

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs

Notă:

Aceste modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs sunt rezultatul procedurii de sesizare.

Informațiile referitoare la produs pot fi actualizate ulterior de autoritățile competente din statele membre, în consultare cu statul membru de referință, după caz, în conformitate cu procedurile prevăzute în titlul III, capitolul 4 din Directiva 2001/83/CE.

Modificări ale punctelor relevante din informațiile referitoare la produs

[Informațiile existente referitoare la produs se modifică (inserare, înlocuire sau eliminare a textului, după caz) pentru a reflecta textul convenit mai jos]

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.1 Indicații terapeutice

Textul indicației trebuie eliminat, iar în locul lui trebuie inserat textul de mai jos:

Sindromul intestinului iritabil

4.2 Doze și mod de administrare

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Doze

Adulți:

La începerea tratamentului: 10 picături de trei ori pe zi.

După o săptămână, doza este mărită la 20 de picături de trei ori pe zi.

Dacă la începutul tratamentului simptomele gastrointestinale, cum ar fi flatulență, diaree, durere abdominală sau disconfort abdominal, se agravează sau apar mai frecvent, Symbioflor *E. coli* trebuie luat diluat în apă, doza trebuie redusă sau numărul de picături trebuie crescut mai lent.

Copii și adolescenți:

Eficacitatea și siguranța la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

Picăturile se administrează pe cale orală în timpul meselor. Dacă este necesar, acestea pot fi diluate în apă (vezi mai sus).

Durata tratamentului

Se recomandă o durată de utilizare de 8 săptămâni.

Dacă simptomele se agravează în timpul tratamentului sau persistă după 8 săptămâni de tratament, pacientul trebuie să solicite sfatul medicului.

Eficacitatea și siguranța după 8 săptămâni nu au fost studiate.

4.3 Contraindicații

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Boli organice severe ale tractului gastrointestinal, cum ar fi colecistită acută, pancreatită acută, ileus, cașexie și marasm.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Înainte de diagnosticarea „sindromului intestinului iritabil”, trebuie excluse cauzele organice ale tulburărilor gastrointestinale.

Tratamentul cu Symbioflor *E. coli* trebuie întrerupt temporar pe durata bolilor febrile acute.

Symbioflor *E. coli* nu trebuie luat în timpul tratamentului cu antibiotice sau în decurs de 5 zile după încheierea unui astfel de tratament (vezi și pct. 4.5).

Dacă simptomele sunt mai severe, de exemplu diaree acută cu febră mare sau cu sânge în scaun sau dacă diareea durează mai mult de 2 zile sau dacă apar alte simptome gastrointestinale, cu durată mai mare sau inexplicabile, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie consultat un medic.

4.8 Reacții adverse

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate în timpul studiului clinic, mai ales în primele 4 săptămâni de tratament, au fost durerea abdominală și urticaria. Aceste reacții dispar de obicei în câteva zile, chiar dacă se continuă tratamentul.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse are la bază următoarele frecvențe:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Pot apărea următoarele reacții adverse:

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente: urticarie

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: durere abdominală (inclusiv durere în etajul abdominal superior și disconfort abdominal).

Cu frecvență necunoscută: flatulență, greață, diaree.

Simptome gastrointestinale

Dacă simptomele gastrointestinale (cum ar fi durerea abdominală, flatulența sau diareea) se agravează sau apar mai frecvent la începutul tratamentului, consultați pct. 4.2 pentru măsurile care trebuie luate pentru a reduce sau a preveni aceste simptome.

Copii și adolescenți

Într-un studiu non-intervențional, care a cuprins 203 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 18 ani, nu au fost raportate reacții adverse. Experiența privind reacțiile adverse la copii și adolescenți disponibilă din datele de farmacovigilență este limitată. Cu toate acestea, pe baza acestor date limitate, profilul de siguranță pentru copii și adolescenți se consideră a fi comparabil cu cel pentru adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare (a se vedea detalii mai jos). *[A se completa la nivel național]*

4.9 Supradozaj

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Într-un studiu de siguranță non-intervențional, cu doză mare, post-autorizare, realizat la voluntari sănătoși, doi din cinci subiecți au prezentat reacții adverse. Au fost raportate numai reacții adverse care nu sunt grave și care sunt deja cunoscute, conform descrierii de la pct. 4.8, la administrarea unor doze unice de până la 20 de ori mai mari decât doza zilnică recomandată.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Grupa farmacoterapeutică: Alte imunostimulante, microorganisme antidiareice Codul ATC: L03AX, A07FA

Mecanism de acțiune

Escherichia coli, substanța activă din Symbioflor *E. coli*, este o bacterie vie prezentă în flora intestinală sănătoasă a oamenilor.

Un studiu *in vitro* realizat cu ajutorul reacției în lanț a polimerazei (PCR) pentru a investiga efectele tratamentului cu Symbioflor *E. coli* asupra celulelor epiteliale (SW 480) din mucoasa intestinală umană a indicat o reglare ascendentă a numărului de citokine IL-1 β , TNF- α , GM-CSF și de chemokine IL-8.

Efectul calitativ asupra expresiei genice în celulele epiteliale ale mucoaselor, elemente de control esențiale ale funcției imunitare la nivelul intestinului uman, este similar cu cel exercitat de flora intestinală fiziologică, naturală.

Într-un model care a utilizat ca mediu de cultură sângele uman integral, Symbioflor *E. coli* exercită efecte modulatorie puternice asupra sintezei induse fiziologic și a eliberării de citokine și chemokine. În general, există o schimbare a activității în favoarea celulelor helper Th1, însoțită de inhibarea celulelor helper Th2. Nu se cunoaște încă dacă și în ce măsură aceste rezultate sunt aplicabile pentru utilizarea la pacienți.

Eficacitatea și siguranța clinică

Un studiu clinic, care a cuprins 298 de pacienți cu sindromul intestinului iritabil, recrutați din centre de asistență medicală primară, a demonstrat succesul tratamentului cu Symbioflor *E. coli* cu rezultate bune și foarte bune la 62,9 % dintre pacienți și la 39,4 % dintre pacienții tratați cu placebo pe baza evaluării globale a eficacității realizate de către investigator pe o scală de evaluare cu 4 puncte.

Eficacitatea a fost confirmată atunci când s-au utilizat două criterii finale de evaluare definite post-hoc pentru a fi evaluate de către pacient, adică evaluarea de către pacient a simptomelor și disconfortului abdominal/durerii abdominale, care au cuprins fiecare dintre cele 8 sau 5 simptome SII relevante. Numărul de pacienți care nu au prezentat niciunul dintre simptomele SII relevante evaluate după perioada de tratament de 8 săptămâni a fost semnificativ mai mare pentru tratamentul cu Symbioflor *E. coli* comparativ cu placebo.

În general, Symbioflor *E. coli* a fost bine tolerat în studiul clinic, fără diferențe semnificative de tolerabilitate comparativ cu placebo în ceea ce privește funcțiile vitale, greutatea corporală și toți parametri de laborator testați. S-au înregistrat numai reacții adverse care nu sunt grave cu o frecvență puțin mai mare pentru Symbioflor *E. coli*. Evaluarea globală a tolerabilității efectuată de investigator a fost per ansamblu bună și foarte bună și echilibrată între Symbioflor *E. coli* și placebo.

Într-un studiu non-intervențional cu 203 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 4 și 18 ani care au fost diagnosticați cu SII pe baza criteriilor ROMA III pentru copii și adolescenți, evaluarea globală a eficacității pentru toate cele 4 subtipuri de SII a fost foarte bună și bună în cazul a peste 80 % dintre copii și adolescenți, atât în ceea ce privește evaluarea medicului, cât și a pacientului/părinților. În grupul de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani cu subtipul de SII „durere +

alternanță diaree și constipație”, evaluarea eficacității de către medic și de către pacient/părinți a fost cea mai scăzută (55 % sau, respectiv, 66 %).

Evaluarea globală a tolerabilității a fost bună și foarte bună la mai mult de 98 % dintre copii și adolescenți, atât cea realizată de medic, cât și cea realizată de pacient/părinți (vezi și pct. 4.8).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Bacteriile *E. coli* nu sunt absorbite, ci acționează local la nivelul sistemului imunitar intestinal.

Într-un model *in vitro* de expunere gastrică care imită stomacul și ileusul uman în condiții à jeun, s-a testat 1 ml (mai puțin de o doză) de Symbioflor *E. coli* pentru determinarea capacității de supraviețuire a tulpinii de producție *E. coli*. În acest model, au supraviețuit suficiente bacterii din tulpina *E. coli* la trecerea prin conținutul acid al stomacului, astfel încât numărul acestora a crescut din nou când au ajuns în condițiile de la nivelul intestinului subțire. Când același volum a fost testat în modelul SHIME (Simularea ecosistemului microbial din intestinul uman), în condiții care simulează consumul de alimente, au fost omorâte mai puține bacterii în stomac, în timp ce numărul acestora a fost relativ stabil în condițiile care simulează tractul gastrointestinal superior.

Studiul cu doză mare (vezi pct. 4.9) a demonstrat că tulpina specifică de *E. coli* populează intestinul uman timp de cel puțin câteva zile, dar și până la câteva luni după o singură doză.

Bacteriile *E. coli* sunt excretate prin fecale.

Prospectul

Punctul 2 Ce trebuie să știți înainte să luați Symbioflor *E. coli*

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Nu luați Symbioflor *E. coli*:

- dacă sunteți alergic la bacteriile *Escherichia coli* sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă suferiți de boli organice severe ale tractului gastrointestinal, cum ar fi inflamație acută a vezicii biliare sau a pancreasului sau obstrucție intestinală;
- dacă înregistrați o pierdere în greutate foarte severă sau o scădere în greutate extremă din cauza malnutriției (cașexie, marasm).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Symbioflor *E. coli*, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Înainte de diagnosticarea „sindromului intestinului iritabil”, medicul dumneavoastră trebuie să excludă cauzele organice ale tulburărilor gastrointestinale.

Nu luați Symbioflor *E. coli* în timpul bolilor acute asociate cu febră. Întrerupeți, temporar, tratamentul.

Nu luați Symbioflor *E. coli* în timpul unui tratament cu antibiotice sau în decurs de 5 zile după încheierea unui astfel de tratament (vezi și pct. 4.5).

Dacă simptomele sunt mai severe, de exemplu diaree acută cu febră mare sau cu sânge în scaun sau dacă diareea durează mai mult de 2 zile sau dacă apar alte simptome gastrointestinale, cu durată mai mare sau inexplicabile, consultați un medic și întrerupeți tratamentul.

Symbioflor *E. coli* împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați/utilizați, ați luat/utilizat recent sau s-ar putea să luați/utilizați orice alte medicamente.

Antibioticele pot inhiba bacteriile *Escherichia coli* și pot reduce astfel eficacitatea acestui medicament.

Symbioflor *E. coli* împreună cu alimente și băuturi

Luați picăturile în timpul meselor (vezi pct. 3 Cum să luați Symbioflor *E. coli*)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Deși nu există efecte nocive cunoscute ale Symbioflor *E. coli* asupra copilului nenăscut, picăturile trebuie utilizate în timpul sarcinii și al alăptării numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc de către medic.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Symbioflor *E. coli* nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Punctul 3 Cum să luați Symbioflor *E. coli*

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este:

La începutul tratamentului, adulții iau 10 picături pe cale orală de trei ori pe zi în timpul meselor. După o săptămână, doza se mărește la 20 de picături de trei ori pe zi.

Dacă la începutul tratamentului simptomele gastrointestinale, cum ar fi flatulență, diaree, durere abdominală sau disconfort abdominal, se agravează sau apar mai frecvent, Symbioflor *E. coli* trebuie luat diluat în apă, doza trebuie redusă sau numărul de picături trebuie crescut mai lent.

Se recomandă o durată de utilizare de 8 săptămâni.

Dacă simptomele se agravează în timpul tratamentului sau persistă după 8 săptămâni de tratament, solicitați sfatul medicului.

Utilizarea la copii și adolescenți

Nu se pot face recomandări privind dozele deoarece eficacitatea și siguranța la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Agitați bine Symbioflor *E. coli* înainte de utilizare. Acest lucru va cauza o ușoară tulburare.

Symbioflor *E. coli* nu conține conservanți și este, prin urmare, sensibil la contaminare în cazul utilizării necorespunzătoare. Aceasta poate fi prevenită prin deschiderea flaconului pentru o perioadă scurtă de timp doar atunci când utilizați acest medicament și prin dozarea cu atenție a picăturilor. Nu atingeți picurătorul. Din cauza tensiunii superficiale mari a Symbioflor *E. coli*, problemele de începere și oprire a eliberării picăturilor de soluție nu pot fi evitate complet. Pentru eliberarea picăturilor, țineți flaconul înclinat și bateți ușor pe fundul acestuia. Viteza cu care ies picăturile poate fi modificată variind unghiul la care este ținut flaconul.

Dacă luați mai mult Symbioflor *E. coli* decât trebuie

Nu sunt necesare măsuri speciale.

Dacă uitați să luați Symbioflor *E. coli*

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, ci continuați cu doza prescrisă.

Dacă încetați să luați Symbioflor *E. coli*

Nu sunt indicate măsuri speciale. Dacă este cazul, consultați medicul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Punctul 4 Reacții adverse posibile

Trebuie inserat textul de mai jos, care înlocuiește textul existent de la acest punct:

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Pot apărea următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Durere abdominală (inclusiv durere în etajul abdominal superior și disconfort abdominal)
- Blânde

Aceste reacții apar de obicei în primele 4 săptămâni de tratament și dispar în câteva zile, chiar dacă se continuă tratamentul.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Flatulență
- Greață
- Diaree

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare: *[a se completa la nivel național]*

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.