

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Iberohexa peroralne kapljice, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje:

- 0,15 ml tekočega ekstrakta cele rastline obrečnega grenika (*Iberis amara* L., *planta tota recens*) (1:1,5–2,5), ekstrakcijsko topilo: 50-odstotni (V/V) etanol
- 0,30 ml tekočega ekstrakta cveta prave kamilice (*Matricaria recutita* L., *flos*) (1:2–4), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol
- 0,20 ml tekočega ekstrakta plodu navadne kumine (*Carum carvi* L., *fructus*) (1:2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol
- 0,15 ml tekočega ekstrakta lista navadne melise (*Melissa officinalis* L., *folium*) (1:2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol
- 0,10 ml tekočega ekstrakta lista poprove mete (*Mentha x piperita* L., *folium*) (1:2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol
- 0,10 ml tekočega ekstrakta korenine sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra* L. *in/ali* *G. inflata* Bat. *in/ali* *G. uralensis* Fisch, *radix*) (1:2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol

1 ml = 20 kapljic

Skupna vsebnost etanola je približno 31 vol. %.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralne kapljice, raztopina

Temno rjava, bistra do rahlo motna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje funkcionalne dispepsije z glavnimi simptomi, kot so bolečina v epigastriju, pekoč občutek v epigastriju, občutek polnosti po obroku in hitra sitost, pogosto pa tudi izguba apetita, prekomerno spahovanje in zgaga.

Zdravilo Iberohexa je indicirano pri odraslih, starih 18 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, stari 18 let in več:

20 kapljic (1 ml) trikrat dnevno

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Iberohexa pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Okvara ledvic ali jeter:

Na voljo je premalo podatkov za posebna priporočila glede odmerjanja v primeru okvare delovanja ledvic ali jeter.

Način uporabe

Zdravilo zaužijte z nekaj tekočine pred ali skupaj z obroki.

peroralna uporaba

Pred uporabo vsebnik pretresite!

Stekleni vsebnik s kapalko med odmerjanjem zdravila držite pod kotom 45°.

Trajanje uporabe

Če simptomi med uporabo zdravila ne izginejo, se je treba posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom (glejte tudi opozorila v poglavju 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali druge rastline iz družine Apiaceae ali Asteraceae.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če težave ne izginejo, če se pojavijo nove težave ali če zdravljenje po 7 dneh ni tako uspešno, kot bi pričakovali, saj se je treba prepričati, da ni prisotna osnovna bolezen.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Iberohexa pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

To zdravilo vsebuje 240 mg alkohola (etanola) v 20 kapljicah. Količina v enem odmerku (20 kapljic/1 ml) zdravila ustreza manj kot 7 ml piva oziroma 3 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Znanih interakcij med zdravili ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Iberohexa pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja.

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Iberohexa bolje izogibati.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju učinkovin zdravila Iberohexa ali njegovih presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Iberohexa, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih zdravila Iberohexa na plodnost pri človeku ni na voljo. Pri poskusih na živalih niso opazili nobenih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Iberohexa nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V skladu z razvrstitvijo pogostnosti po MedDRA so pogostnosti opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Bolezni imunskega sistema	Neznana	Alergijske reakcije (npr. dispneja ali kožne reakcije, kot sta pruritus ali izpuščaj)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila rastlinskega izvora po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila rastlinskega izvora. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih funkcionalnih motenj
Oznaka ATC: A03

Mehanizem delovanja

Učinke zdravila Iberohexa in posameznih ekstraktov, ki jih vsebuje, so preučevali pri več modelih *in vitro* na različnih izoliranih delih prebavil, želodca in tankega črevesa (duodenum, jejunum, ileum) morskih prašičkov, miši in/ali podgan ter pri živalskih modelih podgan in morskih prašičkov. Zdravilo Iberohexa ima pomemben, od koncentracije odvisen, učinek na sproščanje gladkih mišic korpusa in fundusa želodca. Po drugi strani zdravilo Iberohexa spodbuja fazno krčenje mišic antruma (kar so dokazali na modelu morskih prašičkov *in vivo*). Motnje motoričnih funkcij želodca se običajno kažejo s simptomi, kot so občutek polnosti po obroku in hitra sitost, pa tudi izguba apetita. Protivnetni učinek zdravila Iberohexa je dovolj velik, da zavre subklinično vnetje, ki je potencialni etiološki dejavnik pri funkcionalni dispepsiji. Na različnih modelih podgan *in vitro* ter *in vivo* so dokazali, da mehanizem protivnetnega delovanja zdravila Iberohexa vključuje (i) zaviranje pro-vnetnih citokinov,

(ii) povečanje ravni protivnetnih citokinov in (iii) antioksidativne učinke. Dokazali so, da zdravilo Iberohexa *in vivo* pri podganah zmanjša signaliziranje med nevroni ekstrinzičnega senzoričnega aferentnega živčevja prebavil, ki je odgovorno za senzorično preobčutljivost, ki velja za ključno patofiziološko značilnost funkcionalne dispepsije. Visceralna preobčutljivost zaradi centralne ali periferne senzitivacije ter motenega uravnavanja lokalnega in ekstrinzičnega živčevja prebavil povzroči občutek bolečine. Na modelu podgan *in vivo* so dokazali, da zdravilo Iberohexa odpravi tako s stresom povzročeno kot povnetno preobčutljivost s spremembo aktivacije nevronov v hrbtenjači in kortiko-limbičnih območjih možganov. V študiji *in vitro* z vzorci človeškega blata so dokazali, da zdravilo Iberohexa uravnava mikrobiom pri človeku in poviša ravni kratkoverižnih maščobnih kislin. Zdravilo Iberohexa in njegove sestavine kažejo afiniteto za vezavo na muskarinske in serotoninске receptorje ter povečajo koncentracijo prostaglandinov in mucinov, ki ščitijo sluznico, zmanjšajo koncentracijo za sluznico škodljivih levkotrienov in zmanjšajo nastajanje želodčne kisline, s čimer lahko odpravijo s kislino povezane simptome, kot je zgaga. Patofiziološki mehanizmi funkcionalne dispepsije so zapleteni in sestavljeni iz več dejavnikov. Študije *in silico* ter *in vitro* so pokazale, da vseh šest zdravilnih rastlin v zdravilu Iberohexa posamično in različno prispeva k njegovemu skupnemu učinku na različne poti, ki imajo vlogo pri patogenezi funkcionalne dispepsije.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamičnih študij pri ljudeh niso izvedli.

Klinična učinkovitost in varnost

Izvedli so štiri klinične študije (glejte preglednico spodaj) z zdravilom Iberohexa pri indikaciji funkcionalne dispepsije in povezanih simptomih, ki so trajale 4–12 tednov. V vseh štirih kliničnih študijah je zdravilo Iberohexa pomembno izboljšalo simptome funkcionalne dispepsije.

Preglednica: Program kliničnega razvoja z zdravilom Iberohexa pri indikaciji funkcionalne dispepsije

Zasnova	Diagnoza/ vključitvena merila	Skupine zdravljenja in število (n) bolnikov v skupini zdravljenja (populacija ITT) ¹	Odmerek, trajanje ²	Primarni opazovani dogodek učinkovitosti *	Primaren parameter učinkovitosti/izid učinkovitosti
Multicentrično, dvojno slepo, s placebom nadzorovano randomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama	Funkcionalna dispepsija (FD) Bolniki, stari od 18 do 85 let, s FD po rimskih merilih II (tipični simptomi FD, kot sta bolečina v epigastriju in/ali nelagodje v zgornjem delu trebuha, ki so trajali najmanj 12 zaporednih tednov v preteklih 12 mesecih) Trije ali več simptomov, ki so bili vsaj zmerni	• STW 5-II (n = 139) • Placebo (n = 133) ⇒ po rimskih merilih IV (metaanaliza[♦]): • STW 5-II (n = 134) • Placebo (n = 131)	3 × 20 kapljic na dan 8 tednov	% izboljšanja GIS v primerjavi z izhodiščem	<u>Odziv na zdravljenje v %, opredeljen kot ≥ 50% izboljšanje GIS v primerjavi z izhodiščem (po 8 tednih)</u> <u>STW5-II v primerjavi s placebom:</u> 61,2 % v primerjavi s 45,1 % (ITT, p = 0,0079) 63,3 % v primerjavi s 46,1 % (PP, p = 0,0197)
Multicentrično, dvojno slepo, s placebom nadzorovano navzkrižno randomizirano	Funkcionalna dispepsija Ambulantni bolniki, stari od 21 do 70 let, s persistentno ali	• STW 5-II (n = 59/59/86[♦]) • Placebo (n = 59/59/26)	3 × 20 kapljic na dan Do 12 tednov [♦]	Sprememba GIS glede na izhodišče	<u>Sprememba (Δ) GIS glede na izhodišče (statistična analiza)</u> <u>STW 5-II v primerjavi s placebom:</u>

klinično preskušanje^o	ponavljajočo se FD po rimskih merilih I za FD v obdobju najmanj 6 mesecev Najmanj trije zmerni do zelo hudi simptomi	⇒ po rimskih merilih IV (metaanaliza♦): • STW 5-II (n = 59) • Placebo (n = 59)			• 4 tedni: Δ 5,9 v primerjavi s Δ 2,6 točke ($p < 0,001$) • 8 tednov: Δ 8,4 v primerjavi s Δ 2,4 točke ($p < 0,001$) 12 tednov: Odločitev za vključitev v zdravljenje na podlagi odziva na zdravljenje med predhodnim obdobjem zdravljenja: STW 5-II: 86 od 112 (76,8 %) bolnikov: bolniki z odzivom na STW 5-II (n = 45) in bolniki brez odziva na placebo (n = 41). • Bolniki z odzivom na STW 5-II: zadosten nadzor simptomov pri 95,6 % (vključno s popolno remisijo pri 71,1 %) • Bolniki brez odziva na placebo: izboljšanje simptomov pri 78 % (popolna remisija pri 29,3 %) Placebo: 26 od 112 (23,2 %) bolnikov: bolniki brez odziva na STW 5-II (n = 12) in bolniki z odzivom na placebo (n = 14). Zadosten nadzor simptomov pri 76,9 %
Multicentrično, dvojno slepo, s placebom/ učinkovino nadzorovano randomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama	Funkcionalna dispepsija Bolniki, stari od 18 do 60 let, s potrjenimi motnjami gibljivosti na podlagi klinične slike neulkusne dispepsije	• STW 5-II (n = 79) • Placebo (n = 78) ⇒ po rimskih merilih IV (posamezni simptomi[§]): • STW 5-II (n = 69) • Placebo (n = 75)	3 × 20 kapljic na dan 4 tedne	Sprememba GIS glede na izhodišče	<u>Sprememba (Δ) profila GIS (po 4 tednih)</u> STW 5-II v primerjavi s placebom STW 5-II: od 16,0 do 6,9 = Δ 9,1 placebo: od 16,5 do 12,6 = Δ 3,9 superiornost v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$) <u>Sprememba profila bolečine glede na izhodišče (po 4 tednih)</u> STW 5-II v primerjavi s placebom STW 5-II: od 5,76 do 2,6 = Δ 3,16 placebo: od 5,8 do 4,4 = Δ 1,4 superiornost v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$)

Multicentrično, dvojno slepo, dvojno zakrito, z učinkovino nadzorovano randomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama	Funkcionalna dispepsija Bolniki, stari od 21 do 70 let, s FD, za katero so značilne motnje gibljivosti, z izrazitimi simptomi	• STW 5-II (n = 61) • Cisaprid (n = 61) ⇒ po rimskih merilih IV (posamezni simptomi[§]): • STW 5-II (n = 61)	3 × 20 kapljic na dan 4 tedne	Sprememba GIS glede na izhodišče	Sprememba (Δ) GIS <u>glede na izhodišče (po 4 tednih)</u> STW 5-II v primerjavi s cisapridom STW 5-II: Δ 11,6 Cisaprid: Δ 10,9 Neinferiornost cisapridu ($p < 0,001$)
Metaanaliza/ primerjalna analiza randomiziranih kliničnih preskušanj*	Funkcionalna dispepsija Bolniki iz vseh 4 randomiziranih kliničnih preskušanj s FD, ki je izpolnjevala rimska merila IV	4 tedni: • STW 5-II (n = 193) • Placebo (n = 190) 8 tednov • STW 5-II (n = 164) • Placebo (n = 162)	3 × 20 kapljic na dan 4 tedne 8 tednov	Sprememba GIS glede na izhodišče Sprememba posameznih simptomov glede na izhodišče Analiza bolnikov z odzivom	STW 5-II za srednjo razliko [MD – mean difference] v skupnem izboljšanju simptomov FD po 4 tednih 1,74 [95% IZ 0,90; 2,58], $p < 0,001$) in 8 tednih (MD 2,07 [1,09; 3,04], $p < 0,001$) zdravljenja.

1: Število bolnikov glede na skupino zdravljenja in število vključenih v analizo učinkovitosti.

2: Odmerek in trajanje zdravljenja sta navedena za STW 5-II in placebo. Odmerek cisaprida je bil skladen z informacijami o zdravlilu.

*GIS (Gastrointestinal Symptom Score (ocena simptomov v prebavilih)), ki vključuje trebušne krče, bolečino v epigastriju ali zgornjem delu trebuha, nelagodje za prsnico/bolečino za prsnico, napihnjenost/občutek polnosti/občutek zastajanja hrane, hitro sitost, izgubo apetita, navzeo, slabost (nelagodje v kombinaciji z občutkom siljenja na bruhanje), zgago/spahovanje kisline, bruhanje.

◊: Ta študija je bila zasnovana kot navzkrižna študija z vnaprej načrtovanim in izbirnim prehajanjem med zdravili ter tremi obdobji zdravljenja, ki so trajala 4 tedne, tj. skupno 12 tednov. V skupini s STW 5-II: številke se nanašajo na učinkovitost po 4 tednih, 8 tednih in 12 tednih; v populaciji za oceno učinkovitosti je bilo $n = 86$ bolnikov.

♦ Metaanaliza, ki so jo izvedli med dvema randomiziranimi kliničnim preskušanjem, ki sta izpolnjevali vključitveno merilo glede 8-tedenskega trajanja zdravljenja. Nabor za analizo (AS – analysis set) je vključeval podatke bolnikov z vsaj enim zmernim ključnim simptomom FD (občutek polnosti, hitra sitost, bolečina v epigastriju) ob izhodišču.

§: Analiza izboljšanja posameznih simptomov po 28 dneh. Nabor za analizo (AS – analysis set) je vključeval podatke bolnikov z vsaj enim zmernim ključnim simptomom FD (občutek polnosti, hitra sitost, bolečina v epigastriju) ob izhodišču.

Za zdravilo Iberohexa na podlagi podatkov o varnosti iz intervencijskih študij niso ugotovili nobenega posebnega varnostnega signala ali varnostnih pomislekov. Pogostnost neželenih dogodkov in neželenih učinkov zdravila je bila manjša ali podobna kot pri placebo. Neželeni učinki zdravila, o katerih so najpogosteje poročali, so bili povezani z boleznimi prebavil, ki bi lahko odražale simptome osnovne bolezni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetičnih študij niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Rezultati genotoksičnosti in mutagenosti pri Amesovem testu in mikronukleusnem testu pri miših za zdravilo Iberohexa so bili negativni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Stabilnost po prvem odprtju: 8 tednov

6.4 Posebni previdnostni ukrepi za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta in vsebina

Rumenorjav steklen vsebnik s sistemom zapiranja.

Sistem zapiranja sestavljata:

- bela navojna zaporka (HDPE) z zaščito proti odpiranju (ki jo je treba zavreči po prvem odprtju);
- vijolična navojna zaporka (HDPE), ki vključuje kapalko (ki jo je treba namestiti na vsebnik po prvem odprtju).

Velikosti pakiranja: 20 ml, 50 ml ali 100 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Škatla s steklenim vsebnikom z 20 ml raztopine: HN/23/01854/001

Škatla s steklenim vsebnikom s 50 ml raztopine: HN/23/01854/002

Škatla s steklenim vsebnikom s 100 ml raztopine: HN/23/01854/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 12. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 3. 2023