

## **Παράρτημα ΙΙΙ**

### **Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των Πληροφοριών Προϊόντος**

Σημείωση:

Αυτές οι τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας παραπομπής.

Οι πληροφορίες προϊόντος μπορούν ακολούθως να ενημερωθούν από τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών σε συνεργασία με το κράτος μέλος αναφοράς, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις διαδικασίες που ορίζονται στο Κεφάλαιο 4 του Τίτλου ΙΙΙ της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

## **Τροποποιήσεις σε σχετικές παραγράφους των Πληροφοριών Προϊόντος**

Οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος θα τροποποιηθούν (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση), προκειμένου να ανταποκρίνονται στη συμφωνημένη διατύπωση που παρέχεται παρακάτω]

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

#### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Πρέπει να διαγραφεί η διατύπωση της ένδειξης και να εισαχθεί το παρακάτω κείμενο στη θέση της:

Σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

##### Δοσολογία

###### *Ενήλικες:*

Κατά την έναρξη της θεραπείας: 10 σταγόνες τρεις φορές την ημέρα.

Μετά από μία εβδομάδα, η δόση αυξάνεται σε 20 σταγόνες τρεις φορές την ημέρα.

Αν τα συμπτώματα του γαστρεντερικού, όπως μετεωρισμός, διάρροια ή δυσφορία στην κοιλιακή χώρα, οξυνθούν ή παρουσιάζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας, το Symbioflor *E. coli* πρέπει να λαμβάνεται αραιωμένο σε νερό ή η δόση πρέπει να μειωθεί ή ο αριθμός των σταγόνων πρέπει να αυξηθεί με πιο αργό ρυθμό.

###### *Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8 και 5.1.

##### Τρόπος χορήγησης

Οι σταγόνες λαμβάνονται από του στόματος κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Αν χρειάζεται, μπορούν να αραιωθούν σε νερό (βλέπε παραπάνω).

##### Διάρκεια θεραπείας

Συνιστάται η χρήση για 8 εβδομάδες.

Αν τα συμπτώματα οξυνθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή επιμένουν μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, ο ασθενής πρέπει να συμβουλευθεί ιατρό.

Δεν έχουν μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μετά το πέρας των 8 εβδομάδων.

### 4.3 Αντενδείξεις

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Οξείες οργανικές παθήσεις της γαστρεντερικής οδού, όπως οξεία χολοκυστίτιδα, οξεία παγκρεατίτιδα, ειλεός, καθώς και καχεξία και μαρασμός.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

Πριν από τη διάγνωση του "συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου", πρέπει να αποκλείονται οργανικές αιτίες των γαστρεντερικών διαταραχών.

Κατά τη διάρκεια εμπύρετων νόσων, η χορήγηση του Symbioflor *E. coli* πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Το Symbioflor *E. coli* δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντιβιοτικά ή εντός 5 ημερών από το πέρας τέτοιου είδους θεραπείας (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5).

Αν τα συμπτώματα γίνουν οξύτερα, π.χ. οξεία διάρροια με υψηλό πυρετό ή αίμα στα κόπρανα ή αν η διάρροια διαρκέσει περισσότερο από 2 ημέρες ή αν παρουσιαστούν άλλα πιο μακροχρόνια ή ανεξήγητα συμπτώματα του γαστρεντερικού, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και να ληφθεί συμβουλή ιατρού.

### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

#### Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την κλινική δοκιμή και κυρίως κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας ήταν πόνος στην κοιλιακή χώρα και κνίδωση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίζονται συνήθως εντός λίγων ημερών ακόμη κι αν συνεχιστεί η θεραπεία.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται στις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Ενδέχεται να παρουσιαστούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Συχνές:  
κνίδωση

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: πόνος στην κοιλιακή χώρα (συμπεριλαμβανομένων του πόνου στην άνω κοιλιακή χώρα και της δυσφορίας στην κοιλιακή χώρα).

Μη γνωστές: μετεωρισμός, ναυτία, διάρροια.

Συμπτώματα του γαστρεντερικού

Αν τα συμπτώματα του γαστρεντερικού (όπως πόνος στην κοιλιακή χώρα, μετεωρισμός ή διάρροια) οξυνθούν ή παρουσιάζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 για τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν για τη μείωση ή την αποτροπή αυτών των συμπτωμάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια μη παρεμβατική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 203 παιδιά ηλικίας 4 έως 18 ετών. Διατίθεται μόνο περιορισμένη εμπειρία για τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης. Ωστόσο, με βάση αυτά τα περιορισμένα δεδομένα, η εικόνα ασφάλειας για παιδιά και εφήβους θεωρείται συγκρίσιμη με εκείνη των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς (βλέπε παρακάτω για λεπτομέρειες). *[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]*

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

Σε μια μη παρεμβατική μελέτη ασφαλείας υψηλής δοσολογίας σε υγιείς εθελοντές μετά την κυκλοφορία στην αγορά, παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δύο από τα πέντε υποκείμενα της μελέτης. Κατά τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων έως και 20 φορές υψηλότερων από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση, αναφέρθηκαν μόνο μη σοβαρές και ήδη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιγράφονται στην παράγραφο 4.8.

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα ανοσοδιεγερτικά, μικροοργανισμοί με αντιδιαρροϊκή δράση, κωδικός ATC: L03AX, A07FA

### Μηχανισμός δράσης

Το *Escherichia coli*, η δραστική ουσία του Symbioflor *E. coli*, είναι ένα ζωντανό βακτήριο που παρουσιάζεται στην υγιή εντερική χλωρίδα των ανθρώπων.

Μια μελέτη in-vitro που εκτελέστηκε με χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για τη διερεύνηση των επιδράσεων του *E. coli* στα επιθηλιακά κύτταρα (SW 480) από τον εντερικό βλεννογόνο του ανθρώπου έδειξε θετική παλίνδρομη ρύθμιση των κυτοκινών IL-1β, TNF-α, GM-CSF και της χημοκίνης IL-8.

Η ποσοτική επίδραση στη γονιδιακή έκφραση επί των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου, των βασικών παραγόντων ελέγχου της ανοσοποιητικής λειτουργίας του ανθρώπινου εντέρου, είναι παρόμοια με αυτήν που ασκείται από τη φυσική, φυσιολογική εντερική χλωρίδα.

Σε ένα μοντέλο καλλιέργειας ολικού αίματος στον άνθρωπο, το Symbioflor *E. coli* ασκεί ισχυρές ρυθμιστικές επιδράσεις στη φυσιολογικά παραγόμενη σύνθεση και την απελευθέρωση των κυτοκινών και των χημοκινών. Γενικά, υφίσταται μια μεταβολή στη δραστηριότητα υπέρ των βοηθητικών κυττάρων Th1, η οποία συνοδεύεται από αναστολή των βοηθητικών κυττάρων Th2. Δεν είναι ακόμη γνωστό αν και κατά πόσον αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να εφαρμοστούν για χρήση σε ασθενείς.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια κλινική δοκιμή που περιλάμβανε 298 ασθενείς με σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, οι οποίοι επιλέχθηκαν σε κέντρα πρωτοβάθμιας ιατρικής περίθαλψης, έδειξε καλό ή πολύ καλό ποσοστό επιτυχίας της θεραπείας με Symbioflor *E. coli* στο 62,9% των ασθενών και στο 39,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (placebo) με βάση την καθολική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας από τον ερευνητή σε μια κλίμακα αξιολόγησης 4 βαθμών

Η αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε κατά τη χρήση δύο εκ των υστέρων καθοριζόμενων τελικών παραμέτρων που αξιολογήθηκαν από τον ασθενή, δηλ. την αξιολόγηση από τον ασθενή των συμπτωμάτων και της δυσφορίας/του πόνου στην κοιλιακή χώρα, οι οποίες αποτελούνταν η καθεμία από 8 ή 5 συμπτώματα, αντίστοιχα, σχετικά με το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ). Μετά την περίοδο θεραπείας 8 εβδομάδων, ο αριθμός των ασθενών που δεν παρουσίασε κανένα από τα αξιολογούμενα σχετικά συμπτώματα του ΣΕΕ ήταν σημαντικά υψηλότερος στη θεραπεία με Symbioflor *E. coli* σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

Γενικά, το Symbioflor *E. coli* ήταν επαρκώς ανεκτό στην κλινική δοκιμή με μη σημαντικές διαφορές στην ανεκτικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως προς τις ζωτικές λειτουργίες, το σωματικό βάρος και όλες τις εργαστηριακές παραμέτρους που αναλύθηκαν. Μόνο μη σοβαρές σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν με ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα για το Symbioflor *E. coli*. Η καθολική αξιολόγηση του ερευνητή ως προς την ανεκτικότητα ήταν κυρίως καλή έως πολύ καλή και παρουσίαζε ισορροπία μεταξύ του Symbioflor *E. coli* και του εικονικού φαρμάκου.

Σε μια μη παρεμβατική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 203 παιδιά ηλικίας 4 έως 18 ετών που είχαν διαγνωστεί με ΣΕΕ με βάση τα κριτήρια της Ρώμης ΙΙΙ για τα παιδιά, η συνολική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και για τους 4 υποτύπους του ΣΕΕ ήταν πολύ καλή έως καλή σε πάνω από το 80% των παιδιών τόσο στην αξιολόγηση του ιατρού όσο και στην αξιολόγηση του ασθενούς/γονέα. Στην κατηγορία των παιδιών ηλικίας 12 έως 18 ετών με τον υπότυπο ΣΕΕ "πόνος + εναλλασσόμενη διάρροια και δυσκοιλιότητα", η αξιολόγηση του ιατρού και του ασθενούς/γονέα για την αποτελεσματικότητα ήταν χαμηλότερη (55% ή 66%, αντίστοιχα).

Η συνολική αξιολόγηση της ανεκτικότητας ήταν καλή έως πολύ καλή σε πάνω από το 98% των παιδιών τόσο στην αξιολόγηση του ιατρού όσο και στην αξιολόγηση του ασθενούς/γονέα (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

Τα βακτήρια *E. coli* δεν απορροφώνται, αλλά ενεργούν τοπικά στο εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα.

Σε ένα in-vitro γαστρικό μοντέλο έκθεσης, το οποίο μιμούνταν το ανθρώπινο στομάχι και τον ειλεό υπό συνθήκες νηστείας, πραγματοποιήθηκε δοκιμή με 1 ml (λιγότερο από μία μεμονωμένη δόση) Symbioflor *E. coli* για την ικανότητα επιβίωσης του στελέχους παραγωγής του *E. coli*. Σε αυτό το μοντέλο αρκετά βακτήρια του στελέχους *E. coli* επιβίωσαν της διέλευσης από το όξινο περιβάλλον του στομάχου, έτσι ώστε ο αριθμός τους αυξήθηκε ξανά όταν έφτασαν στις συνθήκες του λεπτού εντέρου. Όταν πραγματοποιήθηκε δοκιμή με τον ίδιο όγκο στο μοντέλο SHIME (Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem - Προσομοίωση του ανθρώπινου εντερικού μικροβιακού οικοσυστήματος) υπό συνθήκες που προσομοίασαν την πρόσληψη τροφής, λιγότερα βακτήρια απεβίωσαν στο στομάχι, ενώ ο αριθμός τους ήταν σχετικά σταθερός στις συνθήκες προσομοίωσης της ανώτερης γαστρεντερικής οδού.

Η μελέτη υψηλής δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 4.9) επέδειξε ότι το ειδικό στέλεχος του *E. coli* καλλιεργείται στο ανθρώπινο έντερο τουλάχιστον για ημέρες έως μήνες μετά τη χορήγηση μιας μεμονωμένης δόσης.

Τα βακτήρια *E. coli* απεκκρίνονται μέσω των κοπράνων.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης

### Παράγραφος 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Symbioflor *E. coli*

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

#### Μην πάρετε το Symbioflor *E. coli*:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο βακτήριο *Escherichia coli* ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από οξείες οργανικές παθήσεις της γαστρεντερικής οδού, όπως οξεία φλεγμονή της χοληδόχου κύστεως ή του παγκρέατος, ή εντερική απόφραξη.
- σε περίπτωση πολύ μεγάλης μη φυσιολογικής απώλειας βάρους ή υπερβολικής απώλειας βάρους λόγω υποσιτισμού (καχεξία, μαρασμός).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Symbioflor *E. coli*.

Πριν από τη διάγνωση του "συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου", ο γιατρός σας θα πρέπει να αποκλείσει οργανικές αιτίες των γαστρεντερικών διαταραχών.

Μην παίρνετε το Symbioflor *E. coli* κατά τη διάρκεια οξείας ασθένειας με πυρετό.  
Διακόψετε τη θεραπεία, προσωρινά.

Μην παίρνετε το Symbioflor *E. coli* κατά τη διάρκεια αγωγής με αντιβιοτικά ή εντός 5 ημερών μετά το τέλος μιας τέτοιας αγωγής (βλέπε επίσης παράγραφο 4.5).

Συμβουλευτείτε γιατρό και διακόψετε την αγωγή, εάν τα συμπτώματα οξυνθούν, π.χ. οξεία διάρροια με υψηλό πυρετό ή αίμα στα κόπρανα, ή αν η διάρροια διαρκέσει περισσότερο από 2 ημέρες ή παρουσιαστούν άλλα, πιο μακροχρόνια ή ανεξήγητα συμπτώματα του γαστρεντερικού.

### Άλλα φάρμακα και Symbioflor *E. coli*

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε/χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα πάρει/χρησιμοποιήσει ή μπορεί να πάρετε/χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Τα αντιβιοτικά ενδέχεται να καταστείλουν τα βακτήρια *Escherichia coli* και, ως εκ τούτου, να μειώσουν την αποτελεσματικότητά αυτού του φαρμάκου.

### Symbioflor *E. coli* με τροφή και ποτό

Λαμβάνετε τις σταγόνες κατά τη διάρκεια των γευμάτων (βλέπε παράγραφο 3  
Πώς να πάρετε το Symbioflor *E. coli*)

## **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αν και δεν υπάρχουν γνωστές επιβλαβείς επιδράσεις του Symbioflor *E. coli* στο έμβryo, οι σταγόνες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την κύηση και το θηλασμό μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τον γιατρό.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Symbioflor *E. coli* δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

## **Παράγραφος 3 Πώς να πάρετε το Symbioflor *E. coli***

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

Πρέπει πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι:

Για τους ενήλικες, 10 σταγόνες από του στόματος καθημερινά κατά τη διάρκεια των γευμάτων με την έναρξη της θεραπείας. Μετά από μία εβδομάδα, αυξήστε τη δόση σε 20 σταγόνες τρεις φορές την ημέρα.

Αν τα συμπτώματα του γαστρεντερικού, όπως μετεωρισμός, διάρροια ή δυσφορία στην κοιλιακή χώρα οξυνθούν ή παρουσιάζονται συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας, το Symbioflor *E. coli* θα πρέπει να λαμβάνεται αραιωμένο σε νερό ή η δόση πρέπει να μειωθεί ή ο αριθμός των σταγόνων πρέπει να αυξηθεί με πιο αργό ρυθμό.

Συνιστάται η χρήση για 8 εβδομάδες.

Αν τα συμπτώματα οξυνθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή επιμένουν μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας, συμβουλευθείτε ιατρό.

## **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία, καθώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Ανακινήστε καλά το Symbioflor *E. coli* πριν από τη χρήση. Αυτό θα προκαλέσει μια μικρή θολότητα.



Το Symbioflor *E. coli* δεν περιέχει συντηρητικά και, συνεπώς, είναι επιρρεπές σε μόλυνση σε περίπτωση ακατάλληλης χρήσης. Αυτό μπορείτε να το αποτρέψετε ανοίγοντας τη φιάλη μόνο για σύντομο χρονικό διάστημα κατά τη χρήση αυτού του προϊόντος και διανέμοντας προσεκτικά τις σταγόνες. Μην αγγίζετε το σταγονόμετρο. Εξαιτίας της υψηλής επιφανειακής τάσης του Symbioflor *E. coli*, δεν μπορούν να αποφευχθούν εντελώς προβλήματα με την έναρξη και τη διακοπή της απελευθέρωσης των σταγόνων του διαλύματος. Η απελευθέρωση των σταγόνων ξεκινά, αν κρατήσετε τη φιάλη υπό γωνία και κτυπήσετε ελαφρά τη βάση της. Μπορείτε να αλλάξετε την ταχύτητα ρίψης των σταγόνων τροποποιώντας τη γωνία υπό την οποία κρατάτε τη φιάλη.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Symbioflor *E. coli* από την κανονική**

Δεν απαιτούνται αντίμετρα.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Symbioflor *E. coli***

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε, αλλά συνεχίστε να παίρνετε τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Symbioflor *E. coli***

Δεν ενδείκνυνται ειδικά μέτρα. Εάν χρειάζεται, μιλήστε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πρέπει να εισαχθεί τα παρακάτω κείμενο το οποίο θα αντικαταστήσει το υπάρχον κείμενο αυτής της παραγράφου:

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενδέχεται να παρουσιαστούν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 ασθενείς):

- Πόνος στην κοιλιακή χώρα (συμπεριλαμβανομένων του πόνου στην άνω κοιλιακή χώρα και της δυσφορίας στην κοιλιακή χώρα).
- Κνίδωση

Αυτές οι αντιδράσεις παρουσιάζονται συνήθως εντός των 4 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας και εξαφανίζονται μέσα σε λίγες ημέρες, ακόμη και αν η θεραπεία συνεχιστεί.

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Μετεωρισμός
- Ναυτία
- Διάρροια

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: *[να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]*

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.