

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el producto

Nota:

Estas modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el producto son el resultado del procedimiento de arbitraje.

La información sobre el producto puede ser actualizada posteriormente por las autoridades competentes de los Estados miembros, en colaboración con el Estado miembro de referencia, según proceda, de acuerdo con los procedimientos establecidos en el Capítulo 4 del Título III de la Directiva 2001/83/CE.

Modificaciones de las secciones pertinentes de la información sobre el producto

La información actual sobre el producto se debe modificar (insertar, reemplazar o eliminar el texto, según corresponda) para reflejar el texto acordado que se facilita a continuación.

Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto

4.1 Indicaciones terapéuticas

El texto de la indicación actual se debe reemplazar por el siguiente:

Síndrome del intestino irritable

4.2 Posología y forma de administración

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

Posología

Adultos

Iniciar el tratamiento con: 10 gotas, tres veces al día.

Al cabo de una semana, aumentar la dosis a 20 gotas, tres veces al día.

Si los síntomas gastrointestinales como flatulencia, diarrea, dolor abdominal o molestias abdominales empeoran o se hacen más frecuentes al inicio del tratamiento, se recomienda tomar Symbioflor *E. coli* diluido en agua, reducir la dosis o aumentar más lentamente el número de gotas.

Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes. Los datos disponibles se exponen en las secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

Las gotas se deben tomar por vía oral durante las comidas. En caso necesario, se pueden diluir en agua (véase más arriba).

Duración del tratamiento

Se recomienda una duración de 8 semanas.

Si los síntomas persisten después de 8 semanas de tratamiento o empeoran durante el mismo, el paciente debe consultar con un médico.

No se han estudiado la eficacia ni la seguridad más allá de las 8 semanas de tratamiento.

4.3 Contraindicaciones

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Enfermedades orgánicas graves del tracto digestivo, como colecistitis aguda, pancreatitis aguda, íleo, así como caquexia y marasmo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

Antes de establecer un diagnóstico de «síndrome del intestino irritable», se tienen que descartar las causas orgánicas de los trastornos gastrointestinales.

El tratamiento con Symbioflor *E. coli* se debe interrumpir temporalmente durante enfermedades febriles agudas.

Symbioflor *E. coli* no se debe tomar durante un tratamiento con antibióticos, ni en los 5 días siguientes a la finalización de este (ver también la sección 4.5).

Si los síntomas son más graves, p. ej., diarrea aguda con fiebre alta o con sangre en las heces o diarrea que dura más de 2 días, o si aparecen otros síntomas gastrointestinales de mayor duración y sin causa aparente, se debe interrumpir el tratamiento y consultar a un médico.

4.8 efectos adversos

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más frecuentes observados en el ensayo clínico, sobre todo en las 4 primeras semanas de tratamiento, fueron dolor abdominal y urticaria. Estas reacciones suelen desaparecer en unos días aunque se mantenga el tratamiento.

Tabla de efectos adversos

La evaluación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$),

raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$),

muy raros ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se pueden producir los efectos adversos siguientes:

Trastornos del sistema inmunitario Frecuentes: urticaria

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal (incluyendo dolor en la parte superior del abdomen y molestias abdominales).

Frecuencia no conocida: flatulencia, náuseas, diarrea.

Síntomas gastrointestinales

Si los síntomas gastrointestinales (como dolor abdominal, flatulencia o diarrea) empeoran o se hacen más frecuentes al inicio del tratamiento, ver en la sección 4.2 las medidas que deben adoptarse para reducir o evitar dichos síntomas.

Población pediátrica

En un estudio no intervencionista realizado con 203 menores de 4 a 18 años de edad, no se comunicaron efectos adversos. La experiencia de efectos adversos en niños y adolescentes, según los datos disponibles de farmacovigilancia, es limitada. No obstante, con esos datos limitados, el perfil de seguridad en niños y adolescentes se considera comparable al observado en adultos.

Notificación de presuntos efectos adversos

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de efectos adversos a través del sistema nacional de notificación (más adelante se facilita información detallada).
[Para cumplimentar a nivel nacional]

4.9 Sobredosis

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

En un estudio no intervencionista de poscomercialización realizado para evaluar la seguridad de dosis altas en voluntarios sanos, dos de cinco sujetos presentaron efectos adversos. Tras la administración de dosis únicas hasta 20 veces superiores a la dosis diaria recomendada, únicamente se notificaron efectos adversos no graves y ya conocidos, como se describe en la sección 4.8.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

Grupo farmacoterapéutico: Otros inmunoestimulantes, microorganismos antidiarreicos,
Código ATC: L03AX, A07FA

Mecanismo de acción

Escherichia coli, el principio activo de Symbioflor *E. coli*, es una bacteria viva presente en la flora intestinal de las personas sanas.

En un estudio realizado *in vitro* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para investigar los efectos de Symbioflor *E. coli* en las células epiteliales (SW 480) de la mucosa intestinal humana, se demostró una activación de las citocinas IL-1 β , TNF- α , GM-CSF y la quimiocina IL-8.

El efecto cualitativo en la expresión génica de las células epiteliales de las mucosas, los elementos de control fundamentales de la función inmunitaria en el intestino humano, fue similar al ejercido por la flora intestinal fisiológica natural.

En un modelo de cultivo de sangre entera humana, Symbioflor *E. coli* ejerció un potente efecto modulador en la síntesis inducida fisiológicamente y la liberación de citocinas y quimiocinas. En general, se produjo un cambio en la actividad a favor de los linfocitos Th1 cooperadores, acompañado de una inhibición de los linfocitos Th2 cooperadores. Todavía se desconoce si estos resultados son aplicables y en qué medida lo son para el uso en pacientes.

Eficacia y seguridad clínicas

En un ensayo clínico realizado en 298 pacientes con síndrome del intestino irritable reclutados en centros de atención primaria, se demostró que el tratamiento con Symbioflor *E. coli* fue eficaz o muy eficaz en el 62,9 % de los pacientes, en comparación con el 39,4 % de los pacientes tratados con placebo, según la evaluación global de la eficacia realizada por el investigador utilizando una escala de 4 puntos.

La eficacia se confirmó cuando se utilizaron dos criterios de valoración evaluados por el paciente y definidos a posteriori: síntomas y dolor/molestias abdominales evaluados por el paciente, considerando 8 o 5 síntomas relevantes del SII, respectivamente. El número de pacientes que no presentaron ninguno de los síntomas relevantes de SII evaluados después del período de tratamiento de 8 semanas fue significativamente mayor con el tratamiento de Symbioflor *E. coli* que con placebo.

En general, Symbioflor *E. coli* fue bien tolerado en el ensayo clínico, sin que se observaran diferencias significativas de tolerabilidad con respecto al placebo en cuanto a las funciones vitales, el peso corporal ni todos los parámetros de laboratorio analizados. Sólo se observaron acontecimientos adversos no graves con una frecuencia ligeramente mayor con Symbioflor *E. coli*. La evaluación global de la tolerabilidad realizada por el investigador fue predominantemente buena o muy buena y similar con Symbioflor *E. coli* y placebo.

En un estudio no intervencionista realizado con 203 niños y adolescentes de 4 a 18 años de edad a los que se les había diagnosticado SII con arreglo a los criterios ROM III para la población pediátrica, la evaluación global de la eficacia frente a los 4 subtipos de SII fue muy buena o buena en más del 80 % de los niños y adolescentes, tanto cuando la evaluación la realizó el médico, como cuando la realizaron los pacientes o sus padres. En el grupo de pacientes de 12 a 18 años de edad con el subtipo de SII «dolor + diarrea y estreñimiento alternantes», la evaluación de la eficacia por el médico y el paciente o sus padres fue la más baja (55 % o 66 %, respectivamente).

La evaluación global de la tolerabilidad fue buena o muy buena en más del 98 % de los niños y adolescentes según la evaluación realizada tanto por el médico como por el paciente o sus padres (ver también la sección 4.8).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

Las bacterias de *E. coli* no se absorben, sino que actúan localmente sobre el sistema inmunitario intestinal.

Con un modelo de exposición gástrica *in vitro* que simulaba el estómago y el íleo humanos en condiciones de ayuno, se evaluó el efecto de la administración de 1 ml (menos de una dosis única) de Symbioflor *E. coli* para determinar la capacidad de supervivencia de la cepa de producción de *E. coli*. En ese modelo, un número suficiente de bacterias de *E. coli* sobrevivieron a las condiciones ácidas en su paso por el estómago y pudieron proliferar al alcanzar las condiciones del intestino delgado. Cuando se evaluó el mismo volumen en el modelo SHIME (Simulación del ecosistema microbiano intestinal humano) en condiciones que simulaban la ingesta de alimentos, se destruyeron menos bacterias en el estómago y su número se mantuvo relativamente estable en las condiciones que simulaban el tramo superior del tubo digestivo.

En el estudio de dosis altas (ver la sección 4.9) se demostró que la cepa específica de *E. coli* colonizaba el intestino humano como mínimo durante varios días, pero podía llegar a colonizarlo durante meses tras la administración de una dosis única.

Las bacterias de *E. coli* se excretan en las heces.

Prospecto

Sección 2 Qué necesita saber antes de empezar a tomar Symbioflor *E. coli*

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

No tome Symbioflor *E. coli*:

- si es alérgico a bacterias *Escherichia coli* o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si presenta enfermedades orgánicas graves del tubo digestivo, como inflamación aguda de la vesícula biliar o del páncreas, u obstrucción intestinal;
- si presenta una pérdida de peso anormal muy importante o una pérdida extrema de peso asociada a malnutrición (caquexia, marasmo).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Symbioflor *E. coli*.

Antes de establecer un diagnóstico de «síndrome del intestino irritable», se tienen que descartar las causas orgánicas de los trastornos digestivos.

No tome Symbioflor *E. coli* durante enfermedades agudas que cursen con fiebre. En un caso así, debe interrumpir temporalmente el tratamiento.

No tome Symbioflor *E. coli* durante un tratamiento con antibióticos ni en los 5 días siguientes a su finalización (ver también la sección 4.5).

Si los síntomas son más intensos, p. ej., si presenta diarrea aguda con fiebre alta o con sangre en las heces, o diarrea que dura más de 2 días, o si aparecen otros síntomas gastrointestinales de mayor duración y sin causa aparente, consulte a un médico e interrumpa el tratamiento.

Otros medicamentos y Symbioflor *E. coli*

Informe a su médico o farmacéutico si está <tomando> <utilizando>, ha <tomado> <utilizado> recientemente o pudiera tener que <tomar> <utilizar> cualquier otro medicamento.

Los antibióticos pueden inhibir a las bacterias *Escherichia coli* y, por tanto, reducir la eficacia de este medicamento.

Toma de Symbioflor *E. coli* con alimentos y bebidas

Tome las gotas durante las comidas (ver la sección 3 Cómo tomar Symbioflor *E. coli*)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Aunque no existen efectos adversos conocidos de Symbioflor *E. coli* en el feto, las gotas deben usarse durante el embarazo o la lactancia únicamente después de que el médico haya sopesado cuidadosamente los riesgos y los beneficios.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Symbioflor *E. coli* sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sección 3 Cómo tomar Symbioflor *E. coli*

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

Adultos: 10 gotas por vía oral tres veces al día durante las comidas al inicio del tratamiento. Al cabo de una semana, aumentar la dosis a 20 gotas tres veces al día.

Si los síntomas gastrointestinales como flatulencia, diarrea, dolor abdominal o molestias abdominales empeoran o se hacen más frecuentes al inicio del tratamiento, se debe diluir Symbioflor *E. coli* en agua, reducir la dosis o aumentar más lentamente el número de gotas.

Se recomienda una duración del tratamiento de 8 semanas.

Si los síntomas empeoran durante el tratamiento o persisten después de 8 semanas de tratamiento, consulte al médico.

Uso en niños y adolescentes

No se puede hacer ninguna recomendación posológica porque no se han establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes.

Agite bien Symbioflor *E. coli* antes de usarlo. La agitación causará una ligera turbidez.

Symbioflor *E. coli* no contiene conservantes y, en consecuencia, puede sufrir contaminación en caso de un uso inapropiado. Para evitar la contaminación, se debe abrir el frasco solo durante un corto período de tiempo cuando se vaya a utilizar el producto y dispensar las gotas con cuidado. No toque el gotero. Debido a la elevada tensión superficial de Symbioflor *E. coli*, no se pueden evitar del todo problemas con el inicio y el final de la dispensación de las gotas de la solución. La dispensación de las gotas se inicia sujetando el frasco con un cierto ángulo de inclinación y golpeando ligeramente en la base. La velocidad de salida de las gotas puede modificarse variando el ángulo de inclinación del frasco.

Si toma más Symbioflor *E. coli* del que debe

No es necesario adoptar ninguna medida.

Si olvidó tomar Symbioflor *E. coli*

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas y siga tomando la dosis que le hayan recetado.

Si interrumpe el tratamiento con Symbioflor *E. coli*

No es necesario adoptar medidas especiales. Si lo considera oportuno, hable con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

Sección 4 Posibles efectos adversos

El texto actual de esta sección se debe reemplazar por el siguiente:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Se pueden producir los efectos adversos siguientes:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes):

- Dolor abdominal (incluye dolor en la parte superior del abdomen y molestias abdominales).
- Ronchas

Estas reacciones suelen ocurrir en las 4 primeras semanas de tratamiento y desaparecen transcurridos unos días aunque se mantenga el tratamiento.

no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Flatulencia
- Náuseas
- Diarrea

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación: *[Para completar a nivel nacional]*

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.