

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IBEROGASTADVANCE

Gocce orali, liquido

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene:

- 0,15 ml di estratto liquido di iberide amara (*Iberis amara* L., planta tota recens) (1:1,5-2,5), solvente di estrazione etanolo 50% V/V;
- 0,30 ml di estratto liquido di fiore di camomilla comune (*Matricaria recutita* L., flos) (1:2-4), solvente di estrazione etanolo 30% V/V;
- 0,20 ml di estratto liquido di frutto di cumino (*Carum carvi* L., fructus) (1:2,5-3,5), solvente di estrazione etanolo 30% V/V;
- 0,15 ml di estratto liquido di foglie di melissa (*Melissa officinalis* L., folium) (1:2,5-3,5), solvente di estrazione etanolo 30% V/V;
- 0,10 ml di estratto liquido di foglie di menta piperita (*Mentha x piperita* L., folium) (1:2,5-3,5), solvente di estrazione etanolo 30% V/V;
- 0,10 ml di estratto liquido di radice di liquirizia (*Glycyrrhiza glabra* L., e/o *G. inflata* Bat. e/o *G. uralensi* Fisch, radix) (1:2,5-3,5), solvente di estrazione etanolo 30% V/V.

1 ml = 20 gocce

Contenuto totale di etanolo circa 31% V/V

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, liquido

Liquido di colore marrone scuro, da limpido a leggermente torbido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale fitoterapico per il trattamento sintomatico della dispepsia funzionale i cui sintomi principali sono dolore epigastrico, bruciore epigastrico, pienezza postprandiale e sazietà precoce, ma spesso anche perdita di appetito, eruttazione eccessiva e bruciori di stomaco.

IBEROGASTADVANCE è indicato negli adulti a partire dai 18 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti a partire dai 18 anni di età:

20 gocce (1 mL) 3 volte al giorno

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di IBEROGASTADVANCE nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Compromissione renale o epatica:

Non sono disponibili dati sufficienti a formulare raccomandazioni di dosaggio specifiche in caso di funzionalità renale/epatica compromessa.

Modo di somministrazione

Assumere in un po' di liquido prima o durante i pasti.

Uso orale.

Agitare prima dell'uso!

Tenere il flacone contagocce inclinato di 45° durante l'erogazione. Chiudere bene con il tappo viola dopo l'uso.

Durata del trattamento

Se i sintomi persistono durante il trattamento con il medicinale, consultare il medico o il farmacista dopo 7 giorni di trattamento (vedere anche paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad altre piante della famiglia delle Apiacee o delle Asteracee.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Consigliare ai pazienti di consultare un medico se i disturbi persistono, se insorgono nuovi disturbi o se il buon esito previsto della somministrazione non viene raggiunto entro 7 giorni per assicurarsi che non vi siano malattie soggiacenti.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di IBEROGASTADVANCE nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Pertanto l'uso nei bambini e adolescenti non è raccomandato.

Questo medicinale contiene 240 mg di alcool (etanolo) in 20 gocce. La quantità contenuta in una dose (20 gocce/1 ml) di questo medicinale equivale a meno di 7 ml di birra o 3 ml di vino. L'esigua quantità di alcool contenuta in questo medicinale non produrrà effetti evidenti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non ci sono interazioni farmacologiche note.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'uso di IBEROGASTADVANCE nelle donne in gravidanza non sono disponibili o sono disponibili in quantità limitata (meno di 300 esiti di gravidanza). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti da tossicità riproduttiva.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di IBEROGASTADVANCE durante la gravidanza.

Allattamento

Ci sono informazioni insufficienti sull'escrezione dei principi attivi di IBEROGASTADVANCE o dei suoi metaboliti nel latte materno umano. Non è possibile escludere rischi per il lattante. Si deve prendere la decisione di interrompere l'allattamento o di interrompere/astenersi dalla terapia con IBEROGASTADVANCE prendendo in considerazione i benefici dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di IBEROGASTADVANCE sulla fertilità. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità negli esperimenti sugli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IBEROGASTADVANCE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Secondo la convenzione sulle frequenze del MedDRA, le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune (tra $\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune (tra $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro (tra $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa al farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Non noti	Reazioni allergiche (ad es. dispnea o reazioni cutanee come prurito o eruzione cutanea)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale fitoterapico è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale fitoterapico. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: <patologie gastrointestinali>

Codice ATC: <A03>

Meccanismo d'azione

Gli effetti di IBEROGASTADVANCE e dei suoi singoli estratti costituenti sono stati esaminati in una serie di modelli *in vitro* su parti isolate e diverse del tratto gastrointestinale, dello stomaco e dell'intestino tenue (duodeno, digiuno, ileo) di porcellini d'india, topi e/o ratti e in modelli animali sui ratti e sui porcellini d'india. IBEROGASTADVANCE esercita un effetto di rilassamento muscolare significativo e concentrazione-dipendente sul corpo gastrico e sulla muscolatura liscia del fondo dello stomaco. Al contrario, IBEROGASTADVANCE stimola la contrattilità fasica del muscolo antrale (mostrato in un modello *in vivo* nel porcellino d'india). I disturbi della funzionalità motoria gastrica si manifestano solitamente come sintomi quali sensazione di pienezza postprandiale e senso di sazietà precoce, ma anche perdita di appetito.

L'attività antinfiammatoria di IBEROGASTADVANCE è considerata significativa per la soppressione dell'infiammazione subclinica, che è un potenziale fattore eziologico nella dispepsia funzionale. In una serie di modelli *in vitro* e *in vivo* sui ratti, è stato dimostrato che i meccanismi delle

azioni antinfiammatorie di IBEROGASTADVANCE comprendono: (i) soppressione delle citochine proinfiammatorie, (ii) sovraregolazione delle citochine antinfiammatorie, (iii) effetti antiossidanti. IBEROGASTADVANCE ha mostrato *in vivo*, nei ratti, di attenuare la segnalazione neuronale dell'innervazione sensoriale estrinseca afferente del tratto gastrointestinale, un meccanismo considerato responsabile dell'ipersensibilità sensoriale che viene ritenuta una caratteristica fisiopatologica chiave della dispepsia funzionale. L'ipersensibilità viscerale dovuta alla sensibilizzazione centrale o periferica e alla disregolazione dell'innervazione locale ed estrinseca del tratto gastrointestinale provoca la sensazione di dolore. In un modello *in vivo* sui ratti è stato possibile dimostrare che IBEROGASTADVANCE ha invertito l'ipersensibilità indotta dallo stress e l'ipersensibilità postinfiammatoria, alterando l'attivazione neuronale nel midollo spinale e nelle regioni cortico-limbiche del cervello.

Uno studio *in vitro* condotto su campioni fecali umani ha mostrato che IBEROGASTADVANCE modula il microbioma umano e ha aumentato i livelli di acidi grassi a catena corta.

IBEROGASTADVANCE e i suoi ingredienti mostrano affinità di legame per i recettori muscarinici e serotoninergici, e mostrano un aumento della concentrazione di prostaglandine mucoprotettive e mucine, una riduzione dei leucotrieni danneggianti la mucosa, il calo della produzione di acido gastrico che possono neutralizzare i sintomi acido-correlati come il bruciore di stomaco.

I meccanismi fisiopatologici della dispepsia funzionale sono complessi e multifattoriali. Studi *in silico* e *in vitro* hanno mostrato il contributo individuale e differenziale di tutte le sei erbe di IBEROGASTADVANCE alla sua attività complessiva di interessare i molteplici meccanismi implicati nella patogenesi della dispepsia funzionale.

Effetti farmacodinamici

Non sono stati effettuati studi di farmacodinamica.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti quattro studi clinici (consultare la tabella qui di seguito) nell'indicazione di dispepsia funzionale e sintomi correlati per IBEROGASTADVANCE, la loro durata è stata di 4-12 settimane. In tutti i quattro studi clinici IBEROGASTADVANCE ha dimostrato miglioramenti significativi dei sintomi di dispepsia funzionale.

Tabella: Programma di sviluppo clinico di IBEROGASTADVANCE (STW 5-II) nell'indicazione di dispepsia funzionale

Disegno	Diagnosi / criteri di inclusione	Gruppi di trattamento e numero di pazienti nel braccio di trattamento (popolazione ITT) ¹	Dose, durata ²	Endpoint primario di efficacia *	Parametro di efficacia primario / esito di efficacia
Studio clinico randomizzato. Multicentrico, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato o con placebo	Dispepsia funzionale Pazienti di età compresa tra 18 e 85 anni con dispepsia funzionale secondo i Criteri di Roma II (sintomi tipici di dispepsia funzionale come dolore epigastrico e/o sensazione di	• STW 5-II (n = 139) • Placebo (n=133) ⇒ secondo i Criteri di Roma IV (meta-analisi♦): • STW 5-II (n = 134) • Placebo (n=131)	3 x 20 gocce/die, 8 settimane	Miglioramento in % del GIS rispetto al basale	<u>Risposta alla terapia in % definita come miglioramento ≥50% del GIS rispetto al basale (a 8 settimane)</u> STW5-II vs. placebo: 61,2% vs 45,1% (ITT, p = 0,0079); 63,3% vs 46,1% (PP, p = 0,0197)

	disagio a carico dell'area centrale dell'addome superiore con una durata di almeno 12 settimane, non consecutive, nei 12 mesi precedenti) Tre o più sintomi di entità almeno moderata				
Studio clinico randomizzato. multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, in cross-over ^o	Dispepsia funzionale Pazienti ambulatoriali di età compresa tra 21 e 70 anni che presentavano dispepsia funzionale persistente o ricorrente secondo i Criteri di Roma I per la dispepsia funzionale da almeno 6 mesi Almeno tre sintomi di entità da moderata a molto grave	• STW 5-II (n = 59 / 59 / 86^o) • Placebo (n = 59 / 59 / 26) ⇒ secondo i Criteri di Roma IV (meta-analisi♦): • STW 5-II (n = 59) • Placebo (n = 59)	3 x 20 gocce/die Fino a 12 settimane ^o	Variazione del GIS rispetto al basale	<u>Variazione (Δ) del GIS rispetto al basale (analisi statistica)</u> STW 5-II vs placebo: • <u>4 settimane:</u> Δ 5,9 vs Δ 2,6 punti (p<0,001); • <u>8 settimane:</u> Δ 8,4 vs Δ 2,4 punti (p<0,001) <u>12 settimane:</u> Trattamento assegnato sulla base della risposta ai trattamenti durante il periodo di trattamento precedente: STW 5-II: 86 pazienti su 112 (76,8%): responsivi a STW 5-II (n = 45) e non-responsivi al placebo (n = 41). • Responsivi a STW 5-II: adeguato controllo dei sintomi nel 95,6% (incluso il 71,1% di remissioni complete) • Non-responsivi al placebo: 78% di miglioramento dei sintomi (29,3% remissione completa) Placebo: 26 pazienti su 112 (23,2%): non-responsivi a STW 5-II (n = 12) e responsivi al placebo (n = 14).

					adeguato controllo dei sintomi nel 76,9%
Studio clinico randomizzato multicentrico, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo / con controllo attivo	Dispepsia funzionale Pazienti di età compresa tra 18 e 60 anni affetti da disturbi accertati della motilità sulla base di un quadro clinico di dispepsia non ulcerosa	• STW 5-II (n = 79) • Placebo (n=78) ⇒ secondo i Criteri di Roma IV (singoli sintomi^s): • STW 5-II (n = 69) • Placebo (n = 75)	3 x 20 gocce/die, 4 settimane	Variazione del GIS rispetto al basale	<u>Variazione (Δ) del profilo del GIS (a 4 settimane)</u> STW 5-II vs placebo STW 5-II: Da 16,0 a 6,9 = Δ 9,1 Placebo: Da 16,5 a 12,6 = Δ 3,9 superiorità vs placebo (p<0,0001) <u>Variazione del profilo del dolore rispetto al basale (a 4 settimane)</u> STW 5-II vs placebo STW 5-II: Da 5,76 a 2,6 = Δ 3,16 Placebo: Da 5,8 a 4,4 = Δ 1,4 superiorità vs placebo (p<0,0001)
Studio clinico randomizzato. multicentrico, a gruppi paralleli, in doppio cieco, double-dummy, con controllo attivo	Dispepsia funzionale Pazienti di età compresa tra 21 e 70 anni con dispepsia funzionale del tipo con dismotilità e con sintomi tipici	• STW 5-II (n = 61) • Cisapride (n = 61) ⇒ secondo i Criteri di Roma IV (sintomi singoli^s): • STW 5-II (n = 61)	3 x 20 gocce/die, 4 settimane	Variazione del GIS rispetto al basale	<u>Variazione (Δ) del GIS rispetto al basale (a 4 settimane)</u> STW 5-II vs cisapride STW 5-II: Δ 11,6 Cisapride: Δ 10,9 Non-inferiorità rispetto a cisapride (p<0,001)
Meta-analisi/ analisi comparativa tra gli Studi clinici randomizzati. *	Dispepsia funzionale Pazienti di tutti i 4 studi randomizzati controllati con dispepsia funzionale che soddisfano i Criteri di Roma IV	4 settimane: • STW 5-II (n = 193) • Placebo (n=190) 8 settimane • STW 5-II (n = 164) • Placebo (n=162)	3 x 20 gocce/die 4 settimane 8 settimane	Variazione del GIS rispetto al basale Variazione dei singoli sintomi rispetto al basale Analisi dei pazienti	STW 5-II per il miglioramento complessivo dei sintomi della dispepsia funzionale – differenza media [DM] dopo 4 settimane: 1,74 ([IC al 95% 0,90 ; 2,58], p<0,001) e dopo 8 settimane di trattamento (DM 2,07 [1,09 ; 3,04], p<0,001).

				responsiv i	
--	--	--	--	----------------	--

1: numero di pazienti per braccio di trattamento e inclusi nell'analisi di efficacia.

2: la dose e la durata del trattamento sono indicate per STW 5-II e placebo. La dose di cisapride è stata conforme alle indicazioni per questo farmaco.

*GIS (punteggio dei sintomi gastrointestinali) che include crampi addominali, dolore epigastrico o alla parte superiore dell'addome, sensazione di disagio retrosternale / dolore retrosternale, gonfiore / sensazione di pienezza / sensazione di congestione digestiva, senso di sazietà precoce, perdita di appetito, nausea, sensazione di malessere (sensazione di disagio associata all'impressione del bisogno di vomitare), bruciore di stomaco / rigurgito acido, vomito

◇: Questo studio aveva un disegno sperimentale in cross-over con un disegno predefinito e opzionale in cross-over e 3 blocchi di trattamento di 4 settimane, per una durata complessiva dello studio di 12 settimane. Nel gruppo di STW 5-II: i numeri si riferiscono all'efficacia dopo 4 settimane, dopo 8 settimane e dopo 12 settimane – n = 86 pazienti erano nella popolazione di efficacia.

◆ Meta-analisi effettuata su due studi randomizzati controllati che soddisfacevano i criteri di inclusione di una durata del trattamento di 8 settimane. Il set di analisi (SA) comprendeva dati dei pazienti con almeno un sintomo chiave di dispepsia funzionale (sensazione di pienezza, senso di sazietà precoce, dolore epigastrico) di gravità moderata al basale.

§: Analisi del miglioramento dei singoli sintomi dopo 28 giorni. Il set di analisi (SA) comprendeva dati dei pazienti con almeno un sintomo chiave di dispepsia funzionale (sensazione di pienezza, senso di sazietà precoce, dolore epigastrico) di gravità moderata al basale.

Per IBEROGASTADVANCE, dai dati di sicurezza ottenuti dagli studi interventistici non sono stati identificati segni o problemi specifici relativi alla sicurezza. L'incidenza di eventi avversi e di reazioni avverse al farmaco è stata inferiore o simile al placebo. Le reazioni avverse al farmaco segnalate più di frequente erano associate a disturbi gastrointestinali che potrebbero ben rispecchiare i sintomi del disturbo sottostante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e dello sviluppo. IBEROGASTADVANCE ha mostrato esiti negativi per le analisi di genotossicità e di mutagenesi del test di AMES e del saggio dei micronuclei nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Stabilità dopo la prima apertura: 8 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato con sistema di chiusura.

Il sistema di chiusura è formato da:

- un tappo a vite bianco (HDPE) con sigillo anti-manomissione (da eliminare dopo la prima apertura);
- un tappo a vite viola (HDPE) con cono di tenuta ed elemento contagocce (da avvitare sul flacone dopo la prima apertura).

Confezioni da 20 mL, 50 mL o 100 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A

Viale Certosa 130, 20156 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 050590013 “gocce orali, liquido” 1 flacone in vetro da 20 ml con applicatore contagocce

AIC 050590025 “gocce orali, liquido” 1 flacone in vetro da 50 ml con applicatore contagocce

AIC 050590037 “gocce orali, liquido” 1 flacone in vetro da 100 ml con applicatore contagocce

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 luglio 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO