

### **III. melléklet**

#### **Kiegészítések a kísérőiratok vonatkozó pontjaihoz**

Megjegyzés:

Ezen kiegészítések a kísérőiratok vonatkozó pontjaihoz a referral eljárásból származnak.

A kísérőiratokat a tagállamok illetékes hatóságai szükség esetén a referencia-tagállammal együttesen kiegészíthetik a 2001/83/EK irányelv III. cím 4. fejezetében leírt eljárásnak megfelelően.

## Kiegészítések a kísérőiratok vonatkozó pontjaihoz

A jelenlegi kísérőiratokat ki kell egészíteni (szükség esetén beillesztés, csere vagy szöveg törlése), hogy az alábbi szöveget tartalmazzák.

### Alkalmazási előírás

#### 4.1 Terápiás javallatok

*A javallatok szövegét törölni kell és az alábbi szöveget kell beilleszteni a helyére:*

Irritábilis bél szindróma

#### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az alábbi szöveget kell beilleszteni a bekezdés meglévő szövege helyett:

##### Adagolás

##### *Felnőttek:*

A kezelés kezdetén: naponta 3 alkalommal 10 csepp

Egy hét után dózisemelés naponta 3 alkalommal 20 cseppre.

Amennyiben a gyomor-bélrendszeri tünetek, mint a flatulentia, hasmenés, hasi fájdalom vagy hasi diszkomfort rosszabbodnak vagy gyakoribbá válnak a kezelés kezdetén, akkor a Symbioflor *E. colit* vízben hígítva kell bevenni, vagy a dózist csökkenteni kell, illetve a cseppek számát lassabban kell emelni.

##### *Gyermekek és serdülők:*

A készítmény hatásosságát és biztonságosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.1 pontokban találhatóak.

##### Az alkalmazás módja

A cseppeket szájon át, étkezés közben kell bevenni. Ha szükséges, vízzel hígítható (lásd fent).

##### A kezelés hossza

A készítményt 8 hétig ajánlott alkalmazni.

Ha a tünetek a kezelés során rosszabbodnak vagy 8 hetes kezelés után sem múlnak el, a betegnek orvoshoz kell fordulnia.

A készítmény alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát 8 héten túl nem vizsgálták.

#### 4.3 Ellenjavallatok

*Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba a meglévő szöveg helyett:*

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A gyomor-bélrendszer súlyos szervi megbetegedései, mint pl. akut cholecystitis, akut pancreatitis, ileus, illetve cachexia, marasmus.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

*Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba a meglevő szöveg helyett:*

Az irritábilis bél szindróma diagnózisának felállítása előtt a gyomor-bélrendszeri kórképek szervi okát ki kell zárni.

Akut lázas betegség esetén a Symbioflor *E. coli* adását ideiglenesen fel kell függeszteni.

A Symbioflor *E. coli* nem adható antibiotikumos kezelés alatt vagy ilyen kezelés után 5 napon belül (lásd 4.5 pontot is).

Ha a tünetek súlyosabbak (pl. akut hasmenés magas lázzal vagy székletben megjelenő vérrel, vagy a hasmenés több mint 2 napig tart, továbbá más, hosszan tartó vagy megmagyarázatlan gyomor-bélrendszeri tünetek lépnek fel), a kezelést meg kell szakítani és orvoshoz kell fordulni.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások**

*Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba a meglevő szöveg helyett:*

##### A biztonsági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások a hasi fájdalom és az urticaria, ezek leggyakrabban a kezelés első 4 hetében jelentkeztek. Ezek a reakciók általában néhány napon belül megszűnnek, még a kezelés folytatása esetén is.

##### A mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatások értékelése az alábbi gyakoriságoknak megfelelően történik:

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100$  és  $< 1/10$  között)

Nem gyakori ( $\geq 1/1000$  és  $< 1/100$  között)

Ritka ( $\geq 1/10\ 000$  és  $< 1/1000$  között)

Nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ )

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Az alábbi nemkívánatos hatások léphetnek fel:

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: urticaria

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hasi fájdalom (beleértve a gyomortáji fájdalmat és hasi diszkomfortot is)

Nem ismert: flatulentia, hányinger, hasmenés

#### Emésztőrendszeri tünetek

Ha az emésztőrendszeri panaszok (pl. hasi fájdalom, flatulentia vagy hasmenés) rosszabbodnak vagy gyakoribbá válnak a kezelés kezdetén, olvassa el a 4.2 pontban található tennivalókat a tünetek csökkentése vagy elkerülése érdekében.

#### Gyermekek és serdülők

Egy 203, 4 és 18 év közötti gyermekre kiterjedő obszervációs vizsgálatban nem jelentettek nemkívánatos hatásokat. A farmakovigilanciái adatok között csak kevés vonatkozik a gyermekek között talált nem kívánt reakciókra. De ezen kevés adat alapján a biztonsági profil gyermekek és serdülők esetében hasonlatos a felnőttekéhez.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a nemzeti bejelentési rendszeren keresztül (részletek alább).

*Nemzeti hatáskörben töltendő ki*

## **4.9 Túladagolás**

*Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba a meglevő szöveg helyett:*

Egy obszervációs, posztmarketing, magas dóziszú biztonságossági vizsgálatban egészséges önkéntesek esetében öt alanyból kettőnél alakultak ki mellékhatások. Csak nem súlyos és már ismert mellékhatásokat figyeltek meg (lásd 4.8 pont) egyszeri adagtól az ajánlott napi adag 20-szorosáig terjedő egyszeri adagok alkalmazásakor.

## **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

*Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba a meglevő szöveg helyett:*

Farmakoterápiás csoport: Egyéb immunstimulánsok, Hasmenést gátló mikroorganizmusok

ATC kód: L03AX, A07FA

### Hatásmechanizmus

A Symbioflor *E. coli* hatóanyaga az *Escherichia coli*, egy élő baktérium, amely az egészséges emberi bélflórában is megtalálható.

Egy in vitro vizsgálatban polimeráz-lánreakcióval (PCR) vizsgálták a Symbioflor *E. coli* hatását humán bélnyálkahártyából származó hámsejtekre (SW 480) és az IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF citokinek, illetve az IL-8 kemokin upregulációját találták.

A nyálkahártya hámsejtek génexpressziójára kifejtett mennyiségi hatások, a humán bél immunfunkciójának főbb szabályozó tényezői, hasonlatosak azokhoz, melyek a természetes, fiziológiás bélflórát jellemzik.

Humán teljes hemokultúra modellben a Symbioflor *E. coli* erős moduláló hatással rendelkezik a citokinek és kemokinek fiziológiailag indukált expressziójára és elválasztására. Összességében az aktivitás eltolódik a Th1 helper sejtek irányába a Th2 helper sejtek gátlása mellett. Egyelőre nem ismert, hogy ezek az eredmények relevánsak-e és ha igen, mennyire a betegeknél történő alkalmazás esetén.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy 298, járóbetegellátásból bevont irritábilis bél szindrómában szenvedő betegre kiterjedő klinikai vizsgálatban a Symbioflor *Escherichia coli* kezelettel 62,9%-a, valamint a placebo csoportban 39,4%-a jó és nagyon jó terápiás eredményességet mutatott a vizsgáló általános hatásosság-felmérő, 4 pontos skálaja alapján.

A hatásosságot két post hoc meghatározott, beteg által értékelt végpont (pl. a tünetek, valamint a hasi diszkomfort, vagy fájdalom) jelentette, melyek tartalmazták a 8, illetve 5 IBSZ-re releváns tünet mindegyikét. Azon betegek száma szignifikánsan magasabb volt a Symbioflor *E. coli* kezelettel csoportban a placebohoz képest, akiknél 8 hetes kezelés végén az értékelt, IBSZ-ra releváns tünetek egyike sem jelentkezett.

Összességében a Symbioflor *E. coli* a klinikai vizsgálatban jól tolerálható volt, a placeboval való összehasonlításban nem mutatott szignifikáns különbséget a vitális funkciók, a testtömeg és minden vizsgált laboratóriumi paraméter terén. Csak nem súlyos mellékhatások kerültek feljegyzésre kicsit magasabb gyakorisággal a Symbioflor *E. coli* csoportban. A vizsgáló által általánosan értékelt tolerabilitás döntően jónak és nagyon jónak mutatkozott és kiegyenlített volt a Symbioflor *E. coli* és a placebo csoportok között.

Egy 203, 4–18 éves, ROM III kritérium alapján irritábilis bél szindrómával diagnosztizált gyermek részvételével végzett obszervációs vizsgálatban a hatásosság mind a 4 IBSZ altípusban nagyon jó vagy jó volt a gyermekek több mint 80%-a esetén mind a kezelőorvos, mind a szülő/beteg értékelése szerint. A kezelőorvos és a szülő/beteg értékelése szerinti hatásosság a legalacsonyabb a 12-18 éves,

„fájdalom és hasmenés-székrekedés felváltva” altípusú IBSZ-ben szenvedő fiatalok csoportjában volt (55%, illetve 66%).

Az általánosan értékelt tolerabilitás a gyermekek több mint 98%-ánál jónak és nagyon jónak mutatkozott mind a kezelőorvos, mind a szülő/beteg értékelése szerint (lásd 4.8 pont).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontban a meglevő szöveg helyett:

Az *E. coli* baktériumok nem szívódnak fel, hanem helyileg fejtik ki hatásukat a bélben található immunrendszerre.

Egy in vitro, a humán gyomor és ileus éhezés alatti körülményeit utánzó gyomorexpozíciós modellben 1 ml (kevesebb, mint 1 adag) Symbioflor *E. coli* került vizsgálatra az *E. coli* túlélése szempontjából. Ebben a modellben elegendő számú *E. coli* maradt életben a savas gyomorban történő áthaladás során ahhoz, hogy a vékonybélben található körülmények hatására a számuk növekedjen. Ugyanilyen mennyiség került vizsgálatra a SHIME-modellben (a humán emésztőrendszeri mikrobiális ökoszisztéma stimulálása) olyan körülmények között, mely a táplálkozást szimulálja. Itt kevesebb baktérium pusztult el a gyomorban, míg a számok relatíve stabilak voltak az emésztőrendszer felső szakaszát stimuláló körülmények mellett.

A magas dózisu vizsgálat (lásd 4.9 pont) azt mutatta, hogy az *E. coli* egy adag bevétele után napokig, de akár hónapokig is megtalálható a bélben.

Az *E. coli* baktériumok a széklettel kerülnek kiválasztásra.

## BETEGTÁJÉKOZTATÓ

### 2. pont Tudnivalók a Symbioflor *E. coli* szedése előtt

Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba a meglevő szöveg helyett:

#### Ne szedje be a Symbioflor *E. colit*:

- ha allergiás az *Escherichia coli* baktériumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.
- emésztőrendszeri súlyos szervi megbetegedése van, mint pl. akut epehólyag-gyulladás, akut hasnyálmirigy-gyulladás, illetve bélelzáródás.
- ha nagyon súlyos, kóros vagy extrém súlyvesztése van elégtelen táplálkozás miatt (cachexia, marasmus).

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Symbioflor *E. coli* szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az irritábilis bél szindróma diagnózisának felállítása előtt az orvosnak az emésztőrendszeri betegségek szervi okát ki kell zárnia.

Ne szedje a Symbioflor *E. coli*-t akut, lázzal járó betegségek esetén. Kérjük, ideiglenesen függesse fel a kezelést.

Ne szedje a Symbioflor *E. coli*-t antibiotikus kezelés alatt, illetve ilyen kezelés után 5 napon belül (lásd Egyéb gyógyszerek és a Symbioflor *E. coli* pontot).

Forduljon orvosához és hagyja abba készítmény alkalmazását, ha a tünetei súlyosbodnak, pl. akut hasmenés magas lázzal vagy székletben megjelenő vérrrel, vagy a hasmenés több mint 2 napig tart, továbbá más, hosszan tartó vagy megmagyarázatlan emésztőrendszeri tünetek lépnek fel.

### **Egyéb gyógyszerek és a Symbioflor *E. coli***

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az antibiotikumok gátolhatják az *Escherichia coli* baktériumokat, így csökkenthetik a készítmény hatásosságát.

### **Symbioflor *E. coli* bevétele étellel, itallal**

A cseppeket étkezés közben vegye be (lásd 3. pont, Hogyan kell szedni a Symbioflor *Escherichia coli*-t?)

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Bár nem ismert, hogy a Symbioflor *E. coli* bármilyen káros hatással lenne a meg nem született gyermekekre, a cseppeket terhesség és szoptatás alatt csak a kezelőorvos előny/kockázat értékelését követő javallata esetén szabad szedni.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Symbioflor *E. coli* nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **3. pont Hogyan kell szedni a Symbiofor E. colit?**

Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba a meglevő szöveg helyett:

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja:

Felnőttek számára a kezelés kezdetén szájon át napi 3-szor 10 cseppet kell alkalmazni étkezés közben. Egy hét után az adagot napi 3-szor 20 cseppre kell emelni.

Ha az emésztőrendszeri panaszok (bélgázosság, hasmenés, hasi fájdalom vagy hasi diszkomfort) rosszabbodnak vagy gyakoribbá válnak a kezelés kezdetén, a Symbioflor Escherichiát vízben hígítva kell bevenni, vagy az adagot csökkenteni kell, illetve a cseppek számát lassabban kell emelni.

A készítményt 8 hétig ajánlott alkalmazni.

Forduljon orvoshoz, ha a tünetek a kezelés során rosszabbodnak vagy 8 hetes kezelés után sem múlnak el.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat, mivel a készítmény hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg gyermekek és serdülők körében.

Használat előtt alaposan rázza fel a Symbioflor *E. coli*! Ez az oldat enyhe zavarosságát okozhatja.

A Symbioflor *E. coli* nem tartalmaz tartósítószert, ezért nem megfelelő használat esetén szennyeződésre érzékeny. Ezt úgy lehet megelőzni, hogy az üveget használatakor csak rövid időre nyitja fel, és a cseppeket odafigyelve adagolja. Ne érintse meg a csepegtetőt! A Symbioflor *E. coli* magas felületi feszültsége miatt a csepegtetés elindítása és befejezése problémás lehet, amit nem lehet teljesen elkerülni. A csepegtetés indításához tartsa az üvegcsét ferdén, és finoman ütögesse meg az alját. A cseppek sebessége az üveg tartási szögének változtatásával módosítható.

#### **Ha az előírtnál több Symbioflor E. colit vett be**

Nincs teendő.



### **Ha elfelejtette bevenni a Symbioflor E. colit**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására, folytassa a kezelést az előírt adaggal.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Symbioflor E. coli szedését**

Nincs szükség különleges intézkedésekre. Ha szükséges, forduljon kezelőorvosához.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. pont Lehetséges mellékhatások**

Az alábbi szöveget kell beilleszteni ebbe a pontba a meglevő szöveg helyett:

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az alábbi mellékhatások léphetnek fel:

Gyakori mellékhatás (10 betegből 1-nél jelentkezhet):

- Hasi fájdalom (beleértve a gyomortáji fájdalmat és hasi diszkomfortot is)
- Csalánkiütés

Ezek a reakciók általában a kezelés első 4 hetében jelennek meg és néhány napon belül eltűnnek, még a kezelés folytatása esetén is.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Bélgázosság
- Hányinger
- Hasmenés

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a nemzet bejelentési rendszeren keresztül is bejelentheti:

*[A tagállam tölti ki]*

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.