

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iberogast Select

Druppels voor oraal gebruik, vloeistof

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat:

0,15 ml vloeibaar extract van bittere scheefbloem (*Iberis amara L.*, planta tota recens) (1:1,5-2,5), extractiemiddel: ethanol 50% v/v.

0,30 ml vloeibaar extract van echte kamillebloem (*Matricaria recutita L.*, flos) (1:2-4), extractiemiddel: ethanol 30% v/v.

0,20 ml vloeibaar extract van karwijvrucht (*Carum carvi L.*, fructus) (1:2,5-3,5), extractiemiddel: ethanol 30% v/v.

0,15 ml vloeibaar extract van blad van citroenmelisse (*Melissa officinalis L.*, folium) (1:2,5-3,5), extractiemiddel: ethanol 30% v/v.

0,10 ml vloeibaar extract van blad van pepermunt (*Mentha x piperita L.*, folium) (1:2,5-3,5), extractiemiddel: ethanol 30% v/v.

0,10 ml vloeibaar extract van zoethoutwortel (*Glycyrrhiza glabra L.*, en/of *G. inflata Bat.* en/of *G. uralensis Fisch.*, radix) (1:2,5-3,5), extractiemiddel: ethanol 30% v/v.

1 ml = 20 druppels

Totaal gehalte aan ethanol ong. 31% v/v.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Druppels voor oraal gebruik, vloeistof

Donkerbruine, heldere tot licht troebele vloeistof

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kruidengeneesmiddel voor de symptomatische behandeling van functionele dyspepsie met als hoofdsymptomen epigastrische pijn, epigastrisch zuurbranden, postprandiaal vol gevoel en snelle verzadiging, maar vaak ook verlies van eetlust, overmatige oprispingen en zuurbranden.

Iberogast Select is geïndiceerd bij volwassenen vanaf 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen vanaf 18 jaar:

3 maal per dag 20 druppels (1 ml)

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en de werkzaamheid van Iberogast Select bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Nier- of leverinsufficiëntie:

Er zijn onvoldoende gegevens voor specifieke dosisaanbevelingen in geval van een verminderde nier-/leverfunctie.

Wijze van toediening

Voor of tijdens de maaltijd met wat vloeistof innemen.

Oraal gebruik.

Schudden voor gebruik.

Houd het druppelflesje in een hoek van 45° bij het doseren. Sluit na gebruik de paarse dop zorgvuldig.

Duur van gebruik

Als de symptomen aanhouden tijdens het gebruik van het geneesmiddel, moet na 7 dagen een arts of een apotheker worden geraadpleegd (zie ook rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen en/of voor andere planten van de familie van de schermbloemigen of composieten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten advies krijgen om een arts te raadplegen als hun klachten aanhouden, als er nieuwe symptomen verschijnen of als de behandeling na 7 dagen niet het verwachte resultaat oplevert, om er zeker van te zijn dat er geen onderliggende ziekte bestaat.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en de werkzaamheid van Iberogast Select bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat per 20 druppels 240 mg alcohol (ethanol). De hoeveelheid in één dosis (20 druppels/1 ml) komt overeen met de hoeveelheid in minder dan 7 ml bier of 3 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen merkbare effecten hebben.

Patiënten moeten advies krijgen om eerst een arts te raadplegen als de symptomen opgetreden zijn tijdens een behandeling met pijnstillers die tot de groep van de NSAID's behoren.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geneesmiddeleninteracties bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn weinig of geen gegevens (minder dan 300 zwangerschappen) over het gebruik van Iberogast Select bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat reproductietoxiciteit betreft.

Veiligheidshalve is het beter Iberogast Select niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over de excretie van de werkzame stoffen van Iberogast Select of de metabolieten ervan in de moedermelk bij de mens. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Er moet worden beslist om de borstvoeding te staken of de behandeling met Iberogast Select te staken of niet in te stellen, rekening houdende met het voordeel van borstvoeding voor het kind enerzijds en het voordeel van behandeling voor de vrouw anderzijds.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Iberogast Select op de vruchtbaarheid bij de mens. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen in dierstudies.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Iberogast Select heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Volgens de MedDRA-conventie voor frequentie worden de frequenties gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Allergische reacties (bv. dyspneu of huidreacties zoals jeuk of huiduitslag)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het kruidengeneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het kruidengeneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen enkel geval van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: maagdarmsstelselaandoeningen
ATC-code: A03AX

Werkingsmechanisme

De effecten van Iberogast Select en de afzonderlijke bestanddelen ervan zijn onderzocht in een reeks *in-vitro* modellen op verschillende geïsoleerde delen van het maag-darmkanaal, de maag en de dunne darm (duodenum, jejunum, ileum) van cavia's, muizen en/of ratten en in diermodellen op ratten en cavia's.

Iberogast Select heeft een significant, concentratie-afhankelijk spierontspannend effect op de gladde spieren van de maagkoepel en het maagcorpus. Omgekeerd stimuleert Iberogast Select de fasische contractiliteit in de antrale spier (weergegeven in een *in-vivo* model in cavia's). Verstoringen van de maagmotoriek komen meestal tot uiting in symptomen als een postprandiaal vol gevoel en snelle verzadiging, maar ook als verlies van eetlust. De anti-inflammatoire werking van Iberogast Select wordt belangrijk geacht voor het onderdrukken van de subklinische ontsteking, een mogelijke

oorzakelijke factor van functionele dyspepsie. In een reeks van in-vitro- en in-vivomodellen bij ratten is aangetoond dat de anti-inflammatoire werkingsmechanismen van Iberogast Select bestaan uit (i) onderdrukking van de pro-inflammatoire cytokines, (ii) upregulatie van de anti-inflammatoire cytokines en (iii) antioxiderende effecten. In in-vivostudies bij ratten is aangetoond dat Iberogast Select leidt tot een afname van de neuronale signaaloverdracht in de extrinsieke sensorische afferente innervatie van het maagdarmstelsel. Die signaaloverdracht veroorzaakt wellicht de sensorische hyperactiviteit die als een cruciale pathofysiologische factor van functionele dyspepsie beschouwd wordt. Viscerale hypersensitiviteit als gevolg van centrale of perifere sensitisatie en ontregeling van de plaatselijke en extrinsieke innervatie van het maagdarmstelsel leidt tot pijngevoel. In een in-vivomodel bij ratten is aangetoond dat Iberogast Select zowel stress-geïnduceerde als postinflammatoire hypersensitiviteit verminderde door de neuronale activering in het ruggenmerg en de corticolimbische hersenzones te wijzigen. Uit een in-vitrostudie op menselijke stoelgangmonsters is gebleken dat Iberogast Select het menselijke microbiom beïnvloedt en de concentratie van korteketenvetzuren verhoogt. Iberogast Select en de bestanddelen ervan binden zich aan muscarinerge en serotonerge receptoren en verhogen de concentratie van slijmvliesbeschermende prostaglandinen en mucinen, verlagen de concentratie van slijmvliesbeschadigende leukotriënen, verminderen de aanmaak van maagzuur en kunnen zuurgerelateerde symptomen zoals zuurbranden tegengaan. De pathofysiologische mechanismen van FD zijn complex en multifactorieel. Uit *in-silico*- en *in-vitro*studies is gebleken dat alle zes de kruiden in Iberogast Select individueel en op een verschillende manier bijdragen tot de totaalwerking op de verschillende routes die betrokken zijn bij de pathogenese van FD.


Farmacodynamische effecten

Er is geen farmacodynamisch onderzoek uitgevoerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn met Iberogast Select vier studies van 4-12 weken uitgevoerd in de indicatie functionele dyspepsie en verwante symptomen (zie onderstaande tabel). In alle vier de klinische studies werd aangetoond dat Iberogast Select de symptomen van functionele dyspepsie significant verminderde.

Tabel: Klinisch ontwikkelingsprogramma met Iberogast Select in de indicatie functionele dyspepsie

Opzet	Diagnose / inclusiecriteria	Behandelingsgroepen en aantal patiënten in de behandelingsgroep (ITT-populatie) ¹	Dosering, duur ²	Primair evaluatiecriterium voor werkzaamheid*	Primaire parameter / uitkomst voor werkzaamheid
Multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met parallelle groepen	Functionele dyspepsie Patiënten tussen 18-85 jaar met FD volgens de Rome II-criteria (typische symptomen van FD zoals epigastrische pijn en/of ongemak in de bovenbuik gedurende minstens 12 - niet opeenvolgende - weken in de voorbije 12 maanden) Drie of meer minstens matige symptomen	<ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=139) • Placebo (n=133) ⇒ volgens Rome IV (meta-analyse ): <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=134) • Placebo (n=131) 	3x20 druppels/dag 8 weken	% verbetering van de GIS in vergelijking met de begintoestand	<u>Respons op de behandeling in % gedefinieerd als een verbetering van de GIS met >50% ten opzichte van de beginwaarde (na 8 weken)</u> <u>STW5-II vs. placebo:</u> 61,2% vs. 45,1% (ITT, p=0,0079), 63,3% vs. 46,1% (PP, p=0,0197)
Multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde	Functionele dyspepsie Ambulante patiënten tussen 21 en 70 jaar oud met aanhoudende	<ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=59 / 59 / 86^o) 	3x20 druppels/dag Tot 12 weken ^o	Verandering van de GIS ten opzichte van de	<u>Verandering (Δ) van de GIS ten opzichte van de beginwaarde (statistische analyse)</u> <u>STW 5-II vs. placebo:</u>

<p>ntroleerde cross-over RCT ^o</p>	<p>of recidiverende FD volgens de Rome I-criteria voor FD gedurende minstens 6 maanden Minstens drie matige tot zeer ernstige symptomen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo (n= 59 / 59 / 26 <p>b volgens Rome IV (meta-analyse ♦):</p> <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=59) • Placebo (n=59) 		<p>beginwaarde</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>4 weken</u>: Δ 5,9 vs. Δ 2,6 punten ($p < 0,001$), • <u>8 weken</u>: Δ 8,4 vs. Δ 2,4 punten ($p < 0,001$) <p><u>12 weken</u>:</p> <p>Toewijzing van de behandeling op basis van de respons op de behandeling tijdens de voorafgaande behandelingsperiode:</p> <p><i>STW 5-II</i>: 86 van de 112 (76,8%) patiënten: responder op STW 5-II (n= 45) en non-responder op de placebo (n= 41).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responder op STW 5-II: toereikende symptoomcontrole bij 95,6% (waaronder 71,1% volledige remissie) • Non-responder op de placebo: 78% verbetering van de symptomen (29,3% volledige remissie) <p><i>Placebo</i>: 26 van de 112 (23,2%) patiënten: non-responder op STW 5-II (n= 12) en responder op de placebo (n= 14).</p> <p>Toereikende symptoomcontrole bij 76,9%</p>	
<p>Multicentrische, dubbelblind, placebo/actief-gecontroleerde RCT met parallelle groepen</p>	<p>Functionele dyspepsie</p> <p>Patiënten van 18-60 jaar oud met bevestigde motiliteitsstoornissen op basis van een klinisch beeld van dyspepsie zonder ulcus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=79) • Placebo (n=78) <p>⇒ volgens Rome IV (enkelvoudige symptomen⁸):</p> <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=69) • Placebo (n=75) 	<p>3x20 druppels/dag 4 weken</p>	<p>Verandering van de GIS ten opzichte van de beginwaarde</p>	<p><u>Verandering (Δ) van het GIS-profiel (na 4 weken)</u></p> <p><u>STW 5-II vs. placebo</u></p> <p>STW 5-II: 16,0 tot 6,9 = Δ 9,1 placebo: 16,5 tot 12,6 = Δ 3,9 superioriteit versus placebo ($p < 0,0001$)</p> <p><u>Verandering in pijnprofiel ten opzichte van de begintoeestand (na 4 weken)</u></p> <p><u>STW 5-II vs. placebo</u></p> <p>STW 5-II: 5,76 tot 2,6 = Δ 3,16 placebo: 5,8 tot 4,4 = Δ 1,4 superioriteit versus placebo ($p < 0,0001$)</p>
<p>Multicentrische, dubbelblind, dubbeldummy, actief-gecontroleerde RCT met parallelle groepen</p>	<p>Functionele dyspepsie</p> <p>Patiënten tussen 21 en 70 jaar oud met FD door motiliteitsstoornissen met uitgesproken symptomen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=61) • Cisapride (n=61) <p>⇒ volgens Rome IV (enkelvoudige symptomen⁸):</p> <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=61) 	<p>3x20 druppels/dag 4 weken</p>	<p>Verandering van de GIS ten opzichte van de beginwaarde</p>	<p><u>Verandering (Δ) van de GIS ten opzichte van de beginwaarde (na 4 weken)</u></p> <p><u>STW 5-II vs. cisapride</u></p> <p>STW 5-II: Δ 11,6 Cisapride: Δ 10,9 Niet-inferioriteit ten opzichte van cisapride ($p < 0,001$)</p>

Meta-analyse/vergelijkende analyse van de verschillen de RCT's*	Functionele dyspepsie Patiënten uit alle 4 de RCT's met FD die voldeden aan de Rome IV-criteria	4 weken: <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=193) • Placebo (n=190) 8 weken <ul style="list-style-type: none"> • STW 5-II (n=164) • Placebo (n=162) 	3x20 druppels/dag 4 weken 8 weken	Verandering van de GIS ten opzichte van de beginwaarde Verandering van de individuele symptomen ten opzichte van de beginwaarde Responderanalyse	STW 5-II voor de algemene verbetering van symptomen van FD na 4 weken gemiddeld verschil [MD] 1,74 [95% BI 0,90;2,58], p<0,001) en 8 weken (MD 2,07 [1,09;3,04], p<0,001) behandeling.
--	--	--	---	--	---

1: aantal patiënten per behandelingsgroep die opgenomen zijn in de werkzaamheidsanalyse.

2: de dosering en duur van de behandeling worden weergegeven voor STW 5-II en de placebo. De dosis van cisapride was gebaseerd op de bijsluiter.

*GIS (Gastrointestinal Symptom Score), bestaande uit buikkrampen, epigastrische pijn of hoge buikpijn, retrosternaal ongemak / retrosternale pijn, opgeblazen gevoel / volheid / gevoel van indigestie, snelle verzadiging, verlies van eetlust, lichte of ernstige misselijkheid (ongemak dat gepaard gaat met braakneigingen), zuurbranden / zure oprispingen, braken

∅: Dit was een cross-over studie met een vooraf geplande en optionele cross-over studieopzet en 3 behandelingsperioden van 4 weken, dus in totaal 12 weken. In de STW 5-II-groep: de cijfers hebben betrekking op de werkzaamheid na 4 weken, 8 weken en na 12 weken n= 86 patiënten in de populatie voor de werkzaamheidsanalyse.

◆ Meta-analyse van 2 RCT's die voldeden aan de criteria van een behandelingsduur van 8 weken. De analyseset (AS) omvatte gegevens van patiënten die bij aanvang minstens één matig ernstig hoofdsymptoom van FD (vol gevoel, snelle verzadiging, epigastrische pijn) hadden.

§: Analyse van de verbetering van de afzonderlijke symptomen na 28 dagen. De analyseset (AS) omvatte gegevens van patiënten die bij aanvang minstens één matig ernstig hoofdsymptoom van FD (vol gevoel, snelle verzadiging, epigastrische pijn) hadden.

Uit de veiligheidsgegevens van de interventiestudies zijn voor Iberogast Select geen specifieke veiligheidssignalen of veiligheidsproblemen naar voren gekomen. De incidentie van bijwerkingen en met de behandeling samenhangende bijwerkingen was lager dan of vergelijkbaar met die in de placebogroep. De vaakst gemelde met de behandeling samenhangende bijwerkingen hingen samen met gastro-intestinale aandoeningen en kunnen symptomen van de onderliggende ziekte zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Iberogast Select vertoonde geen genotoxiciteit of mutageniciteit in de Ames-test en de micronucleustest bij muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na openen van de primaire verpakking is Iberogast Select 8 weken houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen fles met sluitsysteem.

Het sluitsysteem bestaat uit:

- witte schroefdop (HDPE) met veiligheidszegel (te verwijderen na de eerste opening)
- paarse schroefdop (HDPE) met afsluitkegel en druppelinzet (op de fles te schroeven na de eerste opening)

Verpakkingen van 20 ml, 50 ml of 100 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V., Siriusdreef 36, 2132 WT Hoofddorp

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 129030

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juni 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST