

### **III. pielikums**

#### **Grozījumi attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos**

Piezīme.

Šie grozījumi attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos ir vērtējumprocedūras rezultāts.

Pēc tam dalībvalstu kompetentās iestādes, vajadzības gadījumā sadarbībā ar atsauces dalībvalsti, var attiecīgi atjaunināt zāļu informāciju atbilstoši procedūrām, kas noteiktas Direktīvas 2001/83/EK III sadaļas 4. nodaļā.

## Grozījumi attiecīgajos zāļu informācijas apakšpunktos

Esošā zāļu informācija tiek grozīta (attiecīgi teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana) tā, lai atspoguļotu saskaņoto formulējumu, kas sniegts turpmāk.

### Zāļu apraksts

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Indikāciju formulējums ir jādzēš, tā vietā jāievieto turpmākais teksts:

"Kairinātu zarnu sindroms".

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šā apakšpunkta esošo tekstu.

##### Devas

*Pieaugušie.*

Terapijas sākumā: 10 pilieni trīs reizes dienā.

Pēc vienas nedēļas devu palielina līdz 20 pilieniem trīs reizes dienā.

Ja ārstēšanas sākumā pastiprinās vai kļūst biežākas kuņģa-zarnu trakta traucējumu simptomu pazīmes, piemēram, gāzu uzkrāšanās, caureja, sāpes vēderā vai diskomforta sajūta vēderā, Symbioflor *E. coli* jālieto atšķaidīts ar ūdeni vai deva jāsamazina, vai pilienu skaits jāpalielina lēnāk.

*Pediatriskā populācija.*

Efektivitāte un drošums, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīts. Pieejamie dati ir aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

##### Lietošanas veids

Pilienus lieto iekšķīgi ēdienreīzu laikā. Ja nepieciešams, tos var atšķaidīt ar ūdeni (skatīt iepriekš).

##### Terapijas ilgums

Ieteicamais lietošanas laiks ir 8 nedēļas.

Ja simptomi ārstēšanas laikā nemazinās vai saglabājas pēc 8 nedēļu ārstēšanas, pacientam jāmeklē medicīniska palīdzība.

Efektivitāte un drošums, lietojot ilgāk par 8 nedēļām, nav pētīts.

#### 4.3. Kontrindikācijas

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas organiskas kuņģa- zarnu trakta slimības, piemēram, akūts holecistīts, akūts pankreatīts, zarnu nosprostošanās, kā arī kaheksija un marasms.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

Pirms diagnozes "kairinātu zarnu sindroms" noteikšanas jāizslēdz kuņģa-zarnu trakta traucējumu organiskie cēloņi.

Akūtu febrīlu slimību laikā Symbioflor *E. coli* lietošana uz laiku ir jāpārtrauc.

Symbioflor *E. coli* nedrīkst lietot antibiotiku terapijas laikā vai 5 dienu laikā pēc šādas terapijas beigām (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Ja simptomi ir smagāki, piemēram, akūta caureja ar augstu temperatūru vai asinīm izkārnījumos, vai caureja ilgst vairāk par 2 dienām, vai arī parādās citi ilgstoši vai neizskaidrojami ar kuņģa-zarnu trakta darbību saistīti simptomi, ārstēšana jāpārtrauc un jākonsultējas ar ārstu.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības klīniskajā pētījumā, kas galvenokārt tika novērotas pirmo 4 ārstēšanas nedēļu laikā, bija sāpes vēderā un nātrene. Šīs reakcijas parasti izzūd dažu dienu laikā pat tad, ja ārstēšanu turpina.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību novērtējums ir pamatots ar šādu sastopamības biežumu:

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ),  
bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ),  
retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ),  
reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ),  
ļoti reti ( $< 1/10000$ ),  
nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Var parādīties turpmāk minētās nevēlamas blakusparādības.

##### Imūnās

##### sistēmastraucējumi

Bieži: nātrene.

##### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā (ieskaitot sāpes vēdera augšdaļā un diskomforta sajūtu vēderā).

Nav zināmi: gāzu uzkrāšanās, slikta dūša, caureja.

#### Ar kuņģa-zarnu trakta darbību saistīti simptomi

Ja ārstēšanas sākumā ar kuņģa-zarnu trakta darbību saistītie simptomi (piemēram, sāpes vēderā, gāzu uzkrāšanās vai caureja) nemazinās vai kļūst biežāki, lūdzu, iepazīstieties ar 4.2. apakšpunktu, lai uzzinātu, kas jādara, lai samazinātu šos simptomus vai no tiem izvairītos.

#### Pediatriskā populācija

Beziejaukšanās pētījumā, kurā piedalījās 203 bērni vecumā no 4 līdz 18 gadiem, netika ziņots par nevēlamām blakusparādībām. No farmakovigilances datiem ir pieejama tikai ierobežota pieredze par nevēlamām blakusparādībām bērniem. Tomēr, balstoties uz šiem ierobežotajiem datiem, var uzskatīt, ka drošuma profils bērniem un pusaudžiem ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot valsts ziņošanas sistēmu (sīkāku informāciju skatīt turpmāk tekstā). *[Aizpilda nacionāli]*

### **4.9. Pārdozēšana**

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

Beziejaukšanās pēcreģistrācijas lielas devas drošuma pētījumā veseliem brīvprātīgiem dalībniekiem, divām no piecām pētāmajām personām radās blakusparādības. Pēc vienreizējas devas, kas bija līdz 20 reizēm lielāka par ieteicamo dienas devu, lietošanas tika ziņots tikai par nenožīmīgām un jau zināmām blakusparādībām, kas aprakstītas 4.8. apakšpunktā.

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

Farmakoterapeitiskā grupa. Citi imūnstimulatori, mikroorganismu līdzekļi pret caureju, ATĶ kods: L03AX, A07FA

#### Darbības mehānisms

*Escherichia coli*, kas ir Symbioflor *E. coli* aktīvā viela, ir dzīva baktērija, kas ir sastopama veselā cilvēku zarnu trakta mikroflorā.

*In-vitro* pētījums, kas tika veikts, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), lai izpētītu Symbioflor *E. coli* ietekmi uz cilvēka zarnu trakta gļotādas epitēlija šūnām (SW 480), apstiprināja citokīnu IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF un hemokīna IL-8 skaita palielināšanos.

Kvalitatīvā ietekme uz gēnu ekspresiju gļotādas epitēlija šūnās, kas ir galvenais cilvēku zarnu trakta imūnās funkcijas kontroles elements, ir līdzīga tai, ko rada dabiska, fizioloģiska zarnu trakta mikroflora.

Cilvēka nesadalītu asiņu kultūras modelī Symbioflor *E. coli* rada spēcīgu modulējošu ietekmi uz fizioloģiski izraisītu citokīnu un hemokīnu sintēzi un izdalīšanu. Kopumā notiek darbības izmaiņas par labu Th1 palīgšūnām, ko pavada Th2 palīgšūnu nomākšana. Tas, vai un cik lielā mērā šie rezultāti ir piemēroti izmantošanai attiecībā uz pacientiem, pagaidām nav zināms.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskais pētījums, kurā piedalījās 298 pacienti ar kairinātu zarnu sindromu, kas tika iesaistīti primārās aprūpes centros, pierādīja labu vai ļoti labu Symbioflor *E. coli* terapijas iedarbību 62,9 % pacientu un 39,4 % pacientu, kas saņēma placebo terapiju, pamatojoties uz pētnieka veikto efektivitātes visaptverošo vērtējumu 4 ballu vērtējuma skalā.

Efektivitāte tika apstiprināta, kad tika izmantoti divi retrospektīvi definēti pacientu novērtēti mērķa kritēriji, proti, pacientu vērtējums par simptomiem un kuņģa-zarnu trakta traucējumiem/sāpēm vēderā, no kuriem katrs saturēja 8 vai attiecīgi 5 kairinātu zarnu sindroma simptomus. To pacientu skaits, kam pēc 8 nedēļu terapijas nebija nekādu novērtēto kairinātu zarnu sindroma simptomu, bija ievērojami lielāks, ārstējot ar Symbioflor *E. coli*, nekā placebo.

Kopumā Symbioflor *E. coli* klīniskajos pētījumos bija laba panesamība bez būtiskām panesamības atšķirībām salīdzinājumā ar placebo attiecībā uz dzīvībai svarīgo funkciju darbību, ķermeņa masu un visiem laboratorijā pārbaudītajiem parametriem. Tika konstatēti tikai nenožīmīgi nevēlami notikumi, kas bija nedaudz biežāk sastopami Symbioflor *E. coli* lietotājiem. Pētnieka veiktais panesamības visaptverošais vērtējums galvenokārt bija labs vai ļoti labs un līdzsvarots starp Symbioflor *E. coli* un placebo.

Beziejaukšanās pētījumā ar 203 bērniem vecumā no 4 līdz 18 gadiem, kam, pamatojoties uz ROM III kritērijiem bērniem, bija diagnosticēts kairinātu zarnu sindroms, efektivitātes vispārējais vērtējums attiecībā uz visiem 4 kairinātu zarnu sindroma apakštipiem bija ļoti labs un labs vairāk nekā 80 % bērnu gan pēc ārsta, gan pēc pacienta/vecāku vērtējuma. Bērnu grupā vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kam ir kairinātu zarnu sindroma apakštips "sāpes + pārmaiņus caureja un aizcietējumi", ārsta un pacienta/vecāku efektivitātes vērtējums bija viszemākais (attiecīgi 55 % vai 66 %).

Vispārējais panesamības vērtējums bija labs līdz ļoti labs vairāk nekā 98 % bērnu gan pēc ārsta, gan pēc pacienta/vecāku vērtējuma (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

*E. coli* baktērija neuzsūcas, bet gan iedarbojas lokāli zarnu imūnsistēmā.

Ietekmes uz kuņģi *in-vitro* modelī, kas bija līdzīgs cilvēka kuņģim un zarnu nosprostojumam tukšā dūšā, ar 1 ml (mazāk nekā viena deva) Symbioflor *E. coli* tika pārbaudīta *E. coli* iegūšanas celma dzīvotspēja. Šajā modelī kuņģa skābes iedarbību izturēja pietiekami daudz *E. coli* celma baktēriju, un to daudzums atkal palielinājās, kad tās nonāca tievās zarnas apstākļos. Kad šo pašu daudzumu pārbaudīja SHIME modelī (*Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem* - cilvēku zarnu mikrobu ekosistēmas simulācija) apstākļos, kas simulē pārtikas uzņemšanu, kuņģī tika iznīcināts mazāk baktēriju, savukārt to skaits bija relatīvi stabils apstākļos, kas simulē augšējo kuņģa-zarnu traktu.

Pētījums ar paaugstinātu devu (skatīt 4.9. apakšpunktu) pierādīja, ka īpašais *E. coli* celms cilvēka zarnās var augt vismaz vairākas dienas, taču var augt arī vairākus mēnešus pēc vienas devas lietošanas.

*E. coli* baktērijas tiek izvadītas ar fēcēm.

## **Lietošanas instrukcija**

### **2. punkts. Kas Jums jāzina pirms Symbioflor *E. coli* lietošanas**

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

#### **Nelietojiet Symbioflor *E. coli*:**

- ja jums ir alerģija pret *Escherichia coli* baktēriju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja jums ir smagas organiskas kuņģa-zarnu trakta slimības, piemēram, akūts žultspūšļa vai aizkuņģa dziedzera iekaisums, vai zarnu nosprostojums;
- ja jums ir ļoti izteikts neparasts ķermeņa masas zudums vai izteikts ķermeņa masas zudums nepietiekama uztura dēļ (kaheksija, marasms).

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Symbioflor *E. coli* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirms diagnozes "kairinātu zarnu sindroms" noteikšanas jūsu ārstam ir jāizslēdz kuņģa-zarnu trakta traucējumu organiskie cēloņi.

Nelietojiet Symbioflor *E. coli*, ja jums ir akūta slimība ar augstu temperatūru.  
Lūdzu, uz laiku pārtrauciet terapiju.

Nelietojiet Symbioflor *E. coli* antibiotiku terapijas laikā vai 5 dienu laikā pēc šādas terapijas beigām (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

Konsultējieties ar ārstu un pārtrauciet terapiju, ja simptomi ir smagāki, piemēram, akūta caureja ar augstu temperatūru vai asinīm izkārnījumos, vai caureja ilgst vairāk par 2 dienām, vai arī parādās citi ilgstoši vai neizskaidrojami ar kuņģa-zarnu trakta darbību saistīti simptomi.

### **Citas zāles un Symbioflor *E. coli***

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, esat lietojis pēdējā laikā vai varētu lietot.

Antibiotikas var aizkavēt *Escherichia coli* baktēriju augšanu, tādējādi samazinot šo zāļu efektivitāti.

### **Symbioflor *E. coli* kopā ar uzturu un dzērienu**

Lietojiet pilienus ēdienreižu laikā (skatīt 3. punktu "Kā lietot Symbioflor *E. coli*").

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lai gan nav zināma nekāda Symbioflor *E. coli* kaitīga ietekme uz nedzimušo bērnu, pilienus grūtniecības un barošanas ar krūti laikā jālieto tikai pēc tam, kad ārsts ir rūpīgi izvērtējis ieguvumu un risku.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Symbioflor *E. coli* neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **3. punkts. Kā lietot Symbioflor *E. coli***

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā aprakstīts šajā instrukcijā vai kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva.

Ārstēšanas sākumā pieaugušajiem jālieto 10 pilieni iekšķīgi trīs reizes dienā ēšanas laikā. Pēc vienas nedēļas palieliniet devu līdz 20 pilieniem trīs reizes dienā.

Ja ārstēšanas sākumā pastiprinās vai kļūst biežāki ar kuņģa-zarnu trakta darbību saistīti simptomi, piemēram, gāzu uzkrāšanās, caureja, sāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā, Symbioflor *E. coli* jālieto atšķaidīts ar ūdeni vai deva jāsamazina, vai pilienu skaits jāpalielina lēnāk.

Ieteicamais lietošanas laiks ir 8 nedēļas.

Ja simptomi ārstēšanas laikā nemazinās vai saglabājas pēc 8 nedēļu ārstēšanas, jāmeklē medicīniskā palīdzība.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

Nav ieteikumu par devām, jo efektivitāte un drošums, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīts.

Pirms lietošanas Symbioflor *E. coli* kārtīgi sakratīt. Tas izraisīs nelielu duļķainību.

Symbioflor *E. coli* nesatur konservantus, tādēļ nepareizas lietošanas gadījumā ir jutīgs pret piesārņojumu. To var novērst, atverot pudelīti īslaicīgi, tikai tad, kad zāles tiek lietotas, un uzmanīgi izpilot pilienus. Neaiztieciet pipeti. Symbioflor *E. coli* ir liels virsmas spraigums, tāpēc nav iesējams pilnībā izvairīties no apgrūtinātas šķidruma pilināšanas sākšanas un beigšanas. Pilieni sāk pilēt, pudelīti turot slīpi un viegli uzsitot pa tās apakšu. To, cik ātri pilieni izpil, var regulēt, mainot slīpumu, kādā pudelīte tiek turēta.

### **Ja esat lietojis Symbioflor *E. coli* vairāk, nekā noteikts**

Nav nepieciešami nekādi pretpasākumi.

### **Ja esat aizmirsis lietot Symbioflor *E. coli***

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, bet turpiniet lietot parakstīto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Symbioflor *E. coli***

Nekādi īpaši pasākumi nav paredzēti. Ja nepieciešams, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. punkts. Iespējamās blakusparādības**

Turpmākais teksts ir jāievieto, aizstājot šajā apakšpunktā esošo tekstu.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Var parādīties šādas nevēlamas blakusparādības.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 pacientam no 10):

- sāpes vēderā (ieskaitot sāpes vēdera augšdaļā un diskomforta sajūtu vēderā);
- nātrene.

Šīs reakcijas parasti parādās pirmajās 4 ārstēšanas nedēļās un izzūd dažu dienu laikā arī tad, ja ārstēšanu turpina.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- gāzu uzkrāšanās vēderā (meteorisms);
- slikta dūša;
- caureja.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot nacionālo ziņošanas sistēmu: *[aizpilda nacionāli]*

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.