

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto

NB:

Le presenti modifiche ai paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto sono l'esito della procedura di referral. Le informazioni sul prodotto possono essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti degli Stati membri, di concerto con lo Stato membro di riferimento, come opportuno, in conformità alle procedure stabilite nel capo 4 del titolo III della direttiva 2001/83/CE.

Modifiche ai paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto

Le informazioni sul prodotto esistenti dovranno essere modificate (inserimento, sostituzione o cancellazione di testo, come appropriato) in conformità al testo concordato riportato di seguito]

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.1 Indicazioni terapeutiche

[Il testo dell'indicazione deve essere cancellato e al suo posto deve essere inserito il testo seguente]

Sindrome dell'intestino irritabile

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo riportato in questo paragrafo]

Posologia

Adulti

All'inizio del trattamento: 10 gocce tre volte al giorno.

Dopo una settimana la dose va aumentata a 20 gocce tre volte al giorno.

Qualora i sintomi gastrointestinali quali flatulenza, diarrea, dolore addominale o fastidio addominale peggiorassero o si presentassero con maggiore frequenza all'inizio del trattamento, Symbioflor *E. coli* va assunto diluito in acqua o la dose deve essere ridotta; oppure il numero di gocce deve essere aumentato in maniera più graduale.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. I dati disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.1.

Modo di somministrazione

Le gocce vanno assunte per via orale durante i pasti. Se necessario, possono essere diluite in acqua (vedere sopra).

Durata del trattamento

La durata del trattamento raccomandata è di otto settimane.

Se i sintomi peggiorano durante il trattamento o persistono dopo otto settimane di trattamento, il paziente deve rivolgersi a un medico.

L'efficacia e la sicurezza dopo le otto settimane non sono state studiate.

4.3 Controindicazioni

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo riportato in questo paragrafo]

Iipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Patologie organiche severe del tratto gastrointestinale quali colecistite acuta, pancreatite acuta, ileo come anche cachessia e marasma.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo riportato in questo paragrafo]

Prima della diagnosi della 'sindrome dell'intestino irritabile', devono essere escluse le cause organiche delle patologie gastrointestinali.

In caso di malattie febbrili acute, la somministrazione di Symbioflor *E. coli* deve essere temporaneamente sospesa.

Symbioflor E. coli non va assunto durante o nei cinque giorni successivi a una terapia antibiotica (vedere anche paragrafo 4.5).

Se i sintomi sono più severi, per esempio diarrea acuta con febbre alta o sangue nelle feci o diarrea perdurante per più di due giorni, oppure in presenza di altri sintomi gastrointestinali più duraturi o inspiegabili, è necessario interrompere il trattamento e consultare un medico.

4.8 Effetti indesiderati

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo riportato in questo paragrafo]

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più comuni osservati durante lo studio clinico, registrati prevalentemente nell'arco delle prime quattro settimane di trattamento, sono stati dolore addominale e orticaria. Tali reazioni scompaiono in genere dopo alcuni giorni anche se si prosegue il trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle frequenze seguenti:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$ fino a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Possono presentarsi gli effetti indesiderati riportati di seguito:

Disturbi del sistema

mmunitario

Comune: orticaria

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale (compresi dolore addominale alto e fastidio addominale).

Non nota: flatulenza, nausea, diarrea.

Sintomi gastrointestinali

Se i sintomi gastrointestinali (come dolore addominale, flatulenza o diarrea) peggiorano o si presentano con maggiore frequenza all'inizio del trattamento, si prega di consultare il paragrafo 4.2 per le misure da adottare per ridurre o evitare tali sintomi.

Popolazione pediatrica

In uno studio non interventistico comprendente 203 bambini di età compresa tra i 4 e i 18 anni, non sono stati rilevati effetti indesiderati. Sono disponibili solamente dati limitati di farmacovigilanza per le reazioni avverse nei bambini. Tuttavia, sulla base di tali dati, il profilo di sicurezza per bambini e adolescenti è considerato paragonabile a quello degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione (maggiori informazioni qui di seguito). *[da compilare a livello nazionale]*

4.9 Sovradosaggio

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo riportato in questo paragrafo]

Nell'ambito di uno studio di sicurezza ad alto dosaggio, non-interventistico, condotto su volontari sani dopo la commercializzazione del medicinale, due su cinque soggetti hanno riferito effetti indesiderati. Dopo la somministrazione di singole dosi fino a 20 volte superiori alla dose giornaliera raccomandata sono stati segnalati solamente effetti indesiderati non gravi e già noti quali quelli descritti nel paragrafo 4.8.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo riportato in questo paragrafo]

Gruppo farmacoterapeutico: altri immunostimolanti, microrganismi antidiarroici Codice ATC: L03AX, A07FA

Meccanismo d'azione

Escherichia coli, il principio attivo di Symbioflor *E. coli*, è un batterio vivo presente nella flora intestinale sana degli esseri umani.

Uno studio in vitro condotto mediante reazione polimerasica a catena (PCR) per investigare gli effetti di Symbioflor *E. coli* sulle cellule epiteliali (SW 480) della mucosa intestinale umana ha mostrato una sovraregolazione delle citochine IL-1 β , TNF- α , GM-CSF e della chemochina IL-8.

L'effetto qualitativo sull'espressione genica nelle cellule epiteliali della mucosa, gli elementi chiave di controllo della funzione immunitaria nell'intestino umano, è simile a quello esercitato dalla flora intestinale naturale e fisiologica.

In un modello di coltura di sangue intero umano, Symbioflor *E. coli* esercita forti effetti modulanti sulla sintesi fisiologicamente indotta e sul rilascio di citochine e chemochine. Nel complesso, si osserva un cambiamento di attività a favore di cellule Th1 helper concomitante all'inibizione delle cellule Th2 helper. Non è ancora noto se e in che misura tali risultati possono essere applicati in relazione all'uso nei pazienti.

Efficacia e sicurezza nell'uso clinico

Uno studio clinico su 298 pazienti con sindrome dell'intestino irritabile arruolati nei centri per le cure primarie ha mostrato un esito del trattamento con Symbioflor *E. coli* buono/molto buono nel 62,9 % dei pazienti e nel 39,4 % dei pazienti cui è stato somministrato placebo, sulla base della valutazione globale dello sperimentatore per l'efficacia in base ad una scala di quattro punti.

L'efficacia è stata confermata mediante due endpoint definiti a posteriori valutati dal paziente, vale a dire la valutazione da parte del paziente dei sintomi e del fastidio/dolore addominale, comprendenti ciascuno 8 o rispettivamente 5 sintomi della sindrome dell'intestino irritabile. Dopo il periodo di trattamento della durata di otto settimane il numero di pazienti trattati con Symbioflor *E. coli* che non hanno riferito alcuno dei sintomi della sindrome dell'intestino irritabile oggetto della valutazione era significativamente più elevato rispetto a quello dei pazienti cui è stato somministrato placebo.

Nel complesso, Symbioflor *E. coli* è stato ben tollerato durante lo studio clinico senza differenze significative di tollerabilità rispetto a placebo per quanto riguarda le funzioni vitali, il peso corporeo e tutti i parametri di laboratorio testati. Sono stati registrati solo eventi avversi non gravi con una frequenza leggermente più alta per Symbioflor *E. coli*. La valutazione globale della tollerabilità da parte dello sperimentatore è stata prevalentemente buona/molto buona ed equilibrata tra Symbioflor *E. coli* e placebo.

In uno studio non interventistico comprendente 203 bambini e adolescenti di età compresa tra i 4 e i 18 anni cui è stata diagnosticata la sindrome dell'intestino irritabile sulla base dei criteri ROM III per i bambini, la valutazione complessiva dell'efficacia per tutti e quattro i sottotipi della sindrome dell'intestino irritabile è stata molto buona/buona per oltre l'80 % dei bambini in entrambe le valutazioni, ossia quella del medico e quella del paziente/genitore. Nel gruppo dei ragazzi di età compresa tra i 12 e i 18 anni con il sottotipo della sindrome dell'intestino irritabile "dolore + alternanza

di diarrea e stipsi", la valutazione dell'efficacia del medico e del paziente/genitore era la più bassa (rispettivamente il 55 % o il 66 %).

La valutazione globale della tollerabilità è stata buona/molto buona in oltre il 98 % dei ragazzi per entrambe le valutazioni, ossia del medico e del paziente/genitore (vedere anche il paragrafo 4.8).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo presente in questo paragrafo]

I batteri di *E. coli* non vengono assorbiti ma agiscono localmente nel sistema immunitario intestinale.

In un modello di esposizione gastrico *in vitro* che simulava lo stomaco e l'ileo umani in condizioni di digiuno, 1 ml (meno di una singola dose) di Symbioflor *E. coli* è stato testato per valutare la sopravvivenza del ceppo produttore di *E. coli*. In questo modello, un numero sufficiente di batteri del ceppo *E. coli* è sopravvissuto al passaggio nello stomaco acido e il loro numero è aumentato di nuovo una volta raggiunte le condizioni dell'intestino tenue. Quando lo stesso volume è stato testato nel modello di simulazione dell'ecosistema microbico intestinale umano (SHIME) in condizioni che simulano l'assunzione di cibo, un numero minore di batteri è stato distrutto nello stomaco mentre nelle condizioni che simulano il tratto gastrointestinale superiore sono stati osservati batteri in numero relativamente stabile.

Lo studio ad alto dosaggio (vedere paragrafo 4.9) ha dimostrato che dopo una singola dose il ceppo specifico di *E. coli* coltiva l'intestino umano almeno per giorni o addirittura per mesi.

I batteri *E. coli* vengono escreti attraverso le feci.

Foglio illustrativo

Sezione 2 Cosa deve sapere prima di assumere Symbioflor *E. coli*

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo presente in questo paragrafo]

Non prenda Symbioflor *E. coli*:

- se è allergico ai batteri *Escherichia coli* o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se presenta gravi patologie organiche del tratto gastrointestinale come infiammazione acuta della colecisti o del pancreas o ostruzione intestinale;
- in caso di gravissimo calo ponderale o calo ponderale estremo dovuto a malnutrizione (cachessia, marasma).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Symbioflor *E. coli*.

Prima di procedere alla diagnosi della 'sindrome dell'intestino irritabile', il medico deve escludere le cause organiche delle patologie gastrointestinali.

Non prenda Symbioflor *E. coli* in caso di malattie acute accompagnate da febbre.
In tal caso il trattamento deve essere interrotto in via temporanea.

Non prenda Symbioflor *E. coli* durante o nei cinque giorni successivi a una terapia antibiotica (vedere anche paragrafo 4.5).

Se i sintomi sono più gravi, come per esempio diarrea acuta con febbre alta o sangue nelle feci o diarrea perdurante per più di due giorni, oppure in presenza di altri sintomi gastrointestinali più duraturi o inspiegabili, è necessario interrompere il trattamento e consultare un medico.

Altri medicinali e Symbioflor *E. coli*

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo/usando, ha recentemente assunto/usato o potrebbe assumere/usare qualsiasi altro medicinale.

Gli antibiotici possono inibire i batteri di *Escherichia coli* e ridurre così l'efficacia di questo medicinale.

Symbioflor *E. coli* con cibi e bevande

Le gocce devono essere assunte durante i pasti (vedere paragrafo 3 Come prendere Symbioflor *E. coli*)

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Anche se non sono noti effetti nocivi di Symbioflor *E. coli* sul feto, le gocce devono essere utilizzate durante la gravidanza e durante l'allattamento solo dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio da parte del medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Symbioflor *E. coli* non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Sezione 3 Come prendere Symbioflor *E. coli*

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo esistente di questo paragrafo]

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

per gli adulti, 10 gocce per via orale tre volte al giorno durante i pasti all'inizio del trattamento. Dopo una settimana la dose va aumentata a 20 gocce tre volte al giorno.

Qualora i sintomi gastrointestinali quali flatulenza, diarrea, dolore addominale o fastidio addominale peggiorassero o si presentassero con maggiore frequenza all'inizio del trattamento, Symbioflor *E. coli* va assunto diluito in acqua o la dose deve essere ridotta; oppure il numero di gocce deve essere aumentato in maniera più graduale.

La durata del trattamento raccomandata è di otto settimane.

Se i sintomi peggiorano durante il trattamento o persistono dopo otto settimane dal trattamento, rivolgersi a un medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Non possono essere formulate raccomandazioni poiché l'efficacia e la sicurezza nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Prima dell'uso agitare bene Symbioflor *E. coli*. Ciò provocherà una leggera torbidità.

Symbioflor *E. coli* non contiene conservanti ed è pertanto a rischio di contaminazione in caso di uso improprio. Per evitare contaminazioni, si consiglia di aprire la bottiglia per poco tempo, solo per utilizzare il prodotto, e dispensare le gocce con cautela. Non toccare il contagocce. A causa dell'elevata tensione superficiale di Symbioflor *E. coli*, non è possibile evitare completamente eventuali problemi legati al rilascio iniziale o all'arresto delle gocce della soluzione. Per rilasciare le gocce tenere la bottiglia inclinata e battere leggermente sul fondo. La velocità alla quale le gocce sono dispensate può essere modificata variando l'inclinazione del flaconcino.

Se prende più Symbioflor *E. coli* di quanto deve

Non sono necessarie contromisure.

Se dimentica di prendere Symbioflor *E. coli*

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose ma continui con la dose prescritta.

Se interrompe il trattamento con Symbioflor *E. coli*

Non sono indicate misure particolari. Se ritenuto opportuno, rivolgersi al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

[Il testo seguente deve essere inserito in sostituzione del testo esistente di questo paragrafo]

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Possono presentarsi i seguenti effetti indesiderati:

Comune (possono interessare fino a 1 paziente su 10):

- dolore addominale (compresi dolore addominale alto e fastidio addominale)
- orticaria.

Queste reazioni si verificano di solito entro le prime quattro settimane di trattamento e scompaiono nel giro di pochi giorni anche se si prosegue il trattamento.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Flatulenza
- Nausea
- Diarrea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione: *[da compilare a livello nazionale]*

Segnalando gli effetti indesiderati, può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.