

Liite III

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Huomautus:

Nämä valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on laadittu lausuntopyyntömenettelyn tuloksena.

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat tarvittaessa päivittää valmistetiedot yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa direktiivin 2001/83/EY III osaston 4 luvussa säädettyjen menettelyjen mukaisesti.

Muutokset valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin

Nykyiset valmistetiedot muutetaan (tekstin lisääminen, korvaaminen tai poistaminen tarvittaessa) seuraavan hyväksytyn tekstin mukaisesti.

Valmisteyhteenveto

4.1 Käyttöaiheet

Käyttöaihetta koskeva teksti on poistettava ja korvattava seuraavalla tekstillä:

Ärtyvän suolen oireyhtymä

4.2 Annostus ja antotapa

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Annostus

Aikuiset:

Hoidon alussa: 10 tippaa kolmesti päivässä.

Viikon jälkeen annostusta lisätään 20 tippaan kolmesti päivässä.

Mikäli ruoansulatuselimistön oireet, kuten ilmavaivat, ripuli, vatsakipu tai epämukavuus vatsan alueella, pahenevat tai niitä on runsaslukuisemmin hoidon alussa, Symbioflor *E. coli* -valmistetta on laimennettava vedellä, annostusta on pienennettävä tai tippojen määrää on lisättävä hitaammin.

Pediatriset potilaat:

Valmisteen tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

Antotapa

Tipat otetaan suun kautta aterian yhteydessä. Tipat voidaan tarvittaessa laimentaa vedellä (katso edellä).

Hoidon kesto

Valmistetta suositellaan käytettävän kahdeksan viikon ajan.

Jos oireet pahenevat hoidon aikana tai ne eivät katoa kahdeksan viikon hoidon jälkeen, potilaan on käännäyttävä lääkärin puoleen.

Yli kahdeksan viikon hoidon tehokkuutta ja turvallisuutta ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ruoansulatuskanavan vakavat elimelliset sairaudet, kuten akuutti sappirakkotulehdus, akuutti haimatulehdus, suolentukkeuma sekä kakeksia ja marasmi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Ennen ärtyvän suolen oireyhtymän diagnosointia on suljettava pois ruoansulatuselimistön häiriöiden elimelliset syyt.

Symbioflor *E. coli* -valmisteen käyttö on keskeyttävä väliaikaisesti, jos potilaalla on akuutti kuumesairaus.

Symbioflor *E. coli* -valmistetta ei pidä käyttää antibiootihoidon aikana tai viiden päivän sisällä antibiootihoidon päättymisestä (katso myös kohta 4.5).

Jos oireet ovat vakavampia (esimerkiksi akuutti ripuli, johon liittyy korkea kuume tai verta ulosteessa, tai jos ripuli kestää pitempään kuin kaksi päivää, tai jos ilmenee muita pitkäkestoisia ja selittämättömiä ruoansulatuselimistön oireita), hoito on keskeytettävä ja on otettava yhteyttä lääkäriin.

4.8 Haittavaikutukset

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa neljän ensimmäisen hoitoviikon aikana havaitut haittavaikutukset olivat vatsakipu ja nokkosihottuma. Nämä reaktiot häviävät yleensä muutaman päivän kuluessa, vaikka hoitoa jatketaan.

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutuksia arvioidaan seuraavien esiintymistiheyksien perusteella:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$)
melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$)
harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)
hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavat haittavaikutukset ovat mahdollisia:

Immuunijärjestelmän

häiriöt Yleinen:

nokkosihottuma

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu (mukaan luettuna ylävatsakipu ja epämukavuus vatsan alueella).

Tuntematon: ilmavaivat, pahoinvointi, ripuli.

Ruoansulatuselimistön oireet

Mikäli ruoansulatuselimistön oireet (kuten vatsakipu, ilmavaivat tai ripuli) pahenevat tai niitä on runsaslukuisemmin hoidon alussa, katso kohdasta 4.2 ohjeet näiden oireiden vähentämiseksi tai välttämiseksi.

Pediatriset potilaat

Non-interventiotutkimuksessa, jossa tutkittiin 203 4–18-vuotiasta lasta, ei havaittu haittavaikutuksia. Lääketurvatoimintatiedoissa on saatavilla vain vähän tietoja lapsilla ilmenneistä haittavaikutuksista. Näiden rajallisten tietojen perusteella valmisteiden turvallisuusprofiili lapsille ja nuorille katsotaan aikuisten turvallisuusprofiilia vastaavaksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteen jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta (katso jäljempänä annetut tiedot). *[Kansalliset tiedot täytettävä]*

4.9 Yliannostus

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Markkinoille tulon jälkeisessä non-interventiotutkimuksessa, jossa tutkittiin korkean annostuksen turvallisuutta terveillä vapaaehtoisilla, kahdella viidestä koehenkilöstä ilmeni sivuvaikutuksia. Kun koehenkilöille annettiin suositeltuun päivittäiseen annokseen nähden enintään 20-kertaisia kerta-annoksia, havaittiin ainoastaan muita kuin vakavia tunnettuja sivuvaikutuksia, jotka on kuvattu kohdassa 4.8.

5.1 Farmakodynamiikka

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut immunostimulantit, mikro-organismeja sisältävät ripulilääkkeet, ATC-koodi: L03AX, A07FA

Vaikutusmekanismi

Symbioflor *E. coli* -valmisteiden vaikuttava aine, *Escherichia coli*, on elävä bakteeri, jota esiintyy ihmisten terveessä suolistofloorassa.

In vitro -tutkimuksessa, joka suoritettiin polymeraasiketjureaktiota (PCR) käyttäen ja jossa tutkittiin Symbioflor *E. coli* -valmisteen vaikutuksia ihmisen suoliston limakalvon epiteelisoluihin (SW 480), ilmeni sytokiinien IL-1 β , TNF- α ja GM-CSF ja kemokiini IL-8:n upregulaatiota.

Laadullinen vaikutus geenien ilmentymiseen limakalvojen epiteelisoluissa (keskeinen ihmisen suolen immuunitoiminnan säätelyn osa) vastaa luonnollisen fysiologisen suolistoflooran vaikutusta.

Ihmisen kokoveren viljelytutkimuksissa Symbioflor *E. coli* -valmiste vaikuttaa vahvasti muuntavasti fysiologisesti aiheutuvaan sytokiinien ja kemokiinien synteesiin ja vapautumiseen. Yleisesti Th1-auttajasoluja edistävä toiminta on lisääntynyt ja Th2-auttajasolut estyneet. Vielä ei ole tiedossa, voidaanko ja missä määrin näitä tuloksia voidaan soveltaa potilaskäyttöön.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisessä tutkimuksessa, jonka kohteena oli 298 ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavaa potilasta, todettiin, että Symbioflor *E. coli* -hoito onnistui hyvin tai erittäin hyvin 62,9 prosentilla potilaista ja 39,4 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista arvioituna nelipisteisellä tutkijan arviointiasteikolla.

Valmisteen teho vahvistettiin, kun käytettiin kahta jälkikäteen määritettyä potilaiden arvioimaa tulostapahtumaa eli sellaista potilaiden arviointia oireista ja vatsan alueen epämukavuudesta/vatsakivusta, joista kukin koostui kahdeksasta tai vastaavasti viidestä ärtyvän suolen oireyhtymän oireesta. Niiden potilaiden määrä, joilla ei ollut mitään kaikista arvioiduista ärtyvän suolen oireyhtymään liittyvistä oireista kahdeksan viikon hoitojakson jälkeen, oli huomattavasti korkeampi Symbioflor *E. coli* -hoidon jälkeen lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Symbioflor *E. coli* -valmistetta siedettiin kliinisessä tutkimuksessa yleisesti hyvin, eikä siedettävyyden osalta ollut lumelääkkeeseen verrattuna suuria eroja elintoiminnoissa, kehon painossa eikä missään testatuissa laboratorioparametreissa. Ainoastaan muiden kuin vakavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli Symbioflor *E. coli* -valmisteen käyttäjillä hieman korkeampi. Tutkijan arviointiasteikossa siedettävyyden oli etupäässä hyvää erittäin hyvään, ja Symbioflor *E. coli* -valmisteen ja lumelääkkeen siedettävyyden oli tasapainossa.

Non-interventiotutkimuksessa, jossa tutkittiin 203 4–18-vuotiaasta lasta, joilla oli diagnosoitu ärtyvän suolen oireyhtymä lasten ROM III -kriteerien perusteella, tehon kokonaisarviointi kaikkien neljän ärtyvän suolen oireyhtymän alatyypin osalta oli erittäin hyvää yli 80 prosentilla lapsista sekä lääkärin tekemän että potilaan/vanhemman arvioinnin perusteella. Niiden 12–18-vuotiaiden lasten ryhmässä, jotka sairastivat ärtyvän suolen oireyhtymän alatyyppejä ”kipu + vuorotteleva ripuli ja ummetus”, valmisteen teho oli matalin lääkärin arvioinnin (55 prosenttia) ja potilaan/vanhemman arvioinnin (66 prosenttia) mukaan.

Kokonaisarvioinnin mukaan siedettävyyttä oli hyvästä erittäin hyvään yli 98 prosentilla lapsista sekä lääkärin arvioinnin että potilaan/vanhemman arvioinnin mukaan (katso myös kohta 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

E. coli -bakteerit eivät imeydy, vaan ne toimivat paikallisesti suoliston immuunijärjestelmässä.

Vatsan altistusta testaavassa in vitro -kokeessa, jossa jäljiteltiin ihmisen vatsaa ja suolentukkeumaa paasto-olosuhteissa, testattiin 1 millilitra (vähemmän kuin yksi annos) Symbioflor *E. coli* -valmistetta *E. coli* -tuotantokannan selviytymisen osalta. Tässä kokeessa riittävä määrä *E. coli* -kannan bakteereja selviytyi happaman vatsalaukun läpi niin, että niiden määrä nousi jälleen, kun ne pääsivät ohutsuoleen. Kun sama määrä bakteereja testattiin ihmisen suoliston mikrobiekosysteemiä simuloivassa SHIME-kokeessa (Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem), ruoan nauttimista simuloivissa olosuhteissa vatsassa kuoli vähemmän bakteereja ja ruoansulatuskanavan yläosaa simuloivissa olosuhteissa bakteerien määrä pysyi suhteellisen vakaana.

Korkeaa annostusta koskeva tutkimus (katso kohta 4.9) osoitti, että tietty *E. coli* -kanta eli ihmisen suolistossa yksittäisen annoksen jälkeen vähintään päivien ajan mutta myös jopa kuukausien ajan.

E. coli -bakteerit poistuvat elimistöstä ulosteessa.

Pakkausseloste

Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Symbioflor *E. coli* -valmistetta

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Älä ota Symbioflor *E. coli* -valmistetta

- jos olet allerginen *Escherichia coli* -bakteerille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin vakava ruoansulatuselimistön sairaus, kuten akuutti sappirakko- tai haimatulehdus tai suolentukkeuma
- jos kärsit erittäin vakavasta epänormaalista laihtumisesta tai äärimmäisestä laihtumisesta, joka johtuu aliravitsemuksesta (kakeksia, marasmi).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin alat käyttää Symbioflor *E. coli* -valmistetta.

Ennen ärtyvän suolen oireyhtymän diagnosointia lääkärisi tulisi sulkea pois ruoansulatuselimistön häiriöiden elimelliset syyt.

Älä ota Symbioflor *E. coli* -valmistetta akuutin kuumesairauden aikana. Keskeytä hoito väliaikaisesti.

Älä ota Symbioflor *E. coli* -valmistetta antibiootihoidon aikana tai viiden päivän sisällä antibiootihoidon päättymisestä (katso myös kohta 4.5).

Ota yhteyttä lääkäriin ja keskeytä hoito, jos oireet ovat vakavampia (esimerkiksi akuutti ripuli, johon liittyy korkea kuume tai verta ulosteessa, tai jos ripuli kestää pitempään kuin kaksi päivää, tai jos ilmenee muita pitkäkestoisia ja selittämättömiä ruoansulatuselimistön oireita).

Muut lääkkeet ja Symbioflor *E. coli*

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat/käytät tai olet äskettäin ottanut/käyttänyt tai saatat ottaa/käyttää muita lääkkeitä.

Antibiootit voivat hävittää *Escherichia coli* -bakteereja ja näin heikentää lääkkeen tehoa.

Symbioflor *E. coli* ruoan ja juoman kanssa

Ota tipat aterian yhteydessä (katso kohta 2 Miten Symbioflor *E. coli* -valmistetta otetaan).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Vaikka tiedossa ei ole Symbioflor *E. coli* -valmisteen haitallisia vaikutuksia syntymättömään lapseen, tippoja saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana ainoastaan sen jälkeen, kun lääkäri on suorittanut huolellisen hyöty-riskiarvioinnin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Symbioflor *E. coli* -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Kohta 3 Miten Symbioflor *E. coli* -valmistetta otetaan

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on seuraava:

Aikuisille hoidon alussa 10 tippaa suun kautta kolmesti päivässä aterioiden yhteydessä. Viikon jälkeen lisää annostusta 20 tippaan kolmesti päivässä.

Mikäli ruoansulatuselimistön oireet, kuten ilmavaivat, ripuli, vatsakipu tai epämukavuus vatsan alueella, pahenevat tai niitä on runsaslukuisemmin hoidon alussa, Symbioflor *E. coli* -valmiste on laimennettava vedellä, annostusta on pienennettävä tai tippojen määrää on lisättävä hitaammin.

Valmistetta suositellaan käytettävän kahdeksan viikon ajan.

Jos oireet pahenevat hoidon aikana tai ne eivät katoa kahdeksan viikon hoidon jälkeen, käänny lääkärin puoleen.

Käyttö lapsilla ja nuorilla

Annostussuositusta ei voida antaa, sillä valmisteen tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Ravista Symbioflor *E. coli* -valmiste hyvin ennen käyttöä. Aine samenee hieman ravistamisen myötä.

Symbioflor *E. coli* ei sisällä säilöntäaineita, ja tästä syystä se on altis kontaminaatiolle, jos sitä ei käytetä oikein. Tämä voidaan estää pitämällä pulloa auki käytön yhteydessä vain lyhyen ajan ja annostelemalla tipat varovasti. Älä koske pipettiin. Koska Symbioflor *E. coli* -valmisteen pintajännitys on suuri, liuoksen tippojen annostelun aloittamiseen ja lopettamiseen liittyviä ongelmia ei voida täysin välttää. Tippojen annostelu aloitetaan pitämällä pulloa vinossa ja napauttamalla kevyesti pullon pohjaan. Tippojen annostelunopeutta voidaan muuttaa muuttamalla kulmaa, jossa pidät pulloa.

Jos otat enemmän Symbioflor *E. coli* -valmistetta kuin sinun pitäisi

Vastatoimet eivät ole tarpeen.

Jos unohdat ottaa Symbioflor *E. coli* -valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen, vaan jatka määrätyllä annoksella.

Jos lopetat Symbioflor *E. coli* -valmisteen oton

Erityiset toimet eivät ole aiheellisia. Käänny tarvittaessa lääkärin puoleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset

Tämän osion nykyinen teksti on korvattava seuraavalla tekstillä:

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavat haittavaikutukset ovat mahdollisia:

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- Vatsakipu (mukaan luettuna ylävatsakipu ja epämukavuus vatsan alueella)
- Nokkosihottuma

Nämä reaktiot ilmenevät yleensä hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana, ja ne häviävät yleensä muutaman päivän kuluessa, vaikka hoitoa jatketaan.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Ilmavaivat
- Pahoinvointi
- Ripuli

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa sivuvaikutuksista myös suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: *[kansalliset tiedot täytettävä]*

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa tarjoamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.