

## **Bilaga III**

### **Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen**

Notera:

Dessa ändringar av de relevanta avsnitten i produktinformationen är resultatet av skiljedomsförfarandet.

Produktinformationen kan vid ett senare tillfälle uppdateras av medlemsstatens behöriga myndigheter, i tillämpliga fall i samarbete med referensmedlemsstaten, i enlighet med de förfaranden som fastställts i kapitel 4 under avdelning III i direktiv 2001/83/EG.

## Ändringar av relevanta avsnitt i produktinformationen

Ändra den befintliga produktinformationen (genom att lägga till, byta ut eller ta bort text beroende på vad som är lämpligt), så att de överenskomna formuleringarna används enligt nedan.

### Produktresumé

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Den tidigare texten i indikationen tas bort och ersätts av texten nedan.

Colon irritabile

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet:

##### Dosering

*Vuxna:*

I början av behandlingen: 10 droppar tre gånger dagligen.

Efter en vecka höjs dosen till 20 droppar tre gånger dagligen.

Om tecken på gastrointestinala symtom såsom flatulens, diarré, buksmärta eller bukbesvär förvärras eller inträffar oftare i början av behandlingen ska Symbioflor *E. coli* tas utspätt i vatten. Alternativt ska dosen reduceras eller antalet droppar ökas långsammare.

*Pediatrisk population:*

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

##### Administreringsätt

Dropparna tas genom munnen i samband med måltid. Om så är nödvändigt kan de spädas ut i vatten (se ovan).

##### Behandlingstid

En behandlingstid på 8 veckor rekommenderas.

Om symtomen förvärras under behandlingen eller kvarstår efter 8 veckors behandling bör patienten söka läkarhjälp.

Effekt och säkerhet efter 8 veckor har inte studerats.

#### 4.3 Kontraindikationer

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet:

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svåra organiska sjukdomar i mag-tarmkanalen såsom akut kolecystit, akut pankreatit, ileus, samt kakexi och marasmus.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet:

Innan en diagnos ställs på *colon irritabile* ska organiska orsaker till de gastrointestinala besvären uteslutas.

Vid akuta febersjukdomar ska Symbioflor *E. coli* tillfälligt sättas ut.

Symbioflor *E. coli* ska inte tas under behandling med antibiotika eller inom 5 dagar efter att en sådan behandling avslutats (se även avsnitt 4.5).

Om symtomen är allvarigare, t.ex. akut diarré med hög feber eller med blod i avföringen eller om diarrén varar längre än 2 dagar, eller om andra, långvarigare eller oförklarliga gastrointestinala symtom uppträder, ska behandlingen avbrytas och läkare kontaktas.

#### 4.8. Biverkningar

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet:

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som sågs i den kliniska prövningen, huvudsakligen observerade under behandlingens första 4 veckor, var buksmärta och urtikaria. Dessa reaktioner försvinner vanligtvis inom några dagar också om behandlingen fortsätter.

##### Tabell över biverkningar

Utvärderingen av biverkningar är baserad på följande frekvenser:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar kan inträffa:

Immunsystemet Vanliga:

urtikaria

Mag-tarmkanalen

Vanliga: buksmärta (inräknat smärta i övre delen av buken och bukbesvär).

Ingen känd frekvens: flatulens, illamående, diarré.

### Gastrointestinala symtom

Om gastrointestinala symtom (t.ex. buksmärtor, flatulens eller diarré) förvärras eller inträffar oftare i början av behandlingen, läs avsnitt 4.2 avseende åtgärder som ska vidtas för att minska eller undvika dessa symtom.

### Pediatrisk population

I en icke-interventionell studie med 203 barn i åldern 4–18 år rapporterades inga biverkningar. Endast begränsad erfarenhet av biverkningar hos barn från farmakovigilansuppgifter finns tillgängliga. Utifrån dessa begränsade uppgifter anses dock säkerhetsprofilerna hos barn och ungdomar vara jämförbara med dem hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet (se nedanstående beskrivning). [*Ska fyllas i nationellt*]

## **4.9 Överdoser**

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet.

I en icke-interventionell högdosstudie avseende säkerhet efter godkännande för försäljning på friska frivilliga, fick två av fem personer biverkningar. Endast icke-allvarliga och redan kända biverkningar såsom beskrivs i avsnitt 4.8 rapporterades vid administreringen av enkeldoser upp till 20 gånger över den rekommenderade dagliga dosen.

## **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet:

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunstimulerande medel, antidiarroika, mikroorganismer ATC-kod: L03AX, A07FA

### Verkningsmekanism

*Escherichia coli*, den aktiva substansen i Symbioflor *E. coli*, är en levande bakterie som finns i människors friska tarmflora.

En in-vitro studie som utfördes med polymeraskedjereaktion (PCR) för att undersöka effekterna av Symbioflor *E. coli* på epitelcellerna (SW 480) från den humana tarmslemhinnan visade på en uppreglering av cytokinerna IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF och kemokinen IL-8.

Den kvalitativa effekten på genuttrycket i de mukosala epitelcellerna, de centrala kontrollfaktorerna för immunfunktionen i människans tarm, liknar den som utövas av den naturliga, fysiologiska tarmfloran.

I en odlingsmodell på humant helblod utövar Symbioflor *E. coli* kraftiga modulerande effekter på den fysiologiskt framkallade syntesen och frisättningen av cytokiner och kemokiner. Totalt sett förändras aktiviteten till fördel för Th1-hjälparceller, åtföljt av en hämning av Th2-hjälparceller. Det är ännu inte känt om och i vilken grad dessa resultat kan tillämpas på användningen till patienter.

#### Klinisk effekt och säkerhet

En klinisk prövning på 298 patienter med colon irritabile som rekryterats i primärvården visade på en god eller mycket god effekt av Symbioflor *E. coli* hos 62,9 procent av patienterna och hos 39,4 procent av patienterna som behandlades med placebo baserat på prövarens totalbedömning av effekt på en 4-poängsskala.

Effekten bekräftades efter användning av två post hoc-definierade patientbedömda effektmått, dvs. patientens bedömning av symtom och bukbesvär/-smärta som täckte var och en av 8 respektive 5 symtom som var relevanta för colon irritabile. Antalet patienter som var fria från samtliga av de bedömda symtomen som var relevanta för colon irritabile efter en 8 veckors behandlingstid var signifikant högre för Symbioflor *E. coli*-behandling än för placebo.

Totalt sett tolererades Symbioflor *E. coli* väl i den kliniska prövningen utan signifikanta skillnader i tolerabilitet jämfört med placebo vad gäller vitala funktioner, kroppsvikt och alla laboratorievärden som testades. Endast icke-allvarliga biverkningar registrerades med en något högre frekvens för Symbioflor *E. coli*. Prövarens totalbedömning av tolerabilitet var huvudsakligen god till mycket god och balanserad mellan Symbioflor *E. coli* och placebo.

I en icke-interventionell studie med 203 barn i åldern 4–18 år, som hade fått diagnosen colon irritabile baserat på ROM III-kriterierna för barn, var den övergripande effektbedömningen för alla 4 subtyperna av colon irritabile mycket god till god hos över 80 procent av barnen inom både läkarens och patientens/förälderns bedömning. I gruppen med barn i åldern 12–18 år med colon irritabile-subtypen "smärta + alternerande diarré och förstoppning" var läkarens och patientens/förälderns effektbedömning lägst (55 procent respektive 66 procent).

Den övergripande bedömningen av tolerabilitet var god till mycket god hos över 98 procent av barnen inom både läkarens och patientens/förälderns bedömning (se även avsnitt 4.8).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet:

*E. coli*-bakterier tas inte upp utan verkar lokalt i det intestinala immunsystemet.

I en in-vitro gastrisk exponeringsmodell som efterliknade människans magsäck och ileus i fastande tillstånd testades 1 ml (mindre än en enkeldos) Symbioflor *E. coli* avseende *E. coli*-produktionsstammens överlevnadsförmåga. I denna modell överlevde tillräckligt många bakterier ur *E. coli*-stammen passagen genom magsyran så att deras antal åter ökade när de nådde tunntarmen. När samma mängd testades i SHIME-modellen (Simulation of the Human Intestinal Microbial Ecosystem) vid förhållanden som simulerade matintag dog färre bakterier i magsäcken medan deras antal förblev relativt stabilt vid de simulerade förhållandena i övre mag-tarmkanalen.

Högdosstudien (se avsnitt 4.9) visade att den specifika *E. coli*-stammen fortlever i människans tarm i åtminstone flera dagar men också i upp till flera månader efter en enkeldos.

*E. coli*-bakterierna utsöndras i avföringen.

## **Bipacksedel**

### **Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar Symbioflor *E. coli***

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet.

#### **Ta inte Symbioflor *E. coli*:**

- om du är allergisk mot *Escherichia coli*-bakterier eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har svåra organiska sjukdomar i mag-tarmkanalen såsom akut inflammation i gallblåsan eller pankreas, eller intestinal obstruktion,
- om du har mycket svår onormal viktnedgång eller extrem viktnedgång till följd av undernäring (kakexi, marasmus).

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Symbioflor *E. coli*.

Innan en diagnos ställs på "colon irritabile" ska din läkare utesluta organiska orsaker till de gastrointestinala besvären.

Ta inte Symbioflor *E. coli* vid akuta sjukdomar med feber. Avbryt istället behandlingen tillfälligt.

Ta inte Symbioflor *E. coli* under behandling med antibiotika eller inom 5 dagar efter att en sådan behandling avslutats (se även avsnitt 4.5).

Kontakta läkare och avbryt behandlingen om symtomen är allvarigare, t.ex. akut diarré med hög feber eller blod i avföringen eller om diarrén varar längre än 2 dagar, eller om andra, långvarigare eller oförklarliga gastrointestinala symtom uppträder.

### **Andra läkemedel och Symbioflor *E. coli***

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar/använder, nyligen har tagit/ använt eller kan tänkas ta/ använda andra läkemedel.

Antibiotika kan hämma *Escherichia coli*-bakterier och därigenom minska effekten av detta läkemedel.

### **Symbioflor *E. coli* med mat och dryck**

Ta dropparna i samband med måltid (se avsnitt 3 Hur du tar Symbioflor *E. coli*)

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Även om det inte finns några kända skadliga effekter av Symbioflor *E. coli* på det ofödda barnet ska dropparna användas under graviditet och amning endast efter noggrann nytta-riskbedömning av läkaren.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Symbioflor *E. coli* har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Avsnitt 3 Hur du tar Symbioflor *E. coli***

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet:

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från din läkare eller apotekspersonal. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

Vuxna tar 10 droppar genom munnen tre gånger dagligen i samband med måltid i början av behandlingen. Höj dosen efter en vecka till 20 droppar tre gånger dagligen.

Om tecken på gastrointestinala symtom såsom flatulens, diarré, buksmärta eller bukbesvär förvärras eller inträffar oftare i början av behandlingen ska Symbioflor *E. coli* tas utspätt i vatten. Alternativt ska dosen reduceras eller antalet droppar ökas långsammare.

En behandlingstid på 8 veckor rekommenderas.

Om symtomen förvärras under behandlingen eller kvarstår efter 8 veckors behandling ska du söka läkarhjälp.

## **Användning för barn och ungdomar**

Ingen rekommendation om dosering kan göras eftersom säkerhet och effekt för barn och ungdomar inte har fastställts.

Skaka Symbioflor *E. coli* väl före användning. Detta kommer att orsaka en viss grumling.

Symbioflor *E. coli* innehåller inga konserveringsmedel och är därför känsligt för förorening vid oriktig användning. Detta kan förhindras genom att bara öppna flaskan en kort stund när denna produkt används, och genom att mata ut dropparna försiktigt. Vidrör inte droppanordningen. På grund av den höga ytspänningen hos Symbioflor *E. coli* är det inte möjligt att helt undvika problem i samband med att lösningsdropparna börjar och slutar frisättas. Frisättningen av dropparna börjar genom att man håller flaskan i en vinkel och lätt knackar på dess botten. Hastigheten med vilken dropparna kommer ut kan ändras genom att man varierar vinkeln på flaskan.

## **Om du har tagit för stor mängd av Symbioflor *E. coli***

Inga motåtgärder är nödvändiga.

## **Om du har glömt att ta Symbioflor *E. coli***

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos, utan fortsätt ta den ordinerade dosen.

## **Om du slutar att ta Symbioflor *E. coli***

Inga särskilda åtgärder är indikerade. Om så är lämpligt, tala med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **Avsnitt 4 Eventuella biverkningar**

Texten nedan förs in och ersätter den befintliga texten i det här avsnittet:

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan inträffa:

Vanliga (kan uppträda hos upp till 1 av 10 patienter):

- Buksmärta (inräknat smärta i övre delen av buken och bukbesvär)
- Nässelfeber

Dessa reaktioner uppstår vanligtvis inom behandlingens första 4 veckor och försvinner inom några dagar även om behandlingen fortsätter.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Flatulens (gasbildning)



- Illamående
- Diarré

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet: *[ska fyllas i nationellt]*

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.