

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Herbogast oralne kapi, otopina

(tekući ekstrakt kamiličinog cvijeta, tekući ekstrakt zeleni guščarskog petoprsta, tekući ekstrakt sladićevog korijena, tekući ekstrakt anđelikinog korijena, tekući ekstrakt zeleni blaženog čkalja, tekući ekstrakt pelinove zeleni)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Herbogast ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Herbogast.

Detaljne upute o primjeni lijeka Herbogast, pacijenti mogu pročitati u uputi o lijeku ili se mogu obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Herbogast i za što se koristi?

Herbogast je tradicionalni biljni lijek koji se koristi u odraslih za ublažavanje blagih probavnih tegoba kao što su neugodni osjećaj punoće i nadutosti te blagih grčeva u probavnom traktu.

Herbogast je tradicionalni biljni lijek za primjenu kod naznačenih indikacija temeljenih na iskustvu iz dugotrajne uporabe.

Kako djeluje Herbogast?

Mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat.

Kako se primjenjuje Herbogast?

Preporučena doza za odrasle je 30 kapi 3 puta dnevno (ujutro, poslijepodne i navečer) potrebno je lijek nakapati u malo tekućine i popiti, tijekom ili nakon jela. 30 kapi lijeka Herbogast odgovara 1,3 ml otopine.

Herbogast se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Herbogast se ne smije uzimati duže od 2 tjedna.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Herbogast?

Zahtjev za predmetni lijek podnesen je prema zakonskoj osnovi za tradicionalni biljni lijek te prema regulativi Republike Hrvatske i EU, za davanje odobrenja nije potrebno dostaviti rezultate kliničkih ispitivanja koji bi potkrijepili djelotvornost i sigurnost lijeka.

Podnositelj zahtjeva je u dokumentaciji dostavio literaturne podatke u svrhu dokaza tradicionalne primjene.

Koje su moguće nuspojave lijeka Herbogast?

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Herbogast odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o dokazu tradicionalne primjene različitih pripravaka kamiličinog cvijeta, zeleni guščarskog petoprsta, sladićevog korijena, anđelikinog korijena, zeleni blaženog čkalja i pelinove zeleni tijekom razdoblja duljeg od 30 godina u Europi, čime se pretpostavlja djelotvornost i sigurnost primjene lijekova koji sadrže ekstrakt kamiličinog cvijeta, zeleni guščarskog petoprsta, sladićevog korijena, anđelikinog korijena, zeleni blaženog čkalja i pelinove zeleni u različitim farmaceutskim oblicima, za ublažavanje blagih probavnih tegoba kao što su osjećaj punoće i nadutost te blagih grčeva u gastrointestinalnom traktu u odraslih osoba.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Herbogast odgovarajuće farmaceutske kakvoće i prihvatljive djelotvornosti i sigurnosti primjene. Stoga je zaključeno da je korist primjene lijeka Herbogast veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Herbogast?

U sažetku opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku uvrštene su sigurnosne informacije za lijek, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i pacijenti.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju pacijenti i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Herbogast

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Herbogast oralne kapi, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 8. ožujka 2022. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Herbogast, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u svibnju 2022.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Herbogast oralne kapi, otopina
(tekući ekstrakt kamiličinog cvijeta, tekući ekstrakt zeleni
guščarskog petoprsta, tekući ekstrakt sladićevog korijena,
tekući ekstrakt anđelikinog korijena, tekući ekstrakt zeleni
blaženog čkalja, tekući ekstrakt pelinove zeleni)**

Datum: Svibanj 2022.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, te sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka temeljem dokaza tradicionalne primjene, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Herbogast oralne kapi, otopina, nositelja odobrenja Marti Farm d.o.o., Hrvatska, dana 8. ožujka 2022. godine.

Ovaj tradicionalni biljni lijek indiciran je u odraslih za ublažavanje blagih probavnih tegoba kao što su osjećaj punoće i nadutosti te blagih grčeva u gastrointestinalnom traktu. Mehanizam djelovanja nije poznat.

Herbogast je tradicionalni biljni lijek za primjenu kod naznačenih indikacija temeljenih na iskustvu iz dugotrajne uporabe.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Herbogast oralne kapi, otopina dano je na temelju članka 63. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima koji dokazuju tradicionalnu primjenu kamiličinog cvijeta, zeleni guščarskog petoprsta, sladićevog korijena, anđelikinog korijena, zeleni blaženog čkalja i pelinove zeleni, što je u skladu s člankom 63. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Herbogast su oralne kapi, otopina.

10 ml (\cong 9,7 g) oralnih kapi, otopine sadrži:

2,0 ml tekućeg ekstrakta iz *Matricaria recutita* L., flos (kamiličin cvijet) (1 : 1,7-2,2), ekstrakcijsko otapalo: etanol 45% (V/V)

3,5 ml tekućeg ekstrakta iz *Potentilla anserina* L., herba (zelen guščarskog petoprsta) (1 : 1,7-2,2), ekstrakcijsko otapalo: etanol 40% (V/V)

1,5 ml tekućeg ekstrakta iz *Glycyrrhiza glabra* L., radix (sladićev korijen) (1 : 1,7-2,2), ekstrakcijsko otapalo: etanol 40% (V/V)

0,5 ml tekućeg ekstrakta iz *Angelica archangelica* L., radix (anđelikin korijen) (1 : 1,7-2,2), ekstrakcijsko otapalo: etanol 40% (V/V)

0,5 ml tekućeg ekstrakta iz *Centaurea benedicta* L., herba (zelen blaženog čkalja) (1 : 1,7-2,2), ekstrakcijsko otapalo: etanol 40% (V/V)

0,5 ml tekućeg ekstrakta iz *Artemisia absinthium* L., herba (pelinova zelen) (1 : 1,7-2,2), ekstrakcijsko otapalo: etanol 40% (V/V)

30 kapi odgovaraju količini od 1,3 ml otopine.

20 ml, 50 ml ili 100 ml otopine nalazi se u smeđoj staklenoj bočici (tip III) s -kapaljkom (LDPE) i navojnim zatvaračem (PP), u kutiji.

Pomoćne tvari u lijeku su etanol 96% (V/V) i pročišćena voda.

II.2 Djelatna tvar

Djelatne tvari su tekući ekstrakti biljnih droga kamiličinog cvijeta, zeleni guščarskog petoprsta, sladićevog korijena, korijena ljekovite anđelike, zeleni blaženog čkalja i pelinove zeleni.

Za djelatne tvari dostavljena je cjelovita dokumentacija proizvođača lijeka koji je ujedno i proizvođač djelatnih tvari.

Kakvoća biljnih droga korijena ljekovite anđelike, kamiličinog cvijeta, sladićevog korijena i pelinove zeleni je propisana prema pripadnim Ph. Eur. monografijama, dok je kakvoća zeleni blaženog čkalja i guščarskog petoprsta propisana prema DAC monografijama. Dostavljeni su dostatni podaci o dobavljačima biljnih droga te o uvjetima uzgoja, sakupljanja, sušenja, čuvanja i transporta prema GACP smjernici.

Djelatne tvari se proizvode postupkom ekstrakcije predmetnih biljnih droga uz korištenje ekstrakcijskog otapala etanola 40 % V/V u svim ekstraktima osim u tekućem ekstraktu kamiličinog cvijeta gdje se koristi etanol 45% V/V. Omjer biljnih droga i dobivenog ekstrakta je (1 : 1,7 – 2,2) u svim djelatnim tvarima. Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni potrebni podaci o polaznim sirovinama.

Zahtjevi kakvoće djelatnih tvari sadrže parametre u skladu s Europskom farmakopejom i smjericama za biljne lijekove. Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane i priloženi su odgovarajući podaci o validaciji. Priloženi rezultati analize proizvođača lijeka za više serija djelatnih tvari su u skladu sa zahtjevima kakvoće.

Tekući ekstrakti se do proizvodnje lijeka čuvaju u spremnicima od nehrđajućeg čelika.

Rezultati ispitivanja stabilnosti djelatnih tvari u primarnim spremnicima potvrđuju predloženi re-test period od 6 mjeseci na temperaturi ne višoj od 25 °C.

II.3 Lijek

Herbogast oralne kapi, otopina su bistra smeđa tekućina.

Formulacija lijeka je otopina koja se primjenjuje u obliku oralnih kapi. Pomoćne tvari etanol 96 % i pročišćena voda se uobičajeno koriste u tradicionalnim biljnim lijekovima te odgovaraju Ph. Eur. zahtjevima.

Lijek se proizvodi standardnim postupkom proizvodnje tekućih biljnih lijekova. Proizvodni postupak lijeka je prikladno opisan uz prateći dijagram tijeka. Priložen je protokol validacije proizvodnog postupka lijeka.

Zahtjevi kakvoće pri puštanju u promet i u roku valjanosti lijeka su odgovarajući i propisani u skladu s Europskom farmakopejom i važećim smjericama za biljne lijekove. Analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su prikladno opisane i validirane.

Priloženi su certifikati analize za više serija lijeka, svi rezultati su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće lijeka.

Provedeno je ispitivanje stabilnosti na tri serije lijeka opremljene u komercijalno pakiranje tijekom tri godine sukladno ICH smjericama. Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti, prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C, te rok valjanosti u primjeni od 3 mjeseca.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Herbogast je tradicionalni biljni lijek koji sadrži tekući ekstrakt kamiličinog cvijeta, zeleni guščarskog petoprsta, sladićevog korijena, anđelikinog korijena, zeleni blaženog čkalja i pelinove zeleni. Tradicionalna primjena predmetne kombinacije biljnih ekstrakata potkrijepljena je podacima o podudarnom lijek (*Gastritol Doctor Klein*) koji se nalazi od 1976. godine na njemačkom tržištu.

Od HMPC monografija koje opisuju slične pripravke ili sličnu indikaciju za različite pripravke u odnosu na ekstrakte sadržane u predmetnom lijeku, dostupne su zasebne monografije za kamiličin cvijet, sladićev korijen i pelinovu zelen. Za zelen guščarskog petoprsta, zelen blaženog čkalja i anđelikin korijen ne postoji HMPC monografija.

Zasebne ESCOP monografije dostupne su i priložene u dokumentaciji za kamiličin cvijet, pelinovu zelen, sladićev korijen, a WHO monografije za sladićev korijen i cvijet kamilice.

III.2 Farmakologija

Obzirom da se radi o tradicionalnom biljnom lijeku nije potrebno dostaviti podatke o ispitivanjima farmakodinamike, a zbog kompleksnog sastava takva ispitivanja bi bilo vrlo teško provesti. U dostavljenom izvješću stručnjaka navedeni su dostupni ograničeni podaci o farmakodinamičkim svojstvima. Temeljem podataka iz literature o pretkliničkim ispitivanjima može im se pripisati spazmolitičko, protuupalno, adstringentno, antiulcerativno, antibakterijsko djelovanje te poticanje salivacije i lučenja probavnih sokova.

III.3 Farmakokinetika

S obzirom na kompleksnost sastava predmetnog lijeka i općenito biljnih lijekova, ispitivanja farmakokinetike nije u potpunosti moguće provesti, odnosno uzevši u obzir broj sastavnica bilo bi ih jako teško provesti, a s obzirom na zakonsku osnovu (tradicionalni biljni lijek) nije ih niti potrebno provesti.

III.4 Toksikologija

Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanja akutne toksičnosti sa ekstraktima sadržanim u predmetnom lijeku nisu provedena. Dostupni su samo ograničeni literaturni podaci o ispitivanjima sa različitim pripravcima pojedinih biljnih droga ili njihovih sastavnica.

Toksičnost ponovljene doze

Ispitivanja kronične toksičnosti sa ekstraktima sadržanim u predmetnom lijeku nisu provedena. Dostupni su samo ograničeni literaturni podaci o ispitivanjima sa različitim pripravcima pojedinih biljnih droga ili njihovih sastavnica. Nisu dostupni podaci za zelen guščarskog petoprsta i zelen blaženog čkalja.

Genotoksičnost

Provedeno je ispitivanje mutagenosti (AMES test) na *S. Typhimurium* ovisnim o histidinu (*Salmonella typhimuricum* TA98, TA100, TA1535 i TA537) i na *E. coli* ovisnim o triptofanu (*Escherichia coli* WP 2 uvrA) sa i bez metaboličke aktivacije. Rezultati nisu ukazivali na genotoksičnost.

Priloženi su i literaturni podaci za pojedine biljne pripravke pelina, blaženog čkalja, guščarskog petoprsta i kamilice koji ne ukazuju na genotoksični potencijal.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s djelatnim tvarima lijeka.

Dostupni su samo ograničeni podaci za sastavnice sladićevog korijena i zelen guščarskog petoprsta.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja sa djelatnim tvarima lijeka niti kombinacijom. Dostupni su samo vrlo ograničeni podaci o ispitivanjima provedenim s pelinom, kamilicom i sladićem.

Lijek je kontraindiciran za primjenu u trudnica i dojilja te se u informacijama o lijeku navodi da nema podataka o utjecaju na plodnost. Također lijek nije namijenjen za primjenu u populaciji mlađoj od 18 godina.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)

Nije primjenjivo s obzirom da se radi o biljnom lijeku.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

S obzirom da se radi o tradicionalnom biljnom lijeku, dostavljena neklinička dokumentacija temeljena na literaturnim referencama je dostatna sukladno smjernici *Guideline on non-clinical documentation in applications for marketing authorisation/registration of well-established and traditional herbal medicinal products*.

Dostavljeni neklinički podaci ocjenjeni su kao prihvatljivi.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Herbogast je tradicionalni biljni lijek registriran u skladu s člankom 63. Zakona o lijekovima te stoga za davanje odobrenja nije potrebno dostaviti rezultate kliničkih ispitivanja koji bi potkrijepili djelotvornost i sigurnost lijeka. Umjesto kliničkim ispitivanjima, djelotvornost i sigurnost lijeka potkrjepljuju se dokazom tradicionalne primjene.

U obrazloženju zakonske osnove nositelj odobrenja navodi da se podudaran lijek (*Gastritol Doctor Klein*) nalazi od 1976. godine na njemačkom tržištu. Do 2007.g. je sadržavao veći broj djelatnih tvari dok nije došlo do promjene formulacije, izbacivanjem gospine trave prema preporuci njemačke agencije, a volumen je nadomješten etanolom i vodom.

IV.2 Farmakokinetika

S obzirom na kompleksnost sastava predmetnog lijeka i općenito biljnih lijekova, ispitivanja farmakokinetike nije u potpunosti moguće provesti, a s obzirom na zakonsku osnovu (tradicionalni biljni lijek) nije ih niti potrebno provesti.

U dostavljenom izvješću stručnjaka o kliničkoj dokumentaciji opisana su samo ograničena ispitivanja farmakokinetike pojedinih sastavnica.

IV.3 Farmakodinamika

S obzirom na opisane učinke biljnih droga čiji su ekstrakti sadržani u lijeku, zaključeno je da idu u prilog predloženoj indikaciji. Dostavljeni podaci su ograničeni međutim obzirom da se radi o tradicionalnom biljnom lijeku nije potrebno priložiti podatke o ispitivanjima farmakodinamike.

IV.4 Klinička djelotvornost i sigurnost

Zahtjev za lijek Herbogast podnesen je prema zakonskoj osnovi za tradicionalni biljni lijek i u tom smislu, prema regulativi Republike Hrvatske i EU, za davanje odobrenja nije potrebno dostaviti rezultate kliničkih ispitivanja koji bi potkrijepili djelotvornost i sigurnost lijeka.

Podnositelj zahtjeva djelotvornost i sigurnost dokazuje podacima o tradicionalnoj primjeni lijeka podudarnim proizvodima, odnosno lijekovima prethodnicima predmetnom lijeku od 1976. godine do danas.

Dodatno, kao potporna dokumentacija dostavljena su i objavljena klinička ispitivanja i znanstvena literatura primjenjiva na predmetni lijek, koja iako nisu potrebna za dokaz sigurnosti tradicionalnog biljnog lijeka, pružaju uvid u sigurnost primjene.

S obzirom na to da predmetni lijek kao djelatne tvari sadrži kombinaciju 6 ekstrakata, a da monografije dostavljene u dokumentaciji ne opisuju takvu kombinaciju, kao ni usporedive ekstrakte svih zasebnih biljnih droga, dostavljeni podaci iz monografija imaju samo potpornu ulogu u ocjeni opravdanosti primjene i sigurnosti.

IV.5 Farmakovigilancijski sustav

Budući se radi o zakonskoj osnovi prema čl. 63 ZOL NN 76/13. (tradicionalni biljni lijek /pojednostavljeni postupak registracije) za njega ne postoji zakonska obveza podnošenja Sažetka opisa farmakovigilancijskog sustava (sPSMF) uz zahtjev za davanje odobrenja sukladno GVP Modulu II (*Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module II –Pharmacovigilance system master file (eEv 1) od 12.04.2013. prema Regulation (EU) No 1235/2010 and Directive 2010/84/EU*).

IV.6 Plan upravljanja rizikom (Risk Management Plan, RMP)

Plan upravljanja rizicima (RMP) nije potrebno dostaviti uz registraciju za tradicionalni biljni lijek sukladno smjernici EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 1 „*Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products*“.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13., 90/14. i 100/18. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku. Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Herbogast oralne kapi, otopina odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao tradicionalni biljni lijek čija je djelotvornost i sigurnost primjene prihvatljiva temeljem dokaza tradicionalne primjene.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Herbogast oralne kapi, otopina 8. ožujka 2022. godine.