

III lisa

Ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused

Märkus.

Need ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused on tehtud esildismenetluse tulemusel.

Selle põhjal võivad liikmesriikide pädevad asutused uuendada ravimiteavet koostöös viiteliikmesriigiga (kui asjakohane) ja vastavalt menetlusele, mis on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ III jaotise 4. peatükis.

Ravimiteabe asjaomaste lõikude muudatused

Olemasolevat ravimiteavet tuleb muuta (lisades, asendades või kustutades teksti, nagu asjakohane), et see vastaks allpool esitatud kokkulepitud sõnastusele.

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.1 Näidustused

Näidustuse sõnastus tuleb kustutada ja asendada järgmise tekstiga:

Soole ärritussündroom

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Annustamine

Täiskasvanud

Ravi alguses: 10 tilka 3 korda ööpäevas.

Ühe nädala pärast suurendatakse annust 20 tilgani 3 korda ööpäevas.

Seedetrakti sümptomite, näiteks kõhupuhituse, kõhulahtisuse, kõhuvalu või kõhu ebamugavustunde süvenemisel või sagenemisel ravi alguses, tuleb Symbioflor *E. coli* võtta vees lahjendatuna, või tuleb annust vähendada, või tuleb tilkade arvu suurendada aeglasemalt.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Olemasolevat teavet kirjeldatakse lõikudes 4.8 ja 5.1.

Manustamisviis

Tilku võetakse suu kaudu söögi ajal. Vajadusel võib lahjendada vees (vt eespool).

Ravi kestus

Soovitav kestus on 8 nädalat.

Kui sümptomid süvenevad ravi ajal või püsivad pärast 8-nädalast ravi, peab patsient konsulteerima arstiga.

Ohutust ja efektiivsust kasutamisel kauem kui 8 nädalat, ei ole uuritud.

4.3 Vastunäidustused

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Seedetrakti rasked orgaanilised haigused, näiteks äge koletsüstiit, äge pankreatiit, soolesulgus, ka kahheksia ja marasm.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Enne soole ärritussündroomi diagnoosimist tuleb välistada seedetrakti häirete orgaanilised põhjused.

Ägedate palavikuga kulgevate haiguste ajal tuleb Symbioflor *E. coli* võtmine ajutiselt katkestada.

Symbioflor *E. coli* ei tohi võtta antibiootikumravi ajal ega 5 päeva jooksul pärast sellise ravi lõppu (vt ka lõik 4.5).

Raskete sümptomite korral (nt äge kõhulahtisus koos kõrge palavikuga või vere esinemisega roojas või kui kõhulahtisus püsib üle 2 päeva, samuti kui esinevad teised kauem püsivad või seletamatud seedetrakti sümptomid) tuleb ravi katkestada ja konsulteerida arstiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilises uuringus täheldatud kõige sagemad kõrvaltoimed (esinesid peamiselt esimese 4 ravinädala jooksul) olid kõhuvalu ja urtikaaria. Need kõrvalnähud kaovad tavaliselt mõne päeva jooksul ka ravi jätkamisel.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete hindamine põhineb järgmistel sagedustel:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),

väga harv ($< 1/10\ 000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Esineda võivad järgmised kõrvaltoimed.

Immuunsüsteemi häired

Sage: urtikaaria

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu (sh ülakõhuvalu ja ebamugavustunne kõhus).

Teadmata: kõhupuhitus, iiveldus, kõhulahtisus.

Seedetrakti sümptomid

Seedetrakti sümptomite, näiteks kõhupuhituse, kõhulahtisuse või kõhuvalu süvenemisel või sagenemisel ravi alguses, tuleb nende sümptomite vähendamiseks või vältimiseks kasutada lõigus 4.2 kirjeldatud meetmeid.

Lapsed

Mittesekkuvas uuringus (203 last vanuses 4...18 aastat) ei esinenud kõrvaltoimeid. Teave kõrvaltoimete kohta lastel on piiratud ja pärineb ravimiohutuse järelevalvest. Samas saab selle piiratud teabe põhjal järeldada, et laste ja noorukite korral on ohutusprofiil võrreldav täiskasvanute ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. (vt üksikasjalik teave allpool). [Täidetakse liikmesriigis]

4.9 Üleannustamine

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Mittesekkuvas turuletulekujärgses suure annusega ohutusuuringus tervetel vabatahtlikel esines kahel uuringus osalejal viiest kõrvalnähte. Soovitavat ööpäevast annust kuni 20 korda ületanud üksikannuste manustamisel esines ainult mittetõsiseid ja juba teadaolevaid kõrvalnähte.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Farmakoterapeutiline rühm: teised immunostimulaatorid, kõhulahtisusevastased mikroorganismid; ATC-kood: L03AX, A07FA

Toimemehhanism

Symbioflor *E. coli* toimeaine *Escherichia coli* on elusbakter, mida esineb inimese normaalses sooleflooras.

In vitro uuringus jälgiti polümeraasi ahelreaktsiooniga Symbioflor *E. coli* toimet inimsoole limaskestast epiteelirakkudele (SW 480). Ilmnes tsütokiinide IL-1 β ja TNF-alfa, GM-CSF ning kemokiini IL-8 sisalduse suurenemine.

Limaskestast epiteeli rakkudes, inimsoole immuunfunktsiooni juhtelementides geeniekspressioonile avalduv kvalitatiivne toime sarnaneb loodusliku, füsioloogilise soolefloora toimega.

Inimese tervikvere rakukultuurimudelis tekitab Symbioflor *E. coli* tugevat moduleerivat toimet tsütokiinide ja kemokiinide füsioloogiliselt tingitud sünteesile ja vabastamisele. Üldiselt toimub muutus Th1-abistajarakke toetavas suunas ja Th2-abistajarakke pärssivas suunas. Kas ja kui palju on need tulemused kohaldatavad patsientidel, on veel teadmata.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilises uuringus, milles osales 298 soole ärritussündroomiga patsienti, kes kaasati esmatasandi hoolduskeskustes, oli hea või väga hea ravivastusega patsiente Symbioflor *E. coli* uuringurühmas 62,9% ja platseeborühmas 39,4%. Uuringu korraldaja üldhindas efektiivsust 4-punktsel skaalal.

Efektiivsust kinnitati kahe järelanalüüsis määratletud patsiendi hinnatud näitajaga, st selle järgi, kuidas hindas patsient sümptomeid (8 asjakohast sümptomit soole ärritussündroomi suhtes) ja ebamugavustunnet kõhus / kõhuvalu (5 asjakohast sümptomit soole ärritussündroomi suhtes). Patsiente, kellel puudusid pärast 8-nädalast ravi kõik hinnatud asjakohased sümptomid soole ärritussündroomi suhtes, oli Symbioflor *E. coli* uuringurühmas oluliselt rohkem kui platseeborühmas.

Üldiselt taluti Symbioflor *E. coli* kliinilises uuringus hästi ning elutähtsate funktsioonide, kehakaalu ja kõigi tehtud laboriuuringute suhtes ei erinenud see oluliselt platseebo talutavusest. Täheledatai ainult mittetõsiseid kõrvalnähte ja nende sagedus oli Symbioflor *E. coli* korral veidi suurem. Talutavus oli uuringu korraldaja üldhinnangul valdavalt hea kuni väga hea ning Symbioflor *E. coli* talutavus oli tasakaalus platseebo talutavusega.

Mittesekkuvas uuringus (203 last vanuses 4...18 aastat, kellel oli diagnoositud soole ärritussündroom ROM III laste kriteeriumide järgi) oli lapsi, kellel oli soole ärritussündroomi kõigi 4 alatüübi puhul efektiivsuse üldhinnang nii arsti kui ka patsiendi/vanema hinnangul väga hea kuni hea, üle 80%. Soole ärritussündroomi alatüübiga „valu + vahelduv kõhulahtisus ja kõhukinnisus“ 12...18-aastaste laste rühmas oli efektiivsus arsti ja patsiendi/vanema hinnangul madalaim (vastavalt 55% ja 66%).

Lapsi, kellel oli talutavuse üldhinnang nii arsti kui ka patsiendi/vanema hinnangul hea kuni väga hea, oli üle 98% (vt ka lõik 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

E. coli bakterid ei imendu, vaid toimivad soole immuunsüsteemile lokaalselt.

Mao kokkupuute *in vitro* mudelis, mis imiteeris inimese magu ja soolesulgust tühja kõhu tingimustes, uuriti *E. coli* tootmistüve säilimist ravimi Symbioflor *E. coli* 1 ml koguses (vähem kui üksikannus). Mudelis talus piisavalt *E. coli* tüve baktereid happelise maokeskkonna läbimist, misjärel nende arvukus suurenes peensoole tingimustesse jõudnuna taas. Sama koguse uurimisel inimese soole mikroorganismide ökosüsteemi imiteerivas SHIME-mudelis (*Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem*) söömist imiteerivates tingimustes hävis maos vähem baktereid ja nende arvukus seedetrakti ülaosa imiteerivates tingimustes oli suhteliselt stabiilne.

Suure annusega uuring (vt lõik 4.9) tõendas, et konkreetne *E. coli* tüvi püsib inimese sooles vähemalt neli päeva, aga ka kuni mitu kuud pärast üksikannust.

E. coli bakterid väljutatakse roojaga.

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne ravimi Symbioflor *E. coli* võtmist

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Ärge võtke Symbioflor *E. coli*:

- kui olete *Escherichia coli* bakterite või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on seedetrakti rasked orgaanilised haigused, näiteks äge sapipõie- või kõhunäärmepõletik või soolesulgus;
- kui teil on väga tugev ebatavaline kehakaalu langus või äärmuslik kehakaalu langus, mille on põhjustanud väärtoitumus (kahheksia, marasm).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ravimi Symbioflor *E. coli* võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne soole ärritussündroomi diagnoosimist peab teie arst välistama seedetrakti häirete orgaanilised põhjused.

Ärge võtke Symbioflor *E. coli* palavikuga kulgeva ägeda haiguse korral. Katkestage ravi ajutiselt.

Ärge võtke Symbioflor *E. coli* antibiootikumravi ajal ega 5 päeva jooksul pärast selle ravi lõppu.

Konsulteerige arstiga ja lõpetage ravi, kui esinevad tõsisemad sümptomid, näiteks äge kõhulahtisus koos kõrge palavikuga või vere esinemisega roojas või kui kõhulahtisus püsib üle 2 päeva, samuti kui esinevad teised kauem püsivad või seletamatud seedetrakti sümptomid.

Muud ravimid ja Symbioflor *E. coli*

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate/kasutate või olete hiljuti võtnud/kasutanud või kavatsete võtta/kasutada mis tahes muid ravimeid.

Antibiootikumid võivad pärssida *Escherichia coli* baktereid ja seega vähendada ravimi efektiivsust.

Symbioflor *E. coli* koos toidu ja joogiga

Võtke tilgad koos söögiga (vt lõik 3 „Kuidas ravimit Symbioflor *E. coli* võtta“).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kuigi teadaolevalt ei kahjusta Symbioflor *E. coli* loodet, tohib tilku raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult pärast seda, kui arst on hoolikalt hinnanud ravimi kasu ja riski.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Symbioflor *E. coli* ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Symbioflor *E. coli* võtta

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on:

täiskasvanutel ravi alguses 10 tilka suu kaudu 3 korda ööpäevas koos söögiga.

Ühe nädala pärast suurendatakse annust 20 tilgani 3 korda ööpäevas.

Seedetrakti sümptomite, näiteks kõhupuhituse, kõhulahtisuse, kõhuvalu või kõhu ebamugavustunde süvenemisel või sagenemisel ravi alguses tuleb Symbioflor *E. coli* võtta vees lahjendatuna, või tuleb annust vähendada, või tuleb tilkade arvu suurendada aeglasemalt.

Ravi soovitatav kestus on 8 nädalat.

Kui sümptomid süvenevad ravi ajal või püsivad pärast 8-nädalast ravi, konsulteerige arstiga.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Annustamissoovitusi ei ole, sest ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Enne Symbioflor *E. coli* kasutamist, hästi raputada. See tekitab kerge hägususe.

Symbioflor *E. coli* ei sisalda säilitusaineid ja seepärast võib ebaõige kasutamine ravimi rikkuda. Selle vältimiseks avage pudel ainult lühikeseks ajaks (ravimi võtmiseks) ja tilgutage tilku ettevaatlikult. Ärge puudutage pudeli tilgutit. Ravimi Symbioflor *E. coli* suure pindpinevuse tõttu võib lahuse tilgutamise algus ja lõpp olla keerukas. Ravim hakkab pudelist tilkuma, kui hoida pudelit kaldu ja kergelt koputada pudeli põhjale. Tilkumiskiirust saab reguleerida pudeli kaldenurka muutes.

Kui te võtate Symbioflor *E. coli* rohkem kui ette nähtud

Vastumeetmeid vaja ei ole.

Kui te unustate Symbioflor *E. coli* võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, vaid jätkake teile määratud annusega.

Kui te lõpetate ravimi Symbioflor *E. coli* võtmise

Erimeetmeid ei ole ette nähtud. Kui vaja, pidage nõu arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Järgmine tekst tuleb lisada, asendades lõigu olemasoleva teksti.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Esineda võivad järgmised kõrvaltoimed.

Sage (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st):

- Köhuvalu (sealhulgas ülaköhuvalu ja ebamugavustunne kõhus)
- Nõgeslööve

Tavaliselt esinevad need kõrvalnähud esimese 4 ravinädala jooksul ja kaovad mõne päeva jooksul ka ravi jätkamisel.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Köhupuhitus
- Iiveldus
- Köhulahtisus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi kaudu: [täidetakse liikmesriigis]

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.