

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego

Uwagi:

Niniejsze zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego stanowią wynik procedury wyjaśniającej.

W stosownych przypadkach właściwe organy państwa członkowskiego mogą następnie aktualizować charakterystykę produktu leczniczego w porozumieniu z państwem członkowskim odniesienia, zgodnie z procedurami określonymi w rozdziale 4 tytuł III dyrektywy 2001/83/WE.

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego

Obowiązującą charakterystykę produktu leczniczego należy zmienić (w razie potrzeby poprzez wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu), aby odzwierciedlić ustalone sformułowania przedstawione poniżej.]

Charakterystyka produktu leczniczego

4.1 Wskazania do stosowania

Należy usunąć sformułowania dotyczące wskazania i wstawić zamiast nich tekst przedstawiony poniżej:

Zespół jelita drażliwego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Dawkowanie

Dorośli:

Na początku leczenia: 10 kropli trzy razy na dobę.

Po tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do 20 kropli trzy razy na dobę.

Jeżeli w początkowej fazie leczenia dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak wzdęcia, biegunka, ból brzucha lub dyskomfort nasila się lub zwiększy się częstość ich występowania, lek Symbioflor *E.coli* należy przyjmować rozpuszczony w wodzie lub zmniejszyć jego dawkę bądź zastosować wolniejsze zwiększanie liczby kropli.

Dzieci i młodzież:

Nie udowodniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży. Dostępne dane opisano w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Krople przyjmowane są doustnie podczas posiłków. W razie potrzeby krople można rozpuścić w wodzie (patrz powyżej).

Czas trwania leczenia

Zaleca się stosowanie przez 8 tygodni.

W przypadku nasilenia się objawów podczas leczenia lub ich utrzymywania się po upływie 8 tygodni leczenia pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza.

Nie zbadano skuteczności i bezpieczeństwa powyżej 8 tygodni stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie choroby organiczne przewodu pokarmowego, takie jak ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie trzustki, niedrożność jelit, a także wyniszczenie lub marazm.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Przed postawieniem diagnozy „zespołu jelita drażliwego” należy wykluczyć przyczyny organiczne zaburzeń przewodu pokarmowego.

W przypadku ostrych chorób z gorączką należy czasowo zaprzestać stosowania leku Symbioflor *E. coli*.

Nie należy przyjmować leku Symbioflor *E. coli* podczas leczenia antybiotykami ani w ciągu 5 dni po zakończeniu tego rodzaju leczenia (patrz również punkt 4.5).

Należy przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem w przypadku nasilenia się objawów, np. w przypadku ostrej biegunki z wysoką gorączką, krwi w stolcu, biegunki trwającej ponad 2 dni lub wystąpienia innych niewyjaśnionych objawów dotyczących przewodu pokarmowego.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych, które zaobserwowano głównie w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, należą bóle brzucha i pokrzywka. Reakcje te zwykle ustępują po kilku dniach nawet w przypadku kontynuowania leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocenę działania niepożądanego oparto na następujących częstościach występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: pokrzywka

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu i dyskomfort).

Częstość nieznana: wzdęcia, nudności, biegunka.

Objawy żołądkowo-jelitowe

Jeżeli w początkowej fazie leczenia objawy żołądkowo-jelitowe (takie jak ból brzucha, wzdęcia lub biegunka) nasila się lub zwiększy się częstość ich występowania, należy zapoznać się z punktem 4.2, w którym przedstawiono środki, jakie należy podjąć w celu ograniczenia lub uniknięcia tych objawów.

Dzieci i młodzież

W badaniu nieinterwencyjnym obejmującym 203 dzieci w wieku 4–18 lat nie odnotowano działań niepożądanych. W ramach danych nadzoru farmakologicznego dostępne są jedynie ograniczone doświadczenia wystąpienia reakcji niepożądanych u dzieci. W oparciu o te ograniczone dane profil bezpieczeństwa dla dzieci i młodzieży uznaje się jednak za porównywalny z profilem dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania (szczegółowe informacje poniżej).

[Do wypełnienia na szczecblu krajowym.]

4.9 Przedawkowanie

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Podczas nieinterwencyjnych badań, po wprowadzeniu do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa stosowania po podaniu dużych dawek zdrowym ochotnikom, dwie osoby z pięciu osób doświadczyły działań niepożądanych. Po podaniu pojedynczych dawek do 20 razy większych niż zalecana dobową dawkę zgłoszono jedynie niestwarzające poważnego zagrożenia i znane już działania niepożądane, opisane w punkcie 4.8.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne immunostymulanty, mikroorganizmy przeciwbiegunkowe

Kod ATC: L03AX, A07FA

Mechanizm działania

Bakteria *Escherichia coli*, aktywna substancja znajdująca się w produkcie Symbioflor *E. coli*, jest żywą bakterią obecną w zdrowej florze jelitowej człowieka.

Badanie *in vitro* przeprowadzone za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. PCR - Polymerase Chain Reaction) w celu zbadania wpływu Symbioflor *E. coli* na komórki nabłonkowe (SW 480) z błon śluzowych jelita człowieka wykazało zwiększoną regulację cytokin IL-1 β , TNF- α , GM-CSF i chemokiny IL-8.

Wpływ jakościowy na ekspresję genu w komórkach nabłonkowych błony śluzowej, kluczowych elementów kontroli funkcji odpornościowej w jelicie ludzkim, jest podobny do wpływu wywieranego przez naturalną, fizjologiczną florę jelitową.

W przypadku ludzkiego modelu kultury pełnej krwi produkt leczniczy Symbioflor *E. coli* wywiera silne działanie modulujące na fizjologicznie wywoływaną syntezę i uwalnianie cytokin i chemokin. Ogólnie rzecz biorąc, następuje zmiana działania na korzyść komórek pomocniczych typu Th1 wraz z zahamowaniem działania komórek pomocniczych typu Th2. Nie wiadomo jeszcze w jakim zakresie, o ile w ogóle, wspomniane wyniki są odpowiednie do stosowania u pacjentów.

Kliniczna skuteczność i kliniczne bezpieczeństwo

Badanie kliniczne obejmujące 298 pacjentów z zespołem jelita drażliwego leczonych w placówkach podstawowej opieki medycznej wykazało dobry lub bardzo dobry wynik leczenia lekiem Symbioflor *E. coli* u 62,9% pacjentów i u 39,4% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w oparciu o globalną ocenę skuteczności w 4-punktowej skali.

Skuteczność potwierdzono przy użyciu dwóch punktów końcowych określonych *post hoc* przez pacjentów tj. ocenę objawów przez pacjenta oraz dyskomfort lub ból brzucha obejmujących wszystkie 8 lub odpowiednio 5 objawów związanych z zespołem jelita drażliwego. Liczba pacjentów, u których nie stwierdzono istotnych objawów zespołu jelita drażliwego po 8 tygodniach leczenia, była znacząco większa w przypadku pacjentów otrzymujących produkt Symbioflor *E. coli* niż pacjentów otrzymujących placebo.

Ogólnie, produkt Symbioflor *E. coli* był dobrze tolerowany podczas badania klinicznego, nie odnotowano znaczących różnic w tolerancji w porównaniu z placebo w odniesieniu do podstawowych funkcji, masy ciała i wszystkich badanych parametrów laboratoryjnych. W przypadku stosowania produktu Symbioflor *E. coli* odnotowano jedynie częstsze występowanie niestwarzających zagrożenia działań niepożądanych. Przeprowadzona przez badacza ocena tolerancji była przeważnie dobra lub bardzo dobra oraz zrównoważona pod względem stosowania leku Symbioflor *E. coli* i placebo.

Podczas badania nieinterwencyjnego z udziałem 203 dzieci w wieku od 4 do 18 lat, u których zdiagnozowano zespół jelita drażliwego w oparciu o kryteria ROM III dotyczące dzieci, ogólna ocena skuteczności w odniesieniu do wszystkich czterech podtypów zespołu jelita drażliwego była bardzo dobra bądź dobra u ponad 80% dzieci, zarówno w ocenie lekarza, jak i pacjenta lub rodzica. W grupie dzieci w wieku od 12 do 18 lat z podtypem zespołu jelita drażliwego określanego jako „ból + biegunka i zaparcia występujące naprzemiennie” zarówno lekarz, jak i pacjent lub rodzice ocenili skuteczność na najniższą (odpowiednio 55 lub 66%).

Ogólna ocena tolerancji była dobra bądź bardzo dobra u ponad 98% dzieci, zarówno w ocenie lekarza, jak i pacjenta lub rodzica (patrz także punkt 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Bakterie *E. coli* nie są wchłaniane, ale działają miejscowo w układzie odpornościowym jelit.

W modelu *in vitro* dotyczącym narażenia żołądkowego, który naśladuje ludzki żołądek i niedrożność jelit, w warunkach na czczo zbadano zdolność przetrwania szczepu produkcyjnego *E. coli* po podaniu 1 ml leku Symbioflor *E. coli* (mniej niż jedna dawka). W modelu tym ilość bakterii szczepu *E. coli*, które przeżyły w kwaśnym środowisku żołądka, jest wystarczająca do ponownego namnożenia po dotarciu do jelita cienkiego. Podczas badania tej samej ilości w modelu SHIME (symulacja ludzkiego mikrobiologicznego ekosystemu jelitowego) w warunkach symulujących spożycie pokarmu zabito mniejszą ilość bakterii, zaś w warunkach symulujących górny odcinek przewodu pokarmowego ich ilość była stosunkowo stabilna.

Podczas badania dużej dawki (patrz punkt 4.9) wykazano, że określony szczep *E. coli* rozwija się w jelicie człowieka co najmniej przez kilka dni, a nawet do kilku miesięcy po podaniu pojedynczej dawki.

Bakterie *E. coli* są wydalone z kałem.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 – Informacje ważne przed przyjęciem leku Symbioflor *E. coli*

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Kiedy nie przyjmować leku Symbioflor *E. coli*:

- jeżeli pacjent ma uczulenie na bakterie *E. coli* lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli u pacjenta występują ciężkie choroby organiczne przewodu pokarmowego, takie jak ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie trzustki lub niedrożność jelit.
- jeżeli u pacjenta występuje znacząca nieprawidłowa utrata wagi lub skrajna utrata wagi w związku z niedożywieniem (wyniszczenie, marazm).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Symbioflor *E. coli* należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Przed postawieniem diagnozy „zespołu jelita drażliwego” lekarz powinien wykluczyć przyczyny organiczne zaburzeń przewodu pokarmowego.

Nie przyjmować leku Symbioflor *E. coli* podczas ostrych chorób z gorączką. W takich przypadkach należy tymczasowo przerwać leczenie.

Nie przyjmować leku Symbioflor *E. coli* podczas leczenia antybiotykami ani w ciągu 5 dni po zakończeniu tego rodzaju leczenia (patrz również punkt 4.5).

Należy skonsultować się z lekarzem i przerwać leczenie w przypadku nasilenia się objawów, np. w przypadku ostrej biegunki z wysoką gorączką, krwi w stolcu, biegunki trwającej ponad 2 dni lub wystąpienia innych niewyjaśnionych dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

Lek Symbioflor *E. coli* a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych/stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować/stosować.

Antybiotyki mogą powstrzymać rozwój bakterii *Escherichia coli*, a zatem zmniejszyć skuteczność tego leku.

Lek Symbioflor *E. coli* z jedzeniem i piciem

Krople należy przyjmować podczas posiłków (patrz punkt 3: „Jak stosować lek Symbioflor *E. coli*”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Chociaż nie odnotowano szkodliwego działania leku Symbioflor *E. coli* na nienarodzone dziecko, w okresie ciąży i karmienia piersią krople należy stosować wyłącznie po dokonaniu przez lekarza starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Symbioflor *E. coli* nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Punkt 3: Jak stosować lek Symbioflor *E. coli*

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie tak, jak to opisano w ulotce dla pacjenta, lub według zaleceń lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zalecana dawka:

Dorośli: 10 kropli doustnie, trzy razy na dobę podczas posiłków na początku leczenia. Po tygodniu leczenia należy zwiększyć dawkę do 20 kropli trzy razy na dobę.

Jeżeli w początkowej fazie leczenia dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak wzdęcia, biegunka, ból brzucha lub dyskomfort, nasilą się lub zwiększy się częstość ich występowania, lek Symbioflor *E. coli* należy przyjmować rozpuszczony w wodzie lub zmniejszyć jego dawkę bądź zastosować wolniejsze zwiększanie liczby kropli.

Zaleca się stosowanie leku przez 8 tygodni.

W przypadku nasilenia się objawów podczas leczenia lub ich utrzymywania się po upływie 8 tygodni od zakończenia leczenia należy zasięgnąć porady lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

Zaleca się wstrząsnąć butelką przed użyciem leku Symbioflor *E. coli*. Spowoduje to lekkie zmętnienie roztworu.

Symbioflor *E. coli* nie zawiera środków konserwujących i dlatego jest podatny na zanieczyszczenia w przypadku niewłaściwego użycia. Można temu zapobiec przez otwarcie butelki na krótki czas tylko wtedy, kiedy lek jest używany oraz ostrożne dozowanie kropli. Nie dotykać dozownika. Z powodu wysokiego napięcia powierzchniowego leku Symbioflor *E. coli* nie można w pełni uniknąć problemów związanych z rozpoczynaniem i kończeniem dozowania kropli. Należy rozpocząć dozowanie kropli poprzez przytrzymanie butelki w pozycji pochylonej i delikatne pukanie w dno butelki. Przechylając butelkę, można zmieniać prędkość dozowania kropli.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Symbioflor *E. coli*

Nie jest konieczne podjęcie środków zaradczych.

Pominięcie przyjęcia leku Symbioflor *E. coli*

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki, lecz kontynuować przyjmowanie zalecanej dawki leku.

Przerwanie przyjmowania leku Symbioflor *E. coli*

Nie wskazano środków szczególnych. W stosownych przypadkach należy skonsultować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Punkt 4: Możliwe działania niepożądane

Istniejący tekst tego punktu należy zastąpić tekstem zamieszczonym poniżej:

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):

- Ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu i dyskomfort)
 - Pokrzywka
- Reakcje te występują zazwyczaj w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia i ustępują po kilku dniach nawet w przypadku kontynuowania leczenia.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Wzdęcia
- Nudności
- Biegunka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.