

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Napomena:

Ove izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku ishod su arbitražnog postupka.

Nadležna tijela država članica mogu, prema potrebi, naknadno ažurirati informacije o lijeku u suradnji s referentnom državom članicom, u skladu s postupcima navedenima u poglavlju 4. Glave III. Direktive 2001/83/EZ.

Izmjene odgovarajućih dijelova informacija o lijeku

Postojeće informacije o lijeku treba izmijeniti (umetnuti, zamijeniti ili izbrisati tekst, kako je prikladno) na način da odgovaraju dogovorenom tekstu, kako je navedeno u nastavku.

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.1. Terapijske indikacije

Tekst indikacije treba izbrisati i zamijeniti sljedećim tekstom:

sindrom iritabilnog crijeva

4.2. Doziranje i način primjene

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Doziranje

Odrasli:

Na početku liječenja: 10 kapi tri puta dnevno.

Nakon jednog tjedna, doza se povećava na 20 kapi tri puta dnevno.

Ako se znakovi gastrointestinalnih simptoma, kao što su flatulencija, proljev, bolovi u trbuhu ili nelagoda u trbuhu, pogoršaju ili se češće pojavljuju na početku liječenja, potrebno je uzeti lijek Symbioflor *E. coli* razrijeđen u vodi, ili smanjiti dozu ili sporije povećavati broj kapi.

Pedijatrijska populacija:

Djelotvornost i sigurnost u djece i adolescenata još nije ustanovljena. Dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

Kapi se uzimaju peroralno, uz obrok. Ako je potrebno, mogu se razrijediti u vodi (vidi prethodno).

Trajanje terapije

Preporučuje se primjena u trajanju od 8 tjedana.

Ako se simptomi pogoršaju tijekom terapije ili su i dalje prisutni nakon 8 tjedana terapije, bolesnik treba potražiti savjet liječnika.

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka nakon 8 tjedana nisu ispitane.

4.3. Kontraindikacije

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teške organske bolesti gastrointestinalnog trakta kao što su akutni kolecistitis, akutni pankreatitis, ileus, kao i kaheksija i marazam.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Prije dijagnosticiranja „sindroma iritabilnog crijeva” moraju se isključiti organski uzroci gastrointestinalnih poremećaja.

Tijekom akutnih febrilnih bolesti, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Symbioflor *E. coli*.

Symbioflor *E. coli* ne smije se uzimati tijekom liječenja antibioticima ili unutar 5 dana nakon završetka takvog liječenja (vidi također dio 4.5.).

Ako se radi o težim simptomima, na primjer ako se pojavi akutni proljev popraćen visokom temperaturom ili krvlju u stolici ili proljev koji traje dulje od 2 dana ili neki drugi dugotrajni ili neobjašnjivi gastrointestinalni simptomi, liječenje treba prekinuti i potražiti savjet liječnika.

4.8. Nuspojave

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave primijećene u kliničkom ispitivanju uglavnom u prva 4 tjedna liječenja su bol u trbuhu i urtikarija. Te nuspojave obično nestaju unutar nekoliko dana, čak i ako se liječenje nastavi.

Tablični popis nuspojava

Ocjena nuspojava temelji se na sljedećoj učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sustava

Često: urtikarija

Poremećaji probavnog sustava

Često: bol u trbuhu (uključujući bol u gornjem dijelu trbuha i nelagodu u trbuhu).

Nepoznato: flatulencija, mučnina, proljev.

Gastrointestinalni simptomi

Ako se gastrointestinalni simptomi (kao što su bol u trbuhu, flatulencija ili proljev) pogoršaju ili se pojavljuju češće na početku terapije, pogledajte dio 4.2. kako biste saznali koje mjere treba poduzeti kako biste smanjili ili izbjegli te simptome.

Pedijatrijska populacija

U neintervencijskom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 203 djece u dobi od 4 do 18 godina nisu prijavljene nuspojave. Dostupni su samo ograničeni farmakovigilancijski podaci o nuspojavama u djece. Međutim, na temelju tih ograničenih podataka smatra se da je sigurnosni profil za djecu i adolescente usporediv sa sigurnosnim profilom za odrasle.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava (pojediniosti su navedene u nastavku). [*Ispunjava se nacionalno*]

4.9. Predoziranje

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Nakon stavljanja lijeka u promet, u neintervencijskom sigurnosnom ispitivanju primjene visoke doze, u kojem su dobrovoljno sudjelovali zdravi ispitanici, u dvoje od petero ispitanika javile su se nuspojave. Nakon primjene jednokratne doze lijeka do 20 puta veće od preporučene dnevne doze prijavljene su samo poznate nuspojave koje nisu ozbiljne i koje su opisane u dijelu 4.8.

5.1. Farmakodinamička svojstva

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Farmakoterapijska skupina: ostali imunostimulatori, antidijaroični mikroorganizmi, ATK
oznaka: L03AX, A07FA

Mehanizam djelovanja

Escherichia coli, djelatna tvar u lijeku Symbioflor *E. coli* živa je bakterija prisutna u zdravoj crijevnoj flori ljudi.

In-vitro ispitivanje u kojem su pomoću lančane reakcije polimeraze (PCR) ispitivani učinci lijeka Symbioflor *E. coli* na epitelnim stanicama (SW 480) iz ljudske crijevne sluznice pokazalo je povećanje (*up-regulation*) citokina IL-1 β , TNF- α , GM-CSF i kemokina IL-8.

Kvalitativni učinak na ekspresiju gena u epitelnim stanicama sluznice, ključnim kontrolnim elementima imunološke funkcije u ljudskim crijevima, sličan je učinku koji izaziva prirodna, fiziološka crijeva flora.

U modelu kulture ljudske pune krvi lijek Symbioflor *E. coli* ima jake modulacijske učinke na fiziološki induciranu sintezu i otpuštanje citokina i kemokina. Uglavnom, postoji pomak u aktivnosti Th1 pomoćnih stanica uz inhibiciju Th2 pomoćnih stranica. Još nije poznato mogu li se i u kojoj mjeri ti rezultati prenijeti na primjenu u bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko ispitivanje u kojem je sudjelovalo 298 bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva i koje je provedeno u centrima primarne zdravstvene zaštite pokazalo je dobar ili vrlo dobar uspjeh liječenja lijekom Symbioflor *E. coli* u 62,9 % bolesnika i u 39,4 % bolesnika koji su liječeni placebom na temelju ukupne ocjene ispitivača (engl. *investigator's global assessment*) o djelotvornosti na temelju ljestvice s 4 moguće ocjene.

Djelotvornost je potvrđena na temelju dvije post-hoc definirane mjere ishoda koje su ocjenjivali bolesnici, odnosno na temelju ocjene koju su bolesnici dodijelili simptomima i nelagodi/boli u trbuhu, pri čemu se svaka sastojala od 8 ili 5 simptoma relevantnih za sindrom iritabilnog crijeva. Broj bolesnika koji nisu imali nijedan od ocjenjivanih simptoma relevantnih za sindrom iritabilnog crijeva nakon razdoblja liječenja od 8 tjedana bio je značajno veći za lijek Symbioflor *E. coli* u usporedbi s placebom.

Sveukupno, bolesnici koji su sudjelovali u kliničkom ispitivanju dobro su podnijeli lijek Symbioflor *E. coli*. Nije bilo značajnih razlika u podnošljivosti u pogledu vitalnih funkcija, tjelesne težine i svih laboratorijski ispitanih parametara kada se taj lijek usporedi s placebom. Za lijek Symbioflor *E. coli* prijavljena je nešto veća učestalost samo onih štetnih događaja koji nisu ozbiljni. Ukupna ocjena ispitivača o podnošljivosti bila je uglavnom dobra do vrlo dobra i uravnotežena kad se uspoređuje Symbioflor *E. coli* i placebo.

U neintervencijskom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 203 djece u dobi od 4 do 18 godina s dijagnosticiranim sindromom iritabilnog crijeva na temelju kriterija ROM III za djecu, ukupna ocjena djelotvornosti i od strane liječnika i od strane bolesnika/roditelja za sve 4 podvrste sindroma iritabilnog crijeva bila je vrlo dobra ili dobra u više od 80 % djece. U skupini djece u dobi od 12 do 18 godina s podvrstom sindroma iritabilnog crijeva „bol + izmjenični proljev i konstipacija“, ocjena djelotvornosti od strane liječnika i bolesnika/roditelja bila je najmanja (55 % odnosno 66 %).

I od strane liječnika i od strane bolesnika/roditelja ukupna ocjena podnošljivosti bila je dobra ili vrlo dobra u više od 98 % djece (vidi i dio 4.8.).

5.2. Farmakodinamička svojstva

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Bakterija *E. coli* se ne apsorbira, već djeluje lokalno u crijevnom imunološkom sustavu.

U *in-vitro* modelu gastrične izloženosti koji oponaša ljudski želudac i ileus u uvjetima natašte, ispitana je doza od 1 ml (manje od jedne doze) lijeka Symbioflor *E. coli* kako bi se saznalo kako djeluje na preživljavanje proizvodnog soja bakterije *E. coli*. U tom modelu, dovoljno bakterija soja *E. coli* preživio je prolazak kroz kiselinu u želucu tako da se broj bakterija ponovno povećao nakon što su stigle u uvjete tankog crijeva. Kada je isti volumen ispitan u SHIME modelu (simulacija mikrobnog ekosustava ljudskih crijeva, engl. *Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem*) u uvjetima koji simuliraju unos hrane, u želucu je ubijeno manje bakterija, dok je njihov broj bio relativno stabilan u uvjetima koji simuliraju gornji gastrointestinalni trakt.

Ispitivanje uz visoku dozu (vidi dio 4.9.) pokazalo je da nakon jednokratne doze, određeni soj bakterije *E. coli* kultivira ljudsko crijevo u periodu mjerljivom najmanje danima pa sve do onog mjerljivog mjesecima.

Bakterija *E. coli* izlučuje se u stolici.

Uputa o lijeku

Dio 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Symbioflor *E. coli*

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Nemojte uzimati Symbioflor *E. coli*:

- ako ste alergični na bakteriju *Escherichia coli* ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate teške organske bolesti probavnog sustava, kao što su akutna upala žučnog mjehura ili gušterače ili crijevna opstrukcija (začepljenje)
- ako imate vrlo veliki, abnormalni gubitak težine ili krajnje veliki gubitak težine zbog neuhranjenosti (kaheksija, marazam).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Symbioflor *E. coli*.

Prije dijagnosticiranja „sindroma iritabilnog crijeva“ liječnik treba isključiti organske uzroke gastrointestinalnih poremećaja.

Nemojte uzimati Symbioflor *E. coli* tijekom akutne bolesti popraćene vrućicom.
Privremeno prekinite terapiju.

Symbioflor *E. coli* ne smije se primjenjivati tijekom liječenja antibioticima ili unutar 5 dana od završetka takvog liječenja (vidi i dio 4.5.).

Ako su simptomi teži, na primjer ako se pojavi akutni proljev popraćen visokom temperaturom ili krvlju u stolici ili proljev koji traje dulje od 2 dana ili neki drugi dugotrajni ili neobjašnjivi probavni simptomi, potražite savjet liječnika i prekinite terapiju.

Drugi lijekovi i Symbioflor *E. coli*

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate/primjenjujete, nedavno ste uzeli/primijenili ili biste mogli uzeti/primijeniti bilo koje druge lijekove.

Antibiotici mogu sprječavati aktivnost (inhibirati) bakterije *Escherichia coli* i tako smanjiti djelotvornost ovog lijeka.

Symbioflor *E. coli* s hranom i pićem

Kapi uzmite uz obrok (vidi dio 3. Kako uzimati Symbioflor *E. coli*)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Iako nisu poznati štetni učinci lijeka Symbioflor *E. coli* na nerođeno dijete, kapi se smiju koristiti u trudnoći i tijekom dojenja samo nakon što liječnik pažljivo procijeni omjer koristi i rizika.

Upravljanje vozilima i strojevima

Symbioflor *E. coli* ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Dio 3. Kako uzimati Symbioflor *E. coli*

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako vam je rekao vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza jest:

Na početku terapije odrasli uzimaju 10 kapi kroz usta (peroralno) tri puta dnevno uz obrok. Nakon jednog tjedna, doza se povećava na 20 kapi tri puta dnevno.

Ako se znakovi probavnih simptoma, kao što su vjetрови, proljev, bolovi u trbuhu ili nelagoda u trbuhu, pogoršaju ili se češće pojavljuju na početku liječenja, potrebno je uzeti Symbioflor *E. coli* razrijeđen u vodi ili je potrebno smanjiti dozu ili sporije povećavati broj kapi.

Preporučuje se primjena u trajanju od 8 tjedana.

Ako se simptomi pogoršaju tijekom terapije ili su i dalje prisutni i nakon 8 tjedana od početka terapije, potražite savjet liječnika.

Primjena u djece i adolescenata

Preporuke o doziranju nije moguće dati jer djelotvornost i sigurnost u djece i adolescenata nije utvrđena.

Dobro protresite Symbioflor *E. coli* prije upotrebe. To će uzrokovati laganu zamućenost.

Symbioflor *E. coli* ne sadrži konzervanse i stoga je osjetljiv na zagađenje u slučaju nepravilne uporabe. To se može spriječiti tako da bočicu otvarate nakratko, samo kada koristite lijek, te da pažljivo kapate kapi. Ne dirajte kapaljku. Budući da Symbioflor *E. coli* ima veliku površinsku napetost, problemi s početkom i završetkom kapanja ne mogu se u potpunosti izbjeći. Kapi se ispuštaju tako da držite bočicu nagnutu i lagano udarate dno bočice. Brzina kojim kapi izlaze može se mijenjati promjenom kuta pod kojim se bočica drži.

Ako uzmete više lijeka Symbioflor *E. coli* nego što ste trebali

Nije potrebno poduzeti protumjere.

Ako ste zaboravili uzeti Symbioflor *E. coli*

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu, već nastavite uzimati propisane doze.

Ako prestanete uzimati Symbioflor *E. coli*

Nisu potrebne posebne mjere. Ako je potrebno, razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Dio 4. Moguće nuspojave:

U ovom dijelu treba umetnuti tekst u nastavku, kojim se zamjenjuje postojeći tekst:

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Mogu se pojaviti sljedeće nuspojave:

Česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu (uključujući bol u gornjem dijelu trbuha i nelagodu u trbuhu).
- koprivnjača

Te se nuspojave pojavljuju obično tijekom prva 4 tjedna terapije i nestaju u roku od nekoliko dana čak i ako se terapija nastavi.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- vjetrovi
- mučnina
- proljev

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: *[Ispunjava se nacionalno]*

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.