

Bijlage III

Wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie

NB:

Deze wijzigingen in de productinformatie zijn het resultaat van de verwijzingsprocedure.

De productinformatie kan daarna door de bevoegde instanties van de lidstaat, zo nodig in overleg met de rapporterende lidstaat, worden aangepast overeenkomstig de procedures vastgelegd in hoofdstuk 4, titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

Wijzigingen in de desbetreffende rubrieken van de productinformatie

De huidige productinformatie moet worden gewijzigd (door toevoeging, vervanging of verwijdering van tekst waar nodig) conform de overeengekomen bewoording die hieronder wordt weergegeven

Samenvatting van de productkenmerken

4.1 Therapeutische indicaties

Verwijder de huidige bewoording van de indicatie en vervang deze door de onderstaande tekst:

Prikkelbaredarmsyndroom

4.2 Dosering en wijze van toediening

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

Dosering

Volwassenen:

Aan het begin van de behandeling: driemaal daags 10 druppels.

Na één week wordt de dosis verhoogd naar driemaal daags 20 druppels.

Als aan het begin van de behandeling maag-darmklachten, zoals flatulentie, diarree, buikpijn of buikkklachten, verergeren of vaker optreden, moet Symbioflor *E. coli* verdund in water worden ingenomen of moet de dosis worden verlaagd of moet het aantal druppels langzamer worden verhoogd.

Pediatische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Symbioflor *E. coli* bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening

De druppels worden oraal ingenomen tijdens de maaltijden. Zo nodig kunnen de druppels in water worden verdund (zie hierboven).

Behandelingsduur

De aanbevolen gebruiksduur is acht weken.

Als de symptomen tijdens de behandeling verergeren of na 8 weken behandeling nog steeds aanwezig zijn, moet de patiënt een arts raadplegen.

De werkzaamheid en veiligheid na 8 weken zijn niet bestudeerd.

4.3 Contra-indicaties

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige orgaanziekten van het maag-darmkanaal, zoals acute cholecystitis, acute pancreatitis, ileus, alsmede cachexie en marasmus.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

Alvorens de diagnose 'prikkelbaredarmsyndroom' te stellen, moeten organische oorzaken van de maag-darmstelselaandoeningen worden uitgesloten.

Tijdens acute, met koorts gepaard gaande ziekten moet inname van Symbioflor *E. coli* tijdelijk worden stopgezet.

Symbioflor *E. coli* mag niet worden ingenomen tijdens een behandeling met antibiotica of binnen vijf dagen na afloop van een dergelijke behandeling (zie ook rubriek 4.5).

Als de symptomen ernstiger zijn, bijv. acute diarree met hoge koorts of met bloed in de ontlasting of de diarree duurt langer dan twee dagen, of als andere, langer durende of onverklaarde maag-darmklachten optreden, moet de behandeling worden gestaakt en een arts worden geraadpleegd.

4.8 Bijwerkingen

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die in het klinische onderzoek werden waargenomen, voornamelijk in de eerste vier weken van de behandeling, waren buikpijn en urticaria. Deze reacties verdwijnen doorgaans binnen enkele dagen, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

Immuunsysteemaandoeni

ngen Vaak: urticaria

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik en buikklachten).

Niet bekend: flatulentie, misselijkheid, diarree.

Maag-darmklachten

Als maag-darmklachten (zoals buikpijn, flatulentie of diarree) verergeren of vaker optreden aan het begin van de behandeling, raadpleeg dan rubriek 4.2 voor te nemen maatregelen om deze klachten te verminderen of te vermijden.

Pediatische patiënten

In een niet-interventioneel onderzoek met 203 kinderen van 4-18 jaar werden geen bijwerkingen gemeld. Er is slechts beperkte ervaring met bijwerkingen bij kinderen uit gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking beschikbaar. Op basis van deze beperkte gegevens wordt het veiligheidsprofiel voor kinderen en adolescenten als vergelijkbaar met dat van volwassenen beschouwd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).*

4.9 Overdosering

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

In een niet-interventioneel veiligheidsonderzoek met hoge doses na het in de handel brengen bij gezonde vrijwilligers kregen twee van de vijf proefpersonen bijwerkingen. Na toediening van enkelvoudige doses die het tot 20-voudige bedroegen van de aanbevolen dagdosis werden slechts niet ernstige en reeds bekende bijwerkingen zoals beschreven in rubriek 4.8 gemeld.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

Farmacotherapeutische categorie: Overige immunostimulantia, micro-organismen tegen diarree ATC-code: L03AX, A07FA

Werkingsmechanisme

Escherichia coli, de werkzame stof in Symbioflor *E. coli*, is een levende bacterie die aanwezig is in de gezonde darmflora van de mens.

Een in-vitro-onderzoek dat werd uitgevoerd met behulp van de polymerasekettingreactie (PCR) naar de effecten van Symbioflor *E. coli* op epitheelcellen (SW 480) van de menselijke darmmucosa liet een up-regulatie zien van de cytokinen IL-1 β , TNF- α , GM-CSF en het chemokine IL-8.

Het kwalitatieve effect op de genexpressie in de mucosale epitheelcellen, de belangrijkste controle-elementen van de immuunfunctie in de menselijke darm, is vergelijkbaar met het effect dat door de natuurlijke, fysiologische darmflora wordt uitgeoefend.

In een menselijk vol-bloedkweekmodel oefent Symbioflor *E. coli* sterke modulerende effecten uit op de fysiologisch geïnduceerde synthese en afgifte van cytokinen en chemokinen. Over het geheel genomen is er een verschuiving in activiteit ten gunste van Th1-helpercellen, gepaard gaande met remming van de Th2-helpercellen. Of en in hoeverre deze resultaten toepasbaar zijn voor gebruik bij patiënten is nog niet bekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinisch onderzoek met 298 patiënten met prikkelbaredarmsyndroom uit eerstelijnszorgcentra liet een goed of zeer goed behandelingsresultaat zien met Symbioflor *E. coli* bij 62,9% van de patiënten en bij 39,4% van de patiënten die placebo kregen op basis van algehele beoordeling door de onderzoeker van de werkzaamheid op een vierpuntenbeoordelingschaal.

De werkzaamheid werd bevestigd bij gebruikmaking van twee post-hoc gedefinieerde, door de patiënt beoordeelde eindpunten, d.w.z. diens beoordeling van symptomen en buikklachten/-pijn bestaande uit elk van acht of respectievelijk vijf voor het prikkelbaredarmsyndroom relevante symptomen. Het aantal patiënten dat vrij was van al deze symptomen na de behandelingsperiode van acht weken was significant hoger voor behandeling met Symbioflor *E. coli* in vergelijking met placebo.

Over het geheel genomen werd Symbioflor *E. coli* goed verdragen in het klinische onderzoek zonder significante verschillen in verdraagbaarheid in vergelijking met placebo wat betreft vitale functies, lichaamsgewicht en alle geteste laboratoriumparameters. Er werden uitsluitend niet-ernstige bijwerkingen geregistreerd met een enigszins hogere frequentie voor Symbioflor *E. coli*. De algehele beoordeling door de onderzoeker van de verdraagbaarheid was voornamelijk goed tot zeer goed en was evenwichtig verdeeld over Symbioflor *E. coli* en placebo.

In een niet-interventioneel onderzoek met 203 kinderen van 4-18 jaar die de diagnose prikkelbaredarmsyndroom hadden op basis van de ROM III-criteria voor kinderen, was de algehele beoordeling van de werkzaamheid voor alle 4 subtypen van dit syndroom zeer goed tot goed bij meer dan 80% van de kinderen voor zowel de beoordeling door de arts als de beoordeling door de patiënt/ouders. In de groep kinderen van 12-18 jaar met het subtype "pijn + afwisselend diarree en obstipatie" was de beoordeling door de arts en door de patiënt/ouders van de werkzaamheid het laagst (respectievelijk 55% of 66%).

De algehele beoordeling van de verdraagbaarheid was goed tot zeer goed bij meer dan 98% van de kinderen voor zowel de beoordeling door de arts als de beoordeling door de patiënt/ouders (zie ook rubriek 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

E. coli-bacteriën worden niet geresorbeerd, maar werken plaatselijk in op het intestinale immuunsysteem.

In een in-vitromaagblootstellingsmodel dat de menselijke maag en ileus in nuchtere toestand nabootste, werd 1 ml (minder dan een enkelvoudige dosis) Symbioflor *E. coli* getest op het overlevingsvermogen van de *E. coli*-productiestam. In dit model overleefden voldoende bacteriën van de *E. coli*-stam de doorgang door de zure maag, zodat hun aantal opnieuw toenam toen ze de omstandigheden van de dunne darm bereikten. Toen dezelfde hoeveelheid werd getest in het SHIME-model (simulatie van het humane intestinale microbiële ecosysteem) onder omstandigheden waarin voedselinname werd nagebootst, werden minder bacteriën in de maag gedood terwijl hun aantal relatief stabiel was onder de omstandigheden waarin het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal werd nagebootst.

Uit het hogedosisonderzoek (zie rubriek 4.9) bleek dat de specifieke *E. coli*-stam de menselijke darm ten minste dagenlang maar ook tot maandenlang cultiveert na een enkelvoudige dosis.

De *E. coli*-bacteriën worden uitgescheiden via de ontlasting.

Bijsluiter

Rubriek 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige orgaanziekte van het maag-darmkanaal, zoals acute ontsteking van de galblaas of alvleesklier, of darmverstopping.
- U heeft zeer ernstig abnormaal gewichtsverlies of extreem gewichtsverlies door ondervoeding (cachexie, marasmus).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Voordat de diagnose 'prikkelbaredarmsyndroom' kan worden gesteld, moet uw arts organische oorzaken van de maag-darmstelselaandoeningen uitsluiten.

Gebruik dit middel niet tijdens acute ziekten met koorts. Onderbreek de behandeling dan tijdelijk.

Neem dit middel niet in tijdens een behandeling met antibiotica of binnen vijf dagen na afloop van een dergelijke behandeling (zie ook rubriek 4.5).

Raadpleeg een arts en stop met de behandeling als de verschijnselen ernstiger zijn, bijv. acute diarree met hoge koorts of bloed in de ontlasting of de diarree duurt langer dan twee dagen, of u krijgt andere, langer durende of onverklaarde maag-darmklachten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Symbioflor *E. coli* nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Antibiotica kunnen de *Escherichia coli*-bacteriën remmen en daardoor de werkzaamheid van dit geneesmiddel verminderen.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Neem de druppels tijdens de maaltijden in (zie rubriek 3).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Hoewel Symbioflor *E. coli* geen bekende schadelijke effecten op het ongeboren kind heeft, mogen de druppels alleen tijdens de zwangerschap en als u borstvoeding geeft worden gebruikt nadat de arts de baten en risico's zorgvuldig heeft afgewogen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Symbioflor *E. coli* heeft geen of een te verwaarlozen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Rubriek 3 Hoe neemt u dit middel in?

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

Aan het begin van de behandeling nemen volwassenen driemaal daags 10 druppels via de mond in tijdens de maaltijden. Verhoog na één week de dosis naar driemaal daags 20 druppels.

Als aan het begin van de behandeling verschijnselen van maag-darmklachten, zoals flatulentie (winderigheid), diarree, buikpijn of buikklachten verergeren of vaker optreden, moet dit middel verdund in water worden ingenomen of moet de dosis worden verlaagd of moet het aantal druppels langzamer worden verhoogd.

De aanbevolen gebruiksduur is acht weken.

Als de verschijnselen tijdens de behandeling verergeren of na acht weken behandeling nog steeds aanwezig zijn, moet een arts worden geraadpleegd.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er kan geen doseringsadvies worden gegeven, omdat de werkzaamheid en veiligheid bij kinderen en jongeren tot 18 jaar niet zijn vastgesteld.

Dit middel vóór gebruik goed schudden. Hierdoor zal lichte troebelheid ontstaan.

Dit middel bevat geen conserveringsmiddelen en is daarom gevoelig voor besmetting bij onjuist gebruik. Dit kan worden voorkomen door het flesje maar kort open te laten als u dit product gebruikt en door de druppels zorgvuldig te doseren. Raak de druppelaar niet aan. Vanwege de hoge oppervlaktespanning van dit middel kan niet volledig worden voorkomen dat het starten of stoppen van de dosering van de druppels problemen geeft. De druppels worden gedoseerd door het flesje onder een hoek vast te houden en licht op de onderkant te tikken. De snelheid waarmee de druppels uit het flesje komen kan worden veranderd door de hoek waaronder de fles wordt vastgehouden te veranderen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Er zijn geen tegenmaatregelen nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen, maar ga door met de voorgeschreven dosering.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Er zijn geen speciale maatregelen aangewezen. Vraag zo nodig advies aan uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Rubriek 4 Mogelijke bijwerkingen

Vervang de huidige tekst van deze rubriek door onderstaande tekst:

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik en buikklasten);
- netelroos.

Doorgaans treden deze reacties op in de eerste vier weken van de behandeling en verdwijnen ze binnen enkele dagen, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- flatulentie (winderigheid);
- misselijkheid;
- diarree.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.*

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.