

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Iberohexa oralne kapi, tekućina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži:

0,15 ml tekućeg ekstrakta gorke ognjice (*Iberis amara L., platna tota recens*) (1 : 1,5 – 2,5),
ekstrakcijsko otapalo etanol 50 % V/V

0,30 ml tekućeg ekstrakta cvijeta kamilice (*Matricaria recutica L., flos*) (1 : 2 – 4), ekstrakcijsko
otapalo etanol 30 % V/V

0,20 ml tekućeg ekstrakta ploda kima (*Carum carvi L., fructus*) (1 : 2,5 – 3,5), ekstrakcijsko otapalo
etanol 30 % V/V

0,15 ml tekućeg ekstrakta listova matičnjaka (*Melissa officinalis L., folium*) (1 : 2,5 – 3,5),
ekstrakcijsko
otapalo etanol 30 % V/V

0,10 ml tekućeg ekstrakta listova paprene metvice (*Mentha piperita L., folium*) (1 : 2,5 – 3,5),
ekstrakcijsko
otapalo etanol 30 % (V/V)

0,10 ml tekućeg ekstrakta korijena sladića (*Glycyrrhiza glabra L. i/ili G. ionflata Bat. i/ili G.
uralensis Fisch, radix*) (1 : 2,5 – 3,5), ekstrakcijsko otapalo etanol 30 % V/V

1 ml = 20 kapi

Ukupni sadržaj etanola pribl. 31 % V/V

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, tekućina

Tamnosmeđa, bistra do slabo zamućena tekućina

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Biljni lijek za liječenje funkcionalne dispepsije s glavnim simptomima kao što su bol u epigastriju, žarenje u epigastriju, osjećaj punoće nakon obroka i brzi osjećaj sitosti, ali često i gubitak apetita, prekomjerno podrigivanje i žgaravica.

Iberohexa je indiciran u odraslih starijih od 18 godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Odrasli stariji od 18 godina:

20 kapi (1 ml) 3 puta dnevno

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Iberoheksa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre:

Nema dovoljno podataka za preporuku specifične doze u slučaju oštećenja funkcije bubrega/jetre.

Način primjene

Treba uzeti prije ili tijekom obroka u malo tekućine.

Kroz usta.

Protresti prije uporabe!

Bočicu s kapaljkom držite pod kutom od 45° tijekom doziranja.

Trajanje primjene

Ako simptomi traju i tijekom uporabe lijeka, trebete se posavjetovati s liječnikom ili ljekarnikom (pogledajte i dio 4.4. Upozorenja).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na druge biljke iz porodice Apiaceae ili Asteraceae.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnicima treba savjetovati da se obrate liječniku ako i dalje imaju iste tegobe, ako se jave nove tegobe ili ako se ne postigne uspjeh koji se očekuje od primjene lijeka unutar 7 dana kako bi se isključila osnovna bolest.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost lijeka Iberoheksa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Stoga se uporaba u djece i adolescenata ne preporučuje.

Ovaj lijek sadrži 240 mg alkohola (etanol) u 20 kapi. Količina u jednoj dozi (20 kapi / 1 ml) ovog lijeka ekvivalentna je manje od 7 ml piva ili 3 ml vina. Mala količina alkohola u ovome lijeku neće imati nikakve primjetne učinke.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nema poznatih interakcija među lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o uporabi lijeka Iberoheksa u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u odnosu na reproduktivnu toksičnost.

Kao mjera opreza ne preporučuje se primjena lijeka Iberoheksa tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema dovoljno informacija o lučenju djelatnih sastojaka lijeka Iberoheksa ili njegovih metabolita u ljudskom mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je donijeti odluku o prestanku dojenja ili prestanku s terapijom lijekom Iberoheksa uzimajući u obzir korist dojenja djeteta u odnosu na korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka za ljude o učincima lijeka Iberohexa na plodnost. U pokusima na životinjama nisu opaženi učinci na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iberohexa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U skladu s konvencijom MedDRA o učestalosti, učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), vrlo rijetko ($< 1/10,000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava | Učestalost | Nuspojava lijeka |
|---------------------------------|------------|---|
| Poremećaji imunološkog sustava | Nepoznato | Alergijske reakcije (npr. dispneja ili reakcije kože poput svrbeža ili osipa) |

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja biljnog lijeka, važno je prijaviti sumnje na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nije bilo prijavljenih slučajeva predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: gastrointestinalni poremećaji
ATK oznaka: A03

Mehanizam djelovanja

Učinci lijeka Iberohexa i njegovih pojedinačnih sastavnih ekstrakata ispitivani su u seriji *in vitro* modela na različitim izoliranim dijelovima gastrointestinalnog trakta, želuca i tankog crijeva (dvanaesnik, jejunum, ileum) u zamoraca, miševa i/ili štakora i u životinjskim modelima na štakorima i zamorcima.

Iberohexa ima značajan učinak kao mišićni relaksans ovisan o koncentraciji na glatke mišiće želučanog tijela i fundusa. Nasuprot tomu, Iberohexa stimulira faznu kontraktilnost antralnog mišića (pokazano u *in vivo* modelu na zamorcu). Smetnje motoričke funkcije želuca obično se manifestiraju kao simptomi poput osjećaja punoće nakon obroka i brzog osjećaja sitosti, ali i kao gubitak apetita. Protuupalna aktivnost lijeka Iberohexa smatra se značajnom u potiskivanju supkliničke upale što je potencijalni etiološki čimbenik u funkcionalnoj dispepsiji. U seriji *in vitro* i *in vivo* modela u štakora pokazano je da mehanizmi protuupalnog djelovanja lijeka Iberohexa uključuju (i) potiskivanje proupalnih citokina, (ii) povećanje protuupalnih citokina, (iii) antioksidativne učinke. Pokazano je u *in vivo* štakorima da lijek Iberohexa ublažava neuronsko signaliziranje ekstrinzične senzorne aferentne inervacije gastrointestinalnog trakta što se smatra odgovornim za senzornu preosjetljivost koja se smatra ključnom patofiziološkom značajkom funkcionalne dispepsije. Visceralna preosjetljivost zbog centralne ili periferne senzitivacije i poremećaja regulacije lokalnih i ekstrinzičnih živaca gastrointestinalnog trakta dovodi do osjećaja boli. U *in vivo* modelu u štakora moglo bi biti dokazano

da lijek Iberohexa poništava i stresom izazvanu i postupalnu preosjetljivost izmjenjivanjem neuronske aktivacije u kralježničnoj moždini i kortikolimbicnim područjima mozga. U in vitro ispitivanju na ljudskim uzorcima stolice pokazano je da lijek Iberohexa prilagođava ljudski mikrobiom i povećava razine kratkolančanih masnih kiselina. Iberohexa i pripadajući sastojci pokazuju afinitet vezivanja na muskarinske i serotoninске receptore i pokazuju povećanje koncentracije prostaglandina i mucina koji štite sluznicu, smanjenje koncentracije leukotrijena koji oštećuju sluznicu, smanjenje stvaranja želučane kiseline koja može suzbiti simptome povezane s kiselinom kao što je žgaravica. Patofiziološki mehanizmi funkcionalne dispepsije složeni su i imaju više čimbenika. *In silico* i *in vitro* ispitivanja pokazala su pojedinačni i diferencijalni doprinos svih šest trava u lijeku Iberohexa ukupnoj aktivnosti ciljanja na više putova uključenih u patogenezu funkcionalne dispepsije.

Farmakodinamički učinci

Nisu provedena farmakodinamička ispitivanja na ljudima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su četiri klinička ispitivanja (pogledajte tablicu u nastavku) s indikacijom funkcionalne dispepsije i povezanih simptoma za lijek Iberohexa u trajanju od 4 do 12 tjedana. U sva četiri ispitivanja lijek Iberohexa pokazao je značajno poboljšanje simptoma funkcionalne dispepsije.

Tablica: Program kliničkog razvoja s lijekom Iberohexa za indikaciju funkcionalne dispepsije

| Plan | Dijagnoza / kriteriji za uključivanje | Skupina za liječenje i bolesnici N u skupini ispitivanja (ITT populacija) ¹ | Doza, trajanje ² | Primarna krajnja točka djelotvornosti* | Primarni parametar djelotvornosti / ishod djelotvornosti* |
|---|--|--|--|--|--|
| Multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano randomizirano kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama | Funkcionalna dispepsija Bolesnici u dobi od 18 do 85 godina s funkcionalnom dispepsijom prema Rimskim kriterijima II (tipični simptomi funkcionalne dispepsije poput boli u epigastriju i/ili nelagode u gornjem abdomenu u trajanju od najmanje 12 tjedana koji nisu bili uzastopni, unutar prethodnih 12 mjeseci) Tri ili više najmanje umjerenih simptoma | <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=139) • Placebo (n=133) <p>⇒ prema Rimskim kriterijima IV (metaanaliza♦):</p> <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=134) • Placebo (n=131) | 3 x 20 kapi dnevno 8 tjedana | % poboljšanja GIS-a u odnosu na početnu vrijednost | <p>Terapijski odgovor u % definiran kao poboljšanje GIS-a za >50 % u odnosu na početnu vrijednost (nakon 8 tjedana).</p> <p>STW5-II u odnosu na placebo:</p> <p>61,2 % u odnosu na 45,1 % (ITT, p=0,0079)</p> <p>63,3 % u odnosu na 46,1 % (PP, p=0,0197)</p> |
| Multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, ukriženo randomizirano kontrolirano ispitivanje [◇] | Funkcionalna dispepsija Izvanbolnički bolesnici u dobi od 21 do 70 godina koji imaju perzistentnu ili ponavljajuću funkcionalnu dispepsiju prema Rimskim kriterijima I za funkcionalnu dispepsiju najmanje 6 mjeseci Najmanje tri umjerena | <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=59 / 59 / 86[◇]) • Placebo (n=59 / 59 / 26) <p>⇒ prema Rimskim kriterijima IV (metaanaliza♦):</p> <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=59) • Placebo | 3 x 20 kapi dnevno Do 12 tjedana [◇] | Promjena GIS-a u odnosu na početnu vrijednost | <p>Promjena (Δ) GIS-a u odnosu na početnu vrijednost (statistička analiza)</p> <p>STW 5-II u odnosu na placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 tjedna: Δ 5,9 u odnosu na Δ 2,6 bodova (p < 0,001), • 8 tjedana: Δ 8,4 u odnosu na Δ 2,4 bodova (p < 0,001), <p>12 tjedana Dodjeljivanje liječenja na</p> |

| | | | | | |
|--|---|---|--------------------------------|---|---|
| | do vrlo teška simptoma | (n = 59) | | | temelju odgovora na liječenje tijekom prethodnog razdoblja liječenja: STW 5-II: 86 od 112 (76,8 %) bolesnika: odgovorili su na STW 5-OO (n=45) i nisu odgovorili na placebo (n=41). <ul style="list-style-type: none"> Bolesnici koji su odgovorili na STW 5-II: odgovarajuća kontrola simptoma u 95,6 % (uključujući potpuno povlačenje u 71,1 %) Bolesnici koji nisu odgovorili na placebo: poboljšanje simptoma od 78 % (potpuno povlačenje u 29,3 %) Placebo: 26 od 112 (23,2 %) bolesnika: nisu odgovorili na STW 5-II (n=12) i odgovorili su na placebo (n=14). odgovarajuća kontrola simptoma u 76,9 % |
| Multicentrično, dvostruko slijepo, placebo / aktivnom tvari kontrolirano randomizirano kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama | Funkcionalna dispepsija Bolesnici u dobi od 18 do 60 godina koji boluju od utvrđenih poremećaja motiliteta na temelju kliničke slike dispepsije bez čira | <ul style="list-style-type: none"> STW 5-II (n=79) Placebo (n=78) ⇒ prema Rimskim kriterijima IV (pojedinačni simptomi [§]): <ul style="list-style-type: none"> STW 5-II (n=69) Placebo (n = 75) | 3 x 20 kapi dnevno 4 tjedna | Promjena GIS-a u odnosu na početnu vrijednost | <u>Promjena (Δ) profila GIS (nakon 4 tjedna)</u> STW 5-II u odnosu na placebo STW 5-II: 16,0 do 6,9 = Δ 9,1 placebo: 16,5 do 12,6 = Δ 3,9 superiornost u odnosu na placebo (p <0,0001) <u>Promjena profila boli u odnosu na početnu vrijednost (nakon 4 tjedna)</u> STW 5-II u odnosu na placebo STW 5-II: 5,76 do 2,6 = Δ 3,16 placebo: 5,8 do 4,4 = Δ 1,4 superiornost u odnosu na placebo (p <0,0001) |
| Multicentrično, dvostruko slijepo, s dva placeba kontrolirano, djelatnom tvari kontrolirano randomizirano kontrolirano ispitivanje s paralelnim skupinama | Funkcionalna dispepsija Bolesnici u dobi od 21 do 70 godina s funkcionalnom dispepsijom s dismotilitetom i floridnim simptomima | <ul style="list-style-type: none"> STW 5-II (n=61) Cisaprid (n=61) ⇒ prema Rimskim kriterijima IV (pojedinačni simptomi [§]): <ul style="list-style-type: none"> STW 5-II (n=61) | 3 x 20 kapi dnevno 4 tjedna | Promjena GIS-a u odnosu na početnu vrijednost | <u>Promjena (Δ) GIS-a u odnosu na početnu vrijednost (nakon 4 tjedna)</u> STW 5-II u odnosu na cisaprid: STW 5-II: Δ 11,6 Cisaprid: Δ 10,9 Neinferiornost na cisaprid (p <0,001) |
| Metaanaliza / usporedna | Funkcionalna dispepsija | 4 tjedna: <ul style="list-style-type: none"> STW 5-II (n=193) | 3 x 20 kapi dnevno | Promjena GIS-a u odnosu na | STW 5-II za ukupno poboljšanje simptoma funkcionalne dispepsije |

| | | | | | |
|--|---|--|-----------------------|---|--|
| analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja* | Bolesnici iz sva četiri randomizirana kontrolirana ispitivanja s funkcionalnom dispepsijom koji zadovoljavaju Rimske kriterije IV | <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=190) 8 tjedana <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=164) • Placebo (n=162) | 4 tjedna 8 tjedana | početnu vrijednost Promjena pojedinačnih simptoma u odnosu na početnu vrijednost Analiza bolesnika koji su odgovorili | nakon 4 tjedna (srednja razlika [MD] 1,74 [95 %-tni CI 0,90; 2,58], p <0,001) i 8 tjedana liječenja (MD 2,07 [1,09; 3,04], p <0,001). |
|--|---|--|-----------------------|---|--|

1: broj bolesnika prema skupini ispitivanja koji su uključeni u analizu djelotvornosti.

2: doza i trajanje liječenja navedeni su za STW 5-II i placebo. Cisaprid je doziran prema uputi o lijeku.

*GIS (rezultat gastrointestinalnih simptoma) uključujući grčeve u abdomenu, bol u epigastriju ili gornjem abdomenu, retrosternalna nelagoda/bol, nadutost / osjećaj punoće / osjećaj prenatrpanosti hranom, brzi osjećaj sitosti, gubitak apetita, mučnina, nelagoda uz osjećaj potrebe za povraćanjem, žgaravica / kiselo podrigivanje, povraćanje

Ø: Ovo je ispitivanje imalo križni ustroj s prethodno planiranim i neobaveznim križnim ustrojem i razdobljem liječenja od 3 puta 4 tjedna što čini 12 tjedana. U skupini STW 5-II: brojevi koji se odnose na djelotvornost nakon 4 tjedna, 8 tjedana i nakon 12 tjedna n=86 bolesnika bilo je u skupini djelotvornosti.

♦ Metaanaliza obavljena u dva randomizirana kontrolirana ispitivanja koji zadovoljavaju kriterije za uključivanje u trajanju liječenja od 8 tjedana. Skup za analizu (AS) sastojao se od podataka o bolesnicima s najmanje jednim ključnim simptomom funkcionalne dispepsije (osjećaj punoće, brzi osjećaj sitosti, bol u epigastriju) umjerene težine na početku liječenja.

§: Analiza poboljšanja pojedinačnih simptoma nakon 28 dana. Skup za analizu (AS) sastojao se od podataka o bolesnicima s najmanje jednim ključnim simptomom funkcionalne dispepsije (osjećaj punoće, brzi osjećaj sitosti, bol u epigastriju) umjerene težine na početku liječenja.

Za lijek Iberohexa nisu utvrđeni specifični sigurnosni signali ili sigurnosna pitanja iz podataka o sigurnosti intervencijskih ispitivanja. Incidencija štetnih događaja i nuspojave lijeka bila je niža ili slična kao za placebo. Najčešće prijavljene nuspojave bile su povezane s GI poremećajima koji mogu odražavati simptome osnovnog poremećaja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, toksičnosti za reprodukciju i razvoj. Iberohexa pokazuje negativne rezultate za genotoksičnost i mutagenost u testu AMES i testu mikronukleusa miša.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

Stabilnost nakon prvog otvaranja: 8 tjedana

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Tamnožuta staklena bočica sa sustavom zatvaranja.

Sustav zatvaranja sastoji se od:

- bijelog čepa s navojem (HDPE) s brtvom protiv neovlaštenog diranja (treba baciti nakon prvog otvaranja)
- ljubičastog čepa s navojem (HDPE) s brtvenim stošcem i umetkom za kapaljku (treba pričvrstiti na bočicu nakon prvog otvaranja)

veličine pakiranja od 20 ml, 50 ml ili 100 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o.
Radnička cesta 80
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-836245860

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / OBNOVE ODOBRENJA

26. travnja 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/