

Annexe III

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit

Remarque:

Les modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit résultent de la procédure d'arbitrage.

Les informations sur le produit peuvent par la suite être mise à jour par l'autorité compétente de l'État membre, en concertation avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures prévues par le Titre III, chapitre 4, de la directive 2001/83/CE.

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit

Les informations sur le produit existantes seront modifiées (insertion, remplacement ou suppression d'un texte, s'il y a lieu) afin de prendre en compte le libellé convenu, fourni ci-après.

Résumé des caractéristiques du produit

4.1 Indications thérapeutiques

Il convient de supprimer le libellé des indications et d'insérer à la place le texte ci-après:

Syndrome de l'intestin irritable

4.2 Posologie et mode d'administration

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Posologie

Adultes:

Au début du traitement: 10 gouttes trois fois par jour.

Après une semaine, la dose est augmentée à 20 gouttes trois fois par jour.

Au début du traitement, si des signes de symptômes gastro-intestinaux tels que flatulences, diarrhées, douleurs abdominales ou inconfort abdominal empirent ou se produisent plus fréquemment, il convient soit de prendre Symbioflor *E. coli* dilué dans de l'eau, soit d'en diminuer la dose ou encore d'augmenter moins rapidement le nombre de gouttes à prendre.

Population pédiatrique:

L'efficacité et la sécurité d'emploi chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Les données disponibles figurent aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

Les gouttes doivent être prises par voie orale au cours des repas. Si nécessaire, elles peuvent être diluées dans de l'eau (voir ci-dessus).

Durée d'utilisation

Une durée d'utilisation de huit semaines est recommandée.

En cas d'aggravation des symptômes au cours du traitement ou si ceux-ci persistent après huit semaines de traitement, le patient devra consulter un médecin.

L'efficacité et la sécurité d'emploi au-delà de huit semaines n'ont fait l'objet d'aucune étude.

4.3 Contre-indications

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Maladies organiques sévères du tractus gastro-intestinal, telles que cholécystite aiguë, pancréatite aiguë, iléus, ainsi que cachexie et marasme.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Avant d'établir un diagnostic de «syndrome de l'intestin irritable», il convient d'exclure toute cause organique de ces affections gastro-intestinales.

Pendant les maladies fébriles aiguës, il faut interrompre temporairement la prise de Symbioflor *E. coli*.

Symbioflor *E. coli* ne doit pas être pris au cours d'un traitement par des antibiotiques ni dans les cinq jours après la fin d'un traitement de ce type (voir également la rubrique 4.5).

En cas de symptômes plus sévères, par exemple en cas de diarrhées aiguës accompagnées de fortes fièvres ou de sang dans les selles, ou si les diarrhées durent plus de deux jours, ou en cas d'apparition d'autres symptômes gastro-intestinaux inexpliqués ou plus durables, il y a lieu d'interrompre le traitement et de consulter un médecin.

4.8 Effets indésirables

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus couramment observés lors des essais cliniques et principalement observés pendant les quatre premières semaines du traitement, étaient les suivants: douleur abdominale et urticaire. Ces réactions disparaissent généralement en quelques jours même si l'on poursuit le traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables se fonde sur les fréquences ci-après:

très fréquent ($\geq 1/10$),

fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$),

très rare ($< 1/10\ 000$),

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants peuvent se produire:

Affections du système immunitaire

Fréquent: urticaire

Affections gastro-intestinales

Fréquent: douleurs abdominales (y compris douleurs abdominales hautes et inconfort abdominal).

Fréquence indéterminée : flatulences, nausées, diarrhées.

Symptômes gastro-intestinaux

Au début du traitement, si les symptômes gastro-intestinaux (tels que douleurs abdominales, flatulences ou diarrhées) empirent ou se produisent plus fréquemment, veuillez consulter la rubrique 4.2 pour prendre connaissance des mesures à prendre pour réduire ou éviter ces symptômes.

Population pédiatrique

Dans une étude non interventionnelle portant sur 203 enfants âgés de 4 à 18 ans, aucun effet indésirable n'a été rapporté. En ce qui concerne les effets indésirables chez les enfants, seule une expérience limitée liée aux données de pharmacovigilance est disponible. Cependant, sur la base de ce nombre limité de données, le profil de sécurité pour les enfants et les adolescents est considéré comme comparable à celui des adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir l'annexe ci-dessous). *[À remplir au niveau national]*

4.9 Surdosage

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Dans une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle à hautes doses portant sur des volontaires sains, deux sujets sur cinq ont présenté des effets indésirables. Seuls des effets indésirables non graves et déjà connus, tels que décrits à la rubrique 4.8, ont été rapportés lors de l'administration de doses uniques jusqu'à 20 fois la dose journalière recommandée.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Groupe pharmacothérapeutique : Code ATC d'autres immunostimulants, microorganismes anti-diarrhéiques: L03AX, A07FA

Mécanisme d'action

Escherichia coli, la substance active dans Symbioflor *E. coli*, est une bactérie vivante qui est présente dans la flore intestinale saine des humains.

Une étude in vitro réalisée en utilisant la réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour examiner les effets de Symbioflor *E. coli* sur des cellules épithéliales (SW 480) de la muqueuse intestinale humaine ont montré un phénomène de «régulation vers le haut» («up-regulation») des cytokines IL-1 β , TNF- α , GM-CSF et de la chimiokine IL-8.

L'effet qualitatif sur l'expression génique dans les cellules épithéliales de la muqueuse, éléments de contrôle clés de la fonction immunitaire dans l'intestin humain, est similaire à celui qu'exerce la flore intestinale physiologique naturelle.

Dans un modèle d'hémoculture de sang humain entier, il est observé que Symbioflor *E. coli* exerce de forts effets de modulation sur la synthèse induite physiologiquement et la libération de cytokines et de chimiokines. D'une manière globale, il se produit un transfert d'activité en faveur des cellules helper Th1, accompagné d'un blocage des cellules helper Th2. On ne sait pas encore si, ni dans quelle mesure, ces résultats pourraient s'appliquer à une utilisation chez des patients.

Efficacité et sécurité clinique

Un essai clinique portant sur 298 patients atteints du syndrome de l'intestin irritable et recrutés dans des centres de soins primaires a fait état des bons ou très bons résultats obtenus par le traitement par Symbioflor *E. coli* chez 62,9 % des patients, contre 39,4 % chez les patients sous placebo, en se basant sur une évaluation globale de l'efficacité réalisée par l'expérimentateur au moyen d'une échelle comportant quatre points.

Cette efficacité a été confirmée lors de l'utilisation de deux critères d'efficacité définis ultérieurement par le patient, à savoir l'évaluation par le patient des symptômes et de l'inconfort abdominal/douleur abdominale, comprenant chacun huit ou respectivement cinq symptômes parmi les symptômes pertinents du syndrome de l'intestin irritable. Le nombre de patients dénués de tous les symptômes pertinents du syndrome de l'intestin irritable après la période de traitement de huit semaines a été considérablement plus élevé avec le traitement par Symbioflor *E. coli* qu'avec le placebo.

Dans l'ensemble, Symbioflor *E. coli* a été bien toléré lors de l'essai clinique et il n'y a pas eu de différences significatives dans la tolérance par rapport au placebo en ce qui concerne les fonctions vitales, le poids corporel et l'ensemble des paramètres de laboratoire testés. Seuls des effets indésirables non graves ont été observés avec une fréquence légèrement plus élevée pour Symbioflor *E. coli*. L'évaluation globale de l'expérimentateur en ce qui concerne la tolérance a été majoritairement bonne à très bonne et bien répartie entre Symbioflor *E. coli* et le placebo.

Dans une étude non interventionnelle portant sur 203 enfants âgés de 4 à 18 ans et diagnostiqués comme souffrant du syndrome de l'intestin irritable en se fondant sur les critères ROM III s'appliquant aux enfants, l'évaluation globale de l'efficacité pour les quatre sous-types du syndrome de l'intestin irritable a été très bonne à bonne chez plus de 80 % des enfants, tant pour ce qui était de l'évaluation du médecin que pour celle du patient/parent. Dans le groupe d'enfants âgés de 12 à 18 ans souffrant du sous-type du syndrome de l'intestin irritable «douleur + alternativement diarrhée et constipation», l'évaluation du médecin et celle du patient/parent était plus basse (55 % et 66 %, respectivement).

L'évaluation globale de la tolérance a été bonne à très bonne chez plus de 98 % des enfants, tant pour ce qui était de l'évaluation du médecin que pour celle du patient/parent (voir également la rubrique 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Les bactéries *E. coli* ne sont pas absorbées, mais elles agissent localement dans le système immunitaire de l'intestin.

Dans un modèle in vitro d'exposition gastrique imitant l'estomac et l'iléus humain placés dans des conditions de jeûne, 1 ml (soit moins qu'une dose unique) de Symbioflor *E. coli* a été testé afin de connaître la capacité de survie de la souche de production *E. coli*. Dans ce modèle, une quantité suffisante de bactéries de la souche *E. coli* ont survécu au passage dans un estomac acide, de sorte que leur nombre a augmenté à nouveau lorsqu'elles ont atteint les conditions de l'intestin grêle. Lorsqu'un volume identique a fait l'objet d'un test dans le cadre du modèle SHIME (Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem) dans des conditions simulant la prise de nourriture, un moins grand nombre de bactéries ont été tuées alors que leur nombre était relativement stable dans les conditions simulant le tractus gastro-intestinal supérieur.

L'étude à hautes doses (voir la rubrique 4.9) a démontré que la souche spécifique *E. coli* travaille l'intestin humain non seulement pendant de nombreux jours mais même pendant des mois après administration d'une dose unique.

Les bactéries *E. coli* sont excrétées par le biais des matières fécales.

Notice

Rubrique 2 Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Symbioflor *E. coli*?

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Ne prenez pas Symbioflor *E. coli*:

- si vous êtes allergique à Symbioflor *E. coli* ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous êtes atteint d'une maladie organique sévère du tractus gastro-intestinal telle qu'une inflammation aiguë de la vésicule biliaire ou du pancréas, ou une obstruction intestinale.
- si vous présentez une perte de poids très importante et anormale ou une perte de poids extrême due à la malnutrition (cachexie, marasme).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Symbioflor *E. coli*.

Avant d'établir un diagnostic de «syndrome de l'intestin irritable», votre médecin doit exclure toute cause organique de ces affections gastro-intestinales.

Ne prenez pas Symbioflor *E. coli* pendant des maladies aiguës accompagnées de fièvre. Mais veuillez interrompre le traitement temporairement.

Ne prenez pas Symbioflor *E. coli* au cours d'un traitement par des antibiotiques, ni dans les cinq jours après la fin d'un traitement de ce type (voir également la rubrique 4.5).

Consultez un médecin et interrompez le traitement si les symptômes sont plus graves, par exemple en cas de diarrhées aiguës accompagnées de fortes fièvres ou de sang dans les selles, ou si les diarrhées durent plus de deux jours, ou en cas d'apparition d'autres symptômes gastro-intestinaux inexpliqués ou plus durables.

Autres médicaments et Symbioflor *E. coli*

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez/utilisez, avez récemment pris/utilisé, ou pourriez prendre/utiliser tout autre médicament.

Les antibiotiques risquent d'inhiber les bactéries *Escherichia coli* et par conséquent de réduire l'efficacité de ce médicament.

Symbioflor *E. coli* avec des aliments et boissons

Prenez les gouttes au cours des repas (voir la rubrique 3 Comment prendre Symbioflor *E. coli*)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Bien qu'il n'ait aucun effet néfaste connu de Symbioflor *E. coli* sur le fœtus, il ne faut utiliser les gouttes au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement qu'après réalisation par un médecin d'une évaluation approfondie des risques/bénéfices.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Symbioflor *E. coli* n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Rubrique 3 Comment prendre Symbioflor *E. coli*

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de:

au début du traitement, les adultes prennent 10 gouttes par voie orale trois fois par jour, au cours des repas. au bout d'une semaine, augmentez la dose à 20 gouttes trois fois par jour.

au début du traitement, si des signes de symptômes gastro-intestinaux tels que flatulences, diarrhées, douleurs abdominales ou inconfort abdominal empirent ou se produisent plus fréquemment, il convient soit de prendre Symbioflor *E. coli* dilué dans de l'eau, soit d'en diminuer la dose ou encore d'augmenter moins rapidement le nombre de gouttes à prendre.

Une durée d'utilisation de huit semaines est recommandée.

En cas d'aggravation des symptômes au cours du traitement ou si ceux-ci persistent après huit semaines de traitement, consultez un médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Aucune recommandation concernant la posologie ne peut être faite, étant donné que l'efficacité et la sécurité du produit pour les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

Bien agitez le flacon de Symbioflor *E. coli* avant utilisation. Cela y provoquera une légère turbidité.

Symbioflor *E. coli* ne contenant pas de conservateurs, ce produit est susceptible d'être contaminé en cas d'utilisation inadaptée. Il est possible d'éviter cet inconvénient en ne laissant le flacon ouvert que pendant un court moment lors de l'utilisation du produit, et en versant les gouttes avec précaution. Ne pas toucher le compte-gouttes. En raison de la tension superficielle élevée de Symbioflor *E. coli*, des difficultés lors de la libération et de l'arrêt des gouttes sont inévitables. La libération des gouttes commence dès que l'on tient le flacon incliné et que l'on en tapote légèrement le fond. La vitesse à laquelle les gouttes sortent peut être modifiée en faisant varier l'angle auquel on tient le flacon.

Si vous avez pris plus de Symbioflor *E. coli* que vous n'auriez dû

Aucune contre-mesure n'est nécessaire.

Si vous oubliez de prendre Symbioflor *E. coli*

Ne prenez jamais de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. En revanche, poursuivez le traitement en prenant la dose prescrite.

Si vous cessez de prendre Symbioflor *E. coli*

Aucune mesure particulière n'est indiquée. Si besoin, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Rubrique 4 Effets indésirables éventuels

Il convient d'insérer le texte suivant à la place du libellé actuel de cette rubrique:

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants peuvent se produire:

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10):

- Douleurs abdominales (y compris douleurs abdominales hautes et inconfort abdominal)
- Urticaire

Ces réactions apparaissent généralement au cours des quatre premières semaines du traitement et elles disparaissent en quelques jours même si l'on poursuit le traitement.

Fréquence inconnue (fréquence impossible à estimer sur la base des données disponibles):

- Flatulences
- Nausées
- Diarrhées

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la présente notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration: *[À remplir au niveau national]*

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.