

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Iberoherb, orala droppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

0,15 ml flytande extrakt av *Iberis amara L* (blomsteriberis) planta tota, extraktionsmedel: etanol 50 % V/V, motsvarande 58–97 mg hel färsk växt av blomsteriberis

0,30 ml flytande extrakt av *Matricaria recutita L* (kamomill), flos, extraktionsmedel: etanol 30 % V/V, motsvarande 74–149 mg torkad kamomillblomma

0,20 ml flytande extrakt av *Carum carvi L.* (kummin) fructus, extraktionsmedel: etanol 30 % V/V, motsvarande 56–78 mg torkat kumminfrö

0,15 ml flytande extrakt av *Melissa officinalis L.* (citronmeliss), folium, extraktionsmedel: etanol 30 % V/V, motsvarande 42–59 mg torkade blad av citronmeliss

0,10 ml flytande extrakt av *Mentha × piperita L* (pepparmynta), folium, extraktionsmedel: etanol 30 % V/V, motsvarande 28–40 mg torkade blad av pepparmynta

0,10 ml flytande extrakt av *Glycyrrhiza glabra L* (lakritsrot), radix, extraktionsmedel: etanol 30 % V/V, motsvarande 28–40 mg torkad lakritsrot.

1 ml = 20 droppar

Detta läkemedel innehåller 31 % v/v etanol.

3. LÄKEMEDELFORM

Orala droppar, lösning

Mörkbrun, klar till lätt grumlig vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Växtbaserat läkemedel för lindring av symtom vid funktionell dyspepsi med huvudsymtom som smärta eller brännande känsla i epigastriet, postprandiell uppkördhet och tidig mättnadskänsla, men ofta även nedsatt aptit, besvärande rapningar och halsbränna.

Iberoherb är avsedd för vuxna över 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna från 18 år:

20 droppar (1 ml) 3 gånger dagligen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Iberoherb för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Nedsatt njur- eller leverfunktion:

Det finns otillräckliga data för specifika dosrekommendationer vid nedsatt njur- eller leverfunktion.

Administreringssätt

Intas i en liten mängd vätska före eller tillsammans med måltid.

Oral användning.

Omskakas före användning

Håll droppflaskan i 45° vinkel vid dispensering.

Behandlingslängd

Om symtom kvarstår under användning av läkemedlet ska läkare eller apotekspersonal rådfrågas (se även varningar i avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot andra växter i familjen Apiaceae eller Asteraceae.

4.4 Varningar och försiktighet

Iberoherb bör endast användas efter att läkare konstaterat att funktionell dyspepsi föreligger. Patienten ska uppmanas att kontakta läkare om besvär kvarstår, om nya besvär uppkommer eller om det förväntade behandlingsresultat inte uppnås inom 7 dagar, för att säkerställa att det inte finns någon underliggande sjukdom.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för Iberoherb för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Rekommenderas således inte till barn och ungdomar under 18 år.

Detta läkemedel innehåller 240 mg alkohol (etanol) i 20 droppar. Mängden i en dos (20 droppar/1 ml) av detta läkemedel motsvarar mindre än 7 ml öl eller 3 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga kända läkemedelsinteraktioner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data (resultat från mindre än 300 graviditeter) från användning av Iberoherb hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Iberoherb under graviditet.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om Iberoherb eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Iberoherb efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns ingen data på läkemedlets inverkan på human fertilitet. Inga effekter på fertilitet har observerats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Iberoherb har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Enligt MedDRA-konventionen definieras frekvenser som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte fastställas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner (t.ex. dyspné eller hudreaktioner som klåda eller utslag)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
SE-751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid funktionella mag-tarmsymtom
ATC-kod: A03

Verkningsmekanism

Effekterna av Iberoherb och dess enskilda extrakt undersöktes i en serie *in vitro*-modeller på olika isolerade delar av mag-tarmkanalen, magsäcken och tunntarmen (duodenum, jejunum, ileum) från marsvin, mus och/eller råtta och i djurmodeller på råtta och marsvin.

Iberoherb har en signifikant, koncentrationsberoende muskelavslappande effekt i corpus ventriculi och i glatt muskulatur i fundus. Motsatt stimulerar Iberoherb fasiska kontraktioner i muskulatur i antrum (visat i en *in vivo*-modell på marsvin).

Störningar i den gastriska motoriska funktionen visar sig vanligtvis som symptom i form av postprandiell uppkördhet och tidig mättnadskänsla, men även som nedsatt aptit. Antiinflammatorisk effekt hos Iberoherb anses vara signifikant för att hämma subklinisk inflammation, som är en potentiell etiologisk faktor vid funktionell dyspepsi. I en serie *in vitro*- och *in vivo*-modeller på råtta visade sig den antiinflammatoriska verkningsmekanismen för Iberoherb inkludera (i) hämning av proinflammatoriska cytokiner (ii) uppreglering av antiinflammatoriska cytokiner och (iii) antioxidativa effekter. Iberoherb visade sig hämma neuronal signalering av den yttre sensoriska afferenta innervationen i mag-tarmkanalen *in vivo* hos råtta. Detta anses svara för den sensoriska överkänsligheten som anses vara en viktig patofysiologisk egenskap vid funktionell dyspepsi. Visceral överkänslighet på grund av central eller perifer sensibilisering och störd reglering av lokal och yttre innervation i mag-tarmkanalen leder till smärtförmimelse. I en *in vivo*-modell på råtta påvisades att Iberoherb reverserade både stressinducerad och postinflammatorisk överkänslighet genom förändrad

neuronal aktivering i ryggmärgen och i hjärnans kortikolimbiska områden. En *in vitro*-studie med humana fekala prover visade att Iberoherb modulerade human mikrobiota och ökade halterna av kortkedjiga fettsyror. Iberoherb och dess innehållsämnen visar bindningsaffinitet till muskarin- och serotoninreceptorer och en ökad koncentration av slemhinneskyddande prostaglandiner och muciner, en minskad koncentration av slemhinneskadande leukotriener samt minskad produktion av magsyra som kan motverka syrarelaterade symtom såsom halsbränna. De patofysiologiska mekanismerna vid funktionell dyspepsi är komplexa och multifaktoriella. *In silico*- och *in vitro*-studier har påvisat individuell och differentiell/specifik inverkan från alla sex örter i Iberoherbs verkan på flertalet mekanismer involverade i patogenesen för funktionell dyspepsi.

Farmakodynamisk effekt

Inga farmakodynamiska studier har utförts på människa.

Klinisk effekt och säkerhet

Fyra kliniska studier (se tabellen nedan) har utförts för indikationen funktionell dyspepsi och relaterade symtom för Iberoherb med en varaktighet på 4-12 veckor. I samtliga fyra studier visade Iberoherb signifikant förbättring av symtom på funktionell dyspepsi.

Tabell: Kliniskt utvecklingsprogram med Iberoherb vid indikationen funktionell dyspepsi

Design	Diagnos/inklusionskriterier	Behandlingsgrupper och patienter N i behandlingsarmen (ITT-population) ¹	Dos, behandlings-tid ²	Primärt effektmått*	Primär effektparameter/effektresultat
Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie med parallella grupper	Funktionell dyspepsi Patienter i åldern 18-85 år med funktionell dyspepsi enligt Rome II-kriterierna (typiska symtom på funktionell dyspepsi som smärta i epigastriet och/eller obehag koncentrerat till övre delen av buken med en varaktighet på minst 12 veckor, som inte hade varit i följd, under de föregående 12 månaderna) Tre eller flera symtom som är minst måttliga	• STW 5-II (n = 139) • Placebo (n = 133) ⇒ enligt Rome IV (metaanalys♦): • STW 5-II (n = 134) • Placebo (n = 131)	3 x 20 droppar /dag 8 veckor	% förbättring av GIS jämfört med baseline	Behandlingssvar i % definierat som $\geq 50\%$ förbättring av GIS jämfört med baseline (efter 8 veckor) STW 5-II mot placebo: 61,2 % mot 45,1 % (ITT, p = 0,0079) 63,3 % mot 46,1 % (PP, p = 0,0197)
Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenter, crossover-studie [◊]	Funktionell dyspepsi Öppenvårds-patienter i åldern 21-70 år med ihållande eller återkommande funktionell	• STW 5-II (n = 59/59/86[◊]) • Placebo (n = 59/59/26) ⇒ enligt Rome IV (metaanalys♦):	3 x 20 droppar /dag Upp till 12 veckor [◊]	Förändring av GIS jämfört med baseline	Förändring (Δ) av GIS jämfört med baseline (statistisk analys) STW 5-II mot placebo: • 4 veckor: Δ 5,9 mot Δ 2,6 poäng (p < 0,001) • 8 veckor: Δ 8,4 mot Δ 2,4 poäng (p < 0,001)

	dyspepsi enligt Rome I-kriterierna för funktionell dyspepsi under minst 6 månader Minst tre måttliga till mycket svåra symtom	• STW 5-II (n = 59) • Placebo (n = 59)			12 veckor: Behandling tilldelad baserat på behandlingssvar under den föregående behandlingsperioden: STW 5-II: 86 av 112 (76,8 %) patienter svarande på STW 5-II (n = 45) och icke-svarande på placebo (n = 41). • Svarande på STW 5-II: adekvat symtomkontroll hos 95,6 % (inklusive 71,1 % fullständig remission) • Icke-svarande på placebo: 78 % förbättring av symtom (29,3 % fullständig remission) Placebo: 26 av 112 (23,2 %) patienter: icke-svarande på STW 5-II (n = 12) och svarande på placebo (n = 14). adekvat symtomkontroll hos 76,9 %
Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad /aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper	Funktionell dyspepsi Patienter i åldern 18-60 år med bekräftad motilitetsstörning baserad på den kliniska bilden av dyspepsi utan sår	• STW 5-II (n = 79) • Placebo (n = 78) ⇒ enligt Rome IV (enskilda symtom[§]): • STW 5-II (n = 69) • Placebo (n = 75)	3 x 20 droppar /dag 4 veckor	Förändring av GIS jämfört med baseline	<u>Förändring (Δ) av GIS-profil (efter 4 veckor)</u> <u>STW 5-II mot placebo</u> STW 5-II: 16,0 till 6,9 = Δ 9,1 placebo: 16,5 till 12,6 = Δ 3,9 superiority vs placebo (p < 0,0001) <u>Förändring av smärtprofil mot baseline (efter 4 veckor)</u> <u>STW 5-II mot placebo</u> STW 5-II: 5,76 till 2,6 = Δ 3,16 placebo: 5,8 till 4,4 = Δ 1,4 överlägsenhet mot placebo (p < 0,0001)
Dubbelblind, dubbel-dummy, randomiserad, aktivt kontrollerad multicenterstudie med parallella grupper	Funktionell dyspepsi Patienter i åldern 21-70 år med funktionell dyspepsi av typen motilitetsstörning med tydliga symtom	• STW 5-II (n = 61) • Cisaprid (n = 61) ⇒ enligt Rome IV (enskilda symtom[§]): • STW 5-II (n = 61)	3 x 20 droppar /dag 4 veckor	Förändring av GIS jämfört med baseline	<u>Förändring (Δ) av GIS jämfört med baseline (efter 4 veckor)</u> <u>STW 5-II mot cisaprid</u> STW 5-II: Δ 11,6 Cisaprid: Δ 10,9 Non-inferiority vs cisaprid (p < 0,001)
Metaanalys/komparativ analys för randomiserade kontrollerade studier*	Funktionell dyspepsi Patienter med funktionell dyspepsi från	4 veckor: • STW 5-II (n = 193) • Placebo (n = 190)	3 x 20 droppar /dag 4 veckor 8 veckor	Förändring av GIS jämfört med baseline Förändring av	<u>STW 5-II för den totala förbättringen av symtom på funktionell dyspepsi efter 4 veckor</u> <u>genomsnittlig skillnad</u>

	alla 4 randomiserade kontrollerade studier som uppfyllde Rome IV- kriterier	8 veckor • STW 5-II (n = 164) • Placebo (n = 162)		individuella symtom jämfört med baseline Svarandean alys	[MD] 1,74 [95 % KI 0,90; 2,58], p < 0,001) och 8 veckors (MD 2,07 [1,09; 3,04], p < 0,001) behandling.
--	---	--	--	---	--

1. antal patienter per behandlingsarm och inkluderade i effektanalysen.

2: dos och behandlingslängd anges för STW 5-II och placebo. Dosen av cisaprid var enligt märkning.

*GIS (Gastrointestinal Symptom Score) inklusive bukkramper, smärta i epigastriet eller smärta i övre delen av buken, retrosternalt obehag/retrosternalt smärta, uppblåsthet/mättnad/känsla av överfullnad av föda, tidig mättnadskänsla, nedsatt aptit, illamående, sjukdomskänsla (obehag kombinerat med känsla av att behöva kräkas), halsbränna/sura uppstötningar, kräkningar

Ø: Den här studien hade en crossover-studiedesign med förplanerad och frivillig corss-overdesign och behandlingsperioder om 3 gånger 4 veckor, vilket summeras till 12 veckor. I STW 5-II-gruppen: antal avser effekt efter 4 veckor, 8 veckor och 12 veckor n = 86 patienter i effektpopulationen.

♦ Metaanalys utförd i två randomiserade kontrollerade studier som uppfyllde inklusionskriterierna på en behandlingslängd på 8 veckor. Analysset (AS) bestod av patientdata med minst ett viktigt symptom på funktionell dyspepsi (uppblåsthet, tidig mättnadskänsla, smärta i epigastriet) av måttlig svårighet vid baseline.

§: Analys av förbättring av enskilda symtom efter 28 dagar. Analysset (AS) bestod av patientdata med minst ett huvudsymtom på funktionell dyspepsi (uppblåsthet, tidig mättnadskänsla, smärta i epigastriet) av måttlig svårighet vid baseline.

Inga särskilda säkerhetssignaler eller säkerhetsproblem identifierades från säkerhetsdata för Iberoherb i interventionsstudierna. Förekomsten av oönskade händelser och biverkningar var lägre eller likartad med placebo. De vanligaste rapporterade biverkningarna var associerade med gastrointestinala sjukdomar som kan reflektera symtomen på den underliggande sjukdomen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga farmakokinetiska studier har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Iberoherb visade negativa resultat för gentoxicitet och mutagenicitet i AMES-test och analys av mikronukleus på mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Öppnad förpackning är hållbar 8 veckor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska med förslutningssystem.

Förslutningen består av:

- vitt skruvlock (HDPE) med säkerhetsförsegling (som ska kastas efter första öppnandet)

- lila skruvlock (HDPE) med förseglingskon och droppinsats (som ska skruvas på efter första öppnandet)

Förpackningsstorlekar med 20 ml, 50 ml eller 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62586

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-02-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-02