

Priloga III

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Opomba:

Spremembe zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so rezultat napotitvenega postopka.

Informacije o zdravilu lahko pristojni organi države članice v sodelovanju z referenčno državo članico naknadno dopolnijo, kot je primerno, po postopkih iz Poglavlja 4 Naslova III Direktive 2001/83/ES.

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

[Obstoječe informacije o zdravilu je treba spremeniti (vstaviti, zamenjati ali izbrisati besedilo, kot je primerno), tako da bodo odražale odobreno besedilo, ki je navedeno spodaj]

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.1 Terapevtske indikacije

Besedilo indikacije je treba izbrisati in ga nadomestiti z besedilom, ki je navedeno spodaj:

Sindrom razdražljivega črevesja

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Odmerjanje

Odrasli:

Na začetku zdravljenja: 10 kapljic trikrat na dan.

Po enem tednu se odmerek poveča na 20 kapljic trikrat na dan.

Če se simptomi bolezni prebavil, kot so flatulenca, diareja, bolečine v trebuhu ali neprijeten občutek v trebuhu, na začetku zdravljenja poslabšajo ali pojavljajo pogosteje, je treba zdravilo Symbioflor *E. coli* jemati razredčeno v vodi, zmanjšati odmerek ali počasneje povečevati število kapljic.

Pediatrična populacija:

Učinkovitost in varnost zdravila pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatki, ki so na voljo, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Kapljice se jemljejo peroralno med obroki. Po potrebi jih je mogoče razredčiti v vodi (glejte zgoraj).

Trajanje zdravljenja

Priporočljivo trajanje uporabe zdravila je osem tednov.

Če se simptomi med zdravljenjem poslabšajo ali če so po osmih tednih zdravljenja še vedno prisotni, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom.

Učinkovitosti in varnosti zdravila po osmih tednih uporabe niso proučevali.

4.3 Kontraindikacije

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hude organske bolezni prebavil, kot so akutni holecistitis, akutni pankreatitis, ileus, kaheksija in marazmus.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Pred diagnozo „sindroma razdražljivega črevesja“ je treba izključiti organske vzroke za boleznj prebavil.

Med akutnimi vročinskimi obolenji je treba jemanje zdravila Symbioflor *E. coli* začasno prekiniti.

Zdravila Symbioflor *E. coli* se ne sme jemati med zdravljenjem z antibiotiki ali v petih dneh po zaključku zdravljenja z antibiotiki (glejte tudi poglavje 4.5).

Če simptomi postanejo hujši, npr. akutna diareja z visoko telesno temperaturo ali krvjo v blatu, ali diareja, ki traja več kot dva dneva, oziroma če se pojavijo drugi dolgotrajni ali nepojasneni simptomi v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom.

4.8 Neželeni učinki

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnem preskušanju predvsem v prvih štirih tednih zdravljenja, so bili bolečine v trebuhu in urtikarija. Te reakcije običajno po nekaj dneh izginejo, tudi če se zdravljenje ne prekine.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki so navedeni v skupinah po pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
zelo redki ($< 1/10.000$),
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Bolezni imunskega sistema

Pogosti: urtikarija

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu (vključno z bolečinami v zgornjem delu trebuha in neprijetnim občutkom v trebuhu)

Neznana pogostnost: flatulenca, navzea, driska.

Bolezni prebavil

Če se simptomi bolezni prebavil (kot so bolečine v trebuhu, flatulenca ali diareja) na začetku zdravljenja poslabšajo ali pojavljajo pogosteje, glejte poglavje 4.2, v katerem so navedeni ukrepi za omejevanje ali preprečevanje teh simptomov.

Pediatrična populacija

V neintervencijski študiji, ki so jo opravili pri 203 otrocih, starih od 4 do 18 let, niso poročali o neželenih učinkih. V podatkih o farmakovigilanci so na voljo le omejene izkušnje z neželenimi učinki pri otrocih. Vendar pa lahko na podlagi teh omejenih podatkov sklepamo, da je varnostni profil za otroke in mladostnike podoben tistemu pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje (podrobnosti v nadaljevanju).
[Izpolni država članica]

4.9 Preveliko odmerjanje

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

V neintervencijski študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, v kateri so uporabili velike odmerke zdravila pri zdravih prostovoljcih, so se neželeni učinki pojavili pri dveh od petih prostovoljcev. Po dajanju enkratnih odmerkov, ki so bili do 20-krat večji od priporočenega dnevnega odmerka, so poročali le o neresnih in že znanih neželenih učinkih, opisanih v poglavju 4.8.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, mikroorganizmi z antidiaroičnim delovanjem, oznaka ATC: L03AX, A07FA

Mehanizem delovanja

Escherichia coli, učinkovina zdravila Symbioflor *E. coli*, je živa bakterija, ki je prisotna pri ljudeh v zdravi črevesni flori.

V študiji *in vitro*, v kateri so uporabili metodo verižne reakcije s polimerazo (PCR) za proučevanje učinkov zdravila Symbioflor *E. coli* na epitelijske celice (SW 480) črevesne sluznice ljudi, so dokazali povišanje števila citokinov IL-1 β , TNF- α , GM-CSF in kemokina IL-8.

Kvalitativni učinek na gensko ekspresijo v epitelijskih celicah sluznice, ki je ključni element nadziranja imunskega delovanja v človeškem črevesju, je podoben, kot ga izkazuje naravna, fiziološka črevesna flora.

V modelu s človeškimi kulturami iz polne krvi je zdravilo Symbioflor *E. coli* pokazalo močne modulatorske učinke na fiziološko sproženo sintezo in sproščanje citokinov in kemokinov. V splošnem je opaziti spremembo dejavnosti v korist celic pomagalk Th1, ki jo spremlja zaviranje celic pomagalk Th2. Ni še znano, če in v kakšnem obsegu so ti rezultati pomembni za uporabo pri bolnikih.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 298 bolnikov s sindromom razdražljivega črevesja, vključenih v zavodih osnovnega zdravstvenega varstva, so na podlagi skupne ocene učinkovitosti, ki jo je izvedel raziskovalec s pomočjo štiritočkovne ocenjevalne lestvice, dokazali dobro ali zelo dobro uspešnost zdravljenja pri 62,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Symbioflor *E. coli*, in pri 39,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Učinkovitost so potrdili z dvema opazovanima dogodkoma, ki so ju ocenili bolniki naknadno, tj. bolnikova ocena simptomov in neprijetnega občutka/bolečine v trebuhu, pri čemer je ocena vsebovala osem oziroma pet simptomov sindroma razdražljivega črevesja. Število bolnikov brez vseh ocenjenih simptomov sindroma razdražljivega črevesja je bilo po osemtedenskem obdobju zdravljenja v skupini, zdravljeni z zdravilom Symbioflor *E. coli*, bistveno višje kot v skupini, ki je prejela placebo.

V kliničnem preskušanju so bolniki zdravilo Symbioflor *E. coli* na splošno dobro prenašali. Bistvenih razlik v prenašanju zdravila v primerjavi s placebom glede življenjskih funkcij, telesne mase in vseh testiranih laboratorijskih parametrov niso opazili. Ob nekoliko pogostejšem dajanju zdravila Symbioflor *E. coli* so poročali le o neresnih neželenih učinkih. Skupna ocena prenašanja, ki jo je izvedel raziskovalec, je bila pretežno dobra do zelo dobra ter uravnotežena med zdravilom Symbioflor *E. coli* in placebom.

V neintervencijski študiji, ki so jo opravili pri 203 otrocih, starih od 4 do 18 let, ki so prejeli diagnozo sindroma razdražljivega črevesja na podlagi meril ROM III za otroke, je bila skupna ocena učinkovitosti za vse štiri podtipe sindroma razdražljivega črevesja zelo dobra do dobra pri več kot 80 % otrok, in sicer pri ocenjevanju, ki ga je opravil zdravnik, in ocenjevanju, ki so ga opravili starši/bolnik. V skupini otrok, starih od 12 do 18 let, s podtipom sindroma razdražljivega črevesja „bolečina in izmenična diareja in zaprtje“, je bila učinkovitost glede na oceno, ki jo je podal zdravnik, in oceno, ki so jo podali starši/bolnik, najnižja (55 % oziroma 66 %).

Skupna ocena prenašanja zdravila je bila dobra do zelo dobra pri več kot 98 % otrok, tako po oceni zdravnika kot tudi po oceni staršev/bolnika (glejte tudi poglavje 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Bakterije *E. coli* se ne absorbirajo, temveč delujejo lokalno na imunski sistem črevesja.

V človeškem modelu želodčne izpostavljenosti *in vitro*, ki posnema človeški želodec in ileus na tešče, so testirali 1 ml (manj kot enkratni odmerek) zdravila Symbioflor *E. coli* za sposobnost preživetja proizvodnega seva *E. coli*. V tem modelu je dovolj bakterij seva *E. coli* preživel prehod skozi želodčno kislino, da se je njihovo število znova povečalo, ko so dosegle pogoje tankega črevesa. Ko so enako prostornino bakterij testirali v modelu SHIME (Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem – simulacija človeškega mikrobnege ekosistema v črevesju) pod pogoji, ki posnemajo zaužitje hrane, je v želodcu propadlo manj bakterij, njihovo število pa je ostalo sorazmerno stabilno v pogojih, ki posnemajo zgornji del prebavil.

Študija z velikimi odmerki (glejte poglavje 4.9) je pokazala, da specifični sev *E. coli* po enkratnem odmerjanju živi v človeških prebavilih najmanj nekaj dni, lahko pa tudi več mesecev.

Bakterija *E. coli* se izloči z blatom.

Navodilo za uporabo

Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Symbioflor *E. coli*

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Ne jemljite zdravila Symbioflor *E. coli*:

- če ste alergični na bakterijo *Escherichia coli* ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate hude organske bolezni prebavil, kot so akutno vnetje žolčnika ali trebušne slinavke ali pa zaporo črevesja;
- če imate zelo hudo nenormalno izgubo telesne mase ali izgubo telesne mase zaradi podhranjenosti (kaheksija, marasmus).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Symbioflor *E. coli* se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred diagnozo „sindroma razdražljivega črevesja“ mora vaš zdravnik izključiti organske vzroke za bolezni prebavil.

Zdravila Symbioflor *E. coli* ne smete jemati med akutno boleznijo s povišano telesno temperaturo. Zdravljenje morate začasno prekiniti.

Zdravila Symbioflor *E. coli* ne jemljite med zdravljenjem z antibiotiki ali v petih dneh po zaključku zdravljenja z antibiotiki (glejte tudi poglavje 4.5).

Posvetujte se z zdravnikom in prekinite zdravljenje, če simptomi postanejo hujši, npr. akutna driska z visoko telesno temperaturo ali krvjo v blatu ali driska, ki traja več kot dva dneva, oziroma če se pojavijo drugi dolgotrajni ali nepojasnjeni simptomi bolezni prebavil.

Druga zdravila in zdravilo Symbioflor *E. coli*

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete/uporabljate, ste pred kratkim jemali/uporabljali ali pa boste morda začeli jemati/uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Antibiotiki lahko zavirajo delovanje bakterije *Escherichia coli* in tako zmanjšajo učinkovitost tega zdravila.

Zdravilo Symbioflor *E. coli* skupaj s hrano in pijačo

Kapljice jemljite med obroki (glejte poglavje 3 Kako jemati zdravilo Symbioflor *E. coli*).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Čeprav ni znanih škodljivih učinkov zdravila Symbioflor *E. coli* na nerojenega otroka, se sme kapljice med nosečnostjo in dojenjem jemati le po zdravnikovi skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Symbioflor *E. coli* nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Poglavje 3 Kako jemati zdravilo Symbioflor *E. coli*

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je:

Odrasli na začetku zdravljenja jemljejo 10 kapljic peroralno (skozi usta) trikrat na dan, med obroki. Po enem tednu odmerek povečajte na 20 kapljic trikrat na dan.

Če se simptomi bolezni prebavil, kot so napenjanje, driska, bolečina v trebuhu ali neprijeten občutek v trebuhu, na začetku zdravljenja poslabšajo ali pojavljajo pogosteje, je treba zdravilo Symbioflor *E. coli* jemati razredčeno v vodi, zmanjšati odmerek ali počasneje povečevati število kapljic.

Priporočljivo trajanje uporabe zdravila je osem tednov.

Če se simptomi med zdravljenjem poslabšajo ali če so po osmih tednih zdravljenja še vedno prisotni, se posvetujte z zdravnikom.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Učinkovitosti in varnosti pri otrocih in mladostnikih niso dokazali, zato ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

Zdravilo Symbioflor *E. coli* pred uporabo dobro pretresite. Zdravilo bo postalo nekoliko motno.

Zdravilo Symbioflor *E. coli* ne vsebuje konzervansov, zato je v primeru nepravilne uporabe občutljivo za kontaminacijo. To lahko preprečite tako, da stekleničko odprete za kratek čas in le, ko uporabljate zdravilo, kapljice pa previdno odmerite. Ne dotikajte se kapalke. Zaradi visoke površinske napetosti zdravila Symbioflor *E. coli* se težavam pri začetku in prekinitvi sproščanja kapljic raztopine ni mogoče povsem izogniti. Sproščanje kapljic omogočite tako, da stekleničko držite pod kotom in nežno udarjate po njenem dnu. Hitrost kapljanja lahko spremenite s spreminjanjem kota, pod katerim držite stekleničko.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Symbioflor *E. coli*, kot bi smeli

Protiukrepi niso potrebni.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Symbioflor *E. coli*

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, ampak nadaljujte z jemanjem predpisanega odmerka.

Če ste prenehali jemati zdravilo Symbioflor *E. coli*

Ni posebnih ukrepov. Po potrebi se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Poglavje 4 Možni neželeni učinki

Besedilo v nadaljevanju je treba vstaviti namesto obstoječega besedila v tem poglavju:

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečine v trebuhu (vključno z bolečinami v zgornjem delu trebuha in neprijetnim občutkom v trebuhu)
- izpuščaj (koprivnica)

Te reakcije se običajno pojavijo v prvih štirih tednih zdravljenja in izginejo v nekaj dneh, tudi če z zdravljenjem nadaljujete.

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- napenjanje
- siljenje na bruhanje
- driska

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje: *[Izpolni država članica]*.

S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.