

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iberogast NEO perorální kapky, tekutina

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml obsahuje:

0,15 ml tekutého extraktu z *Iberis amara* L., planta tota recens (celá rostlina iberky hořké) (1:1,5-2,5),
extrakční rozpouštědlo: ethanol 50% V/V

0,30 ml tekutého extraktu z *Matricaria recutita* L., flos (květ heřmánku) (1:2-4),
extrakční rozpouštědlo: ethanol 30% V/V

0,20 ml tekutého extraktu z *Carum carvi* L., fructus (plod kmínu) (1:2,5-3,5),
extrakční rozpouštědlo: ethanol 30% V/V

0,15 ml tekutého extraktu *Melissa officinalis* L., folium (list meduňky) (1:2,5-3,5),
extrakční rozpouštědlo: ethanol 30% V/V

0,10 ml tekutého extraktu z *Mentha piperita* L., folium (list máty peprné) (1:2,5-3,5),
extrakční rozpouštědlo: ethanol 30% V/V

0,10 ml tekutého extraktu z *Glycyrrhiza glabra* L., and/or *G. inflata* Bat. and/or *G. uralensis* Fisch, radix (kořen lékořice) (1:2,5-3,5),
extrakční rozpouštědlo: ethanol 30% V/V

1 ml přípravku odpovídá 20 kapkám.

Pomocná látka se známým účinkem: ethanol 31 % V/V.

3. LÉKOVÁ FORMA

perorální kapky, tekutina

Tmavě hnědá, čirá až mírně zakalená tekutina

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rostlinný léčivý přípravek pro symptomatickou léčbu funkční dyspepsie s hlavními příznaky jako je bolest v epigastriu, pálení v epigastriu, postprandiální plnost a časně nasycení, ale často také ztráta chuti k jídlu, nadměrné říhání a pálení žáhy.

Iberogast NEO je indikován u dospělých od 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí:

20 kapek (1 ml) 3krát denně

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Iberogast NEO u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Není k dispozici dostatek údajů, aby bylo možno učinit doporučení ohledně dávkování přípravku u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Způsob podání

Přípravek se má vypít s malým množstvím tekutiny před nebo při jídle.

Perorální podání.

Před použitím je třeba přípravek protřepat!

Při dávkování se má lahvička s kapátkem držet pod úhlem 45°. Po použití je třeba lahvičku pevně uzavřít fialovým uzávěrem.

Délka používání

Pokud příznaky přetrvávají během užívání léčivého přípravku, je třeba se po 7 dnech poradit s lékařem (viz také bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jiné rostliny z čeledi *Apiaceae* (miříkovité) nebo *Asteraceae* (hvězdnicovité).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti mají být poučeni, aby se poradili s lékařem kvůli vyloučení závažnějšího onemocnění v případě, že jejich obtíže přetrvávají, objeví se nové obtíže, nebo pokud nebude do 7 dnů dosaženo očekávané úlevy.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Iberogast NEO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Tento léčivý přípravek obsahuje 240 mg alkoholu (ethanolu) ve 20 kapkách. Množství v jedné dávce (20 kapek/1 ml) tohoto léku odpovídá méně než 7 ml piva nebo 3 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy žádné lékové interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistuje žádné nebo pouze omezené množství údajů (méně než 300 ukončených těhotenství) o použití přípravku Iberogast NEO u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu.

Podávání přípravku Iberogast NEO v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není k dispozici dostatek informací o vylučování léčivých látek z přípravku Iberogast NEO nebo jejich metabolitů do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Při rozhodnutí, zda ukončit kojení, nebo ukončit/zdržet se podávání přípravku Iberogast NEO, je nutné zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích přípravku Iberogast NEO na fertilitu u lidí. Při pokusech na zvířatech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Iberogast NEO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Podle zavedené konvence MedDRA jsou frekvence definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Není známo	Alergické reakce (např. dyspnoe nebo kožní reakce jako pruritus nebo vyrážka)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii funkčních poruch gastrointestinálního traktu, ATC kód: A03

Mechanismus účinku

Účinky přípravku Iberogast NEO a extraktů jeho jednotlivých složek byly zkoumány v sérii modelů *in vitro* na různých izolovaných částech gastrointestinálního traktu, žaludku a tenkého střeva (duodenum, jejunum, ileum) z morčete, myši a/nebo potkana a na zvířecích modelech na potkanech a morčatech. Iberogast NEO má významný, na koncentraci závislý myorelaxační účinek na hladké svaly žaludečního těla a fundu. Naproti tomu Iberogast NEO stimuluje fázovou kontraktilitu v antrálním svalu (ukázáno na modelu *in vivo* u morčete). Poruchy motorické funkce žaludku se obvykle projevují symptomy jako je postprandiální plnost a časná sytost, ale také ztráta chuti k jídlu. Protizánětlivá aktivita přípravku Iberogast NEO je považována za významnou pro potlačení subklinického zánětu, který je potenciálním etiologickým faktorem funkční dyspepsie. V sérii *in vitro* a *in vivo* modelů na potkanech se ukázalo, že mechanismy protizánětlivých účinků přípravku Iberogast NEO zahrnují potlačení prozánětlivých cytokinů, stimulaci protizánětlivých cytokinů, antioxidační účinky. Bylo prokázáno, že Iberogast NEO *in vivo* u potkanů tlumí nervovou signalizaci vnější senzoričké aferentní inervace gastrointestinálního traktu, která je považována za odpovědnou za senzoričkou hypersenzitivitu, která je považována za klíčový patofyziologický rys funkční dyspepsie. Viscerální hypersenzitivita v důsledku centrální nebo periferní senzibilizace a dysregulace lokální a vnější inervace gastrointestinálního traktu vede k pocitu bolesti. Na modelu *in vivo* u potkanů bylo možné ukázat, že Iberogast NEO zvrátil stresem indukovanou i pozánětlivou hypersenzitivitu změnou neuronální aktivity v míše a kortikolimbických oblastech mozku. Studie *in vitro* se vzorky lidské stolice ukázala, že Iberogast NEO moduluje lidský mikrobiom a zvyšuje hladiny mastných kyselin s krátkým řetězcem. Iberogast NEO a jeho složky vykazují vazebné afinity k muskarinovým a serotoninovým receptorům a vykazují zvýšení koncentrace mukoprotektivních prostaglandinů a mucinů, snížení koncentrace leukotrienů poškozujících sliznici, snížení produkce žaludeční kyseliny, která může působit proti příznakům souvisejícím s touto kyselinou, jako je pálení žáhy. Patofyziologické mechanismy funkční dyspepsie jsou komplexní a multifaktoriální. Studie *in silico* a *in vitro* prokázaly individuální a rozdílný příspěvek všech šesti rostlin v Iberogastu NEO k jeho celkové aktivitě zaměřené na více cest zapojených do patogeneze funkční dyspepsie.

Farmakodynamické účinky

Nebyly provedeny žádné farmakodynamické studie.

Klinická účinnost a bezpečnost

U Iberogastu NEO byly provedeny čtyři klinické studie (viz tabulka níže) v indikaci funkční dyspepsie a související symptomy v trvání 4-12 týdnů. Ve všech čtyřech klinických studiích Iberogast NEO prokázal významné zlepšení symptomů funkční dyspepsie.

Tabulka: Program klinického vývoje s přípravkem Iberogast NEO v indikaci funkční dyspepsie

Design	Kritéria diagnózy / zařazení	Léčebné skupiny a pacienti n v léčebném rameni (ITT populace) ¹	Dávka, Trvání ²	Primární cílový parametr účinnosti *	Primární parametr účinnosti / výsledek účinnosti
Multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná RCT s paralelními skupinami	Funkční dyspepsie Pacienti ve věku 18–85 let s FD podle Římských kritérií II (typické příznaky FD jako bolest v epigastriu a/nebo diskomfort	<ul style="list-style-type: none">• STW 5-II (n=139)• Placebo (n=133) ⇒ podle Římských kritérií IV (metaanalýza ♦): <ul style="list-style-type: none">• STW 5-II (n=134)	3x20 kapek/den 8 týdnů	% zlepšení GIS ve srovnání s výchozím stavem	<u>Terapeutická odpověď v % definovaná jako ≥50% zlepšení GIS ve srovnání s výchozím stavem (v 8 týdnech)</u> STW5-II vs. placebo: 61,2% vs. 45,1% (ITT, p=0,0079), 63,3% vs. 46,1% (PP, p=0,0197)

	v horní části břicha s délkou trvání alespoň 12 týdnů, které nebyly po sobě jdoucí, během předchozích 12 měsíců) Tři nebo více alespoň středně závažných příznaků	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n=131) 			
Multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, zkřížené RCT ^o	Funkční dyspepsie Ambulantní pacienti ve věku 21–70 let s přetrvávající nebo recidivující FD podle Římských kritérií I pro FD po dobu nejméně 6 měsíců Nejméně tři středně závažné až velmi závažné příznaky	<ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=59 / 59 / 86^o) • Placebo (n=59 / 59 / 26) <p>⇒ podle Římských kritérií IV (metaanalýza ♦):</p> <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=59) • Placebo (n=59) 	3x20 kapek/den Až 12 týdnů ^o	Změna GIS oproti výchozímu stavu	<u>Změna (Δ) GIS oproti výchozímu stavu (statistická analýza)</u> <u>STW 5-II vs. placebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 4 týdny: Δ 5,9 vs. Δ 2,6 bodu (p<0.001), • 8 týdnů: Δ 8,4 vs. Δ 2,4 bodu (p<0.001) <u>12 týdnů:</u> Přiřazení léčby na základě odpovědi na léčbu během předchozího léčebného období: STW 5-II: 86 ze 112 (76,8 %) pacientů: reagující na STW 5-II (n= 45) a nereagující na placebo (n= 41). <ul style="list-style-type: none"> • Reagující na STW 5-II: adekvátní kontrola symptomů u 95,6 % (včetně 71,1 % kompletní remise) • Nereagující na placebo: 78% zlepšení symptomů (29,3% kompletní remise) Placebo: 26 ze 112 (23,2 %) pacientů: nereagující na STW 5-II (n= 12) a reagující na placebo (n= 14). adekvátní kontrola symptomů u 76,9 %
Multicentrická, dvojitě zaslepená RCT s paralelními skupinami kontrolovaná placebem/s aktivní kontrolou	Funkční dyspepsie Pacienti ve věku 18-60 let trpící jistou poruchou motility na základě klinického obrazu	<ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=79) • Placebo (n=78) <p>⇒ podle Římských kritérií IV (jednotlivé příznaky[§]):</p>	3x20 kapek/den 4 týdny	Změna GIS oproti výchozímu stavu	<u>Změna (Δ) profilu GIS (po 4 týdnech)</u> <u>STW 5-II vs. placebo</u> STW 5-II: 16,0 až 6,9 = Δ 9,1 placebo: 16,5 až 12,6 = Δ 3,9 superiorita vs. placebo (p<0,0001)

	nevředové dyspepsie	<ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=69) • Placebo (n=75) 			<u>Změna profilu bolesti oproti výchozímu stavu (po 4 týdnech)</u> STW 5-II vs. placebo STW 5-II: 5,76 až 2,6 = Δ 3,16 placebo: 5,8 až 4,4 = Δ 1,4 superiorita vs. placebo (p<0,0001)
Multicentrická, dvojitě zaslepená, dvojitě matoucí (double dummy), RCT s paralelními skupinami, s aktivní kontrolou	Funkční dyspepsie Pacienti ve věku 21–70 let s FD typu dysmotility s floridními příznaky	<ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=61) • Cisaprid (n=61) ⇒ podle Římských kritérií IV (jednotlivé příznaky §): <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=61) 	3x20 kapek/den 4 týdny	Změna GIS oproti výchozímu stavu	<u>Změna (Δ) GIS oproti výchozímu stavu (po 4 týdnech)</u> STW 5-II vs. cisaprid STW 5-II: Δ 11,6 Cisaprid: Δ 10,9 Non-inferiorita vůči cisapridu (p<0,001)
Metaanalýza/srovnávací analýza napříč RCT*	Funkční dyspepsie Pacienti ze všech 4 RCT s FD, kteří splnili Římská kritéria IV	4 týdny: <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=193) • Placebo (n=190) 8 týdnů <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=164) • Placebo (n=162) 	3x20 kapek/den 4 týdny 8 týdnů	Změna GIS oproti výchozímu stavu Změna jednotlivých symptomů oproti výchozímu stavu Analýza respondérů	STW 5-II pro celkové zlepšení příznaků FD po 4 týdnech léčby průměrný rozdíl [MD] 1,74 [95% CI 0,90; 2,58], p<0,001 a po 8 týdnech léčby (MD 2,07 [1,09;3,04], p<0,001).

1: počet pacientů podle léčebného ramene a zahrnutých do analýzy účinnosti.

2: dávka a délka léčby jsou uvedeny pro STW 5-II a placebo. Dávka cisapridu byla podle informací o přípravku.

*GIS (Gastrointestinal Symptom Score) včetně křečí v břiše, bolesti v epigastriu nebo v horní části břicha, retrosternální diskomfort / retrosternální bolest, nadýmání / plnost / pocit přetížení z jídla, brzká sytost, ztráta chuti k jídlu, nauzea, nevolnost (nepohodlí v kombinaci s nucením na zvracení), pálení žáhy/kyselá eruktace, zvracení

◊: Tato studie měla design zkřížené studie s předem plánovaným a volitelným zkříženým designem a 3krát 4týdenní léčebná období, která nakonec dosáhla 12 týdnů. Ve skupině STW 5-II: čísla se vztahují k účinnosti po 4 týdnech, 8 týdnech a po 12 týdnech n= 86 pacientů v populaci s účinností.

♦ Metaanalýza provedená ve dvou RCT splňujících kritéria pro zařazení do 8týdenní léčby. Analytický soubor (AS) obsahoval údaje o pacientech s alespoň jedním klíčovým příznakem FD (plnost, časná sytost, bolest v epigastriu) střední závažnosti na začátku studie.

§: Analýza zlepšení jednotlivých symptomů po 28 dnech. Analytický soubor (AS) obsahoval údaje o pacientech s alespoň jedním klíčovým příznakem FD (plnost, časná sytost, bolest v epigastriu) střední závažnosti na začátku studie.

Pro Iberogast NEO nebyl z bezpečnostních údajů z intervenčních studií identifikován žádný specifický bezpečnostní signál nebo bezpečnostní problém. Výskyt nežádoucích účinků a nežádoucích reakcí byl nižší nebo podobný jako u placebo. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly spojeny s poruchami gastrointestinálního traktu, které mohou odrážet příznaky základní nemoci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Iberogast NEO vykázal negativní výsledky genotoxicity a mutagenity v Amesově testu a mikrojaderném testu u myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 8 týdnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z tmavého skla s uzávěrem.

Uzávěr se skládá z:

- bílý šroubovací uzávěr (HDPE) s uzávěrem garantujícím neporušenost obalu (po prvním otevření se odstraní)
- fialový šroubovací uzávěr (HDPE) s těsnicí vložkou a kapací vložkou (našroubuje se na lahvičku po prvním otevření)

Velikost balení: 20 ml, 50 ml nebo 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer s.r.o., Siemsenova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

94/461/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2023