

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo

Nota:

Estas alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado-Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos previstos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo

A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme adequado) para refletir o texto acordado, conforme apresentado abaixo.

Resumo das Características do Medicamento

4.1 Indicações terapêuticas

O texto da indicação deve ser eliminado e substituído pelo texto seguinte:

Síndrome do intestino irritável

4.2 Posologia e modo de administração

O texto seguinte deve ser inserido substituindo o texto existente nesta secção:

Posologia

Adultos:

No início do tratamento: 10 gotas três vezes por dia.

Após uma semana, a dose é aumentada para 20 gotas três vezes por dia.

No início do tratamento, se os sintomas gastrointestinais, tais como flatulência, diarreia, dor abdominal ou desconforto abdominal, se agravem ou ocorram mais frequentemente, o Symbioflor *E. coli* deve ser tomado diluído em água, ou a dose deve ser reduzida, ou o número de gotas deve ser aumentado mais lentamente.

População pediátrica:

A eficácia e a segurança em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Os dados disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

Modo de administração

As gotas são tomadas por via oral durante as refeições. Se necessário, podem ser diluídas em água (ver acima).

Duração do tratamento

É recomendada uma duração de utilização de 8 semanas.

Caso os sintomas se agravem durante o tratamento ou persistam após 8 semanas de tratamento, o doente deve procurar aconselhamento médico.

A eficácia e a segurança após as 8 semanas não foram estudadas.

4.3 Contraindicações

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doenças orgânicas graves do trato gastrointestinal tais como colecistite aguda, pancreatite aguda, íleo, bem como caquexia e marasmo.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Antes de um diagnóstico de «síndrome do intestino irritável» devem ser excluídas causas orgânicas das perturbações gastrointestinais.

Durante doenças febris agudas, o Symbioflor *E. coli* deve ser temporariamente descontinuado.

O Symbioflor *E. coli* não deve ser tomado durante um tratamento com antibióticos ou no prazo de 5 dias após o fim desse tratamento (ver também a secção 4.5).

Se os sintomas forem mais graves, por exemplo diarreia aguda com febre alta ou com sangue nas fezes, ou diarreia com uma duração superior a 2 dias, ou se ocorrerem outros sintomas gastrointestinais prolongados ou inexplicados, o tratamento deve ser descontinuado e deve ser consultado um médico.

4.8 Efeitos indesejáveis

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentes observados no ensaio clínico, observados predominantemente nas primeiras 4 semanas de tratamento, foram dor abdominal e urticária. Estas reações geralmente desaparecem após alguns dias mesmo se se continuar o tratamento.

Lista tabelada das reações adversas

A avaliação dos efeitos indesejáveis é baseada nas seguintes frequências:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)
frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
muito raras ($< 1/10000$)
desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis)

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: urticária

Doenças gastrointestinais

Frequentes: dor abdominal (incluindo dor abdominal superior e desconforto abdominal).

Desconhecida: flatulência, náuseas, diarreia.

Sintomas gastrointestinais

Se os sintomas gastrointestinais (tais como dor abdominal, flatulência ou diarreia) se agravem ou ocorrerem mais frequentemente no início do tratamento, por favor consultar a secção 4.2, para medidas a tomar para reduzir ou evitar esses sintomas.

População pediátrica

Num estudo não intervencional com 203 crianças, com idades entre os 4 e os 18 anos, não foram descritos efeitos indesejáveis. A partir dos dados de farmacovigilância, apenas está disponível experiência limitada de reações adversas em crianças. Contudo, com base nestes dados limitados, o perfil de segurança para crianças e adolescentes é considerado comparável ao dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação (ver detalhes em seguida). *[A preencher nacionalmente]*

4.9 Sobredosagem

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Num estudo de segurança pós-comercialização não intervencional com doses elevadas em voluntários saudáveis, dois em cinco participantes sofreram efeitos secundários. Apenas foram notificados efeitos secundários não graves e já conhecidos, descritos na secção 4.8, após a administração de doses únicas até 20 vezes superiores à dose diária recomendada.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Grupo farmacoterapêutico: Outros imunoestimulantes, microrganismos antidiarreicos
código ATC: L03AX, A07FA

Mecanismo de ação

A *Escherichia coli*, substância ativa em Symbioflor *E. coli*, é uma bactéria viva que está presente na flora intestinal saudável dos seres humanos.

Um estudo efetuado *in vitro* utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) para investigar os efeitos de Symbioflor *E. coli* em células epiteliais (SW 480) da mucosa intestinal humana demonstrou uma regulação positiva das citocinas IL-1 β , TNF- α , GM-CSF e da quimiocina IL-8.

O efeito qualitativo na expressão genética nas células epiteliais da mucosa, que são os elementos chave do controlo da função imunitária no intestino humano, é semelhante ao exercido pela flora intestinal fisiológica natural.

Num modelo de cultura de sangue total humano, o Symbioflor *E. coli* exerce efeitos imunomoduladores fortes na síntese e na libertação fisiologicamente induzidas de citocinas e quimiocinas. Globalmente, há uma alteração da atividade a favor das células auxiliares Th1, acompanhada pela inibição das células auxiliares Th2. Ainda não se sabe se e em que medida estes resultados são aplicáveis ao uso em doentes.

Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio clínico que incluiu 298 doentes com síndrome do intestino irritável, recrutados em centros de cuidados primários, demonstrou um sucesso bom ou muito bom no tratamento em 62,9 % dos doentes tratados com Symbioflor *E. coli* e em 39,4 % dos doentes tratados com placebo, com base na avaliação global da eficácia pelo investigador numa escala de avaliação de 4 pontos.

A eficácia foi confirmada utilizando dois parâmetros de avaliação final pelos doentes definidos *post-hoc*, ou seja, avaliação pelos doentes dos sintomas e desconforto/dor abdominal, abrangendo cada um dos 8 ou respetivamente 5 sintomas relevantes da SII. O número de doentes livres de todos os sintomas relevantes da SII avaliados, após o período de tratamento de 8 semanas, foi significativamente superior para o tratamento com Symbioflor *E. coli* do que para o tratamento com placebo.

Globalmente, no ensaio clínico, o Symbioflor *E. coli* foi bem tolerado sem diferenças significativas na tolerabilidade em comparação com o placebo, relativamente a funções vitais, peso corporal e a todos os parâmetros laboratoriais testados. Apenas foram registados acontecimentos adversos não graves, com uma frequência ligeiramente superior para o Symbioflor *E. coli*. A avaliação global pelo investigador da tolerabilidade foi predominantemente boa a muito boa e equilibrada entre Symbioflor *E. coli* e o placebo.

Num estudo não intervencional com 203 crianças, com idades entre os 4 e os 18 anos, que foram diagnosticadas com SII com base nos critérios ROMA III para crianças, a avaliação global da eficácia para todos os 4 subtipos de SII foi boa a muito boa em mais de 80 % das crianças, tanto na avaliação dos médicos como na dos doentes/dos pais. No grupo de crianças com idades entre os 12 e os 18 anos, com o subtipo de SII «dor + diarreia e obstipação alternadas», a avaliação da eficácia pelos médicos e pelos doentes/pelos pais foi inferior (55 % ou 66 %, respetivamente).

A avaliação global da tolerabilidade foi boa a muito boa em mais de 98 % das crianças, tanto na avaliação dos médicos como na dos doentes/dos pais (ver também a secção 4.8).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

As bactérias *E. coli* não são absorvidas, atuando localmente no sistema imunitário intestinal.

Num modelo de exposição gástrica *in vitro* que mimetiza o estômago e o íleo humanos, em condição de jejum, foi testado 1 ml (menos do que uma única dose) de Symbioflor *E. coli* relativamente à capacidade de sobrevivência da estirpe de produção de *E. coli*. Neste modelo, sobreviveram à passagem pelo estômago ácido, bactérias suficientes da estirpe de *E. coli* e, como tal, o seu número aumentou novamente quando atingiram as condições do intestino delgado. Quando foi testado o mesmo volume no modelo SHIME (Simulação do Ecossistema Microbiano Intestinal Humano), sob condições que simulam a ingestão de alimentos, um número inferior de bactérias foi eliminado no estômago enquanto que os seus números foram relativamente estáveis nas condições que simulam o trato gastrointestinal superior.

O estudo com dose elevada (ver secção 4.9) demonstrou que a estirpe específica *E. coli* se desenvolve no intestino humano pelo menos durante dias, mas também durante meses, após uma dose única.

As bactérias *E. coli* são excretadas pelas fezes.

Folheto informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar Symbioflor *E. coli*

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Não tome Symbioflor *E. coli*:

- se tem alergia às bactérias *Escherichia coli* ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem doenças orgânicas graves do trato gastrointestinal tais como inflamação aguda da vesícula biliar ou do pâncreas ou obstrução intestinal.
- se tem uma perda de peso anormal muito grande ou perda de peso extrema devido a má nutrição (caquexia, marasmo).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Symbioflor *E. coli*.

Antes de um diagnóstico de «síndrome do intestino irritável», o seu médico deve excluir causas orgânicas das perturbações gastrointestinais.

Não tome Symbioflor *E. coli* durante doenças agudas com febre. Interrompa temporariamente o tratamento.

Não tome o Symbioflor *E. coli* durante um tratamento com antibióticos ou no prazo de 5 dias após o fim desse tratamento (ver também a secção 4.5).

Consulte um médico e interrompa o tratamento se os sintomas forem mais graves, p. ex. diarreia aguda com febre alta ou com sangue nas fezes ou diarreia com uma duração superior a 2 dias ou se ocorrerem outros sintomas gastrointestinais prolongados ou inexplicados.

Outros medicamentos e Symbioflor *E. coli*

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar/utilizar, tiver tomado/utilizado recentemente, ou se vier a tomar/utilizar outros medicamentos.

Os antibióticos podem inibir as bactérias *Escherichia coli* e desse modo reduzir a eficácia deste medicamento.

Symbioflor *E. coli* com alimentos e bebidas

Tome as gotas durante as refeições (ver secção 3. Como tomar Symbioflor *E. coli*)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou está a planear engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Embora não existam efeitos nocivos conhecidos do Symbioflor *E. coli* nos bebés em gestação, as gotas apenas devem ser utilizadas durante a gravidez e amamentação após uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco feita pelo médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos do Symbioflor *E. coli* sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Secção 3. Como tomar Symbioflor *E. coli*

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

Adultos: no início do tratamento, tomar 10 gotas oralmente três vezes por dia durante as refeições. Após uma semana, aumentar a dose para 20 gotas três vezes por dia.

Caso no início do tratamento os sinais de sintomas gastrointestinais, tais como flatulência, diarreia, dor abdominal ou desconforto abdominal se agravem ou ocorram mais frequentemente, o Symbioflor *E. coli* deve ser tomado diluído em água ou a dose deve ser reduzida ou o número de gotas deve ser aumentado mais lentamente.

É recomendada uma duração de utilização de 8 semanas.

Caso os sintomas se agravem durante o tratamento ou persistam após 8 semanas de tratamento, procure aconselhamento médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Não é possível efetuar nenhuma recomendação relativa a posologia pois a eficácia e a segurança em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Agitar bem Symbioflor *E. coli* antes de utilizar. Isto irá originar uma ligeira turvação.

Symbioflor *E. coli* não contém conservantes e por conseguinte é suscetível a contaminação em caso de uso inadequado. Tal pode ser evitado abrindo o frasco durante um curto período de tempo, unicamente ao utilizar este medicamento e dispensando cuidadosamente as gotas. Não tocar no conta-gotas. Devido à elevada tensão superficial do Symbioflor *E. coli*, não é possível evitar completamente os problemas com o início e o término da libertação das gotas de solução. A libertação das gotas é iniciada segurando o frasco numa posição inclinada e batendo ligeiramente no fundo. A velocidade à qual as gotas saem pode ser alterada variando a inclinação à qual o frasco é segurado.

Se tomar mais Symbioflor *E. coli* do que deveria

Não são necessárias contramedidas.

Caso se tenha esquecido de tomar Symbioflor *E. coli*

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar; mas continue a tomar a dose prescrita.

Se parar de tomar Symbioflor *E. coli*

Não são indicadas medidas especiais. Se apropriado, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 doentes):

- Dor abdominal (incluindo dor abdominal superior e desconforto abdominal)
- Urticária

Estas reações geralmente ocorrem nas primeiras 4 semanas de tratamento e desaparecem após alguns dias, mesmo se se continuar o tratamento.

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Flatulência
- Náuseas
- Diarreia

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação: *[a preencher nacionalmente]*

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.