

Приложение III

Промени в съответните точки на продуктова информация

Забележка:

Тези изменения в съответните точки на продуктова информация са резултат от арбитражна процедура.

Продуктовата информация може да бъде впоследствие актуализирана от компетентните органи на държавата членка в сътрудничество с референтната държава членка, според необходимостта, в съответствие с процедурите, заложи в Директива 2001/83/ЕО, раздел 3, глава 4.

Изменения в съответните точки на продуктова информация

Съществуващата продуктова информация трябва да бъде променена (вмъкване, замяна или изтриване на текста, както е подходящо), за да отрази съгласуваният текст, както е предоставен по-долу).

Кратка характеристика на продукта

4.1 Терапевтични показания

Текстът за показанието трябва да бъде изтрит и на негово място да се вмъкне текстът по-долу:

Синдром на раздразненото черво

4.2 Дозировка и начин на приложение

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Дозировка

Възрастни:

В началото на лечението: 10 капки три пъти дневно.

След една седмица дозата се увеличава до 20 капки три пъти дневно.

Ако признаците на стомашно-чревни симптоми като метеоризъм, диария, болка в корема или дискомфорт в корема се влошат или се появяват по-често в началото на лечението, Symbioflor *E. coli* трябва да се приема разреден с вода или дозата трябва да се намали, или броят на капките трябва да се увеличава по-бавно.

Педиатрична популация:

Ефикасността и безопасността при деца и юноши не са установени. Наличните данни са описани в точки 4.8 и 5.1.

Начин на приложение

Капките се приемат перорално по време на хранене. При необходимост те могат да бъдат разредени с вода (вж. по-горе).

Продължителност на лечението

Препоръчва се 8-седмичен период на употреба.

Ако симптомите се влошат по време на лечението или продължават след 8-седмично лечение, пациентът трябва да потърси медицинска помощ.

Ефикасността и безопасността след 8 седмици не са проучени.

4.3 Противопоказания

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежки органични заболявания на стомашно-чревния тракт като остър холецистит, остър панкреатит, илеус, както и кахексия и маразм.

Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Преди поставянето на диагноза „синдром на раздразненото черво“ трябва да се изключат органични причини за стомашно-чревни нарушения.

По време на остри фебрилни заболявания приемът на Symbioflor *E. coli* трябва временно да се прекрати.

Symbioflor *E. coli* не трябва да се приема по време на лечение с антибиотици или в рамките на 5 дни след края на такова лечение (вж. също точка 4.5).

Ако симптомите са по-тежки, например остра диария с висока температура или кръв в изпражненията, или ако диарията продължава повече от 2 дни, или ако се появят други дълготрайни или необясними стомашно-чревни симптоми, лечението трябва да се преустанови и да се направи консултация с лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания, които се наблюдават предимно през първите 4 седмици на лечение, са болка в корема и уртикария. Тези реакции обикновено изчезват в рамките на няколко дни дори ако лечението продължава.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции е въз основа на следните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Възможно е да се появят следните нежелани реакции:

Нарушения на имунната система

Чести: уртикария

Стомашно-чревни нарушения

Чести: болка в корема (включително болка в горната част на корема и дискомфорт в корема).

С неизвестна честота: метеоризъм, гадене, диария.

Стомашно-чревни симптоми

Ако стомашно-чревните симптоми (като болка в корема, метеоризъм или диария) се влошат или се появяват по-често в началото на лечението, вижте в точка 4.2 какви мерки трябва да се предприемат за намаляване или избягване на тези симптоми.

Педиатрична популация

В едно неинтервенционално проучване при 203 деца на възраст 4—18 години не се съобщават нежелани реакции. Има само ограничен опит относно нежеланите реакции при деца от данни за фармакологична бдителност. Въпреки това въз основа на тези ограничени данни се счита, че профилът на безопасност за деца и юноши е сравним с този на възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване (вж. подробности по-долу). *[да се попълни съгласно националните изисквания]*

Точка 4.9 Предозиране

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

В едно неинтервенционално постмаркетингово проучване на безопасността на висока доза при здрави доброволци двама от петимата участници изпитват нежелани лекарствени реакции. Съобщени са само несериозни и вече известни нежелани лекарствени реакции, както са описани в точка 4.8, при прилагане на единични дози до 20 пъти по-високи от препоръчителната дневна доза.

5.1 Фармакодинамични свойства

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Фармакотерапевтична група: Други имуностимулатори, микроорганизми против диария
АТС код: L03AX, A07FA

Механизъм на действие

Escherichia coli, активното вещество в Symbioflor *E. coli*, е жива бактерия, която присъства в стомашно-чревната флора на здравите хора.

Едно *in-vitro* проучване, проведено с използване на полимеразна верижна реакция (ПВР) за изследване на ефектите на Symbioflor *E. coli* върху епителни клетки (SW 480) от човешка стомашно-чревна лигавица, показва положителна регулация на цитокините IL-1 β , TNF- α , GM-CSF и на хемокина IL-8.

Качественият ефект върху генната експресия в мукозните епителни клетки, ключовите контролни елементи на имунната функция в човешкия чревен тракт, е подобен на този, който се проявява от естествената физиологична чревна флора.

В модел на култура с човешка цяла кръв, Symbioflor *E. coli* проявява силни модулиращи ефекти върху физиологично индуцирания синтез и освобождаване на цитокини и хемокини. Като цяло има изместване на активността в полза на Th1 хелперните клетки, придружено от инхибиране на Th2 хелперните клетки. Дали и до каква степен тези резултати са приложими при употребата при пациенти все още не е известно.

Клинична ефективност и безопасност

Едно клинично изпитване, което обхваща 298 пациенти със синдром на раздразненото черво, които са набрани в центрове за първична помощ, показва добра или много добра успеваемост на лечението със Symbioflor *E. coli* при 62,9 % от пациентите и при 39,4 % от пациентите, лекувани с плацебо, въз основа на глобалната оценка за ефикасност на изследователя по 4-точкова скала за оценка.

Ефикасността е потвърдена с използване на две *post-hoc* определени крайни точки, оценени от пациента, т.е. оценка на пациента на симптомите и дискомфорта/болката в корема, които включват всеки от 8-те или съответно 5-те симптома, свързани със синдром на раздразненото черво. Броят на пациентите, които нямат нито един от оценените синдроми, свързани със синдрома на раздразненото черво симптоми, след 8-седмичен период на лечение е значително по-голям при лечение със Symbioflor *E. coli* в сравнение с плацебо.

Като цяло Symbioflor *E. coli* се понася добре в клиничното изпитване, без значителни разлики в поносимостта в сравнение с плацебо по отношение на жизнените функции, телесното тегло и всички изследвани лабораторни показатели. Записани са само несериозни нежелани събития с малко по-висока честота при Symbioflor *E. coli*. Глобалната оценка на изследователя по

отношение на поносимостта е предимно от добра до много добра и балансирана между Symbioflor *E. coli* и плацебо.

В едно неинтервенционално проучване при 203 деца на възраст 4—18 години, които са диагностицирани със синдром на раздразненото черво въз основа на критерия ROM III за деца, общата оценка на ефикасността за всички 4 подтипа на синдром на раздразненото черво е от много добра до добра при над 80 % от децата според оценката както на лекаря, така и на пациента/родителя. В групата деца на възраст 12—18 години с подтип на синдрома на раздразненото черво „болка + редуващи се диария и запек“, оценката на лекаря и пациента/родителя на ефикасността е по-ниска (съответно 55 % или 66 %).

Общата оценка на поносимостта е от добра до много добра при над 98 % от децата според оценката както на лекаря, така и на пациента/родителя (вж. също точка 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Бактериите *E. Coli* не се абсорбират, а действат локално в чревната имунна система.

В *in-vitro* модел на стомашна експозиция, наподобяващ условията на човешкия стомах и илеус на гладно, 1 ml (по-малко от единична доза) Symbioflor *E. Coli* е изпитан за преживяемост на *E. coli* продуциращия щам. В този модел достатъчно количество от щама на *E. coli* оцеля при преминаването през киселата среда на стомаха и техният брой се увеличи отново при достигане условията на тънките черва. Когато същият обем е изпитан в SHIME модел (симулация на човешка чревна микробна екосистема) при условия, симулиращи прием на храна, по-малко бактерии умират в стомаха, като същевременно техният брой е относително стабилен при условията, симулиращи горния стомашно-чревен тракт.

Проучването на висока доза (вж. точка 4.9) показва, че специфичният щам на *E. Coli* се развива в човешките черва поне в продължение на дни, но също и до месеци след единична доза.

Бактерията *E. coli* се екскретира чрез фекалиите.

Листовка на продукта

Точка 2 „Какво трябва да знаете, преди да приемете Symbioflor *E. coli*“

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Не приемайте Symbioflor *E. coli*:

- ако сте алергични към бактерията *Escherichia coli* или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако имате тежки органични заболявания на стомашно-чревния тракт, например остро възпаление на жлъчния мехур или панкреаса или чревна непроходимост.
- ако имате много тежка, необичайна загуба на тегло или изключително голяма загуба на тегло поради недोхранване (кахексия, маразм).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Symbioflor *E. coli*.

Преди поставянето на диагноза „синдром на раздразненото черво“ Вашият лекар трябва да изключи органичните причини за стомашно-чревни нарушения.

Не приемайте Symbioflor *E. coli* по време на остро заболяване с висока температура. Спрете временно лечението.

Не приемайте Symbioflor *E. coli* по време на лечение с антибиотици или в рамките на 5 дни след края на такова лечение (вижте също точка 4.5).

Ако симптомите са по-тежки, например остра диария с висока температура или кръв в изпражненията, или ако диарията продължава повече от 2 дни, или ако се появят други дълготрайни или необясними стомашно-чревни симптоми, спрете лечението и се консултирайте с лекар.

Други лекарства и Symbioflor *E. coli*

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате/използвате, наскоро сте приемали/използвали или е възможно да приемате/използвате други лекарства.

Антибиотиците може да потиснат бактерията *Escherichia coli* и по този начин да намалят ефикасността на това лекарство.

Symbioflor *E. coli* с храна и напитки

Приемайте капките по време на хранене (вижте точка 3 „Как да приемате Symbioflor *E. coli*)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Въпреки че няма известни вредни ефекти на Symbioflor *E. coli* върху нероденото дете, капките трябва да се използват по време на бременност и при кърмене само след внимателна оценка на съотношението полза/риск от лекаря.

Шофиране и работа с машини

Symbioflor *E. coli* не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Точка 3 „Как да приемате Symbioflor *E. coli*“

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Винаги приемайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е:

Възрастни: приемайте 10 капки перорално три пъти дневно по време на хранене в началото на лечението. След една седмица увеличете дозата до 20 капки три пъти дневно.

Ако признаците за стомашно-чревни симптоми като метеоризъм, диария, болка в корема или дискомфорт в корема се влошат или се появяват по-често в началото на лечението, Symbioflor *E. coli* трябва да се приема разреден с вода или дозата трябва да се намали, или броят на капките трябва да се увеличава по-бавно.

Препоръчва се 8-седмичен период на употреба.

Ако симптомите се влошат по време на лечението или продължават след 8-седмично лечение, потърсете медицинска помощ.

Употреба при деца и юноши

Не може да се направи препоръка за дозировката, тъй като ефикасността и безопасността при деца и юноши не е установена.

Разклатете добре Symbioflor *E. coli* преди употреба. Това ще предизвика леко помътняване.

Symbioflor *E. coli* не съдържа консерванти и поради това е чувствителен към замърсяване в случай на неправилна употреба. Това може да се предотврати чрез отваряне на бутилката за кратко време, само при използване на продукта, и чрез внимателно откапване на капките. Не докосвайте капкомера. Поради голямото повърхностно напрежение на Symbioflor *E. coli* проблемите при започване и спиране на откапването на капки от разтвора не могат да бъдат напълно избегнати. Откапването на капките започва, когато бутилката се държи под ъгъл и се чука леко по дъното. Скоростта на падане на капките може да бъде променена чрез промяна на ъгъла, под който се държи бутилката.

Ако сте приели повече от необходимата доза Symbioflor E. coli

Не са необходими никакви мерки.

Ако сте пропуснали да приемете Symbioflor E. coli

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, а продължете да приемате предписаната доза.

Ако спрете приема на Symbioflor E. coli

Няма посочени специални мерки. Ако е подходящо, говорете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Точка 4 „Възможни нежелани реакции“

Текстът по-долу трябва да бъде вмъкнат чрез замяна на съществуващия текст в тази точка:

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Възможно е да се появят следните нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- Болка в корема (включително болка в горната част на корема и дискомфорт в корема)
- Уртикария

Тези реакции обикновено се появяват в рамките на първите 4 седмици от лечението и изчезват след няколко дни дори ако лечението продължава.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Метеоризъм
- Гадене
- Диария

Съобщаване на нежелани лекарствени реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване: *[да се попълни съгласно националните изисквания]*

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.