



Figura 1. *Cimicifuga racemosa*. Foto: B. Vanaclocha.

## Posible hepatotoxicidad del rizoma de cimicífuga

Bernat Vanaclocha<sup>a</sup>

Salvador Cañigüeral<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Médico, Carlet, Valencia.

<sup>b</sup> Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia, Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona.

### Abstract

The use of black cohosh preparations has increased in the last years due to its efficacy for the treatment of climacteric symptoms. The recent reports of its possible hepatotoxicity, even considered rare, lead the medical agencies to make recommendations for patients as well as for health professionals on their use. Among more than 40 cases assessed by EMEA, only 4 showed a temporal sequence compatible with the use of the investigated product, although in none of them could be established a causality relationship with an entire certainty. The assessment has been difficulted by the lack of appropriate medical information, as well as on the composition and quality of the concerned products (especially for unlicensed ones), data that are needed for the establishment of a possible relationship with a specific type of preparation, its dose, the duration of the treatment, or even if any adulteration or falsification was involved.

### Key words

Black cohosh, *Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*, hepatotoxicity, pharmacovigilance.

### Resumen

El uso de preparados de rizoma de cimicífuga se ha extendido en los últimos años, por su eficacia en el tratamiento de los síntomas asociados al climaterio. El hallazgo reciente de indicios sobre su posible toxicidad hepática, aunque con una frecuencia de aparición rara, ha llevado a las agencias de medicamentos a efectuar recomendaciones tanto a los pacientes como a los profesionales de la salud sobre la utilización de los mismos. De los más de 40 casos evaluados por la EMEA, solamente cuatro muestran una secuencia temporal compatible con la administración del producto, aunque en ninguno de ellos se ha podido establecer con certeza una relación de causalidad. La evaluación se ha visto dificultada por la falta de una adecuada información médica, así como sobre la composición y la calidad de los preparados y sobre su forma de utilización (especialmente en productos no registrados), datos necesarios para establecer la posible relación con un determinado tipo de preparado, su dosificación, duración del tratamiento, o incluso si la causa se encuentra en una adulteración o falsificación.

### Palabras clave

Rizoma de cimicífuga, *Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*, hepatotoxicidad, farmacovigilancia.

## Introducción

El rizoma de cimicífuga (*Cimicifugae rhizoma*), está constituido por la raíz y el rizoma de *Actaea racemosa* L. (= *Cimicifuga racemosa* Nutt.). Tradicionalmente, se ha utilizado para el tratamiento de afecciones reumatológicas y neuralgias. En Fitoterapia se utilizan, por vía oral, principalmente los extractos alcohólicos (isopropanólicos al 40% y etanólicos al 60%), estandarizados en base al contenido de 2,7-deoxiacteína, para el tratamiento de afecciones ginecológicas: síndrome premenstrual y especialmente para el alivio de los síntomas asociados al climaterio femenino. La dosis diaria recomendada de los extractos es la equivalente a 40 mg de droga <sup>(1)</sup>.

Los resultados de los estudios clínicos y de las notificaciones espontáneas de farmacovigilancia muestran que los efectos adversos relacionados con el uso terapéutico de la cimicífuga son en general raros, leves y reversibles. Los más frecuentemente observados han sido las molestias gastrointestinales leves y las erupciones cutáneas <sup>(2)</sup>.

Una revisión de ensayos clínicos y estudios post-comercialización de más de 2.800 tratamientos, mostró una baja incidencia de efectos adversos (5,4%), el 97% fueron síntomas leves, que desaparecieron al cesar el tratamiento y los pocos casos de mayor gravedad no fueron atribuidos a la cimicífuga (se trataba de medicamentos en los que se asociaba a otras drogas) <sup>(3)</sup>.

Recientemente la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha alertado de la posible hepatotoxicidad

aguda de los productos de *Cimicifuga racemosa*, en base al análisis de las notificaciones efectuadas ante los servicios de farmacovigilancia (31 en la Comunidad Europea, 3 en otros países) así como la revisión de la literatura científica a nivel mundial sobre hepatotoxicidad relacionable con el uso de cimicífuga. El estudio fue elaborado por un grupo de expertos del Comité para medicamentos a base de plantas (Committee for Herbal Medicinal Products, HMPC) y revisado por el grupo de trabajo de farmacovigilancia (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) del comité de medicamentos para uso humano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Su redacción se aprobó el 13 de julio de 2006, siendo publicada en forma de nota informativa por la EMA el 16 de julio de 2006 <sup>(4, 5)</sup>. Aunque el informe reconoce que los datos de la revisión no son concluyentes, considera que deben considerarse como una alerta ante la cual es conveniente iniciar un seguimiento especial y ofrecer una serie de recomendaciones a los pacientes y a los profesionales de la salud. Unos días más tarde fue publicada la nota informativa de la Agencia Española del Medicamento <sup>(6)</sup>.

## Evaluación de casos por parte de la EMA

Para la evaluación de los casos, la EMA <sup>(4, 5)</sup> utilizó la escala RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) <sup>(7,8)</sup>, que consta de siete parámetros (TABLA 1). Los resultados se clasifican en 5 categorías en función de la puntuación obtenida (TABLA 1).

Evaluación de parámetros	
Parámetro evaluado	Valoración (puntos)
I. Relación temporal entre el momento de la detección de los síntomas y la toma del preparado	0 a 2
II. <i>Curso de la reacción</i> Evolución de la reacción durante el tratamiento o tras el cese del tratamiento	-2 a 3
III. <i>Factores de riesgo</i> Por ejemplo: pacientes mayores de 55 años, consumo de alcohol, embarazo, etc.	0 a 2
IV. <i>Toma concomitante de otras medicaciones</i> Por ejemplo: con potencial hepatotoxicidad	-3 a 0
V. Existencia de otros factores de riesgo no asociados a fármacos Por ejemplo: serología de hepatitis, transfusiones, viaje reciente a zonas endémicas de hepatitis, colelitiasis, etc.	-3 a 2
VI. Información previa de hepatotoxicidad del fármaco	0 a 2
VII. Respuesta a la readministración	-2 a 3

TABLA 1. Resumen de la escala RUCAM (Roussel UCLAF Causality Assessment Method) para la evaluación de causalidad en hepatotoxicidad inducida por fármacos.



Categorías en función de la puntuación obtenida	
Puntuación	Conclusión
≤0	Se excluye la reacción yatrogénica
1-2	Improbable
3-5	Posible
6-8	Probable
> 8	Altamente probable

TABLA 1. Continuación.

### Evaluación de los casos notificados a la EMEA

El resultado de la evaluación de los 34 casos notificados a la EMEA por las autoridades nacionales, tanto casos de la UE (casos 1 a 31) como extracomunitarios (casos 32 a 34) se resumen a continuación.

#### a) Casos excluidos:

Caso 3. El caso estaba insuficientemente documentado. La toxicidad hepática se relacionó con el inicio de la toma de otros productos (rapóntico) con toxicidad hepática comprobada (había estado tomando cimicífuga durante 3 meses, sin manifestar problemas).

Caso 7. La toxicidad hepática se atribuyó a otras medicaciones concomitantes (diclofenaco), diagnóstico diferencial insuficiente, sin datos sobre dosis y periodo de administración de la cimicífuga.

Caso 9. La elevación de los valores analíticos era demasiado ligera como para poder catalogar como reacción hepatotóxica.

Caso 16. Sin aparente relación causal.

Caso 30. La paciente tomaba ibuprofeno (hepatotoxicidad conocida), test de paracetamol positivo (compatible con toxicidad hepática), anticuerpos virus Epstein-Barr. Sin datos sobre la dosis de cimicífuga.

#### b) Casos no evaluables:

Caso 8. Sin datos de laboratorio, hepatotoxicidad se manifestó 5 meses después del inicio del tratamiento. Además tomaba medicación con hepatotoxicidad conocida (Ketorprofen).

Casos 14 y 15. No evaluable por falta de información médica.

Casos 18 a 20, 23 a 25, 27 y 31. Casos insuficientemente documentados.

Caso 32. Sin datos sobre el producto, dosis y duración del tratamiento. La reacción se inició 5 meses después de iniciar el tratamiento con cimicífuga. Sin diagnóstico diferencial, paciente con nefrotomía por cáncer de riñón. Información no validada por ningún profesional médico.

#### c) Casos no relacionables:

Caso 1. El paciente sufría cirrosis antes de iniciar el tratamiento.

Caso 4. La paciente abusaba del alcohol desde hacía décadas y no manifestó problemas durante los meses que tomó preparados a base de raíz de cimicífuga.

Caso 5. La toxicidad hepática se atribuyó a otras medicaciones concomitantes (Dilatrend, Conversum).

Caso 6. Parámetros elevados antes del inicio del tratamiento y continuaron alterados después del cese.

Caso 10. La afección hepática se inició cinco meses después de abandonar el tratamiento con cimicífuga, coincidiendo con el inicio de terapia hormonal.

Casos 22. Caso insuficientemente documentado.

Casos 26 y 27. Función hepática alterada previamente. Sin relación temporal.

Caso 33. Existencia previa de hepatopatía no especificada (pendiente de trasplante hepático). No se especifica ni la duración del tratamiento con cimicífuga, ni la dosis. Información no evaluada por ningún profesional médico.

Caso 34. Los parámetros hepáticos se normalizaron continuando con la misma dosis. Información no validada por ningún profesional médico.

#### d) Casos improbables:

Caso 2. Paciente con cáncer de mama; no se hizo diagnóstico diferencial de la posible causa de la colestasis hepática.

Caso 11. Falta de información clínica (diagnóstico diferencial, otras medicaciones concomitantes, etc).

Caso 12. Sin diagnóstico diferencial, los parámetros analíticos continuaban alterados 3 meses después de abandonar el tratamiento.

Caso 13. Caso poco documentado; sin aparente relación temporal.



Casos 17 y 21. Casos insuficientemente documentados.

Caso 29. La toxicidad hepática se atribuyó a otras medicaciones concomitantes (Diclofenaco, amitriptilina), de hepatotoxicidad conocida; sin datos sobre dosis diaria de cimicífuga.

#### **e) Casos posibles:**

Caso 28. Relación temporal probable. Paciente tomaba 80 mg/día (doble de la recomendada por la Comisión E). Faltó el diagnóstico diferencial.

#### **Evaluación de los casos publicados en la literatura médica**

Caso 1. Probable: (RUCAM 7): paciente de 57 años con polimiositis, diabetes mellitus, hipertensión, apnea obstructiva del sueño. El inicio del daño hepático es compatible con el tratamiento con el preparado. Se desconoce la marca y dosis. La paciente tomaba concomitantemente Verapamil, medicación que puede causar hepatotoxicidad<sup>(9)</sup>.

Caso 2. No relacionable. Caso insuficientemente documentado descrito por Lontos *et al.*<sup>(10)</sup>. La paciente tomó durante tres meses un producto a base de plantas que contenía cimicífuga junto con otros cuatro componentes, entre ellos *Glechoma hederacea*, que contiene pulegona (hepatóxica). No se puede concluir que la cimicífuga fuera responsable del fallo hepático.

Thomsen *et al.*<sup>(11)</sup> comentan este trabajo y atribuyen la toxicidad a la pulegona, sustancia con hepatotoxicidad conocida y contenida en *Glechoma hederacea*.

Casos 3 a 9. Whiting *et al.*<sup>(12)</sup> describen 6 casos de hepatitis tras la ingestión de diferentes productos compuestos a base de plantas que incluían rizoma de cimicífuga entre sus componentes. La mayoría de estos productos no fueron identificados y en los casos en los que fue posible, el rizoma de cimicífuga estaba asociado a otras drogas con conocida actividad hepatotóxica como celidonia, chaparral y *Scutellaria lateriflora* (se sospechó de una adulteración de esta droga por alguna especie de *Teucrium*). En el caso de la paciente que desarrolló insuficiencia hepática, se consideró improbable la relación con la cimicífuga. En otro trabajo, los mismos autores<sup>(13)</sup> reafirman que no es posible evaluar la posible influencia de la cimicífuga en el fallo hepático.

Caso 10. Probable. Paciente con hepatitis autoinmune. Se consideró temporalmente compatible el

inicio de la afección hepática con el tratamiento con cimicífuga. La paciente tomaba 500 mg/día (12 veces superior a la posología recomendada por la Comisión E)<sup>(14)</sup>.

Caso 11<sup>(15,16)</sup>. Posible. La EMEA ha evaluado el caso a partir del trabajo de Lynch *et al.*<sup>(16)</sup>, puesto que consideró que el de Cohen *et al.*<sup>(15)</sup> presenta importantes inconsistencias. La paciente tomó durante meses 1.000 mg/día de cimicífuga (no se sabe si de droga o de extracto, lo que desvirtúa la posible evaluación del caso; de cualquier forma, se trata de una dosis al menos 25 veces superior a la considerada como terapéutica por la Comisión E del Ministerio de Sanidad alemán). Adicionalmente, tomaba fluoxetina, propoxifeno y paracetamol y decía consumir 1-2 vasos de vino al día, una combinación que puede producir efectos hepatotóxicos.

#### **Resumen de las conclusiones de la evaluación por parte de la EMEA**

De los casos evaluados por el HMPC de la EMEA (34 notificaciones de las autoridades nacionales y 8 referencias bibliográficas), solamente 16 casos fueron considerados suficientemente documentados para evaluar una posible relación entre el rizoma de cimicífuga y la aparición de daño hepático. Tras dicha evaluación, 5 casos fueron excluidos, 7 casos fueron considerados no relacionables y solamente en 4 se apreció una relación temporal. A partir de este análisis, la EMEA efectuó las siguientes recomendaciones:

A los pacientes:

- Los pacientes deberían cesar de tomar rizoma de cimicífuga y consultar al médico inmediatamente si desarrollan signos y síntomas indicativos de daño hepático (cansancio, pérdida de apetito, color amarillento de la piel y los ojos o dolor agudo en la parte superior del estómago con náuseas y vómitos u orina oscura).
- Los pacientes que tomen medicamentos a base de plantas deberían comunicarlo a su médico.

A los profesionales de la salud:

- Se les preguntaría a los pacientes sobre la utilización de productos que contengan rizoma de cimicífuga.
- Las sospechas de reacciones hepáticas deberían notificarse a los servicios nacionales de farmacovigilancia.

## Otros datos

En el caso del Reino Unido, donde se presentaron la mayor parte de notificaciones, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) emitió varios documentos<sup>(17, 18)</sup>, de los que se desprende:

- De los 16 preparados no homeopáticos a base de rizoma de cimicífuga registrados como medicamento en el Reino Unido, sólo uno es monocomponente (el resto son asociaciones). Sin embargo, la mayor parte de reacciones notificadas en el Reino Unido fueron relacionadas con productos monocomponente.
- La MHRA desconoce el número total de productos comercializados sin registro sanitario, disponiendo por tanto de información limitada acerca de sus posibles presentaciones, composición, calidad de sus componentes, o de la posología recomendada.
- Globalmente, se calcula que, durante 2004, se vendieron, al menos, una cantidad de dosis de productos de rizoma de cimicífuga equivalente a 9 millones de días de tratamiento, lo que significa cerca de 25.000 tratamientos/año.
- Es frecuente encontrar en el mercado inglés preparados que contienen 500 mg e incluso 1 g de droga/dosis (dosis 12-25 veces superiores a las recomendadas por la Comisión E).
- Se calcula que la incidencia de la hepatotoxicidad posiblemente relacionada con la cimicífuga es entre rara (1 caso/1.000 a 1/10.000) y muy rara (menor de 1/10.000).
- Harían falta estudios de seguridad a largo plazo con el uso de preparados a base de cimicífuga. Mientras tanto, conviene ser prudentes y tomar precauciones sobre el uso de preparados de rizoma de cimicífuga.
- Puesto que se desconocen los mecanismos de la posible hepatotoxicidad del rizoma de cimicífuga, la MHRA recomienda emprender trabajos de investigación para intentar dilucidarlos.
- Teniendo en cuenta el potencial riesgo de hepatotoxicidad de los preparados a base de rizoma de cimicífuga, es recomendable evitar su uso en pacientes con hepatopatías y hacer controles de laboratorio periódicos durante el tratamiento.
- En el prospecto de los medicamentos a base de rizoma de cimicífuga debería incluirse una adver-



Figura 2. *Cimicifuga racemosa*. Foto: B. Vanaclocha.

tencia sobre los posibles, aunque raros, efectos adversos sobre el hígado.

- Es necesario recoger información sobre la composición y calidad de cualquier tipo de preparado comercializado a base de rizoma de cimicífuga.

## Conclusiones

Existen ciertos indicios de hepatotoxicidad de preparados a base del rizoma de cimicífuga, que han llevado a las agencias de medicamentos a tomar medidas precautorias sobre la utilización de los mismos. Sin embargo, la incidencia de esta reacción adversa sería muy baja. Además, de los casos evaluados por la EMEA, sólo en cuatro parece haber una secuencia temporal razonable con el producto, sin haberse podido establecer con certeza una relación de causalidad en ninguno de ellos.

Existe, además, una laguna muy importante en la evaluación de la composición real y la calidad de los productos que se relacionan con la aparición de hepatotoxicidad, así como con su forma de utilización. Ello resulta necesario para intentar establecer la posible relación con un determinado tipo de preparado (tipo de extracto, etc.) su dosificación, duración del tratamiento, o incluso si la causa se encuentra en una adulteración o falsificación.



## **Extracto de la raíz de *Cimicifuga racemosa* y lesiones hepáticas Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios.**

Nota Informativa Ref: 2006/ 06, 20 de julio de 2006

*Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha recibido información del Comité de Plantas Medicinales de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) respecto de la posible asociación del uso del extracto de la planta conocida como *Cimicifugae racemosae rhizoma* con lesiones hepáticas agudas.

El extracto de la raíz *Cimicifuga racemosa* está comercializado en España en diversos productos comerciales, que se utilizan para el tratamiento de síntomas ligados a la menopausia, tales como sofocos, sudoración, trastornos del sueño y nerviosismo.

Aunque se ha notificado una diversidad de casos de lesiones hepáticas agudas de distinta gravedad en todo el mundo, solo en cuatro parece haber una secuencia temporal razonable con el producto y, aún en estos, la relación de causalidad no ha podido ser establecida con garantías. En España, el Sistema de Farmacovigilancia no tenía registrado ningún caso en el momento de realizar la presente nota.

No obstante, debido a la gravedad potencial del problema y como medida de precaución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en línea con la nota publicada por la EMEA, recomienda seguir las siguientes instrucciones:

Recomendaciones a los pacientes:

- Los usuarios de los productos que contienen el extracto de la raíz de *Cimicifuga racemosa*, deben suspender la toma del medicamento y consultar a su médico si observan alguno de los siguientes síntomas: cansancio anormal, dolor de estómago con náuseas, orina de color coñac, piel y blanco de los ojos amarillentos (ictericia).
- Aquellos pacientes que hayan sufrido anteriormente alguna enfermedad o alteración del hígado no deberían iniciar el uso de estos medicamentos; si estuvieran ya tomándolos deberían consultar a su médico sobre la conveniencia de continuar con el tratamiento.
- Los usuarios del producto que no hayan experimentado ninguna anomalía y hayan observado una mejoría clara en los síntomas relacionados con la menopausia, pueden continuar con el mismo.

Recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- Se debe interrogar a los pacientes sospechosos de tener una lesión hepática aguda, sin una clara etiología, sobre el uso de plantas medicinales, bien en forma de productos farmacéuticos o bien adquiridos en herbolarios u otros establecimientos, y concretamente del uso de productos que contengan *Cimicifuga racemosa*.
- Si se sospecha en algún caso la asociación con los productos que contengan *Cimicifuga racemosa*, se debe notificar lo antes posible al centro de farmacovigilancia correspondiente de su Comunidad Autónoma.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha iniciado los procedimientos para remitir el problema al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano con la finalidad de aclarar en lo posible la relación de causalidad con el producto y tomar las decisiones reguladoras que se consideren apropiadas. De todo ello se informará oportunamente a los profesionales sanitarios ya los ciudadanos en general.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.



## Referencias bibliográficas

1. Vanaclocha B, Cañigual S (Eds). *Fitoterapia: vademécum de prescripción*. 4ª edición. Barcelona: Masson, 2003.
2. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause* 2003; 10, 58-64.
3. Dog T L, Powell KL, Weisman SM. Critical evaluation of the safety of Cimicifuga racemosa in menopause symptom relief. *Menopause* 2003; 10, 299-313.
4. EMEA. EMEA public statement on herbal medicinal products containing Cimicifugae racemosae rhizoma (Black cohosh root. Serious hepatic reactions. London, 18 July 2006. Doc. Ref. EMEA/269259/2006. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/hmpc/26925906en.pdf>.
5. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Annex 1. Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing cimicifugae racemosae rhizoma (black cohosh, root). London, 18 July 2006. Doc. Ref. EMEA/269258/2006. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/hmpc/26925906en.pdf>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Extracto de la raíz de Cimicifuga racemosa y lesiones hepáticas, comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota Informativa Ref: 2006/06, 20 de julio de 2006. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cimicifuga.htm>
7. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46 (11): 1323-1330
8. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993; 46 (11): 1331-1336.
9. Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, Merel NH, Te HS. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause* 2004; 11(5): 575-577
10. Lontos S, Jones RM, Angus PW, Gow PJ. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *MJA* 2003; 179: 390-391.
11. Thomsen M, Vitetta L, Sali A, Schmidt M. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med J Aust*. 2004 Jun 7;180(11):598-560.
12. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust*. 2002; 177(8):432-435.
13. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002; 177(8): 440-3.
14. Levitsky J, Alli TA, Wisecarver J, Sorrell MF. Fulminant liver failure associated with the use of black cohosh. *Digestive Diseases and Sciences* 2005; 50 (3): 538-539.
15. Cohen SM, O'Connor AM, Hart J, Merel NH, Te HS. Autoimmune hepatitis associated with the use of black cohosh: a case study. *Menopause*. 2004 Sep-Oct; 11(5):575-7.
16. Lynch CR, Folkers ME, Hutson WR. Fulminant Hepatic Failure Associated with the Use of Black Cohosh. A case Report, *Liver Transplantation* 2006; 12:989-992.
17. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Black cohosh (cimicifuga racemosa) - Risk of liver problems. (19/07/2006) [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=GET\\_FILE&dDocName=con2024119&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=GET_FILE&dDocName=con2024119&RevisionSelectionMethod=Latest)
18. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Black cohosh, UK Public Assessment Report (31/07/2006) [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=GET\\_FILE&dID=22475&noSaveAs=0&Renderition=WEB](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=GET_FILE&dID=22475&noSaveAs=0&Renderition=WEB)