

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

Poznámka:

Tieto zmeny v príslušných častiach informácií o lieku sú výsledkom konania o postúpenej veci.

Informácie o lieku môžu byť v prípade potreby následne aktualizované príslušnými orgánmi členských štátov v spolupráci s referenčným členským štátom v súlade s postupmi podľa kapitoly 4 hlavy III smernice 2001/83/ES.

Zmeny v príslušných častiach informácií o lieku

Existujúce informácie o lieku sa majú zmeniť (vložením, nahradením alebo vypustením textu) tak, aby sa v nich premietlo schválené znenie, ako sa uvádza ďalej.

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.1 Terapeutické indikácie

Znenie indikácie sa má vypustiť a na toto miesto sa má vložiť ďalej uvedený text:

Syndróm dráždivého čreva

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Dávkovanie

Dospelí:

Na začiatku liečby: 10 kvapiek trikrát denne.

Po jednom týždni sa dávka zvýši na 20 kvapiek trikrát denne.

Ak sa prejavy gastrointestinálnych symptómov, ako je flatulencia, hnačka, bolesť brucha alebo nepríjemný pocit v bruchu zhoršia alebo sa vyskytujú častejšie na začiatku liečby, Symbioflor *E. coli* sa má užívať zriedený vodou, alebo dávka sa má znížiť alebo počet kvapiek sa má zvyšovať pomalšie.

Pediatrická populácia:

Účinnosť a bezpečnosť u detí a dospelievajúcich neboli stanovené. Dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

Kvapky sa užívajú perorálne počas jedla. V prípade potreby sa môžu zriediť vodou (pozri vyššie).

Dĺžka liečby

Odporúča sa užívanie lieku počas ôsmich týždňov.

Ak sa symptómy zhoršujú počas liečby alebo pretrvávajú osem týždňov po liečbe, pacient sa má poradiť s lekárom.

Účinnosť a bezpečnosť sa po uplynutí ôsmich týždňov neskúmali.

4.3 Kontraindikácie

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažné organické ochorenia gastrointestinálneho traktu, ako je akútna cholecystitída, akútna pankreatitída, ileus, ako aj kachexia a marasmus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Pred diagnostikovaním „syndrómu dráždivého čreva“ sa musia vylúčiť organické príčiny gastrointestinálnych porúch.

Počas akútnych febrilných ochorení sa má Symbioflor *E. coli* dočasne prerušiť.

Liek Symbioflor *E. coli* sa nemá užívať počas liečby antibiotikami alebo počas piatich dní po skončení takejto liečby (pozri tiež časť 4.5).

Ak sú symptómy závažnejšie, napr. akútna hnačka s vysokou horúčkou alebo s krvou v stolici, alebo ak hnačka trvá dlhšie než dva dni, alebo ak sa objavia ďalšie, dlhšie trvajúce či nevysvetliteľné gastrointestinálne symptómy, liečba sa má prerušiť a treba sa poradiť s lekárom.

4.8 Nežiaduce účinky

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce účinky pozorované v klinickom skúšaní, pozorované prevažne počas prvých štyroch týždňov liečby, boli bolesť brucha a urtikária. Tieto reakcie zvyčajne v priebehu niekoľkých dní vymiznú aj v prípade, že liečba pokračuje.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Hodnotenie nežiaducich účinkov je založené na týchto frekvenciách výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Môžu sa vyskytnúť tieto nežiaduce účinky:

Poruchy imunitného

systému Časté: urtikária.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: bolesť brucha (vrátane bolesti v hornej časti brucha a nepríjemného pocitu v bruchu).

Neznáme: flatulencia, nevoľnosť, hnačka.

Gastrointestinálne symptómy

Ak sa gastrointestinálne symptómy (ako je bolesť brucha, flatulencia alebo hnačka) zhoršia alebo sa vyskytujú častejšie na začiatku liečby, pozrite si časť 4.2, kde sú uvedené opatrenia, ktoré treba vykonať na zmiernenie týchto symptómov alebo na zabránenie týmto symptómom.

Pediatrická populácia

V neintervenčnej štúdii zahŕňajúcej 203 detí vo veku 4 – 18 rokov neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky. Na základe farmakovigilančných údajov sú k dispozícii len obmedzené skúsenosti s nežiaducimi reakciami u detí. Na základe týchto obmedzených údajov sa však profil bezpečnosti u detí a dospievajúcich považuje za porovnateľný s profilom bezpečnosti u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia (podrobnosti sú uvedené ďalej). *[Má byť vyplnené národne]*

4.9 Predávkovanie

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

V neintervenčnej štúdii bezpečnosti po uvedení lieku na trh, v ktorej sa skúmali vysoké dávky u zdravých dobrovoľníkov, sa u dvoch z piatich pacientov vyskytli vedľajšie účinky. Po podaní jednej dávky, ktorá bola až 20-násobne vyššia ako odporúčaná denná dávka, boli hlásené len nezávažné a už známe vedľajšie účinky opísané v časti 4.8.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Farmakoterapeutická skupina: Iné imunostimulanciá, antidiarioické mikroorganizmy ATC kód: L03AX, A07FA

Mechanizmus účinku

Escherichia coli, účinná látka lieku Symbioflor *E. coli*, je živá baktéria, ktorá je prítomná v zdravej ľudskej črevnej flóre.

V *in vitro* štúdii, v ktorej sa použila polymerázová reťazová reakcia (PCR) na preskúmanie účinkov lieku Symbioflor *E. coli* na epiteliálne bunky (SW 480) z ľudskej črevnej sliznice, sa preukázala up-regulácia cytokínov IL-1 β , TNF- α , GM-CSF a chemokínu IL-8.

Kvalitatívny účinok génovej exprese v epiteliálnych bunkách sliznice, hlavných riadiacich prvkov imunitnej funkcie v ľudskom čreve, je podobný ako v prípade prirodzenej fyziologickej črevnej flóry.

V ľudskom modeli kultivácie celej krvi liek Symbioflor *E. coli* vykazuje silný modulačný účinok na fyziologicky indukovanú syntézu a uvoľňovanie cytokínov a chemokínov. Celkovo sa pozoruje posun účinku v prospech pomocných buniek Th1 sprevádzaný inhibíciou pomocných buniek Th2. Nie je známe, či sú tieto výsledky aplikovateľné na použitie u pacientov a v akom rozsahu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinickom skúšaní zahŕňajúcom 298 pacientov so syndrómom dráždivého čreva liečených v centrách primárnej starostlivosti sa preukázala dobrá alebo veľmi dobrá úspešnosť liečby liekom Symbioflor *E. coli* u 62,9 % pacientov a u 39,4 % pacientov liečených placebom na základe globálneho posúdenia účinnosti skúšajúcim na 4-bodovej hodnotiacej stupnici.

Účinnosť sa potvrdila pri použití dvoch post-hoc definovaných parametrov posudzovaných pacientom, t. j. posúdenie symptómov a nepríjemných pocitov v bruchu/bolesti pacientom, pričom každý sa skladá z ôsmich alebo piatich symptómov relevantných pre IBS. Počet pacientov bez všetkých posudzovaných symptómov relevantných pre IBS po období liečby trvajúcej osem týždňov bol významne vyšší v prípade liečby liekom Symbioflor *E. coli* v porovnaní s placebom.

Liek Symbioflor *E. coli* bol v klinickom skúšaní celkovo dobre znášaný a v porovnaní s placebom sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v znášateľnosti, pokiaľ ide o vitálne funkcie, telesnú hmotnosť a všetky testované laboratórne parametre. Zaznamenali sa len nezávažné nežiaduce udalosti a trochu vyššia frekvencia sa zistila v prípade lieku Symbioflor *E. coli*. Globálne posúdenie znášateľnosti skúšajúcim bolo prevažne dobré až veľmi dobré a v prípade lieku Symbioflor *E. coli* a placebo bolo vyvážené.

V neintervénčnej štúdii zahŕňajúcej 203 detí vo veku 4 – 18 rokov, u ktorých bol diagnostikovaný IBS na základe kritérií ROM III pre deti, bolo celkové posúdenie účinnosti pri všetkých štyroch podtypoch IBS veľmi dobré až dobré u viac než 80 % detí pri hodnotení lekárom aj pacientom/rodičom. V skupine detí vo veku 12 – 18 rokov s podtypom IBS „bolesť + striedanie hnačky a zápchy“ bolo posúdenie účinnosti lekárom a pacientom/rodičom najnižšie (55 % a 66 %, v uvedenom poradí).

Celkové hodnotenie znášateľnosti bolo dobré až veľmi dobré u viac než 98 % detí pri hodnotení lekárom aj pacientom/rodičom (pozri tiež časť 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Baktérie *E. coli* sa neabsorbujú, ale pôsobia lokálne v črevnom imunitnom systéme.

V *in vitro* modeli expozície žalúdka napodobňujúcom ľudský žalúdok a ileus sa v podmienkach nalačno testoval 1 ml (menej než jedna dávka) lieku Symbioflor *E. coli* z hľadiska schopnosti prežitia produkčného kmeňa *E. coli*. V tomto modeli prežilo dosť baktérií kmeňa *E. coli* prechod cez kyslé prostredie žalúdka, takže ich počet sa znova zvýšil, keď sa dostali do tenkého čreva. Keď sa rovnaký objem testoval v modeli SHIME (simulácia ľudského črevného mikrobiálneho ekosystému) v podmienkach simulujúcich príjem potravy, v žalúdku bolo usmrtených menej baktérií, zatiaľ čo ich počet bol relatívne stabilný v podmienkach simulujúcich hornú časť gastrointestinálneho traktu.

Štúdia, v ktorej sa skúmali vysoké dávky (pozri časť 4.9), sa preukázalo, že špecifický kmeň *E. coli* po podaní jednej dávky osídli ľudské črevo aspoň na niekoľko dní, ale aj na niekoľko mesiacov.

Baktérie *E. coli* sa vylučujú stolicou.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2 – Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Symbioflor *E. coli*

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Neužívajte Symbioflor *E. coli*:

- ak ste alergický na baktérie *Escherichia coli* alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte závažné organické ochorenia žalúdočno-črevného traktu, ako je akútne zápal žlčníka alebo pankreasu alebo črevnú obštrukciu (upchatie),
- ak máte veľmi závažný nezvyčajný úbytok hmotnosti alebo extrémny úbytok hmotnosti v dôsledku malnutrície (podvýživy) (kachexie, marazmu).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Symbioflor *E. coli*, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Pred diagnostikovaním „syndrómu dráždivého čreva“ by mal váš lekár vylúčiť organické príčiny žalúdočno-črevných porúch.

Neužívajte Symbioflor *E. coli* počas akútneho ochorenia s horúčkou. Liečbu dočasne prerušte.

Neužívajte Symbioflor *E. coli* počas liečby antibiotikami alebo počas piatich dní po skončení takejto liečby (pozri tiež „Iné lieky a Symbioflor *E. coli*“).

Ak sú príznaky závažnejšie, napr. akútna hnačka s vysokou horúčkou alebo krv v stolici, alebo ak hnačka trvá dlhšie než dva dni, alebo ak sa objavia ďalšie, dlhšie trvajúce či nevysvetliteľné žalúdočno-črevné príznaky, poraďte sa s lekárom a zastavte liečbu.

Iné lieky a Symbioflor *E. coli*

Ak teraz užívate/používate alebo ste v poslednom čase užívali/používali, či práve budete užívať/používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Antibiotiká môžu brániť pôsobeniu baktériám *Escherichia coli*, a tak znížiť účinnosť tohto lieku.

Symbioflor *E. coli*, jedlo a nápoje

Kvapky užívajte počas jedla (pozri časť 3 Ako užívať Symbioflor *E. coli*).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Hoci nie sú známe žiadne škodlivé účinky lieku Symbioflor *E. coli* na nenarodené dieťa, kvapky sa majú užívať počas tehotenstva a dojčenia len po starostlivom posúdení prínosu a rizika lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Symbioflor *E. coli* nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Časť 3 Ako užívať Symbioflor *E. coli*

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je:

Dospelí užívajú na začiatku liečby 10 kvapiek perorálne (ústami) trikrát denne počas jedla. Po jednom týždni sa dávka zvýši na 20 kvapiek trikrát denne.

Ak sa prejavy žalúdočno-črevných príznakov, ako je plynatosť, hnačka, bolesť brucha alebo nepríjemný pocit v bruchu zhoršia alebo sa vyskytujú častejšie na začiatku liečby, Symbioflor *E. coli* sa má užívať zriedený vodou, alebo dávka sa má znížiť alebo počet kvapiek sa má zvyšovať pomalšie.

Odporúča sa užívanie lieku počas ôsmich týždňov.

Ak sa príznaky zhoršujú počas liečby alebo pretrvávajú osem týždňov po liečbe, poradte sa s lekárom.

Použitie u detí a dospievajúcich

Nie je možné uviesť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania, pretože účinnosť a bezpečnosť u detí a dospievajúcich neboli stanovené.

Liekom Symbioflor *E. coli* pred použitím silno zatrasť. To spôsobí mierne zakalenie.

Symbioflor *E. coli* neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto je v prípade nesprávneho použitia náchylný na kontamináciu (znehodnotenie). Tomu sa môže predísť tak, že fľaška sa otvorí len na krátky čas počas použitia tohto lieku a liek sa opatrne nakvapká. Nedotýkajte sa kvapkadla. Vzhľadom na vysoké povrchové napätie lieku Symbioflor *E. coli* sa nedá úplne predísť problémom pri začatí a skončení uvoľňovania kvapiek roztoku. Kvapky sa začnú uvoľňovať, keď sa fľaška drží pod určitým uhlom a po dne fľašky sa jemne poklepe. Rýchlosť uvoľňovania kvapiek sa dá zmeniť tak, že sa zmení uhol, pod akým sa fľaška drží.

Ak užijete viac lieku Symbioflor *E. coli*, ako máte

Nie sú potrebné žiadne protiopatrenia.

Ak zabudnete užiť Symbioflor *E. coli*

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ale pokračujte v užívaní predpísanej dávky.

Ak prestanete užívať Symbioflor *E. coli*

Nie sú určené žiadne zvláštne opatrenia. V prípade potreby sa porozprávajte so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Časť 4 Možné vedľajšie účinky

Má sa vložiť ďalej uvedený text a nahradiť existujúci text v tejto časti:

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Môžu sa vyskytnúť tieto nežiaduce účinky:

Časté (môžu postihnúť až 1 pacienta z 10):

- Bolesť brucha (vrátane bolesti v hornej časti brucha a nepríjemného pocitu v bruchu)
- Žihľavka

Tieto reakcie sa zvyčajne vyskytujú počas prvých štyroch týždňov liečby a v priebehu niekoľkých dní vymiznú aj v prípade, že liečba pokračuje.

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- Plynatosť
- Nevoľnosť
- Hnačka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia: *[má byť vyplnené národne]*

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.