

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

HEDERAN filmom obložene tablete (suhi ekstrakt bršljanovog lista)

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

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

Što je Hederan i za što se koristi?

Hederan je biljni lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar suhi ekstrakt bršljanovog lista dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Hederan pripada skupini biljnih lijekova koji pospješuje iskašljavanje kod bolesti dišnog sustava praćenih produktivnim kašljem.

Kako djeluje Hederan?

Hederan djeluje tako da razrjeđuje gustu sluz i time pospješuje iskašljavanje kod bolesti dišnog sustava praćenih produktivnim kašljem.

Kako se primjenjuje Hederan?

Hederan dolazi kao filmom obložene tablete i primjenjuje se kroz usta.

Hederan filmom obložene tablete namijenjene su za primjenu u odraslih, adolescenata i djece starije od 5 godina.

Uobičajena doza za adolescente te odrasle i starije osobe je 1 tableta 3 puta dnevno.

Uobičajena doza za djecu od 6 do 12 godina je 1 tableta 2 puta dnevno.

Hederan filmom obložene tablete nisu namijenjene za primjenu u djece mlađe od 5 godina. Za djecu od 2 do 5 godina preporučuje se primjena Hederan sirupa. Primjena biljnog lijeka Hederan u djece mlađe od 2 godine je kontraindicirana.

Ako simptomi traju dulje od 7 dana tijekom primjene ovog lijeka, potrebno je javiti se liječniku ili ljekarniku.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni i specijaliziranim prodavaonicama za promet na malo lijekovima.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost Hederana?

Budući da je suhi ekstrakt bršljanovog lista dobro poznata djelatna tvar i njena uporaba u liječenju produktivnog kašlja je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za

davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature. Dostavljeni literaturni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene suhog ekstrakta bršljanovog lista u liječenju produktivnog kašlja.

Koje su moguće nuspojave Hederana?

Kao i svi drugi lijekovi, Hederan može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave se mogu javiti kod primjene ovog lijeka:

Česte nuspojave (javljaju se u najviše 1 na 10 bolesnika):

- probavne smetnje poput mučnine, povraćanja i proljeva.

Manje česte nuspojave (javljaju se u 1 na 100 bolesnika):

- alergijske reakcije poput koprivnjače (vrsta osipa), kožnog osipa, proširenja kapilara na licu i otežanog disanja.

Vrlo rijetke nuspojave (javljaju se u 1 na 10000 bolesnika):

- otekline kože ili sluznica što može dovesti do otežanog disanja.

Na koji način je Hederan odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova, koji sadrže suhi ekstrakt bršljanovog lista u različitim farmaceutskim oblicima, na tegobe prouzročene upalnim bolestima dišnog sustava.

Lijekovi koji sadrže list bršljana nalaze se u medicinskoj primjeni više od 30 godina, a ekstrakt koji se nalazi u sastavu predmetnog lijeka opisan je i monografijom HMPC „*Community herbal monograph on Hedera helix L., folium, EMA/HMPC/289430/2009, 31 March 2011*“. Povjerenstvo za biljne lijekove (eng. *Committee for Herbal Medicinal Products*, HMPC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) izrađuje biljne monografije Europske unije i odgovorno je za ocjenu znanstvenih podataka o biljnim tvarima, pripravcima i njihovim kombinacijama s fokusom na sigurnost i djelotvornost.

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

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

Kako bi se osiguralo da se Hederan koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Hederan, 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 Hederan

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Hederan filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 24. veljače 2015. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Hederan, 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 ožujku 2016.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

HEDERAN filmom obložene tablete (suhi ekstrakt bršljanovog lista)

Datum: Ožujak 2016.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Hederan filmom obložene tablete, nositelja odobrenja BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d., dana 24. veljače 2015. godine.

Ovaj lijek primjenjuje se kao ekspektorans u liječenju bolesti dišnog sustava praćenih produktivnim kašljem.

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

Mehanizam djelovanja bršljanovog lista nije poznat.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Hederan filmom obložene tablete dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Hederan su filmom obložene tablete koje sadrže 35 mg ekstrakta (kao suhi ekstrakt) iz *Hedera helix L., folium* (bršljanov list) (4 –8 :1). Tablete su pakirane u PVC/PVDC//Al blister, u kartonskoj kutiji, a svaka kutija sadrži 20 tableta.

Pomoćne tvari u tabletama su manitol, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, talk, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza, boja titanijev dioksid (E171), boja quinoline yellow (E104), makrogol 6000, boja indigo carmine (E132).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar u lijeku je suhi ekstrakt bršljanovog lista koji se dobiva maceriranjem biljne droge bršljanovog lista u ekstrakcijskom otapalu etanolu 30 % m/m uz omjer biljne droge i ekstrakta 4–8 : 1.

Proizvodni postupak ekstrakta je odgovarajuće opisan te su dostavljeni potrebni podaci o polaznim sirovinama bršljanovom listu i ekstrakcijskom otapalu etanolu 30 % m/m.

Zahtjevi kakvoće za biljnu drogu i suhi ekstrakt proizvođača lijeka su propisani prema važećim monografijama Europske farmakopeje i smjernicama za biljne lijekove. Analitičke metode za provjeru kakvoće biljne droge i suhog ekstrakta su prikladno opisane i validirane.

Ispitivanje stabilnosti ekstrakta je provedeno na dvije proizvodne serije ekstrakta pri $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ do 36 mjeseci, pri $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ do 12 mjeseci i pri $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ do 6 mjeseci. Temeljem dobivenih rezultata ispitivanja stabilnosti za suhi ekstrakt bršljanovog lista definiran je rok valjanosti od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

II.3 Lijek

Hederan su zelene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete.

Razvoj formulacije filmom obloženih tableta je detaljno opisan.

Proizvodni postupak filmom obloženih tableta detaljno je opisan te se odgovarajuće prati procesnom kontrolom. Priložen je protokol validacije proizvodnog postupka lijeka. Za pomoćne tvari u lijeku su dostavljeni odgovarajući podaci.

Zahtjevi kakvoće lijeka pri puštanju u promet i u roku valjanosti su odgovarajući propisani za farmaceutski oblik sirup. Analitičke metode za provjeru kakvoće lijeka su prikladno opisane i validirane.

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti lijeka u dugoročnim uvjetima pri $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{RV}$ do 12 mjeseci (nastavlja se do 24 mjeseca), u intermedijarnim uvjetima pri $30 \pm 2^{\circ}\text{C}/65 \pm 5\% \text{RV}$ do 12 mjeseci te u ubrzanim uvjetima ($40 \pm 2^{\circ}\text{C} / 75 \pm 5\% \text{RV}$) do 6 mjeseci, prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 15 mjeseci uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Hederan je biljni lijek odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe i dokumentacija se temelji na literaturnim podacima. Lijekovi koji sadrže list bršljana nalaze se u medicinskoj primjeni više od 30 godina, a ekstrakt koji se nalazi u sastavu lijeka opisan je i monografijom HMPC „Community herbal monograph on *Hedera helix* L., folium, EMA/HMPC/289430/2009, 31 March 2011“ u kategoriji provjerene medicinske uporabe – "pripravak/ekstrakt pod oznakom ii) a)".

III.2 Farmakologija

Listovi bršljana sadrže sastavnice koje pripadaju različitim skupinama spojeva. Ključna za farmakološko djelovanje je smjesa različitih triterpenskih saponina (hederosaponina) i njihovih spojeva sa šećerima (saponozida). Među saponinskim spojevima najvažniji je alfa-hederin koji iz svježeg lista vjerojatno nastaje tijekom procesa njegova sušenja zbog hidrolitičkog cijepanja jednog od lanaca šećera na C-28. Djelovanje saponina u najužoj je vezi s njihovim svojstvom topljivosti u vodi u kojoj stvaraju pjenu koja nastaje kao posljedica njihove površinske aktivnosti. U drogi se također nalaze i flavonoidi kao što su kvercetin i kemferol, uključujući njihove glikozide, derivati kavene kiseline i drugi fenolni spojevi, kumarinski glikozid skopolin, poliacetileni, fitosteroli, eterična ulja.

Farmakološka svojstva suhog ekstrakta bršljanova lista i alfa-hederina proučavana su u predkliničkim ispitivanjima na različitim vrstama životinja (miševima, štakorima, zamorcima,

kunićima), te na staničnim kulturama i mikroorganizmima. Ekstrakt bršljanova lista u pretkliničkim ispitivanjima pokazao je spazmolitička i sekretolitička svojstva, a dokazana je i inhibicija bronhokonstrikcije.

Spazmolitička aktivnost proučena je i u ispitivanjima na izoliranom crijevu zamorčeta, kunića i mačke te *in vivo* ispitivanjima na miševima i zamorcima, dok su sekretolitički učinak i svojstva bronhodilatatora proučena na ljudskim staničnim kulturama.

Sekretolitički učinak se javlja najvećim djelom kao posljedica površinske aktivnosti saponina. Njihovim prisustvom smanjuje se površinska napetost bronhijalne sluzi. Sekretolitičkom učinku pridonose uz saponine i fenolne sastavnice eteričnog ulja iz ekstrakta bršljana.

Među ostalim djelovanjima sastojaka bršljanova lista monografije navode i protuupalno, antibakterijsko, antivirusno i antifungalno djelovanje, antagonističko djelovanje na jednostanične organizme (protozoa), hepatoprotektivno djelovanje te antioksidativnu aktivnost.

Dosadašnja primjena lijekova koji sadrže suhi ekstrakt bršljanova lista nije pokazala razlog za zabrinutost oko sigurnosti primjene. Iako sadrže značajne količine triterpenskog saponina, lijekovi na osnovi suhog ekstrakta bršljana smatraju se sigurnima za primjenu.

III.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika suhog ekstrakta bršljanova lista, njegovog farmakološki aktivnog sastojka alfa-hederina te hederakozida C proučena je u nekoliko *in vivo* ispitivanja na miševima i štakorima. Proučavana je bioraspoloživost i distribucija alfa-hederina nakon oralne i rektalne aplikacije te apsorpcija i bioraspoloživost suhog ekstrakta bršljanova lista i njegovih sastojaka nakon oralne aplikacije.

III.4 Toksikologija

Toksičnost pojedinačne doze

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze provedena su *in vivo* na miševima i štakorima te ispitivanjima *in vitro*.

U ispitivanjima akutne toksičnosti kod različitih životinjskih vrsta, suhi ekstrakt lista bršljana nije pokazao simptome toksičnosti kod oralnih doza do 3g/kg tjelesne težine, unutar 72 sata (miševi, štakori).

Genotoksičnost

U ispitivanjima provedenim na bakterijskim i staničnim kulturama (limfociti i stanice raka) suhi ekstrakt bršljanova lista ili pojedine sastavnice bršljanovog lista nisu pokazali genotoksična svojstva.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja koja se odnose na procjenu učinka ekstrakta bršljanovog lista na fertilitet i embrio-fetalni razvoj. Provedena ispitivanja s α -hederinom pokazala su embriotoksičan učinak u štakora nakon pojedinačne supkutane aplikacije 300 μ mol/kg i ponovljene aplikacije doze od 10 i 30 μ mol/kg.

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

Nije primjenjivo.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Priloženi literaturni podaci su zadovoljavajući, te nije bilo potrebe za novim nekliničkim podacima o toksikologiji.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Radi se o lijeku provjerene medicinske primjene te nisu priložena klinička ispitivanja. Umjesto kliničkih ispitivanja priloženi su literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

IV.2 Farmakokinetika

Farmakokinetička ispitivanja ekstrakta bršljanovog lista nisu dostupna s obzirom da suhi ekstrakt bršljanovog lista sadrži mješavinu sastojaka od kojih su mnogi još nepoznati. Dostupni su podaci o ispitivanjima raspoloživosti sastavnice α -hederina (saponina) čija je biološka raspoloživost nakon oralne primjene procijenjena kao vrlo niska. Sukladno navedenim podacima, u dijelu 5.2 Sažetka opisa svojstava lijeka „Farmakokinetička svojstva“ navedeno je da nedostaju raspoloživi podaci, što je u skladu s monografijom „*Community herbal monograph on Hedera helix L. folium*“ EMA/HMPC/289430/2009.

IV.3 Farmakodinamika

Ekstrakt bršljanova lista u nekliničkim ispitivanjima pokazao je spazmolitička i sekretolitička svojstva.

U kliničkoj primjeni ova svojstva dovode do smanjene viskoznosti sluzi što olakšava iskašljavanje, te opuštanja glatkih mišića bronha i pojačanog protoka zraka odnosno poboljšane funkcije pluća. Antimikrobna i protuupalna aktivnost pridonose ukupnom učinku koji se manifestira u smanjenju upalne reakcije i olakšanju disanja.

Mehanizam djelovanja intenzivno je proučavan *in vitro* i *in vivo* na pokusima na životinjama.

IV.4 Klinička djelotvornost

Dostavljeni su literaturni podaci o više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova koji sadrže suhi ekstrakt bršljanovog lista u različitim farmaceutskim oblicima na tegobe prouzročene upalnim bolestima dišnog sustava. Podaci koji se odnose na dokaz djelotvornosti u velikoj mjeri se oslanjaju na HMPC monografiju, odnosno na podatke navedene u HMPC izvješću o ocjeni dokumentacije za bršljanov list.

Priloženi podaci pokazuju da ekstrakt bršljanovog lista djeluje kao sekretolitik, ekspektorans, i spazmolitik.

IV.5 Klinička sigurnost

Suhi ekstrakt bršljanovog lista u različitim farmaceutskim oblicima je u kliničkoj uporabi više od 30 godina te je njegov sigurnosni profil vrlo dobro poznat. Iako nisu provedena ispitivanja s predmetnim lijekom, rezultati nekoliko kliničkih ispitivanja provedenih na djeci i odraslima kao ispitanicima pokazuju da se lijekovi koji sadrže suhi ekstrakt bršljanova lista u različitim farmaceutskim oblicima vrlo dobro podnose i da su sigurni za primjenu.

Ispitivanja su pokazala da različiti farmaceutski oblici lijekova koji sadrže suhi ekstrakt bršljanova lista pri oralnoj primjeni uzrokuju vrlo malo nuspojava, koje su uglavnom blage.

Najčešće zabilježene nuspojave su vezane uz probavni sustav i reakcije preosjetljivosti koje se manifestiraju na koži.

Sigurnost primjene za vrijeme trudnoće i dojenja nije utvrđena te se ne preporuča uzimanje lijeka zbog nedostatka podataka.

Nema podataka o interakcijama Hederan filmom obloženih tableta s drugim lijekovima.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Hederan filmom obložene tablete.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14. Ispitana je razumljivost 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 Hederan filmom obložene tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Hederan filmom obložene tablete 24. veljače 2015. godine.