

Bilag III

Ændringer af relevante punkter i produktinformationen

Bemærk:

Disse præparatoplysninger er resultatet af den referralprocedure, som Kommissionens beslutning relaterer til.

. Præparatoplysningerne kan efterfølgende opdateres efter behov af medlemsstatens kompetente myndighed i samarbejde med referencemedlemsstaten, hvor det er passende, i overensstemmelse med procedurerne, som er beskrevet i kapitel 4 titel III i direktiv 2001/83/EU.

Ændringer af relevante punkter i produktinformation

Den eksisterende produktinformation rettes (med indsættelse, erstatning eller i givet fald sletning af tekst) i overensstemmelse med den vedtagne ordlyd, som fremgår af nedenstående.

Produktresumé

4.1 Terapeutiske indikationer

Ordlyden af indikationen slettes og erstattes af nedenstående tekst:

Irritabel tyktarm

4.2 Dosering og administration

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

Dosering

Voksne:

Ved initiering af behandlingen: 10 dråber tre gange dagligt.

Efter en uge forhøjes dosis til 20 dråber tre gange dagligt.

Hvis gastrointestinale symptomer såsom flatulens, diarré, abdominalsmerter eller abdominalt ubehag forværres eller bliver hyppigere ved initiering af behandlingen, bør Symbioflor *E. coli* enten tages fortyndet i vand, dosen reduceres eller antallet af dråber øges langsommere.

Pædiatrisk population:

Virkningen og sikkerheden hos børn og unge er ikke undersøgt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

Administration

Dråberne indtages oralt sammen med måltiderne. Om nødvendigt kan de fortyndes i vand (se ovenfor).

Behandlingsvarighed

Det anbefales, at behandlingen varer i 8 uger.

Hvis symptomerne forværres under behandlingen eller persisterer efter 8 ugers behandling, bør patienten søge rådgivning hos lægen.

Virkningen og sikkerheden ud over 8 uger er ikke undersøgt.

4.3 Kontraindikationer

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

Overfølsomhed for det aktive stof eller for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

Alvorlige organsygdomme i mave-tarmkanalen såsom akut cholecystitis, akut pancreatitis og ileus samt kakeksi og marasmus.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

Før diagnosen irritable tyktarm stilles, skal organsygdomme udelukkes som årsag til de gastrointestinale lidelser.

Under akut febril sygdom skal anvendelsen af Symbioflor *E. coli* midlertidigt ophøre.

Symbioflor *E. coli* bør ikke anvendes under behandling med antibiotika eller inden for 5 dage efter afslutningen af en sådan behandling (se også pkt. 4.5).

Ved sværere symptomer, f.eks. akut diarré med høj feber eller blod i afføringen, diarré af mere end 2 dages varighed eller opståen af andre gastrointestinale symptomer, der er mere langvarige eller uden kendt årsag, bør behandlingen ophøre, og lægen kontaktes.

4.8 Bivirkninger

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der blev iagttaget i den kliniske undersøgelse og hovedsagelig observeret inden for de første 4 ugers behandling, var abdominalsmerter og urticaria. Disse reaktioner svinder normalt i løbet få dage, selv om behandlingen fortsættes.

Liste over bivirkninger

Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende hyppigheder:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke beregnes af forhåndenværende data).

Følgende bivirkninger kan forekomme:

Immunsystemet

Almindelig: urticaria

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: abdominalsmerter (herunder smerter i øvre abdomen og abdominalt ubehag)

Ikke kendt: flatulens, kvalme, diarré

Gastrointestinale symptomer

Hvis gastrointestinale symptomer (såsom abdominalsmerter, flatulens eller diarré) forværres eller forekommer oftere ved begyndelsen af behandlingen, henvises til afsnit 4.2 vedrørende foranstaltninger, der bør træffes for at reducere eller undgå sådanne symptomer.

Pædiatrisk population

I en ikke-interventionsundersøgelse med 203 børn i alderen 4-18 år blev der ikke meldt om bivirkninger. Der foreligger kun begrænsede erfaringer med bivirkninger hos børn fra lægemiddelovervågningsdata. På baggrund af disse begrænsede data anses sikkerhedsprofilen hos børn og unge dog for at være sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem (se nærmere nedenfor). *[Udfyldes nationalt]*

4.9 Overdosering

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

I en ikke-interventions-sikkerhedsundersøgelse med høj dosering hos raske frivillige oplevede to ud af fem forsøgspersoner bivirkninger. Der blev kun meldt om ikke-alvorlige og i forvejen kendte bivirkninger som beskrevet i pkt. 4.8 ved administration af enkeltdoser op til 20 gange højere end den anbefalede daglige dosis.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre immunstimulanter, tarmfloraregulerende mikroorganismer, ATC-kode: L03AX, A07FA

Virkningsmekanisme

Escherichia coli, det aktive stof i Symbioflor *E. coli*, er en levende bakterie, der findes i den normale humane tarmflora.

En in vitro-undersøgelse udført ved anvendelse af polymerasekædereaktion (PCR) af virkningerne af Symbioflor *E. coli* på epitelceller (SW 480) fra human tarmmucosa har vist opregulering af cytokinerne IL-1 β , TNF- α , GM-CSF og kemokinet IL-8.

Den kvalitative virkning på genekspressionen i epitelceller fra mucosa, der er de vigtigste regulerende elementer af immunfunktionen i den humane tyndtarm, svarer til den, der udføres af den fysiologiske naturlige tarmflora.

I en human dyrkningsmodel med helblod har Symbioflor *E. coli* stærke modulerende virkninger på den fysiologisk inducerede syntese og frigivelse af cytokiner og kemokiner. Alt i alt er der et skift i aktivitet til fordel for Th1-hjælperceller ledsaget af hæmning af Th2-hjælpercellerne. Hvorvidt disse resultater er gyldige for anvendelse hos patienter, vides endnu ikke.

Klinisk virkning og sikkerhed

En klinisk undersøgelse, hvor 298 patienter med irritable tyktarm blev rekrutteret på centre i den primære sundhedssektor, viste vellykket eller meget vellykket behandling med Symbioflor *E. coli* hos 62,9 % af patienterne og med placebo hos 39,4 %, baseret på undersøgerens samlede vurdering af virkning på en 4-punkts bedømmelsesskala

Virkningen blev bekræftet ved anvendelse af to post-hoc-definerede patientvurderede endepunkter, som var patientens vurdering af symptomer og ubehag/smerter i abdomen og hver omfattede 8 henholdsvis 5 symptomer, der er relevante i forbindelse med irritable tyktarm. Antallet af patienter, der var fri for alle de vurderede symptomer med relevans for irritable tyktarm efter 8 ugers behandling, var signifikant højere for behandling med Symbioflor *E. coli* end med placebo

Som helhed var Symbioflor *E. coli* veltolereret i den kliniske undersøgelse uden væsentlige forskelle i tolerabilitet i forhold til placebo hvad angår vitale funktioner, legemsvægt og alle undersøgte laboratorieparametre. Der blev kun registreret ikke-almindelige bivirkninger med lidt større hyppighed for Symbioflor *E. coli*. Undersøgerens samlede vurdering af tolerabiliteten var overvejende god til meget god med jævn fordeling mellem Symbioflor *E. coli* og placebo.

I en ikke-interventionsundersøgelse med 203 børn i alderen 4-18 år, der blev diagnosticeret med irritable tyktarm på grundlag af ROM III-kriterierne, var den samlede vurdering af virkningen for alle 4 undertyper af irritable tyktarm meget god hos over 80 % af børnene efter både lægens og patientens/forældrenes vurdering. I gruppen af børn i alderen 12-18 år med irritable tyktarm af undertypen "smerter + alternerende diarré og konstipation" var virkningen lavest i henhold til lægens og patientens/forældrenes vurdering (henholdsvis 55 % og 66 %).

Den samlede vurdering af tolerabiliteten var god til meget god hos over 98 % af børnene efter både lægens og patientens/forældrenes vurdering (se også pkt. 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

E. coli absorberes ikke, men virker lokalt på det intestinale immunsystem.

I en in vitro-model for gastrisk eksponering, der simulerede den humane ventrikel og ileus under fastende betingelser, blev 1 ml Symbioflor *E. coli* (mindre end en enkelt dosis) testet med hensyn til *E. coli*-produktionsstammens overlevelsessevne. I denne model overlevede tilstrækkeligt mange bakterier af denne stamme af *E. coli* passagen gennem mavesyren til, at antallet af dem igen steg, når de nåede frem til betingelserne i tyndtarmen. Når samme volumen blev testet i SHIME-modellen (Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem) (simulering af det humane økosystem i tyndtarmen) under betingelser, der simulerede fødeindtagelse, blev færre bakterier dræbt i ventriklen, mens deres antal var relativt stabilt under de betingelser, der simulerede den øvre del af mave-tarmkanalen.

Højddosisundersøgelsen (se pkt. 4.9) viste, at den specifikke stamme af *E. coli* efter en enkelt dosis koloniserer den humane tyktarm i dagevis, men også i op til måneder.

E. coli udskilles via fæces.

Indlægsseddel

Afsnit 2 Det skal du vide, før du begynder at tage Symbioflor *E. coli*

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

Tag ikke Symbioflor *E. coli*:

- hvis du er allergisk over for bakterier af arten *Escherichia coli* eller for et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6)
- hvis du har svær organsygdom i mave-tarmkanalen såsom akut galdeblærebetændelse, bugspytkirtelbetændelse eller blokeret tarmpassage
- hvis du har et meget stort unormalt vægttab eller er ekstremt undervægtig som følge af underernæring (kakeksi, marasmus)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Symbioflor *E. coli*.

Inden lægen stiller diagnosen "irritabel tyktarm" bør lægen udelukke organsygdom som årsag til mave-tarmlidelserne.

Tag ikke Symbioflor *E. coli* under akut sygdom med feber. Stop behandlingen midlertidigt.

Symbioflor *E. coli* bør ikke bruges under behandling med antibiotika eller inden for 5 dage efter afslutningen af en sådan behandling (se også afsnit 4.5).

Kontakt lægen og stop behandlingen i tilfælde af sværere symptomer, f.eks. akut diarré med høj feber eller blod i afføringen, diarré af mere end 2 dages varighed eller opståen af andre mave-tarmsymptomer, der er mere langvarige eller uden kendt årsag.

Brug af anden medicin sammen med Symbioflor *E. coli*

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Antibiotika kan hæmme *Escherichia coli*-bakterierne og derved nedsætte virkningen af dette lægemiddel.

Brug af Symbioflor *E. coli* sammen med mad og drikke

Tag dråberne sammen med måltiderne (se afsnit 3 Sådan skal du tage Symbioflor *E. coli*)

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Selv om der ikke kendes skadelige virkninger af Symbioflor *E. coli* på det ufødte barn, bør dråberne under graviditet og ved amning kun tages, efter at lægen nøje har vurderet risikoen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Symbioflor *E. coli* påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Afsnit 3 Sådan skal du tage Symbioflor *E. coli*

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er:

Voksne: I begyndelsen af behandlingen 10 dråber gennem munden tre gange dagligt sammen med måltiderne. Efter en uge sættes dosis op til 20 dråber tre gange dagligt.

Hvis symptomer fra mave-tarmkanalen såsom rigelig afgang af tarmluft, diarré, smerter eller ubehag i maven forværres eller bliver hyppigere i begyndelsen af behandlingen, bør Symbioflor *E. coli* enten tages fortyndet i vand, dosis nedsættes, eller antallet af dråber sættes op langsommere.

Det anbefales, at behandlingen varer i 8 uger.

Hvis symptomerne bliver værre under behandlingen eller vedbliver efter 8 ugers behandling, skal du søge lægelig rådgivning.

Brug til børn og unge

Der kan ikke gives anbefalinger om dosis, da virkningen og sikkerheden hos børn og unge ikke er blevet fastslået.

Omryst Symbioflor *E. coli* godt før brugen. Derved vil det blive en smule uklart.

Symbioflor *E. coli* indeholder ingen konserveringsmidler og er derfor modtageligt for urenheder i tilfælde af ukorrekt brug. Det kan man undgå ved kun at åbne flasken kortvarigt, når man bruger produktet, og ved at lade dråberne løbe ud forsigtigt. Undgå at røre dråbetælleren. På grund af den høje overfladespænding af Symbioflor *E. coli* kan man ikke helt undgå problemer med at frigøre og stoppe dråberne af opløsningen. Dråberne frigøres ved at holde flasken i en vinkel og banke let mod bunden. Dråbebehastigheden kan ændres ved at variere den vinkel, man holder flasken i.

Hvis du har taget for meget Symbioflor *E. coli*

Der behøves ingen modforanstaltninger.

Hvis du har glemt at tage Symbioflor *E. coli*

Tag ikke en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, men fortsæt med den foreskrevne dosis.

Hvis du holder op med at tage Symbioflor *E. coli*

Der behøves ingen særlige forsigtighedsregler. Om nødvendigt kan du tale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Afsnit 4 Bivirkninger

Nedenstående tekst indsættes som erstatning for den eksisterende tekst i dette afsnit:

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme:

Almindelige (forekommer hos indtil 1 ud af 10 personer):

- mavesmerter (herunder smerter i den øvre del af maven og ubehag i maven)

- nældefeber

Disse reaktioner opstår normalt inden for de første 4 ugers behandling og svinder efter få dage, selv om behandlingen fortsættes.

ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- rigelig tarmluft
- kvalme
- diarré

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du kan desuden indberette bivirkninger direkte gennem det nationale indberetningssystem: *[Udfyldes nationalt]*

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med skaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.