



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 31 October 2007
Doc. Ref: EMEA/HMPC/476396/2007

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC)

DRAFT

LIST OF REFERENCES FOR ASSESSMENT OF:

Meliloti herba
***Melilotus officinalis* (L.) LAM**
(Melilot)

The EMEA acknowledges that copies of the underlying works used to produce this monograph were provided for research only with exclusion of any commercial purpose.

Akiyama T, Kouri K, Iguchi M, Minami K, Yachiku S, Kurita T (1980)	Clinical experience with anti-inflammatory agents Esberiven for chronic prostatitis - Analysis of efficacy by ultrasonotomography and urodynamic study. Acta Urol Jpn 1980; 26: 71-7
Aloisi D, Scondotto G (1999)	Efficacia dell'estratto cumarinico di Meliloto negli edemi da stasi flebolinfantica. Minerva Cardioangiol 1999; 47: 196-8
Anonymous (2000)	Coumarin. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man. 2000; 77: 113-29
Babilliot J (1977)	Essai de l'Esberiven en Pathologie du Système Circulatoire de Retour. Phlébologie 1977; 30 (2): 209-12
Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P (2004)	Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. Cochrane Database Syst Rev 2004; (2): CD003140.
Becker A (1956)	Über die Anwendung von Melilotus (Steinklee) in der Therapie. Hippokrates 1956; 27 (10): 245-7, 322
Becker HM, Niedermaier G, Orend K-H (1985)	Benzopyrone in der Therapie des postrekonstruktiven Ödems. Fortschr. Med. 1985; 103 (21)
Berger F	Handbuch der Drogenkunde, Vol. IV: 331-47
Berson I, Geiser J-D (1980)	Etude comparative ouverte entre deux phlébotropes chez deux groupes répartis au hasard. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 1980; 69: 1244-6
Bider E, Anderes W, Dimitrijevic B, Petrovic D (1975)	Die Wirkung von Venalot® bei traumatischen sowie postoperativen Hämophtalmien, bei Netzhautblutungen und bei Glaskörpertrübungen. Klin. Mbl. Augenheilk. 1975; 166: 403-4
Blätter W, Schoch P (1994)	Potential Psychotropic Activity of Phlebotropic Drugs: Weak Interactions with Brain Benzodiazepine Receptors. Phlebology 1994; 9: 32-6

Blume J (1994)	Tratamento do edema de origem venosa – eficacia de um tratamento medicamentoso em combinacao com o tratamento compressivo. Rev. Bras. Med. 1994; 51 (3)
Böhmer D, Ambrus P (1989)	Effectiveness of cream containing ruscus and melilotus extract in the treatment of acute sprains. In: Phlebologie 89, Davy A, Stemmer R eds, 1989 John Libbey Eurotext Ltd, 706-8
Böhmer D, Ambrus P (1990)	Behandlung akuter Sportverletzungen mit Phlebodril-Crème. Medwelt 1990; 41: 645-50
Bosse K, Drieschner P, Klose L (1985)	Vergleichende Untersuchung über die Wirksamkeit von Venentherapeutika bei chronisch-venöser Insuffizienz. Phlebol. u. Proktol. 1985; 14: 111-4
Bradley P (2006)	British Herbal Compendium. A handbook of scientific information on widely used plant drugs, Vol 2, BHMA, 2006; 270-5
Casley-Smith JR (1982)	Human Trials of the Benzo-Pyrones in High-Oedemas. Folia Angiologica / Vol. XXX/XXXI / 4-6/1982/83
Casley-Smith JR (1976)	The Actions of the Benzo-Pyrones on the Blood-Tissue-Lymph-System. Folia Angiologica / Vol. XXIV /1/2/76
Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB (1993)	Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[α]-pyrone. N Engl J Med 1993; 329: 1158-63
Chiffolleau A, Veyrac G, Argaiz V, Dupe D, Kayser M, Bourin M, Jolliet P (2000)	First report of a possible interaction between acenocoumarol and topical treatment with Cyclo 3®. Therapie 2000; 55: 405-31
Cluzan R, Kieffer G (1979)	Etude multicentrique de l'Esberiven en gynécologie. Rev. franc. Gynec. 1979; 74 (5): 369-72
Cohen AJ (1979)	Critical review of the toxicology of coumarin with special reference to interspecies differences in metabolism and hepatotoxic response and their significance to man. Food Cosmet Toxicol 1979; 17: 277-89.
Commission E monographs (1998)	The complete German Commission E monographs. Translation by Blumenthal M et al, American Botanical Council, Austin 1998
Descottes B (1975)	Emploi de l'Esberiven dans la prevention de la maladie Thrombo-Embolique. Sciences Médicales 1975; 6: 1
Desmons F, Simons M (1975)	A propos de l'action d'une préparation associant extrait de Melilot et Rutine hydrosoluble sur les troubles trophiques des membres inférieurs d'origine vasculaire. Lille Médical, 3 ^{mo} serie, Année 1975, Tome XX, Supplement
Deutsche Arzneitaxe (1936)	Deutsche Arzneitaxe, Berlin Weidmannsche Buchhandlung, 1936; 47, 62
Dieterich E (1904)	Neues Pharmazeutisches Manual, 9. Auflage, Berlin, Verlag von Julius Springer 1904; 109, 314
Dieterich E (1924)	Neues Pharmazeutisches Manual, 14. Auflage, Berlin, Verlag von Julius Springer 1924; 115 ff
EFSA (2004)	Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contacts with Food (AFC) on a request from the Commission related to Coumarin. Question number EFSA-Q-2003-118. EFSA Journal 2004; 104: 1-36.
Egan D, O'Kennedy R, Moran E, Cox D, Prosser E, Thornes RD (1990)	The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds. Drug Metab Rev 1990; 22: 503-29

Eggert A, Kirschner H, Schröder HJ, Wittmann DH (1977)	Das lymphatische Ödem des Armes nach der Brustkrebsbehandlung. Med. Klin. 1977; 72 (49): 2106-13
El-Shammah A (1976)	Behandlung der Armlymphödeme nach Mastektomie und Strahlentherapie mit einem Benzopyronpräparat. Therapiewoche 1976; 26: 4915-21
ESCOP Monograph (2003)	Meliloti Herba (Melilot). ESCOP Monographs Second edition, 2003; 320-3
Eyraud (1982)	L'interêt de l'Esberiven en pratique gynécologique. Information Thérapeutique L.M.M médecine du sud-est, Tome XVIII, N° 7 Avril 1982/I ;
Farinola N, Piller NB (2007)	CYP2A6 polymorphisms: is there a role for pharmacogenomics in preventing coumarin-induced hepatotoxicity in lymphedema patients? Pharmacogenomics 2007; 8: 151-8
Földi-Böresök E, Bedall F, Rahlfs V. (1971)	Die antiphlogistische und ödemhemmende Wirkung von Cumarin aus Melilotus officinalis. Arzneimittelforschung 1971; 21(12)
Fuchs L (1543)	Das Kräuterbuch von 1543- New Kreüterbuch, Köln. Taschen
Ganz PA (1999)	The quality of life after breast cancer – solving the problem of lymphedema. N Engl J Med 1999; 340 (5)
Geßner O , Orzechowski G (1974)	Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa, Universitätsverlag Winter, 1974; 184-7
Giraud D (1984)	Essai d'une thérapeutique phlébo-lymphologique dans le traitement des mastodynies. Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 1984; 79 (3): 229-32
Gorins A (1994)	Le traitement de la maladie fibrokystique des seins. Contracept. Fert. Sex. 1994; 22 (4): 205-10
Grötz KA, Henneicke-von-Zepelin H-H, Kohnen R, Al-Nawas B, Bockisch A, Kutzner J, Wüstenberg P, Naser-Hijazi B, Belz GG, Wagner W (1999)	Prospektive, doppelblinde Therapiestudie zur Prophylaxe der Radioxerostomie durch Cumarin/Troxerutin bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen. Strahlenther. Onkol. 1999; 175 (8): 397-403
Hager (1938): Frerichs G, Arends G, Zörnig H editors	Melilotus. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 2nd ed., Vol. 2, Berlin. Julius Springer-Verlag, 1938; 155-6
Hager (1949): Frerichs G, Arends G, Zörnig H editors	Melilotus. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 2nd ed., Vol. 2, Berlin. Julius Springer-Verlag, 1949;: 155-6.
Hager (1975): Frerichs G, Arends G, Zörnig H editors	Melilotus. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 4th ed., Vol. 5, Berlin. Springer-Verlag, 1975; 755-7
Hager (1994): Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G, editors	Melilotus. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5th ed. Vol. 6, Drogen P-Z. Berlin. Springer-Verlag, 1994; 269-87
Hogan RP (1983)	Hemorrhagic Diathesis Caused by Drinking an Herbal Tea. JAMA 1983; 249 (19): 2679-80
Hoppe HA (1977)	Drogenkunde, Vol. 2, von Gruyter, 1977; 700-1
Horster FA, Wildmeister W (1983)	Endokrine Orbitopathie. Dtsch. Med. Wschr. 1983; 108: 413-5
Iurassich S, Bianco P, Pascarella A (1999)	Sul trattamento della rosacea con una crema al meliloto composto: monitoraggio videocapillaroscopico. Annali Italiani di Dermatologia Clinica e Sperimentale 1999; 53: 28-32

Jensen AH, Jensen KME (1980)	Antiflogistikum ved fodledsdistorsioner – En prospektiv, konsekutiv dobbeltblind undersogelse. UGESKR. LAEG. 142/50, 1980; 3308-11
Karsten G, Weber U, Stahl E (1962)	Lehrbuch der Pharmakognosie, G. Fischer Verlag, 1962; 326-7
Klein L (1967)	Tratamiento de las flebopatias con extracto de Melilotus. Pren. Med. Argent. 1967; 54: 1191-3
Krajnovic P (1977)	Die Wirkung eines Benzopyronpräparates bei Phlebopathien in der Schwangerschaft. Med. Mschr. 1977; 31 (2): 86-8
Krajnovic P (1977)	Beeinflussung infantiler Blutparameter in der Stillperiode durch die Kombination von Cumarin und Troxerutin. Arzneimittelforschung 1977; 27 (7): 1499-1500
Krajnovic P, Vranes N, Djuric N (1974)	Untersuchungen zur Frage der Arzneimittelsicherheit in der Frauenheilkunde – 2. Mitteilung: Über die Arzneimittelverabreichung in der Spätschwangerschaft. Arzneimittelforschung 1974; 24 (7): 1063-5
Kriz M (1978)	Gastroentero-Anastomosenödem – Die Präventivbehandlung des Gastroentero-Anastomosen-ödems mit Benzopyronen. Z. Allg. Med. 1978; 54: 165-6
Lacativa AS (1980)	Venalot für die Behandlung von Phlebopathien. MedWelt 1980; 31 (19) : 727-9
Lacy A, O’Kennedy R (2004)	Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. Curr Pharm Des 2004; 10: 3797-811
Lake BG (1999)	Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. Food Chem Toxicol 1999; 37: 423-53
Leclerc H (1976)	Précis de Phytothérapie Essais de thérapeutique par les plantes Françaises, 5th edition, Paris, Masson 1976; 220-22
Leng JJ, Heugas-Darraspen JP, Fernon MJ (1974)	Le traitement des varices au cours de la grossesse et dans le post-partum. Expérimentation clinique de l’Esberiven. Bordeaux med 1974; 7: 2755-6
Loprinzi CH, Kugler JW, Sloan JA, Rooke TW, Quella SK, Novotny P, Mowar RB, Michalak JC, Stella PJ, Levitt R, Tschetter LK, Windschitl H (1999)	Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. N Engl J Med 1999; 340 (5): 346-50
Madaus R (1938)	Lehrbuch der biologischen Heilmittel, Abteilung I: Heilpflanzen, Vol. 2, Leipzig, Thieme Verlag, 1938; 1862-5
Martignani A, Ferrari F, Aloisi D, Scondotto G (1997)	Terapia farmacologica del linfedema con estratto naturale di Meliloto. Gazz Med Ital – Arch Sci Med 1997; 156: 85-9
Mayer W, Sukthaworn K	Zur Frage der Zirkulationsförderung durch Steinklee- (Melilotus-) Extrakt in der unteren Extremität von Unfallverletzten. Source unknown „13. Jahrgang”, 335-8
Mazzocchi B, Andrei A, Bonifazi VF, Algeri R (1997)	Trattamento con estratto di Melilotus officinalis della mastodinia ciclica non ciclica delle donne afferenti presso un Ambulatorio Senologico. Gazz Med Ital – Arch Sci Med 1997; 156: 221-4
Mot JCI (1976)	Nouvel Apport Thérapeutique en Proctologie: L’Esberiven. Med. Chir. Dig. 1976; 5: 375-7
Muraca MG, Baroncelli TA (1999)	I linfedemi degli arti superiori post-mastectomia. Trattamento con l’estratto di meliloto officinale. Gazz. Med. Ital. – Arch. Sci. Med. 1999; 158: 133-6

Nakajima M, Fukami T, Yamanaka H, Higashi E, Sakai H, Yoshida R, Kwon JT, McLeod HL, Yokoi T (2004)	Comprehensive evaluation of variability in nicotine metabolism and CYP2A6 polymorphic alleles in four ethnic populations. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 282-97
Nielsen AJ, Røkkjaer M (1980)	Venalot som odempfyllakse ved operation for phimosis. UGESKR. LAEG. 142/50, 1980; 3312-13
N.N. (1990)	Phlebodril-Crème läßt stumpfe Sporttraumen rasch abheilen. Münch. Med. Wschr. 1990; 132 (Beilage 100): 11-13
N.N. (1990)	Auch bei Schwangerschaftsvarikose hilft Phlebodril. Münch. Med. Wschr. 1990, 132 (Beilage 100): 2-3
NTP (2004)	National Toxicology Program Technical Report series No. 423: Toxicology and Carcinogenesis studies of 3,4-Dihydrocoumarin (CAS No. 199-84-6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice
O’Kennedy R, Thornes DR (1997)	Coumarins Biology, Applications and Mode of Action. Wiley, Chichester 1997
Pastura G, Mesiti M, Saitta M, Romeo D, Settineri N, Maisano R, Petix M, Guidice A (1999)	Linfedema dell’arto superiore in pazienti operati per carcinoma della mammella: esperienza clinica con estratto cumarinico di Melilotus officinalis. Clin. Ter. 1999; 150: 403-8
Pedersen AKO, Kristensen OK, Gram-Hansen J (1982)	Venalot depot ved episiotomi. UGSKR Laeger 144/2, 1982
Pelkonen O, Raunio H, Pasanen M, Rautio A, Lang MA (1997)	The metabolism of coumarin. In: O’Kennedy R, Thornes DR Eds. Coumarins Biology, Applications and Mode of Action. Wiley, Chichester, 1997; 67-92
Pelkonen O, Rautio A, Raunio H, Pasanen M (2000)	CYP2A6: a human coumarin 7-hydroxylase. Toxicology 2000; 144: 139-47
Pethö A (1981)	Die Wirksamkeit von Benzopyronen bei der posttraumatischen Entzündung – Eine klinische Doppelblindstudie in der Nachbehandlung von Scheidendammnähten. Arzneimittelforschung 1981; 31 (8)
Pharmacopée Française	Melilot - Melilotus officinalis
Piller N (1976)	Conservative Treatment of Acute and Chronic Lymphoedema with Benzopyrones. Lymphology 1976; 9: 132-7
Racinet C, Bouzid F, Calop J, Juvin C, Deletraz M (1993)	Les mastodynies et leur traitement. Contracept. Fert. Sex. 1993; 21 (11): 797-800
Raunio H, Rautio A, Gullsten H, Pelkonen O (2001)	Polymorphisms of CYP2A6 and its practical consequences. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 357-63
Roth L, Daunderer M, Kormann K	Giftpflanzen – Pflanzengifte, IV, Nikol Verlagsgesellschaft, 450-1
Rudofsky G (1989)	Ruscus-Extrakt – Transkutane Venentonisierung und Kapillarabdichtung bei gesunden Probanden. Münch. Med. Wschr. 1989; 131 (18): 362-5
Schmidt F, Keilacker M (1985)	Pharmakolymphographie mit Venalot® und Venoruton® – ein Sieben-Jahresbericht. Radiol. diagn. 1985; 26 (1): 41-51
Scientific Committee for Food (1997)	Opinion on coumarin (a constituent of natural flavouring source materials limited by Annex II of Flavourings Directive 88/388/EEC), Expressed in 16 December 1994, European Communities, 1997; 13-20
Seidel D (1985)	Bericht über den Einfluß von Venalot und Benzaron auf den Fettstoffwechsel. Phlebol. u Proktol. 1985; 14: 115
Stefanini L, Gigli P, Galassi A, Pierallini F, Tillieci A, Scalabrino A. (1996)	Trattamento farmacologico e/o balneoterapico dell’insufficienza venosa cronica. Gazz. Med. Ital. - Arch. Sci. Med. 1996; 155: 179-85

Tran DK (1981)	Utilisation de l'esberiven en gynécologie obstétrique (à propos de 30 cases) L.M.M médecine du sud-est, Tome XVII, N° 11 Juin 1981/I
Vanscheidt W, Rabe E, Naser-Hijazi B, Ramelet AA, Partsch H, Diehm C, Schultz-Ehrenburg U, Spengel F, Wirsching M, Götz V, Schnitker J, Henneicke-von Zepelin HH (2002)	The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: A double blind placebo-controlled randomised study. Vasa 2002; 31: 185-90
Vasallo JD, Hicks SM, Daston GP, Lehmann-McKeeman LD (2004)	Metabolic detoxification determines species differences in coumarin-induced hepatotoxicity. Toxicol Sci 2004; 80: 249-57
Vida S (1977)	Über die Wirkung eines Benzopyronpräparates bei der akuten hämorrhagisch-nekrotisierenden Pankreatitis unter chirurgischer Therapie. Therapiewoche 1977; 27 (30): 5476-81
Völker E (1961)	Klinische und kreislaufanalytische Überprüfung eines Melilotuspräparates. Med. Klin. 1961; 20
von Blumröder WO (1960)	Erfahrungen mit einem Steinklee-Extrakt in der ambulanten Praxis" Therap. Gegenw. 1960; 12
Weiß RF (1985)	Lehrbuch der Phytotherapie 6th ed., Stuttgart Hippokrates, 1985; 251-3
Wichtl M (1984)	Meliloti herba In: Wichtl M, editor: Herbal drugs and Phytopharmaceuticals. Stuttgart: medpharm Scientific Publishers, 1984; 470-2
Wichtl M (2004)	Meliloti herba. In: Wichtl M, editor: Herbal drugs and Phytopharmaceuticals. Stuttgart: medpharm Scientific Publishers, 2004; 472-4