proizvod da bi se legalno prodavali u Kanadi. Nju izdaje *Health Canada*, odjel savezne vlade koji postavlja zahtjeve vezane uz zdravlje i sigurnost prema Zakonu o hrani i lijekovima i pratećim propisima, politikama i smjernicama. Da bi dobili licenciju, proizvođači trebaju pružiti informacije o sastojcima, izvoru, dozi, jačini i preporučenoj upotrebi. Dokazi mogu obuhvaćati podatke o kliničkim ispitivanjima ili reference na objavljene studije, časopise, farmakopeje i tradicionalne izvore. Vrsta i količina potrebnih dodatnih dokaza ovisi o predloženoj zdravstvenoj tvrdnji proizvoda i njegovim ukupnim rizicima (56). Kultura bakterija koje nisu nova hrana ne zahtijeva preprodajni pregled sigurnosti od strane *Health Canada*. Proizvođači i uvoznici hrane odgovorni su za sigurnost prehrambenih proizvoda koje proizvode i prodaju. Međutim, ako kultura udovoljava definiciji nove hrane, kao što je, na primjer, u slučajevima kada nema povijesti sigurne upotrebe u hrani ili je soj genetski modificiran, tada će biti potrebna prijava na tržište i dokazivanje sigurnosti.

#### 4.2.1. Tvrđnje

Zakon o hrani i lijekovima utvrđuje da nitko ne smije etiketirati, pakirati, liječiti, obrađivati, prodavati ili oglašavati bilo koju hranu na način koji je lažan, obmanjujući ili će vjerojatno stvoriti pogrešan dojam u vezi s njezinim karakterom, vrijednošću, količinom, sastavom, zaslugom ili sigurnošću. Prehrambene i zdravstvene tvrdnje su dobrovoljne. Međutim, ako su prisutne, potrebno je pridržavati se važećih propisa ili smjernica, uključujući uvjete za uporabu. Zdravstvena tvrdnja znači svako predstavljanje u označavanju ili oglašavanju koje navodi, sugerira ili implicira da postoji veza između uzimanja hrane ili sastojaka hrane i zdravlja osobe. Sve zdravstvene tvrdnje moraju biti istinite i ne smiju zavaravati te moraju biti potkrijepljene znanstvenim dokazima prije nego što se pojave na etiketama prehrambenih proizvoda ili u oglašavanju. To se odnosi na simbole, grafike, logotipe, zaštitne znakove ili pečate odobrenja, kao i na riječi. Sve tvrdnje moraju biti potkrijepljene znanstvenim dokazima na sustavan, sveobuhvatan i transparentan način (54).

#### 4.2.2. Probiotičke tvrdnje

Tvrdnja o zdravlju probiotika može se predstaviti u tekstu ili u grafičkom obliku, na naljepnicama hrane ili u oglasima kako bi se sugeriralo da hrana donosi zdravstvenu korist. Zbog posebne prirode probiotičkih mikroorganizama, *Health Canada* pripremio je dokument sa smjernicama "Upotreba probiotičkih mikroorganizama u hrani" (*Health Canada*, 2009.) koji utvrđuje uvjete pod kojima se zdravstvene tvrdnje o probioticima smatraju prihvatljivima. Ove smjernice ne odnose se na prirodne zdravstvene proizvode, bilo u obliku hrane ili ne. Izraz "probiotici" i slični pojmovi ili prikazi kao što su "S korisnim probiotičkim kulturama", "sadrži bakterije koje su ključne za zdrav sustav" ili latinski naziv mikrobne vrste izmijenjen da sugerira zdravstvenu korist u tekstu ili ako su primjeri grafički prikazi na etiketama hrane i u oglašavanju koji sugeriraju da hrana donosi zdravstvenu korist, primjer su zdravstvenih tvrdnji. Preporučuje se da se izraz "probiotik" i slični izrazi ili prikazi koriste samo kada su popraćeni određenim, provjerenim izjavama o blagodatima ili učincima probiotičkog mikroorganizma koji se nalazi u hrani. To će potrošaču pružiti više informacija o očekivanoj koristi. Smjernice također navode da kada se podnosi zdravstvena tvrdnja, treba navesti, koristeći prihvaćenu nomenklaturu, latinski naziv roda, vrste i soja probiotičkog mikroorganizma koji je predmet tvrdnje te treba navesti razinu probiotičkog soja izraženu u jedinicama za stvaranje kolonija (CFU) u porciji navedene veličine hrane. Ne preporučuju se tvrdnje koje navode opći učinak (npr. „poboljšava zdravlje crijeva“, „podržava imunološku funkciju“). Mogu se iznijeti tvrdnje o funkciji u vezi s fiziološkim učincima probiotičkih



mikroorganizama u hrani. (npr. "promiče pravilnost" i "poboljšava apsorpciju hranjivih sastojaka i pomaže u probavi") (57). Većina tvrdnji na prehranbenim probiotičkim proizvodima su tvrdnje o funkciji. Mogu biti tvrdnje specifične za soj ili tvrdnje nespecifične za soj. Nekoliko tvrdnji o funkciji nespecifičnih za soj prihvaćeno je za određene vrste, bez potrebe da proizvođač provodi detaljan pregled znanstvene osnove za tu tvrdnju. One glase:

- „probiotik koji prirodno čini dio crijevne flore“
- „pruža žive mikroorganizme koji prirodno čine dio crijevne flore“
- „probiotik koji doprinosi zdravoj crijevnoj flori“
- „pruža žive mikroorganizme koji doprinose zdravoj crijevnoj flori“.

Prilikom utvrđivanja bilo koje tvrdnje o probiotiku, proizvođač ili uvoznik proizvoda trebao bi imati dokumentaciju koja podupire identifikaciju, sigurnost, održivost, koncentraciju i stabilnost probiotičkog soja dodanog prehranbenom proizvodu (58).

### **4.2.3. Monografija**

*Health Canada* razvio je monografiju probiotika, koja može pomoći dionicima u industriji u dobivanju licencije za proizvode za njihove probiotičke NHP-ove. Monografija uključuje detaljne informacije o prihvatljivim tvrdnjama, povezanim dozama, izvorima, odgovarajućoj nomenklaturi i potrebnim informacijama o riziku. Probiotički NHP nisu ograničeni na zahtjeve i doze navedene u monografiji. Licencija za proizvod može se tražiti za drugačiji zahtjev u različitoj dozi. Međutim, potrebni su dodatni dokazi koji potkrepljuju učinkovitost, sigurnost i kakvoću proizvoda. Monografija nije namijenjena opsežnom pregledu sastojka. Podnošenjem zahtjeva za licenciju za proizvod koji upućuje na monografiju, podnositelj zahtjeva potvrđuje da će proizvod u potpunosti biti u skladu s preporučenim uvjetima uporabe i odjeljkom specifikacija navedenim u monografiji. To uključuje identifikaciju vrsta, karakterizaciju sojeva, kvantifikaciju u jedinicama koje formiraju kolonije (CFU) i cjelovitu procjenu svojstava virulencije, uključujući, ali ne ograničavajući se na profil rezistencije na antibiotike, proizvodnju faktora virulencije i toksičnu aktivnost. Usklađenost sa zahtjevima monografije dovodi do ubrzanog pregledavanja zahtjeva za stavljanje proizvoda u promet. Monografija dopušta specifične i općenite tvrdnje za sojeve koji udovoljavaju svim dodatnim zahtjevima. Dane su četiri specifične tvrdnje za četiri specifična soja živih mikroorganizama. Primjer odobrene specifične zdravstvene tvrdnje za *Lactobacillus rhamnosus GG* jest da pomaže u liječenju akutnog zaraznog proljeva. Ljekoviti sastojci moraju udovoljavati zahtjevima navedenim u NHPID-u (*Natural Health*

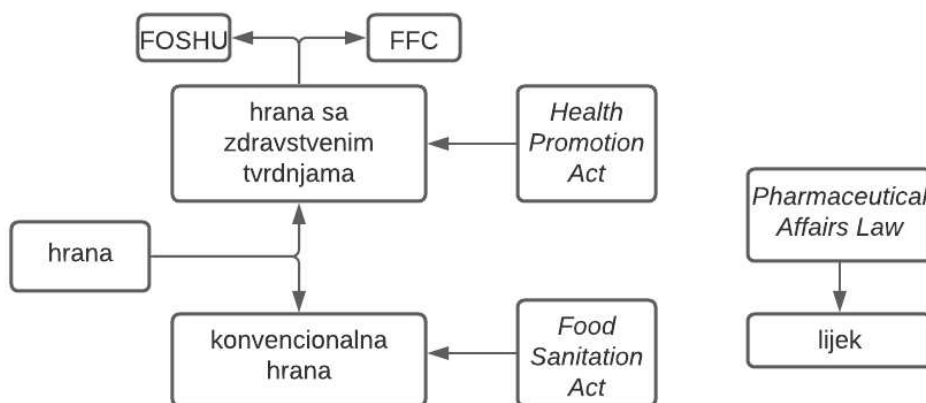
*Products Ingredients Database*), a očekuje se da će svaki živi mikroorganizam koji potvrđuje ovu monografiju ispuniti sljedeće zahtjeve:

- latinska binomna identifikacija vrste mora biti ažurirana i potvrđena
- mora se dokazati preživljavanje mikroorganizama u ljudskim crijevima, za što se ispitivanje otpornosti želučane kiseline i žuči in vitro smatra se prihvatljivim
- mikroorganizam se mora prepoznati prema fenotipu i genotipu (59).

Specifikacije gotovih proizvoda moraju se utvrditi u skladu sa zahtjevima opisanim u Vodiču za kvalitetu prirodnih zdravstvenih proizvoda (engl. *Quality of Natural Health Products Guide*) od *Natural and Non-prescription Health Products Directorate (NNHPD)*. U slučaju živih mikroorganizama, to uključuje sljedeće:

- Mjere stabilnosti / održivosti koje se primjenjuju moraju osigurati da najmanje 80% količine prijavljene na etiketi proizvoda bude na kraju roka trajanja.
- U slučaju kada živi mikroorganizam može ometati ispitivanje nečistoća na mikrobe, potrebno je detaljno obrazloženje usklađenosti konačnog proizvoda. Takvo bi obrazloženje trebalo uključivati mjere razlikovanja živih mikroorganizama u fazi gotovog proizvoda, zajedno s detaljnim objašnjenjem kako se mjere osiguranja kvalitete uspostavljaju kako bi se osigurala mikrobiološka čistoća (60).

### 4.3. Japan



**Slika 3.** Prikaz kategorizacije probiotika i pripadajućeg zakonodavstva u Japanu

Uzimajući u obzir dugu domaću tradiciju fitofarmacije, Japanci su prvi prepoznali pojam funkcionalne hrane. Nazvana je hranom za određene zdravstvene svrhe (engl. *Food for Specific Health Use*, FOSHU) početkom 90-ih godina prošlog stoljeća. Hrana sa zdravstvenim tvrdnjama dijeli se u tri kategorije: hrana s tvrdnjama o funkciji hranjivih sastojaka (engl.

*Foods with Nutrient Function Claims*, FNFC) za vitamine i minerale, hrana za posebnu prehrambenu uporabu (engl. *Foods for Special Dietary Use*, FOSDU) te FOSHU. Hrana na sebi ne smije imati tvrdnje osim ako nije odobrena kao FNFC, FOSHU ili FOSDU. U slučaju FNFC one ne moraju biti klinički dokazane i takva hrana ne treba predmarketinško odobrenje, za razliku od FOSHU i FOSDU. Probiotički proizvodi se mogu naći u kategorijama hrane, FOSHU i lijekova. Ako se probiotici prodaju kao hrana, na etiketi su zabranjene tvrdnje o djelotvornosti.

FOSHU se odnosi na hranu koja sadrži sastojak sa zdravstvenim funkcijama i službeno je odobrena da tvrdi svoje fiziološke učinke na ljudsko tijelo. FOSHU je namijenjena za održavanje i promicanje zdravlja ili za posebne zdravstvene svrhe od strane ljudi koji žele kontrolirati zdravstvena stanja. Da bi se proizvod smatrao FOSHU, potrebno je dobiti posebno odobrenje Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi (engl. *Ministry of Health, Labour and Welfare*, MHLW) za što je obvezno potkrepljivanje učinkovitosti i sigurnosti. Zahtjevi za odobrenje FOSHU-a trebaju zadovoljavati nekoliko kriterija:

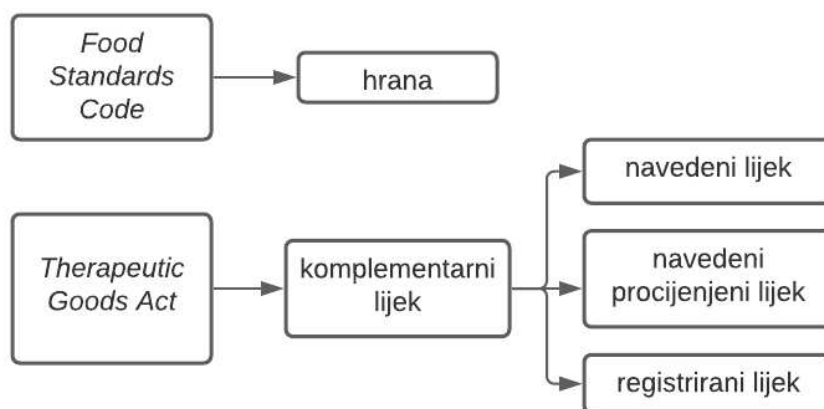
- učinkovitost na ljudsko tijelo je jasno dokazana
- odsutnost bilo kakvih sigurnosnih problema (ispitivanja toksičnosti za životinje, potvrda učinaka u slučajevima prekomjernog unosa itd.)
- korištenje nutritivno prikladnih sastojaka (npr. bez pretjerane upotrebe soli, itd.)
- jamstvo kompatibilnosti sa specifikacijama proizvoda prema vremenu potrošnje
- utvrđene metode kontrole kvalitete, kao što su specifikacije proizvoda i sastojaka, postupci i metode analize.

Uz "uobičajeni" FOSHU, dostupne su i sljedeće vrste FOSHU-a: kvalificirani FOSHU i standardizirani FOSHU, koji su uvedeni kako bi se olakšalo dobivanje odobrenja za FOSHU, i FOSHU s tvrdnjama o smanjenju rizika pojave bolesti, koji predstavlja najviši stupanj FOSHU klasifikacije (61). Međutim, zbog složenosti odobrenja za FOSHU, koji uključuje dugotrajni postupak i skupa ulaganja u pružanje dokaza o učincima i sigurnosti proizvoda te su obično potrebna klinička ispitivanja, broj novoodobrenih FOSHU doživio je nagli pad posljednjih godina. Da bi se preokrenuo ovaj trend, 2015. uvedena je nova kategorija označavanja, hrana s tvrdnjama o funkciji (engl. *food with function claim*, FFC), koja uključuje pojednostavljeni postupak odobravanja i manje rigorozne zahtjeve od FOSHU proizvoda. I FOSHU i FFC sustavi su regulatorni sustavi za funkcionalnu hranu u Japanu, ali imaju male razlike. FOSHU proizvode odobrava Agencija za zaštitu potrošača, a za novu hranu s tvrdnjama o funkciji nije potrebno odobrenje. Dakle, tvrtke su odgovorne za FFC.

Općenito, većina aktivnih komponenti koje se koriste u proizvodima FOSHU također se koriste u FFC. Što se tiče zdravstvenih tvrdnji, zdravstvene tvrdnje o strukturi i funkciji nisu odobrene u sustavu FOSHU, ali su dostupne u novom sustavu funkcionalne hrane. Tako neke zdravstvene tvrdnje, koje se odnose na umor, oči, pamćenje, stres, san, zglobove, protok krvi, tjelesnu temperaturu, mišiće i indeks tjelesne mase i nisu odobrene za proizvode FOSHU, mogu se koristiti za FFC. I FOSHU i FFC trebaju značajne dokaze iz kliničkih studija, ali studije za FOSHU moraju biti više kontrolirane od onih FFC (62). Prijave za FOSHU dobrovoljne su, pa nije potrebno odobrenje za svaki probiotik koji ima zdravstvene koristi. Standardizirana zdravstvena tvrdnja FOSHU-a za probiotičke proizvode trenutno je ograničena na poboljšanje gastrointestinalnih stanja i uključuje reference na "dobar bacil", "smanjuje lošu mikrofloru" i "promiče održavanje dobrog crijevnog okoliša i regulira gastrointestinalne uvjete". Izjave poput „održava crijeva zdravima“ i sl. također su dopuštene.

Probiotici se mogu nalaziti i u kategoriji lijekova. Prilikom deregulacije OTC lijekova neki od OTC lijekova s dobro uspostavljenim sigurnosnim evidencijama prebačeni su u kategoriju kvazi lijekova. Ti se proizvodi više ne ograničavaju na prodaju u ljekarnama, već se mogu prodati bilo gdje, uključujući prodavaonice mješovite robe, trgovine s namirnicama i kioske, bez nadzora ljekarnika. Kategorija lijekova za zdravlje probavnog sustava je ona koja je deregulirana. Kvazi lijek ima minimalno do umjereno farmakološko djelovanje, a u upotrebi ograničen na određene indikacije (63).

#### 4.4. Australija i Novi Zeland



**Slika 4.** Prikaz kategorizacije probiotika i pripadajućeg zakonodavstva u Australiji i Novom Zelandu

Prilikom stavljanja probiotičkog proizvoda na tržište bitno je odrediti spada li u kategoriju hrane ili lijeka, odnosno terapijske robe, jer se primjenjuju različiti regulatorni zahtjevi. Potencijalno regulatorno preklapanje određene hrane i lijekova naziva se sučelje hrana-lijek te je razvijen alat za usmjeravanje (engl. *The Food-Medicine Interface Guidance Tool*), koji služi za određivanje regulatornog režima koji se odnosi na proizvod (64). Proizvode koji su klasificirani kao terapijska roba, koja uključuje i lijekove, regulira TGA (*Therapeutic Goods Administration*) na saveznoj razini, dok hranu, uključujući i proizvode koji daju zdravstvene tvrdnje, pretežno reguliraju državna i teritorijalna regulatorna tijela za hranu (65).

Probiotički proizvodi koji su jasno obuhvaćeni standardom za hranu ili koji se tradicionalno koriste kao hrana u Australiji ili na Novom Zelandu u obliku u kojem su predstavljeni, regulirani su kao hrana pod *Food Standards Code*. FSANZ (engl. *Food Standards of Australia and New Zealand*), zakonodavno je tijelo koje utvrđuje standarde koji reguliraju prehrambene sadržaje i zdravstvene tvrdnje na etiketama i oglasima. Standard 1.2.7 uređuje način na koji se iznose prehrambene i zdravstvene tvrdnje. Na hrani mogu biti navedene tvrdnje koje predstavljaju izričitu ili implicitnu izjavu, prikaz, dizajn ili informaciju u vezi sa hranom ili svojstvom hrane. Zdravstvena tvrdnja definirana je kao tvrdnja koja navodi, sugerira ili implicira da hrana ili svojstvo hrane ima ili može imati zdravstveni učinak. Učinak na zdravlje znači učinak na ljudsko tijelo, uključujući i učinak na bolest, poremećaj ili stanje. Mogu biti opće ili visoke razine. Zdravstvena tvrdnja na visokoj razini znači da se odnosi na ozbiljnu bolest ili biomarker ozbiljne bolesti. Pri tom ozbiljna bolest znači bolest, poremećaj ili stanje koje se općenito dijagnosticira, liječi ili njime upravlja u dogovoru sa zdravstvenim radnikom ili uz nadzor zdravstvenog radnika. Zdravstvene tvrdnje visoke razine moraju se temeljiti na odnosu hrane i zdravlja koji je već prethodno odobrio FSANZ. Da bi podnijeli tvrdnje opće razine, proizvođači ih mogu temeljiti na jednom od unaprijed odobrenih odnosa hrane i zdravlja u Standardu ili sami potkrijepiti odnos hrane i zdravlja u skladu s detaljnim zahtjevima utvrđenim u Standardu te je potrebno obavijestiti FSANZ prije podnošenja zahtjeva za polaganje prava na etikete hrane ili u oglase za hranu. FSANZ nije odgovoran za primjenu Standarda 1.2.7 i ne procjenjuje usklađenost prijavljenih odnosa hrane i zdravlja. Ima ulogu administriranja postupka obavijesti. Objava FSANZ-a ne znači prihvaćanje, odobrenje ili potvrđivanje prijavljenog odnosa hrane i zdravlja (66).

Probiotik koji nije obuhvaćen standardom za hranu ili koji se tradicionalno ne koristi kao hrana u Australiji ili na Novom Zelandu, međutim, ne smatra se automatski terapijskim dobrom. Terapijska roba definirana je Zakonom o terapijskoj robi (engl. *Therapeutic*

*Goods Act*), a uključuje lijekove, biološka sredstva i medicinske proizvode (67). Terapeutska roba upisana je u australski Registar terapijske robe (engl. *Australian Register of Therapeutic Goods*, ARTG). Podaci koji se čuvaju u ARTG-u uključuju naziv proizvoda i detalje formulacije te podatke o proizvođaču. To može uključivati općenite ili specifične indikacije i zahtjeve za korištenje tih indikacija. Probiotici se nalaze u kategoriji komplemetarnih lijekova, koja uključuje i primjerice tradicionalne biljne lijekove, vitamine i minerale itd.

U regulatornom okviru lijekovi se klasificiraju ili registrirani ili na popisu (navedeni). Postoje tri vrste komplementarnih lijekova:

- navedeni komplementarni lijekovi koji na naljepnici imaju AUST L broj
- procijenjeni navedeni komplementarni lijekovi koji na naljepnici imaju AUST L (A) broj
- registrirani komplementarni lijekovi koji na naljepnici imaju AUST R broj (68).

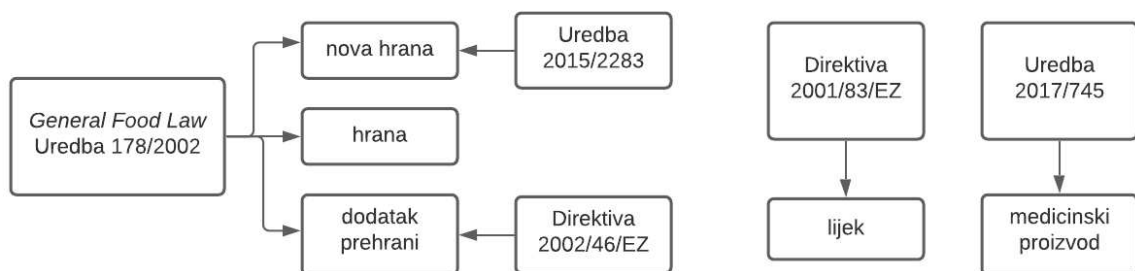
Navedeni komplementarni lijekovi sadrže unaprijed odobrene sastojke niskog rizika te daju unaprijed odobrene zdravstvene tvrdnje. Mogu dati indikacije za održavanje zdravlja i poboljšanje zdravlja ili određene indikacije za neozbiljna, samoograničavajuća stanja. TGA ne procjenjuje terapijske indikacije na lijekovima s popisa u vrijeme kada je lijek naveden na ARTG. Međutim, Zakon zahtijeva da u vrijeme popisa proizvođači potvrde da posjeduju dokaze koji potkrepljuju indikacije i zahtjeve za njihov lijek i da će ti podaci biti dostupni TGA-i na zahtjev.

Procijenjeni navedeni komplementarni lijekovi indiciraju malo rizičnije zdravstvene tvrdnje od navedenih lijekova. Prije stavljanja na tržište prolaze procjenu dokaza učinkovitosti u prilog predloženim indikacijama od strane TGA. Ta procjena temelji se na gotovom proizvodu, a ne na izoliranim aktivnim sastojcima. Proizvođač mora pružiti visokokvalitetne dokaze koji podržavaju lijek, poput podataka iz kliničkih ispitivanja na ljudima. Put procijenjenih navedenih lijekova nalazi se između navedenih (niži rizik) i registriranih (veći rizik) putova.

Smatra se da su registrirani komplementarni lijekovi relativno većeg rizika od navedenih lijekova, na temelju njihovih sastojaka ili indikacija za lijek. TGA u potpunosti procjenjuje kvalitetu, sigurnost i učinkovitost registriranih lijekova prije nego što su prihvaćeni u ARTG i mogu se staviti na tržište. Te se lijekove nadgleda nakon što se pojave u prodaji i ako se otkrije problem, može se suspendirati ili otkazati registracija lijeka. Oni iznose zdravstvene tvrdnje o ozbiljnijim stanjima.

Svi lijekovi koji se izdaju na recept i većina onih koji se izdaje bez recepta su registrirani, dok je većina komplementarnih lijekova navedena. Jedini probiotički proizvod koji je registrirani komplementarni, sadrži jedan od najistraženijih sojeva primjenjen u terapijske svrhe, *Escherichia coli* Nissle 1917 (69). Ostali probiotički komplementarni lijekovi su navedeni. „The Therapeutic Goods Determination“ zakonodavni je instrument izrađen prema Zakonu o terapijskoj robi. Ovaj instrument određuje sve sastojke koji su dostupni za upotrebu u navedenim lijekovima i zahtjeve za njihovu upotrebu. TGA kontinuirano pregledava utvrđivanje kako bi osigurao da su svi sastojci sigurni za upotrebu u lijekovima s niskim rizikom. Ažurira se dodavanjem ili uklanjanjem sastojaka, pojašnjenjem, uklanjanjem ili dodavanjem ograničenja ili izjavama upozorenja (70).

#### 4.5. Europska unija



**Slika 5.** Prikaz kategorizacije probiotika i pripadajućeg zakonodavstva u EU

Probiotički proizvodi regulirani su europskim i nacionalnim zakonodavstvom. Ovaj perspektivni sektor pati od nedostatka jasnoće u pogledu upotrebe izraza „probiotik“, jer trenutno ne postoji regulatorni okvir Europske unije (EU) koji definira probiotičke mikroorganizme ili kategoriju probiotičke hrane. U EU, probiotička hrana, uglavnom fermentirano mlijeko i dodaci prehrani, spada u opseg Općeg zakona o hrani (engl. *General Food Law*). Njegovom objavom u Uredbi 178/2002, Europska je unija stvorila pravni okvir koji osigurava i utvrđuje obveze i definicije koji se primjenjuju na području sigurnosti hrane. Uredba 178/2002 uspostavlja politiku sigurnosti hrane kao primarni cilj zakonodavstva EU-a o hrani (71).

##### 4.5.1. Funkcionalna hrana

Tijekom posljednjih godina pojavila se nova, potencijalna uloga hrane, koja ispunjava određenu fiziološku funkciju. Iako se hrana koja ispunjava ovu ulogu, koja se naziva

funkcionalnom hranom, konzumira kao dio uobičajene prehrane, ona pruža zdravstvene učinke koji nadilaze tradicionalne prehrambene učinke. Prema Komisiji za znanost o funkcionalnoj hrani u Europi (engl. *Functional Food Science in Europe*, FUFOSE) to je hrana koja, uz prehrambeni učinak, ima i blagotvoran učinak na jednu ili više funkcija u tijelu, na način koji je važan za poboljšanje zdravlja i dobrobiti ili za smanjenje rizika od bolesti. Uzima se kao dio normalne prehrane. To nije tableta, kapsula ili bilo koji oblik dodatka prehrani. Važno je identificirati određene sastojke hrane i točne uvjete u kojima oni mogu imati blagotvorni učinak. Probavni trakt je očita meta za razvoj funkcionalne hrane jer djeluje kao sučelje između prehrane i svih ostalih metaboličkih funkcija. U EU ne postoji točno određena zakonska regulativa kojom se naziv funkcionalna hrana definira, što uzrokuje zabune oko korištenja tog pojma. Propisi kojima se regulira funkcionalna hrana i funkcionalni sastojci hrane mogu se svrstati u mnoge postojeće propisane kategorije. Da bi funkcionalna hrana bila izvrstan proizvod, proizvođač mora ponuditi specijalna zdravstvena svojstva dok u isto vrijeme, u usporedbi s konvencionalnom hranom, mora razviti vlastitu strategiju uz povezivanje istraživačkog rada i marketinga (72).

#### **4.5.2. Dodaci prehrani**

Dodaci prehrani spadaju u kategoriju prehrambenih proizvoda te se svi horizontalni propisi o hrani primjenjuju i na dodatke prehrani. Prema Direktivi 2002/46 / EZ o dodacima prehrani, dodaci prehrani definiraju se kao namirnice namijenjene dopunjavanju uobičajene prehrane i koje su koncentrirani izvori hranjivih ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom, same ili u kombinaciji prodaju se u obliku doza, odnosno oblika kao što su kapsule, pastile, tablete, pilule i drugi slični oblici, vrećice s prahom, ampule s tekućinama, bočice za ispuštanje kapi i drugi slični oblici tekućina i praha dizajnirani za uzimanje u izmjeranim malim jediničnim količinama. Hranjive tvari su vitamini i minerali dok se drugim tvarima smatraju aminokiseline, esencijalne masne kiseline, vlakna, organi i ekstrakti biljnih vrsta, mikroorganizmi, jestive gljive, alge, pčelinji proizvodi i druge tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom (73). Direktiva 2002/46 djelomično usklađuje pravila koja se primjenjuju na stavljanje dodataka prehrani na tržište. Za razliku od tržišta dodataka prehrani koji sadrže vitamine i minerale, koji se čini relativno homogenim, tržište dodataka prehrani koji sadrže druge tvari karakterizira raznolikost. (74). Njihovo korištenje reguliraju nacionalna pravila, a mogu i podlijegati drugim propisima EU. Europska komisija održava popis tvari za koje se zna ili se sumnja da imaju štetne učinke na zdravlje i čija se uporaba stoga kontrolira. Za svu hranu, uključujući dodatke prehrani, za koju se tvrdi da utječe na prehrambeni ili zdravstveni



status potrošača, EFSA provodi procjenu u skladu s Uredbom (EZ) br. 1924/2006 o prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama. Odgovornost za sigurnost ovih proizvoda snosi nositelj prehrambene industrije koji plasira proizvod na tržište. Države članice mogu, u svrhu praćenja, zatražiti obavijest o stavljanju na tržište na njihovom teritoriju dodatka prehrani. Jednom kad je proizvod na tržištu, nadležno tijelo države članice može nadzirati njegovu upotrebu na tom teritoriju (75).

#### **4.5.3. Specifični slučaj: nova hrana**

Dok većina živih sojeva mikroba koji se koriste u prehranbenim proizvodima i dodacima prehrani ne zahtijeva preprodajnu procjenu sigurnosti, zbog tradicionalne i dokazane povijesti sigurne uporabe, novi probiotički sojevi moraju proći cjelovitu procjenu sigurnosti. Nova hrana jest hrana ili sastojci hrane koji su se prije svibnja 1997. rijetko konzumirali ili se nisu nikada konzumirali u EU. Te su godine stupile na snagu prve odredbe o novoj hrani u EU-u, u obliku Uredbe (EZ) br. 258/97. Hrana se može smatrati novom iako je tradicionalna hrana u drugim dijelovima svijeta, ako je nova na tržištu EU-a. Nova Uredba (EU) 2015/2283 dovela je do bržeg i proporcionalnijeg ocjenjivanja sigurnosti za tradicionalnu hranu iz trećih zemalja koja se u prošlosti smatrala sigurnom za upotrebu, kako bi se olakšalo trgovanje. Novom Uredbom uvodi se pojednostavljeni postupak ocjenjivanja za tradicionalnu hranu iz trećih zemalja koja je nova u EU. Ako se može povijesno dokazati da je predmetna tradicionalna hrana sigurna, a države članice EU-a i EFSA nisu izrazile zabrinutost, ta se tradicionalna hrana može staviti na tržište na temelju obavijesti podnositelja zahtjeva. To se smatra brzim putem za plasiranje nove hrane u promet. Probiotici koji koriste nove mikroorganizme i nove metode proizvodnje morat će proći potpuno odobrenje za novu hranu. Za fermentiranu hranu koja se tradicionalno konzumira izvan EU-a i koja ima sigurnu povijest upotrebe, novi tradicionalni put nove hrane trebao bi omogućiti brz pristup tržištu (76, 77).

#### **4.5.4. Medicinski proizvodi**

Definicija probiotika podrazumijeva i druge oblike primjene osim oralnog. Takve su primjene u okviru medicinskog proizvoda još uvijek moguće tijekom prijelaznog razdoblja na novu Uredbu o medicinskim proizvodima (EU) 2017/745. Pod određenim je uvjetima još uvijek moguće pozicionirati probiotike kao medicinske proizvode, ali ta mogućnost nije održiva i završit će 2022. godine. Nova Uredba izričito isključuje održivi biološki materijal,

uključujući žive mikroorganizme. Medicinski proizvodi s mrtvim mikroorganizmima još uvijek mogu biti mogući, ali oni više ne udovoljavaju definiciji probiotika (78).

#### 4.5.5. Lijekovi

Prema Direktivi 2001/83/EZ, u Europskoj uniji bilo koji proizvod namijenjen prevenciji ili liječenju bolesti definiran je kao lijek i zahtijeva odobrenje za stavljanje u promet od strane nadležnih tijela (79).

Lijekovi za koje je djelatna tvar živi mikroorganizam trenutno se razvijaju za višestruke indikacije, a FDA i Europska farmakopeja (Ph. Eur.) nazivaju ih živim bioterapijskim proizvodima (engl. *live biotherapeutic products*, LBP). Prvo spominjanje kategorije LBP na europskoj razini bilo je u Ph. Eur. Monografiji o LBP-ima, koja je stupila na snagu 2019. godine i raspravlja o zahtjevima kvalitete za ovu vrstu proizvoda. U EU ne postoje druge posebne smjernice koje bi pomogle proizvođačima u dizajniranju nekliničkih i kliničkih studija za ovu vrstu lijeka. LBP su lijekovi koji sadrže žive mikroorganizme poput bakterija ili kvasca i imaju pozitivan utjecaj na zdravlje i fiziologiju domaćina. Najčešće vrste su bakterije *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, neke streptokokne vrste, *Bacillus clausii* i kvasac *Saccharomyces cerevisiae* var *boulardii*. Ph. Eur. Povjerenstvo (*The European Pharmacopoeia Commission*) odobrilo je opću monografiju o živim bioterapijskim proizvodima za ljudsku upotrebu utvrđujući usklađene zahtjeve za LBP za ljudsku upotrebu i dva opća poglavlja. Poglavlja „*Microbial examination of live biotherapeutic products (LBP): test for enumeration of microbial contaminants*“ i „*Microbiological examination of live biotherapeutic products: test for specified microorganism*“ bave mikrobiološkom kontaminacijom LBP-ova. Ova opća poglavlja opisuju metode popisivanja onečišćenja i otkrivanje određenih mikroorganizama, a uz to opisuju kako uspostaviti prikladnu metodu ispitivanja, dopunski alat za kontrolu kvalitete LBP-a. Zahtjevi uključuju potpunu morfološku, biokemijsku, serološku i molekularnu karakterizaciju korištenih sojeva, budući da su terapijske karakteristike specifične za soj, kao i osiguravanje odsutnosti antimikrobne rezistencije ili bilo kojih drugih čimbenika virulencije u LBP-ima. Provjera potencije popisivanjem i otkrivanjem mikrobiološke kontaminacije također su važni zahtjevi. Ova tri nova teksta objavljena u Ph. Eur. Dodatak 9.7, stupila su na snagu 2019. godine (80).

Unatoč usklađenom regulatornom okviru za lijekove na razini EU, stavljanje LBP na tržište predstavlja izazov zbog njihovih specifičnih karakteristika. U nedostatku posebnih smjernica za LBP i druge lijekove na bazi mikrobioma, postojeće smjernice CHMP-a i ICH-a

razvijene za druge vrste bioloških sredstava, mogu pružiti važne informacije pri dizajniranju nekliničkog i kliničkog razvoja za LBP (32).

#### **4.5.6. Tvrdnje**

Pravila o prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama utvrđena su Uredbom (EZ) br. 1924/2006. Ona se primjenjuje na prehrambene i zdravstvene tvrdnje u komercijalnoj komunikaciji, bilo u označavanju, prezentiranju ili oglašavanju hrane koja se u tome stanju treba isporučiti krajnjem potrošaču te predstavlja pravni okvir koji koriste subjekti u poslovanju s hranom kada žele istaknuti posebne blagotvorne učinke svojih proizvoda, u vezi sa zdravljem i prehranom, na naljepnicu proizvoda ili u oglašavanju. Njezini su ciljevi osigurati da svaka tvrdnja na označavanju, predstavljanju ili oglašavanju hrane u Europskoj uniji bude jasna, točna i utemeljena na znanstvenim dokazima te omogućiti potrošačima da donose zdraviji izbor štiteći ih od zavaravajućih informacija i osiguravajući jednake uvjete za poslovanje prehranbenih poduzeća na jedinstvenom tržištu. Na tržištu EU zabranjena je hrana s tvrdnjama koje bi potrošače mogle dovesti u zabludu. To ne samo da štiti potrošače, već i promiče inovacije i osigurava pošteno tržišno natjecanje (81).

Nerijetko se na web stranicama mogu vidjeti neovlaštene tvrdnje, što nije dopušteno, jer Uredba obuhvaća sve komercijalne komunikacije, što znači da bi i one također trebale biti odobrene od strane EFSA-e. Iz Uredbe su izuzete samo nekomercijalne komunikacije, poput publikacija koje se dijele u isključivo znanstvenom kontekstu. Korištenje prehranbenih i zdravstvenih tvrdnji u komunikaciji sa zdravstvenim radnicima tema je rasprave od usvajanja Uredbe 1924/2006. Općenito se smatralo da komunikacija sa zdravstvenim radnicima ne podliježe pravilima Uredbe, sve dok informacije zapravo nisu namijenjene prosljeđivanju potrošačima. Nedavnom presudom Suda EU utvrđeno je da komunikacija sa zdravstvenim radnicima spada u područje primjene Uredbe 1924/2006. Takve su komunikacije dopuštene ako su nekomercijalne prirode. Većina stručnjaka slaže se da se komunikacije koje sadrže reference na proizvode ili marke ne bi mogle smatrati nekomercijalnim (82).

Tvrdnja znači svaka poruka ili izjava koja nije obvezujuća prema zakonodavstvu EU ili nacionalnom zakonodavstvu, uključujući i slikovno, grafičko ili simboličko predstavljanje u bilo kojem obliku, kojom se izjavljuje, sugerira ili naznačuje da ta hrana ima određena svojstva. Prehrambena tvrdnja je ona kojom se izjavljuje, sugerira ili naznačuje da ta hrana ima određena blagotvorna prehrambena svojstva. Zdravstvena tvrdnja je svaka izjava o vezi između hrane i zdravlja. Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) odgovorna je za procjenu znanstvenih dokaza koji podržavaju zdravstvene tvrdnje i daje svoje mišljenje, a njih

potom odobrava Europska Komisija ili država članica (81). Popis dopuštenih zdravstvenih tvrdnji utvrđen Uredbom Komisije (EU) br. 432/2012 redovito se ažurira novoosnovanim zdravstvenim tvrdnjama koje podliježu pojedinačnoj prijavi podnesenoj u skladu s člankom 13. stavkom 5. Uredbe (EZ) br. 1924/2006. Zdravstvene tvdnje bi trebale biti autorizirane samo nakon znanstvene procjene najvišeg mogućeg standarda.

Ključna pitanja kojima se bavi EFSA pri procjeni su:

- Je li hrana dovoljno definirana i karakterizirana?
  - Je li navedeni učinak dovoljno definiran i je li to povoljan fiziološki učinak?
  - Je li utvrđena uzročno posljedična veza između hrane / sastojka i navedenog učinka?
- (83)

U projektu PASSCLAIM izrađen je skup konsenzusnih kriterija koji bi, ako se ispune, mogao pružiti određenu sigurnost da se tvrdnje o hrani mogu smatrati valjanima. Taj dokument pomaže onima koji podnose i reguliraju zahtjeve pri procjeni znanstvene potpore tvrdnjama za hranu i sastojke hrane (84).

#### **4.5.7. Izraz i tvrdnje o probiotiku**

Podneseno je mnogo zahtjeva za tvrdnje o probioticima koje obuhvaćaju potporu zdravoj crijevnoj flori, smanjeno vrijeme probavnog prolaska, potporu imunološkom sustavu, obranu od patogena, oralno zdravlje itd., a do danas ih je EFSA sve odbila. Jedina odobrena tvrdnja temelji se na općeprihvaćenim znanstvenim dokazima i spada u čl. 13.1. Uredbe 1924/2006. Ona tvrdi da žive kulture u jogurtu ili fermentiranom mlijeku poboljšavaju probavu proizvoda laktozom kod osoba koje imaju poteškoće s probavom laktoze. Da bi se podnijela tvrdnja, jogurt ili fermentirano mlijeko treba sadržavati najmanje  $10^8$  jedinica za stvaranje kolonija živih mikroorganizama (*Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* i *Streptococcus thermophilus*) po gramu. S druge strane, sve tvrdnje koje se temelje na novorazvijenim znanstvenim dokazima i spadaju u čl. 13.5 spomenute Uredbe i one specifične za soj su odbačene. Najčešći razlozi za to su nedostatak jasne definicije, dovoljne karakterizacije hrane ili jasnih dokaza o utvrđenoj uzročno-posljedičnoj vezi između probiotika i njegovog navodnog učinka (85).

Korištenje izraza probiotik nije dopušteno prema Uredbi o prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama jer se pojam "probiotik" smatra implicitnom zdravstvenom tvrdnjom. To znači da se prehranbeni proizvodi ne mogu prodavati u EU-u tvrdeći da su probiotici. Vodič Komisije o primjeni Uredbe (EZ) br 1924/2006, koji nema pravnu valjanost, navodi da, iako deklaracija koja koristi izraz „sadrži" obično se koristi kao prehranbena tvrdnja, u nekim

se slučajevima odnosi na tvar ili skupinu tvari sa specifičnim funkcionalnim učinkom i djelovanjem na zdravlje. Kao primjer, navedeni su probiotici i u tom slučaju tvrdnje s natpisom "sadrži" zdravstvene su tvrdnje i moraju se odobriti u skladu s utvrđenim postupkom (86). Nedostatak pravnog okvira ne znači da se probiotici ne mogu koristiti u hrani, iako se za označavanje prisutnosti određenog sastojka u njoj izraz "probiotici" ne može se upotrijebiti. To nije slučaj za lijekove, kao ni za kozmetiku, proizvode za čišćenje, hranu za kućne ljubimce itd. U daljnjem zabrinjavajućem razvoju, označavanje "probiotika" širi se na neprehrambene proizvode, koristeći poruku pozitivnih učinaka probiotika na crijeva kao referencu za učinkovitost neprehrambenih proizvoda, primjerice za oglašavanje kozmetičkih proizvoda (87).

Trgovačka imena koja sugeriraju povezanost sa zdravljem spadaju u područje primjene Uredbe (EZ) 1924/2006, a posebno njezinog članka 10.3. Žig ili zaštićeno ime koje se javlja u označavanju, prezentiranju ili oglašavanju hrane koji se mogu protumačiti kao prehrambena ili zdravstvena tvrdnja, mogu koristiti bez potrebe za podlijevanjem postupku odobrenja predviđenom u navedenoj uredbi, pod uvjetom da se zajedno s njima javlja i povezana prehrambena ili zdravstvena tvrdnja u tom označavanju, prezentiranju ili oglašavanju, a koja je u skladu s odredbama te uredbe. Ime ne smije sugerirati učinak koji nadilazi određenu tvrdnju koja ga prati, niti sugerirati svojstva za sprečavanje, liječenje ili liječenje bolesti. Prijelazno se razdoblje odobrava do 19. siječnja 2022. za trgovačka imena koja su postojala prije 1. siječnja 2005. i primjenjuje se samo na nesukladnosti s obzirom na Uredbu (EZ) 1924/2006, a ne i na one u odnosu na druge propise. To se primjerice odnosi na preimenovanje podvrsta sa znanstvenim zvučnim imenima kao marketinškom tehnikom kao što je „*Bifidus regularis*“ (88).

Europska komisija savjetovala je da tamo gdje se izrazi poput "živi" ili "aktivan" koriste za opisivanje bakterija, oni podrazumijevaju probiotičku funkciju i stoga se smatraju neovlaštenim zdravstvenim tvrdnjama (89). Svaka poruka ili riječ koja sugerira zdravstvenu korist, uključujući bilo koji naziv proizvoda ili njegovih sastojaka, spada u područje primjene Uredbe 1924/2006. Međutim, njezin članak 1.4. isključuje bilo koji generički naziv iz opsega Uredbe kada se oni tradicionalno koriste za označavanje prehrambenog proizvoda, ali svim izuzećima trebala bi vladati Europska komisija (EK) i zahtjevi za njihovu uporabu su detaljnije opisani u Uredbi Komisije (EU) br. 907/2013. Riječi koje se tradicionalno koriste za označavanje karakteristika neke vrste hrane ili pića koja bi mogla imati učinak na zdravlje ljudi, nazivaju se generički deskriptori (nazivi) (81). Uredba Komisije (EU) br. 907/2013. o utvrđivanju pravila za zahtjeve o uporabi generičkih deskriptora utvrđuje da generički

deskriptori trebaju odgovarati provjerenj uporabi u državi članici ili državama članicama tijekom minimalnog razdoblja od 20 godina prije datuma stupanja na snagu ove Uredbe (90). No, čini se da europske vlasti nisu sklone odobravanju riječi “*probiotik*” kao generičkog deskriptora jer je to zdravstvena tvrdnja, u skladu sa smjernicama EK o upotrebi izraza “probiotik”. To se također odnosi i na prijedlog da se tvrdnja „sadrži probiotik“ odobri kao prehrambena, jer izraz ne može istodobno postojati u ovim trima kategorijama (91).

Potrošači bi trebali biti na odgovarajući način informirani o probioticima, a trenutna je zabuna u suprotnosti s opsegom Uredbe EU-a o pružanju informacija o hrani potrošačima 1169/2011 koja naglašava da podaci na hrani trebaju omogućiti potrošačima da identificiraju i na odgovarajući način koriste hranu i donesu odluke koje odgovaraju njihovim individualnim prehrambenim potrebama (92).

#### **4.5.8. Uzajamno priznavanje**

Slobodno kretanje robe i osoba jedna je od osnovnih vrijednosti Ugovora o EU. Prema načelu uzajamnog priznavanja države članice ne smiju na svojem državnom području zabraniti prodaju robe koja se zakonito stavlja na tržište u drugoj državi članici, čak i ako je ta roba, uključujući robu koja nije dobivena proizvodnim postupkom, proizvedena u skladu s različitim tehničkim pravilima. No načelo uzajamnog priznavanja nije apsolutno. Države članice mogu ograničiti stavljanje na tržište robe koja je zakonito stavljena na tržište u drugoj državi članici ako su takva ograničenja opravdana. Uredbom (EU) 2019/515 nameće se obveza jasnog obrazlaganja zbog čega je pristup tržištu ograničen ili uskraćen (93).

U izvješću o upotrebi drugih tvari koje nisu vitamini i minerali u dodacima prehrani Europska Komisija zaključuje da nema potrebe za regulacijom uporabe takvih tvari na razini EU te ističe da je, unatoč određenim ograničenjima, uzajamno priznavanje koristan instrument za olakšavanje slobodnog kretanja proizvoda koji pripadaju ovom neharmoniziranom području. Nažalost, to nije uvijek slučaj. U sektoru dodataka prehrani neujednačena primjena načela uzajamnog priznavanja donosi mnoga pitanja s kojima se suočavaju tvrtke, a odnose se kako na razlike u nacionalnim postupcima i zahtjevima, tako i na specifičnu prirodu proizvoda uključenih u sektor. Varijacije u priznavanju i primjeni načela stvaraju probleme i prepreke s kojima će se tvrtke možda morati suočiti prilikom pokušaja ulaska na novo tržište. Budući da sektor nije u potpunosti usklađen i reguliran na razini EU-a, proizvođači i njihovi proizvodi podliježu nacionalnom zakonodavstvu i moraju ga poštivati. Postoje pozitivni i negativni popisi sastojaka koji su dopušteni ili zabranjeni, maksimalne razine, specifični zahtjevi za označavanje i razni drugi uvjeti upotrebe koji se primjenjuju na

nacionalnoj razini. Neke proizvode jedna država članica može klasificirati kao dodatke prehrani, dok ih druga država može smatrati lijekovima, stoga s potpuno drugačijim zahtjevima, pravilima i postupcima. Unatoč tome, mogućnosti koje država članica ima da zabrani proizvode koji su legalni na tržištu u drugoj državi članici su ograničene. Pristup tržištu može se privremeno obustaviti kada ta država provodi procjenu robe i utvrdi da to predstavlja ozbiljan rizik za sigurnost ili zdravlje građana ili okoliš. Na nacionalnim je vlastima koje se pozivaju na to, da pokažu, u svjetlu nacionalnih prehrambenih navika i rezultata međunarodnih znanstvenih istraživanja, da su njihova pravila neophodna za učinkovitu zaštitu interesa potrošača, a posebno da marketing navedenih proizvoda predstavlja stvarni rizik za javno zdravstvo (74). Industrija naglašava kako se nacionalna tijela prilikom odlučivanja prvenstveno usredotočuju na nacionalno zakonodavstvo, ne uzimajući u obzir dokaz da se proizvod već zakonito prodaje u drugoj državi članici. Također, ističu kako se glavni razlog koji nacionalna tijela koriste za odgađanje ili blokiranje proizvoda na tržištu u nekoj državi članici odnosi na postojanje potencijalnih sigurnosnih problema i potrebu vlasti da zaštite potrošače, što tvrtke ne mogu lako osporiti (94).

Ne postoji pravni okvir za cijelu EU koji definira kategoriju probiotika niti uspostavlja uvjete smatranja tvari probiotikom. No, općenito mišljenje europskih vlasti jest da je pojam „probiotik“ implicitna, neovlaštena zdravstvena tvrdnja, stoga sama upotreba naziva nije odobrena u većini zemalja. Međutim, posljednjih su godina države članice razvile različite pristupe. Nedostatak harmonije može ići protiv načela uzajamnog priznavanja. Pojedine zemlje Europske unije imaju različite pristupe označavanju probiotika i probiotičke hrane. Pojam je prihvaćen u nekim zemljama, ali ne i u drugima, a neke zemlje ne primjenjuju načelo „uzajamnog priznavanja“. To zahtijeva od tvrtki da mijenjaju i prilagođavaju etikete i ambalažu ako je to slučaj. Cilj Uredbe 1924/2006 je omogućiti potrošačima donošenje zdravijeg izbora štiteći ih od zavaravajućih informacija i olakšavanje slobodnog kretanja hrane označene tvrdnjama. No, čini se da u slučaju probiotika to nije slučaj.

#### **4.5.9. Primjeri nacionalnih pristupa**

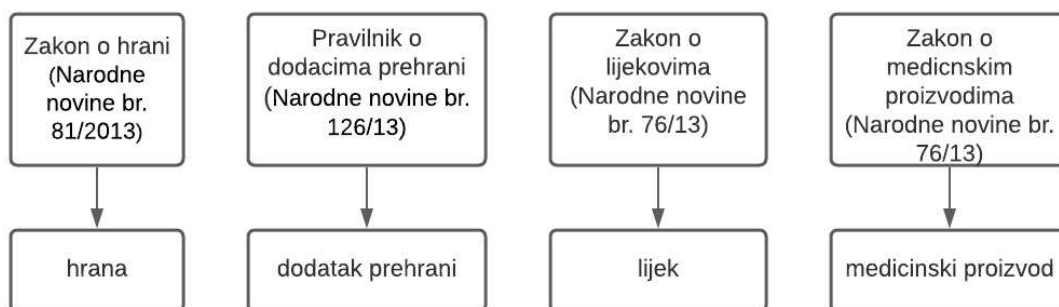
Unatoč europskoj viziji probiotika, različite države članice izrazile su neslaganje po tom pitanju, ponajviše Italija. Talijansko Ministarstvo zdravstva podnijelo je zahtjev, prema Uredbi (EU) br. 907/2013, da se riječ „*probiotik*“ koristi kao generički deskriptor. Svi proizvodi u skladu s talijanskim smjernicama o probioticima i prebioticima mogu nositi izraze, poput „doprinosi održavanju uravnotežene crijevne mikroflore“ na naljepnici. Korištenje riječi "probiotik" dopušteno je u Italiji za hranu i dodatke prehrani, pod uvjetom da

su ispunjeni određeni uvjeti, kao što je tradicionalna upotreba kod ljudi, da se smatraju sigurnim za prehranu ljudi, održivim u crijevima, da sadrži sojeve koji su karakterizirani određenim metodama i da sadrže najmanje  $10^9$  CFU / g živih stanica najmanje jednog soja bakterija po dnevnoj dozi proizvoda. Upotreba različitog broja živih mikroorganizama može biti dopuštena kada su značajna znanstvena istraživanja pokazala njegovu opravdanost (95).

Španjolska agencija za sigurnost hrane i prehranu utvrdila je da na tržištu postoji veliki broj dodataka prehrani koji uključuju pojam probiotik, koji dolaze iz različitih zemalja EU-a, gdje im je dozvoljeno stavljanje na tržište pod ovim nazivom, pa im se stoga ne može spriječiti plasiranje u Španjolsku, primjenjujući načelo uzajamnog priznavanja. Slijedom toga, i dok se ne uspostavi jedinstveni kriterij od strane država članica Europske unije, smatra da bi se moglo prihvatiti da se pojam "probiotik" pojavljuje na etiketi proizvoda hrana domaće proizvodnje i drugih zemalja Europske unije. U svim slučajevima ti proizvodi moraju udovoljavati sigurnosnim zahtjevima. Međutim, napominje da upotreba ovog izraza ne može biti popraćena drugim zdravstvenim tvrdnjama, osim ako to nije izričito odobreno Uredbom Europske unije (97).

Pošto probiotici podliježu nacionalnim odredbama, tržište EU-a je fragmentirano. Trenutno većina država izraz "probiotik" smatra zdravstvenom tvrdnjom, a neke čak ne dopuštaju nespecifične tvrdnje poput "sadrži žive bakterije". U Francuskoj i Portugalu pojmovi probiotici smatraju se nespecifičnim zdravstvenim tvrdnjama i te su tvrdnje dopuštene samo ako su popraćene određenom odobrenom ili zdravstvenom tvrdnjom na čekanju koja se odnosi na probiotsko djelovanje. Isto vrijedi i za reference na crijevnu floru (88,96). S druge strane, češke su vlasti izdale nacionalne smjernice u kojima dopuštaju uporabu izraza „probiotik“ kao prehrambene tvrdnje.

#### 4.5.10. Republika Hrvatska



**Slika 6.** Prikaz kategorizacije probiotika i pripadajućeg zakonodavstva u RH



Prema odredbama Zakona o hrani (Narodne novine br. 81/2013) nadležna tijela za njegovu provedbu su ministarstvo nadležno za poljoprivredu i ministarstvo nadležno za zdravlje, prema podjeli nadležnosti utvrđenima spomenutim Zakonom (98). Pravilnikom o dodacima prehrani preuzete su odredbe Direktive 2002/46/EZ i definirani su dodaci prehrani kao koncentrirani izvor hranjivih sastojaka ili drugih sastojaka s prehrambenim ili fiziološkim funkcijama, plasirani na tržište u doziranom obliku, sa svrhom da potpomognu unos hranjivih sastojaka u uobičajenoj prehrani i nadopune prehranu tvarima koje se putem uobičajenog unosa hrane u organizam ne dobivaju u dovoljnoj količini, u svrhu povoljnog učinka na zdravlje potrošača. Označavanje, reklamiranje i prezentiranje dodataka prehrani mora biti takvo da proizvodu ne pripisuje svojstva prevencije, terapije i liječenja bolesti ljudi ili upućuje na takva svojstva i da ne sadrži navode koji upućuju da uravnotežena i raznolika prehrana ne može općenito pružiti primjerene količine hranjivih tvari. Na sve dobrovoljne navode u komercijalnoj komunikaciji proizvoda prema krajnjem potrošaču koji se tumače kao prehrambena i zdravstvena tvrdnja primjenjuju se odredbe Uredbe (EZ) br. 1924/2006 Europskoga parlamenta. Kada se na hrani nalaze zdravstvene tvrdnje ona se može smatrati funkcionalnom. Prema dozirnom se obliku razlikuje od dodataka prehrani, koji su dozirani kao kapsule, pastile, tablete, prah, granule, tekućine, te ostali oblici koji su pripremljeni da se uzimaju u odmjerenim količinama i/ili posebnim načinom primjene (99).

Ako tvrdnja direktno spominje bolesti i liječenje pripada medicinskim tvrdnjama, koje se nalaze na lijekovima. Legislativa dodataka prehrani opisana je u Zakonu o hrani i u nadležnosti je Ministarstva zdravlja, dok su lijekovi su u nadležnosti Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-a) i regulirani su Zakonom o lijekovima (Narodne novine br. 76/13). Kontrola kvalitete dodataka prehrani odnosi se na analizu zdravstvene, tj. sanitarne ispravnosti. Za razliku od lijekova, za njih nije potrebno dokazivanje djelotvornosti ni praćenje nuspojava (100). U Republici Hrvatskoj u prometu može biti samo onaj lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet dano od HALMED-a ili Europske komisije ili lijek koji ima odobrenje za paralelni uvoz. HALMED daje odobrenje za stavljanje u promet za lijekove odobrene kroz nacionalni postupak i zajedničke europske postupke odobravanja lijekova, a to su postupak međusobnog priznavanja (*Mutual Recognition Procedure*) i decentralizirani postupak (*Decentralized Procedure*), dok EK daje odobrenja za lijekove u centraliziranom postupku. Odobrenje za stavljanje u promet može se dati samo za lijek za koji je temeljem stručno znanstvene ocjene dokumentacije o lijeku utvrđeno da je lijek prikladne farmaceutske kakvoće te da je korist njegove primjene veća od rizika. Stručno znanstvena ocjena provodi se prema unaprijed definiranim kriterijima i normama, standardima utvrđenima hrvatskim i

europskim propisima i smjernicama vezanima uz lijekove te prema najnovijim znanstvenim spoznajama (101). Svaki odobreni lijek, neovisno o tome izdaje li se na recept ili ne, mora imati dokazanu, stalnu i ponovljivu farmaceutsku, kemijsku ili biološku kakvoću, kliničku djelotvornost i odgovarajuću sigurnost primjene. Bezreceptni lijekovi, od proizvodnje do stavljanja na tržište, podliježu jednako strogoj kontroli kao i lijekovi koji se izdaju na recept te su sigurni ako se primjenjuju u skladu s uputom o lijeku. Za sve lijekove razvijen je sustav prijavljivanja i praćenja nuspojava (100). U RH, zasad se na tržištu nalazi samo jedan probiotički lijek (102).

## **5. RASPRAVA**

Većina proiotičkih proizvoda kategorizirana je kao hrana ili dodatak prehrani (Sjedinjene Države, Europa), kao prirodni zdravstveni proizvodi (Kanada), kao hrana za određene zdravstvene svrhe (Japan) ili kao komplementarni lijek (Australija). Iako razdvajanje između različitih kategorija nije uvijek jasno, u mnogim zemljama razlika između njih ponajviše ovisi o tvrdnjama, označavanju i ishodima kliničkih istraživanja. Proizvod koji je označen za liječenje ili prevenciju bolesti smatra se lijekom, dok se hrana može koristiti za podršku ili održavanje normalnih tjelesnih funkcija ili smanjenje rizika od bolesti u općenito zdrave populacije. Ovo je pravilo neovisno o prirodi proizvoda ili njegovom sastavu i uglavnom je međunarodno prihvaćeno, iako primjerice u Australiji, hrana se može koristiti i u svrhe liječenja. Proizvođači proizvoda, kada razmišljaju o stavljanju novog proizvoda na tržište, trebali bi se stoga baviti početnim i ključnim pitanjem njegove namjene, neovisno o sastavu proizvoda, što će im omogućiti da se pridržavaju odgovarajućih zahtjeva koji proizlaze iz svojstvenog regulatornog statusa proizvoda. Put istraživanja mora imati odgovarajuće ishode istraživanja za određene kategorije proizvoda (8). Za lijekove je prilično jasan. Međutim, put do pružanja dokaza koji će potkrijepiti tvrdnju o zdravstvenoj dobrobiti za hranu ili dodatak prehrani nije toliko očit. Izazovi uključuju fokus tvrdnji na zdravu populaciju, dok je većina studija s probioticima provedena na pacijentima ili ispitanicima kojima prijeti određena bolest. Takva se istraživanja možda neće smatrati prikladnim za potkrepljivanje zdravstvenih blagodati hrane, jer hrana nije regulirana kao mjera prevencije ili liječenja bolesti, već samo za potporu ili održavanje normalnih tjelesnih funkcija ili smanjenje rizika od bolesti u općoj populaciji. Također, razlika između prevencije bolesti i smanjenja rizika nije znanstveno jasna. Potreban je razvoj novih pristupa za mjerenje zdravlja (103). Izazovno je izmjeriti održavanje zdravlja, zdravu ravnotežu mikrobiote ili poboljšanje dobrog stanja zdrave osobe, a time i uporabi probiotika kao hrane i dodataka prehrani osigurati znanstveni kontekst, koji je jedan od kriterija FAO/WHO definicije. To dodatno naglašava potrebu za utvrđivanjem funkcionalnog regulatornog okvira i odgovarajućih standardizacijskih parametara i smjernica. Nedoumice postoje u dizajniranju kako kliničkih tako i nekliničkih ispitivanja. Ona su neizbježno dio ciklusa razvoja LBP-a odnosno probiotičkih lijekova i u usporedbi s tradicionalnim farmakodinamičkim i farmakokinetičkim studijama, poželjno je izvršiti prilagodbe. Harmonizirane smjernice na ovoj razini mogu biti korisne za usmjeravanje programera u njihovoj analizi rizika i dizajniranju ispitivanja koja će tada pružiti što potpuniju sliku sigurnosnog profila njihovih proizvoda (32).

Potrebno je riješiti pitanja kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti probiotika definiranjem granica njegovih kategorija. Vrlo je malo vlasti širom svijeta uspostavilo regulatorne okvire koji su specifični za probiotike. Dobar primjer postavila je Kanada, sastavljanjem monografije za probiotike i utvrđujući za njih specifične tvrdnje .

Pravna perspektiva za probiotike u EU još uvijek nije jasna, ni za industriju, ni za regulatore. Različite nacionalne vlasti odlučile su poduzeti korak prema fleksibilnijem pravnom okviru za probiotike, iako EK još nije zaključila raspravu. To pojačava potrebu za harmoniziranim pravnim scenarijem i otvara vrata industriji da iskoristi nejasnoće. Osim istraživanja novih uporaba probiotika, tvrtke se koriste kreativnim marketinškim tehnikama kako bi povećale prodaju. U nedostatku odobrenih zdravstvenih tvrdnji, neki su probiotički proizvođači iskoristili vrijednost brenda povezujući ih s odobrenim tvrdnjama. Tipično je to postignuto preoblikovanjem probiotičkih proizvoda tako da uključuju vitamine, minerale i vlakna koja imaju odobrene tvrdnje usmjerene na željena zdravstvena područja, na primjer imunološku potporu ili funkciju crijeva. Takvi pristupi postavljaju pitanje etičnosti i mogu dovesti potrošače u zabludu (87,104). Neodobranje izraza „probiotik“ na prehrambenim proizvodima može se smatrati nelogičnim pristupom koji zabranjuje identificiranje proizvoda pomoću odgovarajućeg opisnog izraza koji omogućava potrošaču da razumije za što je proizvod napravljen. Pristup označavanju proizvoda kojim se prenose informacije o probiotiku koji se prodaje bio bi korisniji za potrošače i pružatelje zdravstvenih usluga. Regulacija u ostatku svijeta popustljivija je po tom pitanju, ali nedostatak preciznijih zahtjeva i definiranja probiotika također je prisutan (105).

Inovacije u hrani i napredak u znanosti i tehnologiji utječu na odabir i očekivanja potrošača. Poboljšano znanje o važnosti mikrobiote u smislu zdravlja i bolesti proširilo je potencijalni opseg primjene probiotika. No, nejasnoće pri kategorizaciji probiotičkih proizvoda smanjile su važnost specifičnosti doze i sojeva.. Kako bi se zaštitili i usmjerili potrošači i pružatelji zdravstvenih usluga koji mogu koristiti ili preporučiti upotrebu probiotika, potrebna je regulatorna struktura koja na odgovarajući način uzima u obzir rizike od probiotika, kao i točnost tvrdnji o učinkovitosti (106). Iako probiotici dijele karakteristike s drugim reguliranim proizvodima, kao skupina imaju karakterističan skup svojstava koji bi se trebao uzeti u obzir u regulatornom procesu. Oni su po svojoj prirodi živi organizmi koji su dinamični te se mogu razgraditi i izgubiti svoju održivost u određenim okolnostima. Kao rezultat, istraživanje i proizvodnja probiotika uključuje veći broj varijabli od istraživanja s mnogim drugim tvarima, uključujući utjecaj okoliša na učinkovitost i održivost probiotika, interakciju s ljudskim genomom i ljudskom mikrobiotom i okidače unutar ljudskog tijela koji

mogu aktivirati ili deaktivirati probiotik. Unatoč svojim specifičnim svojstvima, oni vjerojatno nisu dovoljno jedinstveni da opravdavaju vlastiti regulatorni put način uglavnom zato što su i sami probiotički proizvodi toliko raznoliki (30,37). Neovisno o opsegu namjene, promocija zdravlja ključna je karakteristika ove jedinstvene skupine živih mikroorganizama.

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci koji proizlaze iz ovog rada su:

1. Izraz "probiotik" trebao bi se koristiti za opisivanje mikroorganizama samo kada su zadovoljeni određeni kriteriji.
2. Različiti globalni regulatorni okviri kompliciraju ovo pitanje, a usklađivanje različitih pristupa na globalnoj razini pojednostavit će zahtjeve za industriju, smanjiti zbunjenost potrošača i poboljšati znanstveni okvir za istraživačku zajednicu uspostavljanjem odgovarajućih putova istraživanja.
3. Razvoj smjernica i usklađenog okvira za probiotike, uključujući opće specifikacije i razmatranja, neophodan je kako bi se osigurali i održali kvalitetni probiotički proizvodi na globalnoj razini.
4. Regulatorna struktura trebala bi biti dovoljno fleksibilna da ne obeshrabri istraživanje novih probiotičkih proizvoda koji mogu imati terapijske koristi.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016;8:51.
2. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012;70:38-44.
3. Microbiome [Internet]. *nature.com*. 2020 [pristupljeno 20. studenog 2020]. Dostupno na: <https://www.nature.com/subjects/microbiome>
4. Lederberg J, McCray AT. `Ome Sweet `Omics--A genealogical treasury of words. *The Scientist.* 2001;15:8.
5. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients.* 2014;6:5786-805.
6. McFarland LV. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open.* 2014;4:e005047.
7. Savage DC. Microbial biota of the human intestine: a tribute to some pioneering scientists. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2001;2:1-15.
8. Cordaillat-Simmons M, Rouanet A, Pot B. Live biotherapeutic products: the importance of a defined regulatory framework. *Exp Mol Med.* 2020;52:1397-1406.
9. Probiotics and prebiotics [Internet]. *Worldgastroenterology.org*. 2017 [pristupljeno 15. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>
10. Binda S, Hill C, Johansen E, Obis D, Pot B, Sanders ME, i sur. Criteria to Qualify Microorganisms as "Probiotic" in Foods and Dietary Supplements. *Front Microbiol.* 2020;11:1662.
11. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, i sur. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:506-14.
12. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food [Internet]. *Who.int*. 2012 [pristupljeno 17.10.2020.]. Dostupno na: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
13. Morelli L, Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46 Suppl:S1-2.
14. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:6-21.

15. Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *British Journal of Nutrition* 2013;109:35–50.
16. Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin*. 2018;43:212-25.
17. Donelli G, Vuotto C, Mastromarino P. Phenotyping and genotyping are both essential to identify and classify a probiotic microorganism. *Microb Ecol Health Dis*. 2013 doi: 10.3402/mehd.v24i0.20105.
18. IPA guidelines to qualify a microorganism to be termed as ‘probiotic’[Internet]. 2017 [pristupljeno 17.10.2020]. Dostupno na: <https://internationalprobiotics.org/resources/guidelines/httpinternationalprobiotics-org/wp-content/uploads/ipa-guidelines-to-qualify-a-microorganism-as-probiotic-june-2-2017-pdf/>
19. Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, i sur. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc*. 2016;56(6):680-686.
20. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspenger G, i sur. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010;1:164-85.
21. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:227-39
22. Uredba (EZ) br. 178/2002 Europskog parlamenta i Vijeća od 28. siječnja 2002. o utvrđivanju općih načela i uvjeta zakona o hrani, osnivanju Europske agencije za sigurnost hrane te utvrđivanju postupaka u područjima sigurnosti hrane [Internet]. *Eurlex.europa.eu*. 2002 [pristupljeno 19. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eurlex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=celex%3A32002R0178>
23. Qualified presumption of safety (QPS) [Internet]. *Efsa.europa.eu*. 2020 [pristupljeno 19. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>
24. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 9: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2018 [Internet]. *Efsa.europa.eu*. 2019 [pristupljeno 20. listopada 2020]. Dostupno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2019.5555>

25. Generally recognized as safe (GRAS) [Internet]. Fda.gov. 2020 [pristupljeno 19. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>
26. Substances generally recognized as safe [Internet]. Federalregister.gov. 2020 [pristupljeno 20. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/08/17/2016-19164/substances-generally-recognized-as-safe>
27. Microorganisms & microbial derived ingredients used in food [Internet]. Fda.gov 2020 [pristupljeno 20. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/microorganisms-microbial-derived-ingredients-used-food-partial-list>
28. Terpou A, Papadaki A, Lappa IK, Kachrimanidou V, Bosnea LA, Kopsahelis N. Probiotics in Food Systems: Significance and Emerging Strategies Towards Improved Viability and Delivery of Enhanced Beneficial Value. *Nutrients*. 2019;11:1591.
29. de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:809-17.
30. Fenster K, Freeburg B, Hollard C, Wong C, Rønhave Laursen R, Ouwehand AC. The Production and Delivery of Probiotics: A Review of a Practical Approach. *Microorganisms*. 2019;7:83.
31. Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, De Vuyst L, Heyndrickx M, Pot B i sur. Microbial characterization of probiotics--advisory report of the Working Group "8651 Probiotics" of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res*. 2013;57:1479-504.
32. Rouanet A, Bolca S, Bru A, Claes I, Cvejic H, Girgis H i sur. Live Biotherapeutic Products, A Road Map for Safety Assessment. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:237.
33. Sanders ME. How do we know when something called "probiotic" is really a probiotic? A guideline for consumers and health care professionals. *Functional Food Reviews*. 2009;1:3-12.
34. Discussion paper on harmonized probiotic guidelines for use in foods and dietary supplements [Internet]. Fao.org. 2018 [pristupljeno 23. listopada 2020]. Dostupno na: [http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40\\_12e.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40_12e.pdf)

35. Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65:392-5.
36. Sanders ME, Lenoir-Wijnkoop I, Salminen S, Merenstein DJ, Gibson GR, Petschow BW i sur. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1309:19-29.
37. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018;13:e0209205.
38. Probiotics to prevent infantile colic [Internet]. *Cochrane.org*. 2019 [pristupljeno 24. listopada 2020]. Dostupno na: [https://www.cochrane.org/CD012473/BEHAV\\_probiotics-prevent-infantile-colic](https://www.cochrane.org/CD012473/BEHAV_probiotics-prevent-infantile-colic)
39. Scaldaferrri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I i sur. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int*. 2013;2013:435268.
40. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:124.
41. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, Sherman PM, Mayer EA. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013;62:787-96.
42. Probiotics: what you need to know [Internet]. *Nccih.nih.gov*. 2020 [pristupljeno 23.listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.nccih.nih.gov/health/probiotics-what-you-need-to-know>
43. Fda organization [Internet]. *fda.gov*. 2020 [pristupljeno 23.listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization>
44. Label claims for food and dietary supplements [Internet]. *Fda.gov*. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/label-claims-food-dietary-supplements>
45. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. , US Code title 21, section 321 [Internet] *Uscode.house.gov*. [pristupljeno 23.listopada 2020]. Dostupno na: <https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter26&edition=prelim>
46. Small Entity Compliance Guide on Structure/Function Claims [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2002 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/small-entity->[pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na:

- <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/small-entity-compliance-guide-structurefunction-claims>
47. Guidance for industry: FAQs About Medical Foods [Internet] fda.gov. 2016 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-frequently-asked-questions-about-medical-foods-second-edition>
  48. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 [Internet]. Ods.od.nih.gov. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: [https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA\\_Wording.aspx#sec3](https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx#sec3)
  49. New dietary ingredients (NDI) notification process [Internet]. Fda.gov. 2020 [pristupljeno 23. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/food/dietary-supplements/new-dietary-ingredients-ndi-notification-process>
  50. Public Health Service, US Code title 42, section 262 [Internet] Uscode.house.gov. [pristupljeno 23. listopada 2020]. Dostupno na: [https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=\(title:42%20section:262%20edition:prelim\)](https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:42%20section:262%20edition:prelim))
  51. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on advancing the science and regulation of live microbiome-based products used to prevent, treat, or cure diseases in humans [Internet]. Fda.gov. 2017 [pristupljeno 23. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-advancing-science-and-regulation-live-microbiome-based>
  52. Guidance for industry: Early clinical trials with Live biotherapeutic products: Chemistry, Manufacturing and Control Information [Internet]. Fda.gov. 2016 [pristupljeno 23. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/early-clinical-trials-live-biotherapeutic-products-chemistry-manufacturing-and-control-information>
  53. Natural Health Products Regulation [Internet]. Government of Canada. 2020 [pristupljeno 23. listopada 2020]. Dostupno na: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/regulations/sor-2003-196/>
  54. Food and Drugs Act [Internet]. Government of Canada. 2020 [pristupljeno 23. listopada 2020]. Dostupno na: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/f-27/page-2.html#h-234067>
  55. Classification of products at the Food-Natural Health Product Interface: Products in Food Formats [Internet]. Canada.ca. 2010 [pristupljeno 24. listopada 2020]. Dostupno

- na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/legislation-guidelines/guidance-documents/classification-products-food-natural-health-product-interface-products-food-formats.html>
56. Canada's Regulatory System for Foods with Health Benefits [Internet] Canada.ca. 2020 [pristupljeno 24. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.agr.gc.ca/eng/food-products/processed-food-and-beverages/trends-and-market-opportunities-for-the-food-processing-sector/canada-s-regulatory-system-for-foods-with-health-benefits-an-overview-for-industry/?id=1274467299466#a1>
57. Guidance document – The Use of Probiotic Microorganisms in Food [Internet] Canada.ca. 2009 [pristupljeno 24. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/legislation-guidelines/guidance-documents/guidance-document-use-probiotic-microorganisms-food-2009.html>
58. Probiotic Claims [Internet]. Canada.ca. 2020 [pristupljeno 24. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.inspection.gc.ca/food-label-requirements/labelling/-f-for-industry/former-health-claims/eng/1514559099172/1514559100331?chap=9#s21c9>
59. Natural Health Product Ingredients Database [Internet]. Health Canada. 2019 [pristupljeno 24. listopada 2020]. Dostupno na: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp-id-bdipsn/atReq.do?atid=probio&lang=eng>
60. Quality of Natural Health Products Guide [Internet]. Canada.ca. 2015 [pristupljeno 24. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription/legislation-guidelines/guidance-documents/quality-guide.html>
61. Food Safety Information [Internet]. Ministry of Health, Labour and Welfare. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/fhc/index.html>
62. Nutraceuticals and food supplements sector in Japan – opportunities for European producers [Internet]. EU-Japan Centre. 2016 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.eu-japan.eu/sites/default/files/publications/docs/2016-03-nutraceuticals-japan-min.pdf>
63. Quasi-drugs [Internet]. Pharmaceuticals and Medical Devices agency. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: [https://www.pmda.go.jp/english/pnavi\\_e-07.html](https://www.pmda.go.jp/english/pnavi_e-07.html)

64. Food-Medicine Interface Guidance Tool [Internet]. Therapeutic Goods Administration. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/food-medicine-interface-guidance-tool-fmig>
65. Food and medicine regulation [Internet]. Therapeutic Goods Administration. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/community-qa/food-and-medicine-regulation>
66. Food Standards Code – Standard 1.2.7. [Internet]. Australian Government. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2018C00942>
67. Therapeutic Goods Act [Internet]. Australian Government. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.legislation.gov.au/Details/C2020C00267>
68. Complementary medicines overview [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/complementary-medicines-overview>
69. Medicinal product safety [Internet]. Mutaflor.com2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.mutaflor.com/mutaflor-with-escherichia-coli-strain-nissle-1917-for-human-gut-health/medicinal-product-safety.html>
70. Changes to the Permissible Ingredients Determination [Internet]. Therapeutic Goods Administration. 2020 [pristupljeno 25. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/changes-permissible-ingredients-determination>
71. Uredba (EZ) br. 178/2002 Europskog parlamenta i Vijeća od 28. siječnja 2002. o utvrđivanju općih načela i uvjeta zakona o hrani, osnivanju Europske agencije za sigurnost hrane te utvrđivanju postupaka u područjima sigurnosti hrane [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2002 [pristupljeno 26. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=celex%3A32002R0178>
72. Functional Food in the European Union [Internet]. Ec.europa.eu. 2008 [pristupljeno 27. listopada 2020]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/euro-scientific-and-technical-research-reports/functional-food-european-union>
73. Direktiva 2002/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 10. lipnja 2002. o usklađivanju zakona država članica u odnosu na dodatke prehrani [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2002 [pristupljeno 26. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=celex%3A32002L0046>
74. Report from the Commission to the Council of the European Parliament on the substances other than vitamins and minerals in food supplements [Internet]. Ec.



- europa.eu. 2008 [pristupljeno 27. listopada 2020]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling\\_nutrition-supplements-comm\\_2008\\_0824\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition-supplements-comm_2008_0824_en.pdf)
75. Food supplements [Internet]. European Food Safety Authority. 2020 [pristupljeno 27. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>
76. Legislation – Food safety - European Commission [Internet]. Food Safety – European Commission. 2020 [pristupljeno 27. listopada 2020]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/food/safety/novel\\_food/legislation\\_en](https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/legislation_en)
77. Probiotics as novel foods – global regulatory hurdles - Pen & Tec [Internet]. Pen & Tec. 2018 [pristupljeno 27. listopada 2020]. Dostupno na: <https://pentec-consulting.eu/probiotics-as-novel-foods-global-regulatory-hurdles/>
78. Uredba (EU) 2017/745 Europskog parlamenta i Vijeća od 5. travnja 2017. o medicinskim proizvodima, o izmjeni Direktive 2001/83/EZ, Uredbe (EZ) br. 178/2002 i Uredbe (EZ) br. 1223/2009 te o stavljanju izvan snage direktiva Vijeća 90/385/EEZ i 93/42/EEZ [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2017 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>
79. Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2001 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>
80. Live Biotherapeutic Products (LBPs): European Pharmacopoeia Commission sets unprecedented quality requirements [Internet]. Edqm.eu. 2018 [pristupljeno 27. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.edqm.eu/sites/default/files/pressrelease-pheur-lbp-adoption-quality-requirements-april2018.docx.pdf>
81. Uredba (EZ) br. 1924/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 20. prosinca 2006. o prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama koje se navode na hrani [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2006 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32006R1924>
82. CURIA - Documents [Internet]. Curia.europa.eu. 2016 [pristupljeno 27. listopada 2020]. Dostupno na: <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=181681&doclang=EN>

83. General guidance for stakeholders on the evaluation of Article 13.1, 13.5 and 14 health claims [Internet]. Efsa.onlinelibrary.wiley.com. 2011 [pristupljeno 29. listopada 2020]. Dostupno na: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2135>
84. ILSI / PASSCLAIM [Internet]. Ilsi.eu. 2020 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://ilsi.eu/eu-projects/past-projects/passclaim/>
85. EU Register of nutrition and health claims made on foods (v.3.5) [Internet]. Ec.europa.eu. 2020 [pristupljeno 29. listopada 2020]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/claims/register/public/?event=search](https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search)
86. Guidance on the implementation of Regulation 1924/2006 on nutrition and health claims made on foods – Conclusions of the standing committee on the food chain and animal health [Internet]. Ec.europa.eu. 2020 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling\\_nutrition\\_claim\\_reg-2006-124\\_guidance\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/labelling_nutrition_claim_reg-2006-124_guidance_en.pdf)
87. Introduction to the regulatory context of probiotics in the EU: How to move forward [Internet] Lyonbiopole.com. 2019 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://lyonbiopole.com/wp/wp-content/uploads/2019/02/2019-02-5-IPA-Europe-Lyonbiopole-final-1.pdf>
88. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. Economie.gouv.fr. 2020 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>
89. Probiotic Health Claims | FAQs | The Food Safety Authority of Ireland [Internet]. Fsai.ie. 2020 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: [https://www.fsai.ie/faq/probiotic\\_health\\_claims.html](https://www.fsai.ie/faq/probiotic_health_claims.html)
90. Uredba Komisije (EU) br. 907/2013 od 20. rujna 2013. o utvrđivanju pravila za zahtjeve o uporabi generičkih deskriptora (naziva) [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2013 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32013R0907>
91. Update from the European Commission's Working Group meeting on health claims [Internet]. Assets.publishing.service.gov.uk. 2015 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/454267/Health\\_claims\\_Commission\\_Working\\_Group\\_Meeting\\_\\_31\\_March\\_2015.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/454267/Health_claims_Commission_Working_Group_Meeting__31_March_2015.pdf)

92. Uredba (EU) br. 1169/2011 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2011. o informiranju potrošača o hrani, izmjeni uredbi (EZ) br. 1924/2006 i (EZ) br. 1925/2006 Europskog parlamenta i Vijeća te o stavljanju izvan snage Direktive Komisije 87/250/EEZ, Direktive Vijeća 90/496/EEZ, Direktive Komisije 1999/10/EZ, Direktive 2000/13/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, direktiva Komisije 2002/67/EZ i 2008/5/EZ i Uredbe Komisije (EZ) br. 608/2004 [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2011 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX%3A32011R1169>
93. Uredba (EU) 2019/515 Europskog parlamenta i Vijeća od 19. ožujka 2019. o uzajamnom priznavanju robe koja se zakonito stavlja na tržište u drugoj državi članici i stavljanju izvan snage Uredbe (EZ) br. 764/2008 [Internet]. Eur-lex.europa.eu. 2019 [pristupljeno 30. listopada 2020]. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX:32019R0515>
94. COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT REFIT EVALUATION Accompanying the document Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on the mutual recognition on goods lawfully marketed in another Member State [Internet] Ec.europa.eu. 2017 [pristupljeno 3. studenog 2020]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/mutual\\_recognition\\_on\\_goods\\_swd\\_2017\\_475.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/mutual_recognition_on_goods_swd_2017_475.pdf)
95. Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione - Ufficio 4: Linee guida su probiotici e prebiotici - Revisione marzo 2018 [Internet]. Salute.gov.it. 2018 [pristupljeno 3. studenog 2020]. Dostupno na: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1016\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf)
96. IPA Europe Manifesto: a holistic approach on probiotics in the EU [Internet]. Ipa Europe. 2020 [pristupljeno 4. studenog 2020]. Dostupno na: <https://www.ipaeurope.org/ipa-manifesto-a-holistic-approach-on-probiotics-in-the-eu/>
97. Probióticos en los alimentos [Internet]. Aesan.gob.es. 2020 [pristupljeno 3. studenog 2020]. Dostupno na: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/subdetalle/probioticos.htm?idU=1&utm\\_source=newsletter\\_1712&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=importante-probioticos-etiquetado](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/probioticos.htm?idU=1&utm_source=newsletter_1712&utm_medium=email&utm_campaign=importante-probioticos-etiquetado)
98. Zakon o hrani [Internet]. Narodne-novine.nn.hr. 2020 [pristupljeno 10.11.2020]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007\\_05\\_46\\_1554.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2007_05_46_1554.html)

99. Pravilnik o dodacima prehrani [Internet]. Narodne-novine.nn.hr.2020 [pristupljeno 10. studenog 2020]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_10\\_126\\_2740.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_10_126_2740.html)
100. Bezreceptni (OTC) lijekovi. Lijekovi: HALMED [Internet]. HALMED. 2020 [pristupljeno 10. studenog 2020]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bezreceptni-OTC-lijekovi/>
101. Postupak odobravanja lijekova. Lijekovi: HALMED [Internet]. HALMED. 2020 [pristupljeno 10. studenog 2020]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Postupak-odobravanja-lijeka/>
102. Baza lijekova. Lijekovi: HALMED [Internet]. HALMED. 2020 [pristupljeno 10. studenog 2020]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>
103. Sanders ME, Heimbach JT, Pot B, Tancredi DJ, Lenoir-Wijnkoop I, Lähteenmäki-Uutela A, i sur. Health claims substantiation for probiotic and prebiotic products. *Gut Microbes*. 2011;2:127-33
104. Probiotics and health claims: innovation vs regulation. Vitafoods update - Pen & Tec [Internet]. Pen & Tec. 2019 [pristupljeno 4. studenog 2020]. Dostupno na: <https://pentec-consulting.eu/probiotics-and-health-claims-innovation-vs-regulation-vitafoods-update/>
105. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, i sur. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506-14.
106. Arora M, Baldi A. Regulatory categories of probiotics across the globe: a review representing existing and recommended categorization. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33:2-10.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je istražiti regulatorni okvir za probiotike na globalnoj razini.

**Materijal i metode:** Napravljen je pregled postojećih regulacija probiotičkih proizvoda u SAD-u, Kanadi, Japanu, Australiji i Novom Zelandu i EU. Shodno tome, analizirani su pravni propisi i zakonski tekstovi koji se tiču kategorija u koje spadaju probiotički proizvodi. Također su pregledane publikacije i smjernice regulatornih agencija pojedinih država. Rezultati su prikazani kao pregled mogućnosti kategorizacije i osnovnih zahtjeva za razvoj i označavanje probiotike prema državama, odnosno Europskoj uniji.

**Rezultati:** Probiotici su predmet istraživanja, inovativnog dizajna proizvoda, marketinga, regulatornog nadzora, interesa potrošača i upotrebe od strane zdravstvenih radnika. Bilo bi korisno da svi koji sudjeluju u tim aspektima jasno razumiju kriterije potrebne za odgovorno korištenje riječi „probiotik“. No, teško je provesti odgovarajuću upotrebu tog izraza u nedostatku jedinstvene definicije i kategorizacije. Regulatorni okviri, iako različiti u zemljama širom svijeta, utječu na istraživačke pristupe, komunikacijske strategije, proizvodnju i oznake proizvoda. Ovisno o kategoriji proizvoda u kojoj se probiotici nalaze, na njih se primjenjuje prikladno zakonodavstvo. Univerzalno je to da, za razliku od lijekova, kao dodaci prehrani i hrana moraju udovoljavati znatno manje strogim regulatornim kriterijima.

**Zaključci:** Ne postoje regulatorni zahtjevi za probiotike harmonizirani na globalnoj razini te se izraz probiotik ponekad neovlašteno koristi. Razvoj smjernica i usklađenog okvira za probiotike, uključujući opće specifikacije i razmatranja, neophodan je kako bi se osigurali i održali kvalitetni probiotički proizvodi na globalnoj razini te bi mogao pojednostaviti zahtjeve za industriju, smanjiti zbunjenost potrošača i poboljšati znanstveni okvir za istraživačku zajednicu.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis title:** Regulatory Requirements for Probiotics

**Objectives:** The aim of this study was to review the regulatory framework for probiotics at a global level.

**Material and Methods:** An overview of existing regulations for probiotic products in the USA, Canada, Japan, Australia and New Zealand and the EU was made. Accordingly, legal regulations and legal texts concerning the categories to which probiotic products belong were analyzed. Publications and guidelines of regulatory agencies of individual countries were also reviewed. The results are presented as an overview of the possibilities of categorization and basic requirements for the development and labeling of probiotics according to the countries, ie the European Union.

**Results:** Probiotics are the subject of research, innovative product design, marketing, regulatory oversight, consumer interest and use by healthcare professionals. It would be useful for all those involved in these aspects to clearly understand the criteria needed to use the word "probiotic" responsibly. But it is difficult to make proper use of that term in the absence of a single definition and categorization. Regulatory frameworks, although different in countries around the world, influence research approaches, communication strategies, product manufacturing, and product labels. Depending on the product category in which the probiotics are placed, the applicable legislation applies to them. It is universal that, unlike medicinal products, dietary supplements and food must meet much less stringent regulatory criteria.

**Conclusions:** There are no globally harmonized regulatory requirements for probiotics and the term probiotic is sometimes improperly used. The development of guidelines and a harmonized framework for probiotics, including general specifications and considerations, is necessary to ensure and maintain high-quality probiotic products and could simplify industry requirements, reduce consumer confusion and improve the scientific framework for the research community.



