

Příloha III

Změny příslušných bodů informací o přípravku

Poznámka:

Tyto změny, které mají být zapracovány do příslušných bodů informací o přípravku, vyplynuly z postupu přezkoumání.

Informace o přípravku mohou být následně podle potřeby aktualizovány příslušnými orgány členských států ve spolupráci s referenčním členským státem, a to v souladu s postupy stanovenými v kapitole 4 hlavy III směrnice 2001/83/ES.

Změny příslušných bodů informací o přípravku

Stávající informace o přípravku se mění (podle potřeby vložím, nahrazením nebo odstraněním textu), aby zohlednily schválené znění uvedené níže.

Souhrn údajů o přípravku

4.1 Terapeutické indikace

Znění indikace má být odstraněno a nahrazeno níže uvedeným textem:

syndrom dráždivého tračníku

4.2 Dávkování a způsob podání

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Dávkování

Dospělí:

Při zahájení léčby: 10 kapek třikrát denně.

Po uplynutí jednoho týdne se dávka zvyšuje na 20 kapek třikrát denně.

Pokud při zahájení léčby dojde ke zhoršení nebo častějšímu výskytu projevů gastrointestinálních příznaků, jako je flatulence, průjem, bolest břicha nebo nepříjemné pocity v břiše, je třeba užívat přípravek Symbioflor *E. coli* naředěný vodou nebo snížit jeho dávku či zvyšovat počet kapek pomaleji.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Kapky se užívají perorálně spolu s jídlem. V případě potřeby mohou být naředěny vodou (viz výše).

Doba trvání léčby

Doporučená doba léčby je 8 týdnů.

Pokud v průběhu léčby dojde ke zhoršení příznaků nebo pokud příznaky přetrvávají po 8 týdnech léčby, pacient by měl vyhledat lékařskou pomoc.

Účinnost a bezpečnost přípravku po uplynutí 8 týdnů léčby nebyla zkoumána.

4.3 Kontraindikace

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná organická onemocnění gastrointestinálního traktu, jako je akutní cholecystitida, akutní pankreatitida, ileus kachexie a marasmus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Před stanovením diagnózy syndromu dráždivého tračníku je nezbytné vyloučit organické příčiny gastrointestinálních poruch.

V průběhu akutních horečnatých onemocnění má být užívání přípravku Symbioflor *E. coli* dočasně přerušeno.

Přípravek Symbioflor *E. coli* se nemá užívat v průběhu léčby antibiotiky nebo v období 5 dnů po ukončení takové léčby (viz rovněž bod 4.5).

Pokud jsou příznaky závažnější povahy, například akutní průjem s vysokou horečkou nebo krví ve stolici nebo průjem trvající déle než 2 dny, nebo pokud se vyskytnou jiné, déletrvající nebo neobjasněné gastrointestinální příznaky, má být léčba přerušena a pacient by se měl poradit s lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými v klinické studii, a to převážně během prvních 4 týdnů léčby, byla bolest břicha a urtikarie. Tyto reakce obvykle vymizí v průběhu několika dnů a to i v případě, že léčba nadále pokračuje.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Hodnocení nežádoucích účinků je založeno na těchto frekvencích výskytu:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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).

Může dojít k výskytu těchto nežádoucích účinků:

Poruchy imunitního systému

Časté: urtikarie

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolest břicha (včetně bolesti v nadbřišku a nepříjemných pocitů v břiše)

Není známo: flatulence, nauzea, průjem

Gastrointestinální příznaky

Pokud se gastrointestinální příznaky (jako bolest břicha, flatulence nebo průjem) při zahájení léčby zhorší nebo vyskytnou s vyšší četností, seznamte se v bodě 4.2 s opatřeními, která je třeba přijmout k jejich zmírnění nebo odstranění.

Pediatrická populace

V průběhu neintervenci studie, do které bylo zařazeno 203 dětí ve věku od 4 do 18 let, nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Farmakovigilanční údaje uvádějí pouze omezené zkušenosti s nežádoucími účinky u dětí. I na základě těchto omezených údajů lze však bezpečnostní profil pro děti a dospívající považovat za srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků (je třeba doplnit text dle typu registrace).

4.9 Předávkování

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

V průběhu neintervenci bezpečnostní studie s použitím vysokých dávek, která proběhla po uvedení přípravku na trh a byly do ní zařazeni zdraví dobrovolníci, zaznamenaly nežádoucí účinky 2 z 5 zkoumaných subjektů. Při podání jednotlivých dávek až 20krát vyšších než doporučená denní dávka byly hlášeny pouze nezávažné a již známé nežádoucí účinky popsány v bodě 4.8.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Farmakoterapeutická skupina: protiprůjmové mikroorganismy ATC kód:A07FA

Mechanismus účinku

Escherichia coli, léčivá látka v přípravku Symbioflor *E. coli*, je živá bakterie, která je přítomna ve zdravé střevní flóře lidí.

Studie *in-vitro*, která byla provedena s využitím polymerázové řetězové reakce (PCR) a zkoumala účinky přípravku Symbioflor *E. coli* na epiteliální buňky (SW 480) střevní sliznice člověka, prokázala up regulaci cytokinů IL-1 β , TNF- α , GM-CSF a chemokinu IL-8.

Kvalitativní účinek na genovou expresi v epiteliálních buňkách sliznice, jež jsou klíčovými kontrolními prvky imunitní funkce lidského střeva, je podobný jako účinek dosažený přirozenou, fyziologickou střevní flórou.

V modelu s využitím kultury plné lidské krve má přípravek Symbioflor *E. coli* silné modulační účinky na fyziologicky indukovanou syntézu a uvolňování cytokinů a chemokinů. Celkově se jedná o posun aktivity ve prospěch pomocných buněk Th1 doprovázený inhibicí pomocných buněk Th2. Dosud není známo, zda a v jaké míře jsou tyto výsledky použitelné u pacientů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická studie, do které bylo nábořem v centrech primární péče zařazeno 298 pacientů se syndromem dráždivého tračníku, ukázala dobrou či velmi dobrou úspěšnost léčby u 62,9 % pacientů užívajících přípravek Symbioflor *E. coli* a u 39,4 % pacientů užívajících placebo, kdy se vycházelo z celkového hodnocení účinnosti zkoušejícím na 4bodové hodnotící stupnici.

Účinnost byla potvrzena při použití dvou následně definovaných sledovaných cílových parametrů hodnocených ze strany pacientů, tj. na základě pacientem vyhodnocených symptomů a nepříjemných pocitů v břiše / bolesti, přičemž předmětem posouzení bylo vždy 8, resp. 5 příznaků souvisejících se syndromem dráždivého tračníku. Počet pacientů, u nichž nebyl po 8 týdnech léčby zaznamenán ani jeden z hodnocených příznaků souvisejících se syndromem dráždivého tračníku, byl v porovnání s placebem významně vyšší v případě užívání přípravku Symbioflor *E. coli*.

Přípravek Symbioflor *E. coli* byl v klinické studii celkově dobře tolerován a z hlediska životně důležitých funkcí, tělesné hmotnosti a veškerých testovaných laboratorních parametrů nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly ve snášenlivosti oproti placebo. Mírně vyšší četnost výskytu byla v případě přípravku Symbioflor *E. coli* zaznamenána pouze u nezávažných nežádoucích účinků. Celkové hodnocení snášenlivosti zkoušejícím bylo převážně dobré až velmi dobré a rovnoměrně rozložené mezi přípravkem Symbioflor *E. coli* a placebo.

V neintervenci studii na 203 dětech ve věku od 4 do 18 let, u nichž byl syndrom dráždivého tračníku diagnostikován na základě kritérií ROM III pro děti, bylo celkové hodnocení účinnosti v případě všech čtyř podtypů syndromu dráždivého tračníku velmi dobré až dobré u více než 80 % dětí, a to jak u hodnocení prováděného lékařem, tak u hodnocení prováděného pacientem/rodičem. Ve skupině dětí ve věku od 12 do 18 let s podtypem syndromu dráždivého tračníku charakterizovaným bolestí a střídavě průjmem a zácpou bylo hodnocení lékařů a pacientů/rodičů nejnižší (55 %, resp. 66 %).

Celkové hodnocení snášenlivosti bylo dobré až velmi dobré u více než 98 % dětí, a to jak u hodnocení prováděného lékařem, tak u hodnocení prováděného pacientem/rodičem (viz rovněž bod 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Bakterie *E. coli* se nevstřebávají, ale působí lokálně na střevní imunitní systém.

V *in-vitro* modelu gastrické expozice napodobujícím lidský žaludek a střevní neprůchodnost nalačno byl testován 1 ml (méně než jedna dávka) přípravku Symbioflor *E. coli* s ohledem na schopnost přežití produkčního kmene bakterie *E. coli*. V tomto modelu přežilo průchod kyselým prostředím žaludku dostatečné množství bakterií kmene *E. coli*, takže se jejich počet opětovně zvýšil, jakmile dosáhly

prostředí tenkého střeva. Když byl stejný objem přípravku testován v modelu SHIME (*Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem*, simulace lidského střevního mikrobiálního ekosystému) v podmínkách napodobujících příjem potravy, bylo v žaludku usmrceno méně bakterií, zatímco v podmínkách napodobujících horní gastrointestinální trakt byl jejich počet relativně neměnný.

Studie zkoumající vysoké dávky přípravku (viz bod 4.9) prokázala, že specifický kmen bakterie *E. coli* kultivuje lidská střeva po dobu nejméně několika dnů, ale rovněž až po dobu několika měsíců, a to po podání jediné dávky.

Bakterie *E. coli* se vylučují ve stolici.

Příbalová informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Symbioflor *E. coli* užívat

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Neužívejte přípravek Symbioflor *E. coli*:

- jestliže jste alergický(á) na bakterie *Escherichia coli* nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže trpíte závažnými organickými onemocněními trávicího traktu, jako je akutní zánět žlučníku nebo slinivky břišní, nebo neprůchodnost střev,
- jestliže jste zaznamenal(a) velmi závažnou abnormální ztrátu tělesné hmotnosti nebo extrémní ztrátu tělesné hmotnosti z důvodu podvýživy (kachexie, marasmus).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Symbioflor *E. coli* se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před stanovením diagnózy syndromu dráždivého tračníku by měl Váš lékař vyloučit organické příčiny poruchy žaludku a střev.

Neužívejte přípravek Symbioflor *E. coli* v průběhu akutních onemocnění doprovázených horečkou. Léčbu dočasně přerušte.

Neužívejte přípravek Symbioflor *E. coli* v průběhu léčby antibiotiky nebo v období 5 dnů po ukončení takové léčby (viz rovněž bod 4.5).

Poradte se se svým lékařem a ukončete léčbu v případě, kdy jsou příznaky závažnější, například akutní průjem s vysokou horečkou nebo krví ve stolici nebo průjem trvající déle než 2 dny, nebo pokud se vyskytnou jiné, déletrvající nebo neobjasněné příznaky poruchy žaludku a střev.

Další léčivé přípravky a přípravek Symbioflor *E. coli*

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte/používáte, které jste v nedávné době užíval(a)/používal(a) nebo které možná budete užívat/používat.

Antibiotika mohou bránit působení bakterií *Escherichia coli*, a tím snížit účinnost tohoto léčivého přípravku.

Přípravek Symbioflor *E. coli* s jídlem a pitím

Kapky užívejte spolu s jídlem (viz bod 3. Jak se přípravek Symbioflor *E. coli* užívá)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Ačkoli neexistují žádné známé škodlivé účinky přípravku Symbioflor *E. coli* na nenarozené děti, kapky mají být během těhotenství a kojení užívány pouze v návaznosti na pečlivé vyhodnocení přínosů a rizik léčby lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Symbioflor *E. coli* nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Bod 3. Jak se přípravek Symbioflor *E. coli* užívá

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je:

Při zahájení léčby užívají dospělí ústy 10 kapek třikrát denně spolu s jídlem. Po uplynutí jednoho týdne zvýšte dávku na 20 kapek třikrát denně.

Pokud při zahájení léčby dojde ke zhoršení nebo častějšímu výskytu projevů trávicích obtíží, jako je nadýmání, průjem, bolest břicha nebo nepříjemné pocity v břiše, je třeba užívat přípravek Symbioflor *E. coli* naředěný vodou nebo snížit jeho dávku či zvyšovat počet kapek pomaleji.

Doporučená doba užívání je 8 týdnů.

Pokud v průběhu léčby dojde ke zhoršení příznaků nebo pokud příznaky přetrvávají po 8 týdnech léčby, vyhledejte lékařskou pomoc.

Použití u dětí a dospívajících

Účinnost a bezpečnost přípravku u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena, proto nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Před užitím přípravku Symbioflor *E. coli* dobře protřepte. Tím dojde k jeho mírnému zakalení.

Přípravek Symbioflor *E. coli* neobsahuje žádné konzervanty, a proto je v případě nesprávného použití náchylný ke kontaminaci. Kontaminaci zamezíte tím, že při užívání tohoto přípravku lahvičku otevřete pouze na krátkou dobu a kapky dávkujete opatrně. Nedotýkejte se kapátka. Vzhledem k vysokému povrchovému napětí kapek přípravku Symbioflor *E. coli* není možné zcela předejít potížím na začátku uvolňování kapek z roztoku a při zastavování kapání. K uvolnění toku kapek dojde při naklonění lahvičky a lehkém poklepání na její dno. Rychlost uvolňování kapek lze regulovat změnou úhlu náklonu lahvičky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Symbioflor *E. coli*, než jste měl(a)

Žádná protipatření nejsou nutná.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Symbioflor *E. coli*

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, ale pokračujte v užívání předepsané dávky.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Symbioflor *E. coli*

Neuvádějí se žádná zvláštní opatření. V případě potřeby se obraťte na svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Je třeba vložit níže uvedený text a nahradit tak stávající znění tohoto bodu:

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Může dojít k výskytu těchto nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10):

- bolest břicha (včetně bolesti v horní části břicha a nepříjemných pocitů v břiše),
- kopřivka.

Tyto reakce se obvykle vyskytnout během prvních 4 týdnů léčby a vymizí v průběhu několika dnů, dokonce i v případě pokračování v léčbě.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- nadýmání,
- pocit na zvracení,

- průjem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků: *[vyplní členské státy]*

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.