

Anexo I

Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome abreviado do medicamento	Substância ativa + Dosagem	Forma farmacêutica
Áustria	Symbiopharm Gmbh	Symbioflor <i>E. Coli</i>	<i>Escherichia Coli</i> 15–45 mega células/ml	Gotas orais, Suspensão
Alemanha	Symbiopharm Gmbh	Symbioflor 2	<i>Escherichia Coli</i> 15–45 mega células/ml	Gotas orais, Suspensão
Hungria	Symbiopharm Gmbh	Symbioflor Escherichia	<i>Escherichia Coli</i> 15–45 mega células/ml	Gotas orais, Suspensão

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O Symbioflor 2 (bactérias *Escherichia coli* [células e autolisado]) e nomes associados (Symbioflor 2) é um probiótico que contém bactérias *Escherichia coli* vivas, que existem na flora intestinal normal dos seres humanos. O Symbioflor 2 é composto por 10 isolados diferentes de *Escherichia coli* que são parcialmente autolisadas e parcialmente apresentadas na forma de bactérias vivas. Na União Europeia (UE), o Symbioflor 2 está disponível na Áustria (AT), Alemanha (DE) e Hungria (HU) como medicamento não sujeito a receita médica ou de venda livre. O Symbioflor 2 é comercializado na Alemanha desde 1954 e na Áustria desde 1975.

Atualmente, o Symbioflor 2 é utilizado nas seguintes indicações:

- Regulação do sistema imunitário, doenças gastrointestinais, síndrome do intestino irritável (DE).
- Alterações funcionais do trato gastrointestinal e síndrome do intestino irritável (Cólon irritável) (AT).
- Para regular o sistema imunitário (regulação imunitária): alterações funcionais do sistema gastrointestinal (HU).

As autorizações de introdução no mercado foram concedidas na Áustria em 2000 (onde foi renovada em 12 de fevereiro de 2014) e em 2003 na Hungria (HU), respetivamente. Na Alemanha, dado ter sido colocado no mercado antes da entrada em vigor da lei alemã dos medicamentos, em 1978, o Symbioflor 2 teve de ser submetido ao procedimento de renovação nos termos do artigo 105.º da referida lei para que a autorização na Alemanha estivesse conforme com a legislação da União Europeia.

Em 2005, com base na avaliação dos dados disponíveis nessa altura para as indicações reivindicadas («alterações gastrointestinais funcionais», «síndrome do intestino irritável»), o pedido foi recusado pela autoridade nacional competente alemã com o fundamento de que não tinha sido adequadamente estabelecida uma relação benefício-risco positiva. Na sequência da rejeição do pedido, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) requereu a concessão de uma Autorização de Introdução no Mercado nacional alemã com base no facto de já ter sido concedida uma autorização noutro país da União Europeia (Áustria).

Em 30 de março de 2016, a Alemanha iniciou procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao CHMP que avaliasse a relação benefício-risco do Symbioflor 2 nas indicações reivindicadas («alterações gastrointestinais funcionais», «síndrome do intestino irritável») e que emitisse um parecer sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes deviam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

No contexto deste procedimento de consulta, foram submetidos dois relatórios em suporte da indicação reivindicada no tratamento da síndrome do intestino irritável (SII):

- Uma reanálise, datada de 2005, de um estudo de 1988 intitulado «Efficacy and tolerability of Symbioflor2: A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial in 298 patients with irritable bowel syndrome treated continuously for 8 weeks with Symbioflor 2 (clinical phase IV). Supplementary Integrated Clinical Study Report Final PAZ 9527-5-S2» [Eficácia e tolerabilidade do Symbioflor 2: um ensaio com distribuição aleatória, multicêntrico, com dupla ocultação controlado por placebo em 298 doentes com síndrome do intestino irritável tratados continuamente durante 8 semanas com Symbioflor 2 (fase clínica IV). Trata-se do relatório integrado final do estudo PAZ 9527-5-S2] de um estudo realizado em 1988 na Alemanha intitulado «Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons (Uma alternativa

terapêutica ao tratamento do síndrome do intestino irritável). *Jatros Gastroenterol*, 1993 (Study S2)»; e

- Um estudo observacional não intervencional em 203 crianças e adolescentes realizado na Alemanha entre 2007 e 2008 intitulado «Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome» (Eficácia e tolerabilidade do Symbioflor 2 em crianças com síndrome do intestino irritável).

Não foi submetido nenhum estudo para apoiar a indicação no tratamento de alterações gastrointestinais funcionais.

Além disso, foi reunido um grupo de peritos *ad-hoc* em 13 de janeiro de 2017, tendo o CHMP solicitado *feedback* dos peritos no tratamento da SII sobre questões específicas relativas ao papel terapêutico do Symbioflor 2.

Indicação no tratamento de alterações gastrointestinais funcionais

«Alterações gastrointestinais funcionais» define um grupo heterogêneo de doenças individuais, que vão desde alterações funcionais esofágicas, gástricas, intestinais, biliares e pancreáticas até alterações funcionais anorretais, com uma vasta gama de diferentes fisiopatologias e entidades sintomáticas subjacentes que requerem diferentes modalidades de tratamento. À exceção dos dados relativos à SII, não estão disponíveis dados da literatura ou de estudos clínicos controlados ou não controlados para avaliar a eficácia e a segurança do Symbioflor 2 no tratamento destas doenças. Dada a heterogeneidade da doença e a ausência de dados, o CHMP solicitou ao titular da AIM que apresentasse provas que sustentassem esta indicação. O titular da AIM não forneceu esses dados e decidiu retirar a indicação. O CHMP confirmou a supressão da indicação «alterações gastrointestinais funcionais» durante este procedimento.

Indicação no tratamento da síndrome do intestino irritável

A SII é uma doença com uma elevada prevalência e um problema crónico que necessita de tratamento prolongado. Não constitui risco de vida, mas pode afetar significativamente a qualidade de vida dos doentes. Embora não seja possível afirmar categoricamente que os probióticos sejam eficazes ou não eficazes no tratamento da SII, parece determinadas espécies ou estirpes de probióticos poderão potencialmente ser eficazes para sintomas específicos da doença. As espécies e estirpes que são mais benéficas devem ser determinadas caso a caso, permanecendo o mecanismo de ação dos probióticos especulativo.

As avaliações apresentadas no relatório de estudo do Study S2 (Estudo S2) (1989), baseadas num *endpoint* primário de «avaliação global» da eficácia pelo investigador no final do ensaio, mostraram que o Symbioflor 2 administrado ao longo de um período de 8 semanas teve melhores resultados do que o placebo na maioria dos *endpoints* avaliados. Globalmente, as avaliações apresentadas pelo titular da AIM indicaram que a diminuição da pontuação dos sintomas era mais importante no braço do Symbioflor 2 do que no do placebo.

No relatório de reavaliação do Estudo S2 (2005), os *endpoints* foram redefinidos, combinando parâmetros de uma avaliação de sintomas espontâneos centrada no doente com *endpoints* baseados no exame físico efetuado pelo médico. Os *endpoints* primários redefinidos nesta reavaliação foram avaliados com metodologia estatística adequada e foram rigorosos relativamente ao sucesso do tratamento, pois apenas os doentes completamente livres de sintomas foram contabilizados como «respondedores». As análises mostraram uma superioridade estatisticamente significativa do tratamento ativo em relação ao placebo para quase todos os *endpoints* avaliados. Os resultados observados foram consistentes entre subgrupos etários e de sexo.

O CHMP constatou igualmente que os resultados do estudo observacional em crianças com mais de 4 anos de idade com SII sugeriram uma possível eficácia do Symbioflor 2.

Embora o Estudo S2 tenha sido realizado antes da entrada em vigor dos requisitos da atual diretriz relativa à SII «Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome» (Norma orientadora relativa à avaliação de medicamentos para o tratamento da síndrome do intestino irritável) (CPMP/EWP/785/97) ou do anterior ponto a considerar do CHMP sobre a SII, o protocolo inicial do Estudo S2 não definiu um *endpoint* primário nem previu uma análise estatística. A avaliação dos resultados foi descritiva, pelo que não permitiu estabelecer se as diferenças de eficácia entre o Symbioflor 2 e o placebo foram estatisticamente diferentes e clinicamente significativas. Várias outras lacunas encontradas na realização do Estudo S2 poderão ter estado na origem de outros enviesamentos, incluindo o facto de o *endpoint* se ter baseado unicamente na classificação pelo investigador numa base semanal e não na autoavaliação pelos doentes, que estavam mais próximos da administração do Symbioflor 2. Na ausência de uma fase de pré-inclusão e de critérios de inclusão específicos, a garantia de que a população de doentes sofria de SII também foi insuficiente. Além disso, o CHMP entendeu que a adequação de um critério de avaliação global definido pelo titular da AIM para a avaliação da eficácia do Symbioflor 2 no tratamento da SII era questionável em comparação com a avaliação específica, mais bem mensurável e menos subjetiva da dor e das anomalias relacionadas com as alterações nas fezes.

Embora os resultados do Estudo S2 apontem para uma possível eficácia do Symbioflor 2 no tratamento da SII, foi observada uma grande heterogeneidade inexplicada entre os centros em termos do efeito do tratamento e da taxa de resposta. Vários centros não comunicaram nenhum respondedor, tendo um único centro sido determinante para os resultados finais. Ao excluir o referido centro, constata-se que este teve um efeito estatisticamente significativo e que se perdeu o significado estatístico para ambas as variáveis coprimárias, bem como para o *endpoint* de avaliação global dos médicos. Além disso, possíveis irregularidades na realização do estudo colocam dúvidas quanto à integridade dos dados: por exemplo, para dois centros, as consultas para todos os doentes, à exceção de um, ocorreram de acordo com o protocolo do estudo a intervalos regulares durante todo o estudo, sendo uma das datas um feriado. Contudo, os dados originais já não estão disponíveis.

Em 2005, em vez de realizar um novo estudo de acordo com a «Note for guidance on statistical principles for clinical trials» (Norma orientadora relativa a princípios estatísticos para ensaios clínicos) (CPMP/ICH/363/96) em vigor na altura, o titular da AIM decidiu efetuar uma reavaliação *post-hoc* do Estudo S2, ou seja, estabelecer a definição da hipótese primária, o plano de avaliação correspondente e os métodos de análise estatística com pleno conhecimento dos resultados. Uma análise com pleno conhecimento dos resultados acarreta o risco de introdução de enviesamentos que podem comprometer a integridade de um estudo.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que não era possível excluir a possibilidade de enviesamentos significativos terem comprometido a validade dos resultados deste estudo. Além disso, o CHMP constatou que os dados gerados no Estudo S2 não estabeleceram a eficácia a longo prazo do Symbioflor 2 para lá das 8 semanas de tratamento.

Para finalizar, o valor de um estudo observacional em crianças e adolescentes para fundamentar a eficácia do medicamento nesta população de doentes é limitado. Os dados não foram controlados e, por esse motivo, não tiveram em conta a contribuição de flutuações espontâneas nos sintomas da SII ou uma resposta ao placebo na avaliação da relação benefício-risco do Symbioflor 2. A prova da eficácia do Symbioflor 2 nesta população de doentes teria exigido um ensaio prospetivo, com dupla ocultação, distribuição aleatória e controlado por placebo, de acordo com a norma orientadora CPMP/EWP/785/97 em vigor na altura da realização do estudo. O CHMP concluiu que este estudo não pode ser considerado como prova suficiente para uma indicação para o Symbioflor 2 neste grupo etário. Na ausência de dados

relevantes apresentados pelo titular da AIM e tendo em consideração as incertezas relativas à prova da eficácia no Estudo S2, o CHMP concluiu que estes resultados não podem ser extrapolados de adultos para crianças ou adolescentes. O RCM foi alterado para refletir o facto de a eficácia em crianças não ter sido estabelecida.

Em resumo, na ausência de avaliação estatística válida e dado o risco de enviesamentos e a escassez de elementos que contribuam para sustentar a robustez e a solidez dos resultados (sendo as evidências baseadas num único ensaio pivô), o CHMP não pôde chegar, com confiança, a uma conclusão, relativamente à eficácia do Symbioflor 2 na SII ou num subtipo de SII. Nesta base e considerando a ausência de novos dados desde a autorização de introdução no mercado inicial, o CHMP considerou necessária a introdução de alterações à informação do medicamento para incluir a informação desta revisão. Além disso, o CHMP solicitou que o titular da AIM realizasse um estudo de eficácia pós-aprovação multicêntrico, com dupla ocultação, distribuição aleatória e controlado por placebo, adequadamente concebido e com um poder estatístico suficiente, que permitisse análises de subpopulações relevantes para avaliar a eficácia do Symbioflor 2 no tratamento da SII em geral *versus* subtipos da doença, tais como SII C e SII D, em função do sexo e da gravidade da doença, e para abordar a sustentabilidade da eficácia, de modo a confirmar a eficácia do Symbioflor 2 na SII.

No programa de desenvolvimento clínico foram notificadas, respetivamente, 50 reações adversas medicamentosas no grupo do Symbioflor 2 e 44 no grupo do placebo no Estudo S2 em 79 doentes. Os acontecimentos adversos foram geralmente de natureza benigna e restritos essencialmente ao trato gastrointestinal (tais como dor abdominal e náuseas) ou relacionados com a ocorrência de eflorescências cutâneas. Este perfil de segurança relativamente benigno foi confirmado pelos dados pós-introdução no mercado.

Não foram notificados acontecimentos adversos no estudo observacional realizado em crianças e adolescentes. O CHMP entendeu que seria de esperar a notificação de um número significativo de acontecimentos adversos neste estudo devido à doença subjacente, independentemente do perfil de segurança do Symbioflor 2. Por conseguinte, este estudo não pode ser considerado como contribuindo para estabelecer melhor o perfil de segurança do Symbioflor 2.

O CHMP constatou que no programa de desenvolvimento clínico não estavam disponíveis dados para o tratamento para lá das 8 semanas. A partir da experiência pós-introdução no mercado, só foram notificadas à EudraVigilance 18 reações adversas para o Symbioflor 2, abrangendo tanto o tratamento da SII como de outras alterações funcionais gastrointestinais, apesar de uma exposição significativa ao longo de várias décadas de comercialização e do sistema de farmacovigilância implementado pelo titular da AIM desde o início da década de 2000. Por último, o CHMP constatou que o número total de notificações foi baixo e, de acordo com o efeito de Weber, é provável uma diminuição da notificação de acontecimentos adversos ao longo do tempo. Por conseguinte, é improvável que os dados pós-introdução no mercado venham a fornecer outras informações significativas sobre o perfil de segurança do Symbioflor 2 no tratamento da SII. Em geral, o CHMP entendeu que, embora a notificação possa ter sido subótima e permaneçam incertezas relativas à natureza e frequência dos acontecimentos adversos que ocorrem com o Symbioflor 2 para caracterizar completamente o seu perfil de segurança e, em particular, o seu perfil de segurança a longo prazo, a análise dos dados de segurança não suscitou preocupações especiais. Contudo, é necessário ter em consideração os riscos indiretos associados à toma de uma medicação potencialmente ineficaz para a SII no que concerne a uma redução contínua da qualidade de vida e às potenciais consequências relativas ao comportamento relacionado com o trabalho e a procura de cuidados de saúde.

O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM para alterar a informação do medicamento de modo a incluir a informação desta revisão e concluiu que, considerando a sua longa presença no

mercado e o número limitado de notificações de reações adversas medicamentosas, prevê-se que, de um modo geral, o perfil de segurança do Symbioflor 2 seja benigno.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente ao Symbioflor 2 (bactérias *Escherichia coli* [células e autolisado]) e nomes associados (Symbioflor 2);
- O CHMP reviu todos os dados disponíveis de estudos clínicos, literatura publicada, experiência pós-introdução no mercado, incluindo respostas e comunicações submetidas por escrito pelo titular da AIM relativos à eficácia e à segurança do Symbioflor 2 nas suas indicações propostas e procurou também o parecer do grupo de peritos *ad-hoc* sobre o Symbioflor 2;
- O CHMP considerou que «alterações gastrointestinais funcionais» define um grupo heterogéneo de doenças individuais, com uma vasta gama de diferentes fisiopatologias e sintomas subjacentes que requerem diferentes modalidades de tratamento. O CHMP confirmou a proposta do titular da AIM de suprimir esta indicação pois, na ausência de quaisquer dados para sustentar o tratamento de alterações gastrointestinais funcionais, não foi possível estabelecer uma relação benefício-risco positiva do Symbioflor 2;
- O CHMP entendeu que, embora os resultados do Estudo S2 parecessem sugerir a possível eficácia do Symbioflor 2 na SII em doentes adultos, não era possível excluir a possibilidade de terem sido introduzidos enviesamentos significativos que tenham comprometido a validade dos resultados. Além disso, na ausência de avaliações estatísticas válidas e dada a escassez de elementos que contribuam para sustentar a robustez e a solidez dos resultados, o CHMP não pôde chegar a conclusões fiáveis relativamente à eficácia do Symbioflor 2 nem de estabelecer se o Symbioflor 2 é eficaz na SII em geral ou em algum subtipo de SII. Contudo, o CHMP concluiu que não existiam novos elementos para motivar uma alteração da relação benefício-risco estabelecida desde a autorização de introdução no mercado inicial do Symbioflor 2 em doentes adultos para o tratamento da SII;
- O CHMP também constatou que os resultados do estudo observacional em crianças com mais de 4 anos de idade com SII sugeriram uma possível eficácia do Symbioflor 2. No entanto, os dados não foram controlados. O valor de um estudo observacional para fundamentar a eficácia do medicamento nesta população de doentes é limitado, pelo que o CHMP concluiu que este estudo não podia ser considerado como prova suficiente para a eficácia do Symbioflor 2 neste grupo etário. Na ausência de dados relevantes apresentados pelo titular da AIM para sustentar o uso pediátrico e tendo em consideração as incertezas relativas à relação benefício-risco no Estudo S2 realizado apenas em doentes adultos, o CHMP concluiu que a extrapolação dos resultados de adultos para crianças ou adolescentes não se justificava. A este respeito, o RCM foi alterado para refletir o facto de a eficácia em crianças não ter sido estabelecida;
- Reconhecendo as limitações do perfil de eficácia estabelecido do Symbioflor 2, o CHMP solicitou que o titular da AIM realizasse um estudo de eficácia pós-aprovação multicêntrico, com dupla ocultação, com distribuição aleatória e controlado por placebo, adequadamente concebido e com um poder estatístico suficiente, que permitisse análises de subpopulações relevantes para confirmar a eficácia do Symbioflor 2 no tratamento da SII em geral *versus* subtipos da doença, tais como SII C e SII D, em função do sexo e da gravidade da doença, e para abordar a sustentabilidade da eficácia, de modo a confirmar a eficácia do Symbioflor 2 na SII;

- Considerando os dados de segurança disponíveis do ensaio clínico e da experiência pós-introdução no mercado com o Symbioflor 2, o CHMP chegou à conclusão que os riscos demonstrados eram globalmente baixos.

Parecer do CHMP

Com base na revisão de todos os dados disponíveis no âmbito deste procedimento ao abrigo do artigo 31.º, o CHMP conclui que não existem novos elementos desde a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o Symbioflor 2 (bactérias *Escherichia coli* [células e autolisado]) e nomes associados, pelo que a conclusão anterior das autoridades nacionais competentes relativa a uma relação benefício-risco positiva permanece inalterada. O CHMP recomenda alterações à informação do medicamento e, face às limitações dos dados de eficácia atualmente disponíveis para o Symbioflor 2 no tratamento da síndrome do intestino irritável (SII), o CHMP entende que deve ser realizado um estudo de eficácia pós-autorização. Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e do folheto informativo

Nota:

Estas alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo são o resultado do procedimento de arbitragem.

A informação do medicamento poderá ser subsequentemente atualizada pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, em articulação com o Estado-Membro de Referência, conforme adequado, de acordo com os procedimentos previstos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE.

Alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo

A informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou eliminação do texto, conforme adequado) para refletir o texto acordado, conforme apresentado abaixo.

Resumo das Características do Medicamento

4.1 Indicações terapêuticas

O texto da indicação deve ser eliminado e substituído pelo texto seguinte:

Síndrome do intestino irritável

4.2 Posologia e modo de administração

O texto seguinte deve ser inserido substituindo o texto existente nesta secção:

Posologia

Adultos:

No início do tratamento: 10 gotas três vezes por dia.

Após uma semana, a dose é aumentada para 20 gotas três vezes por dia.

No início do tratamento, se os sintomas gastrointestinais, tais como flatulência, diarreia, dor abdominal ou desconforto abdominal, se agravem ou ocorram mais frequentemente, o Symbioflor *E. coli* deve ser tomado diluído em água, ou a dose deve ser reduzida, ou o número de gotas deve ser aumentado mais lentamente.

População pediátrica:

A eficácia e a segurança em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Os dados disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

Modo de administração

As gotas são tomadas por via oral durante as refeições. Se necessário, podem ser diluídas em água (ver acima).

Duração do tratamento

É recomendada uma duração de utilização de 8 semanas.

Caso os sintomas se agravem durante o tratamento ou persistam após 8 semanas de tratamento, o doente deve procurar aconselhamento médico.

A eficácia e a segurança após as 8 semanas não foram estudadas.

4.3 Contraindicações

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doenças orgânicas graves do trato gastrointestinal tais como colecistite aguda, pancreatite aguda, íleo, bem como caquexia e marasmo.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Antes de um diagnóstico de «síndrome do intestino irritável» devem ser excluídas causas orgânicas das perturbações gastrointestinais.

Durante doenças febris agudas, o Symbioflor *E. coli* deve ser temporariamente descontinuado.

O Symbioflor *E. coli* não deve ser tomado durante um tratamento com antibióticos ou no prazo de 5 dias após o fim desse tratamento (ver também a secção 4.5).

Se os sintomas forem mais graves, por exemplo diarreia aguda com febre alta ou com sangue nas fezes, ou diarreia com uma duração superior a 2 dias, ou se ocorrerem outros sintomas gastrointestinais prolongados ou inexplicados, o tratamento deve ser descontinuado e deve ser consultado um médico.

4.8 Efeitos indesejáveis

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentes observados no ensaio clínico, observados predominantemente nas primeiras 4 semanas de tratamento, foram dor abdominal e urticária. Estas reações geralmente desaparecem após alguns dias mesmo se se continuar o tratamento.

Lista tabelada das reações adversas

A avaliação dos efeitos indesejáveis é baseada nas seguintes frequências:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

muito raras ($< 1/10000$)

desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis)

Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: urticária

Doenças gastrointestinais

Frequentes: dor abdominal (incluindo dor abdominal superior e desconforto abdominal).

Desconhecida: flatulência, náuseas, diarreia.

Sintomas gastrointestinais

Se os sintomas gastrointestinais (tais como dor abdominal, flatulência ou diarreia) se agravem ou ocorrerem mais frequentemente no início do tratamento, por favor consultar a secção 4.2, para medidas a tomar para reduzir ou evitar esses sintomas.

População pediátrica

Num estudo não intervencional com 203 crianças, com idades entre os 4 e os 18 anos, não foram descritos efeitos indesejáveis. A partir dos dados de farmacovigilância, apenas está disponível experiência limitada de reações adversas em crianças. Contudo, com base nestes dados limitados, o perfil de segurança para crianças e adolescentes é considerado comparável ao dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação (ver detalhes em seguida). *[A preencher nacionalmente]*

4.9 Sobredosagem

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Num estudo de segurança pós-comercialização não intervencional com doses elevadas em voluntários saudáveis, dois em cinco participantes sofreram efeitos secundários. Apenas foram notificados efeitos secundários não graves e já conhecidos, descritos na secção 4.8, após a administração de doses únicas até 20 vezes superiores à dose diária recomendada.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Grupo farmacoterapêutico: Outros imunoestimulantes, microrganismos antidiarreicos

código ATC: L03AX, A07FA

Mecanismo de ação

A *Escherichia coli*, substância ativa em Symbioflor *E. coli*, é uma bactéria viva que está presente na flora intestinal saudável dos seres humanos.

Um estudo efetuado *in vitro* utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) para investigar os efeitos de Symbioflor *E. coli* em células epiteliais (SW 480) da mucosa intestinal humana demonstrou uma regulação positiva das citocinas IL-1 β , TNF- α , GM-CSF e da quimiocina IL-8.

O efeito qualitativo na expressão genética nas células epiteliais da mucosa, que são os elementos chave do controlo da função imunitária no intestino humano, é semelhante ao exercido pela flora intestinal fisiológica natural.

Num modelo de cultura de sangue total humano, o Symbioflor *E. coli* exerce efeitos imunomoduladores fortes na síntese e na libertação fisiologicamente induzidas de citocinas e quimiocinas. Globalmente, há uma alteração da atividade a favor das células auxiliares Th1, acompanhada pela inibição das células auxiliares Th2. Ainda não se sabe se e em que medida estes resultados são aplicáveis ao uso em doentes.

Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio clínico que incluiu 298 doentes com síndrome do intestino irritável, recrutados em centros de cuidados primários, demonstrou um sucesso bom ou muito bom no tratamento em 62,9 % dos doentes tratados com Symbioflor *E. coli* e em 39,4 % dos doentes tratados com placebo, com base na avaliação global da eficácia pelo investigador numa escala de avaliação de 4 pontos.

A eficácia foi confirmada utilizando dois parâmetros de avaliação final pelos doentes definidos *post-hoc*, ou seja, avaliação pelos doentes dos sintomas e desconforto/dor abdominal, abrangendo cada um dos 8 ou respetivamente 5 sintomas relevantes da SII. O número de doentes livres de todos os sintomas relevantes da SII avaliados, após o período de tratamento de 8 semanas, foi significativamente superior para o tratamento com Symbioflor *E. coli* do que para o tratamento com placebo.

Globalmente, no ensaio clínico, o Symbioflor *E. coli* foi bem tolerado sem diferenças significativas na tolerabilidade em comparação com o placebo, relativamente a funções vitais, peso corporal e a todos os parâmetros laboratoriais testados. Apenas foram registados acontecimentos adversos não graves, com uma frequência ligeiramente superior para o Symbioflor *E. coli*. A avaliação global pelo investigador da tolerabilidade foi predominantemente boa a muito boa e equilibrada entre Symbioflor *E. coli* e o placebo.

Num estudo não intervencional com 203 crianças, com idades entre os 4 e os 18 anos, que foram diagnosticadas com SII com base nos critérios ROMA III para crianças, a avaliação global da eficácia para todos os 4 subtipos de SII foi boa a muito boa em mais de 80 % das crianças, tanto na avaliação dos médicos como na dos doentes/dos pais. No grupo de crianças com idades entre os 12 e os 18 anos, com o subtipo de SII «dor + diarreia e obstipação alternadas», a avaliação da eficácia pelos médicos e pelos doentes/pelos pais foi inferior (55 % ou 66 %, respetivamente).

A avaliação global da tolerabilidade foi boa a muito boa em mais de 98 % das crianças, tanto na avaliação dos médicos como na dos doentes/dos pais (ver também a secção 4.8).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

As bactérias *E. coli* não são absorvidas, atuando localmente no sistema imunitário intestinal.

Num modelo de exposição gástrica *in vitro* que mimetiza o estômago e o íleo humanos, em condição de jejum, foi testado 1 ml (menos do que uma única dose) de Symbioflor *E. coli* relativamente à capacidade de sobrevivência da estirpe de produção de *E. coli*. Neste modelo, sobreviveram à passagem pelo estômago ácido, bactérias suficientes da estirpe de *E. coli* e, como tal, o seu número aumentou novamente quando atingiram as condições do intestino delgado. Quando foi testado o mesmo volume no modelo SHIME (Simulação do Ecosistema Microbiano Intestinal Humano), sob condições que simulam a ingestão de alimentos, um número inferior de bactérias foi eliminado no estômago enquanto que os seus números foram relativamente estáveis nas condições que simulam o trato gastrointestinal superior.

O estudo com dose elevada (ver secção 4.9) demonstrou que a estirpe específica *E. coli* se desenvolve no intestino humano pelo menos durante dias, mas também durante meses, após uma dose única.

As bactérias *E. coli* são excretadas pelas fezes.

Folheto informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar Symbioflor *E. coli*

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Não tome Symbioflor *E. coli*:

- se tem alergia às bactérias *Escherichia coli* ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem doenças orgânicas graves do trato gastrointestinal tais como inflamação aguda da vesícula biliar ou do pâncreas ou obstrução intestinal.
- se tem uma perda de peso anormal muito grande ou perda de peso extrema devido a má nutrição (caquexia, marasmo).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Symbioflor *E. coli*.

Antes de um diagnóstico de «síndrome do intestino irritável», o seu médico deve excluir causas orgânicas das perturbações gastrointestinais.

Não tome Symbioflor *E. coli* durante doenças agudas com febre. Interrompa temporariamente o tratamento.

Não tome o Symbioflor *E. coli* durante um tratamento com antibióticos ou no prazo de 5 dias após o fim desse tratamento (ver também a secção 4.5).

Consulte um médico e interrompa o tratamento se os sintomas forem mais graves, p. ex. diarreia aguda com febre alta ou com sangue nas fezes ou diarreia com uma duração superior a 2 dias ou se ocorrerem outros sintomas gastrointestinais prolongados ou inexplicados.

Outros medicamentos e Symbioflor *E. coli*

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar/utilizar, tiver tomado/utilizado recentemente, ou se vier a tomar/utilizar outros medicamentos.

Os antibióticos podem inibir as bactérias *Escherichia coli* e desse modo reduzir a eficácia deste medicamento.

Symbioflor *E. coli* com alimentos e bebidas

Tome as gotas durante as refeições (ver secção 3. Como tomar Symbioflor *E. coli*)

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou está a planear engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Embora não existam efeitos nocivos conhecidos do Symbioflor *E. coli* nos bebés em gestação, as gotas apenas devem ser utilizadas durante a gravidez e amamentação após uma cuidadosa avaliação da relação benefício-risco feita pelo médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos do Symbioflor *E. coli* sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Secção 3. Como tomar Symbioflor *E. coli*

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

Adultos: no início do tratamento, tomar 10 gotas oralmente três vezes por dia durante as refeições. Após uma semana, aumentar a dose para 20 gotas três vezes por dia.

Caso no início do tratamento os sinais de sintomas gastrointestinais, tais como flatulência, diarreia, dor abdominal ou desconforto abdominal se agravem ou ocorram mais frequentemente, o Symbioflor *E. coli* deve ser tomado diluído em água ou a dose deve ser reduzida ou o número de gotas deve ser aumentado mais lentamente.

É recomendada uma duração de utilização de 8 semanas.

Caso os sintomas se agravem durante o tratamento ou persistam após 8 semanas de tratamento, procure aconselhamento médico.

Utilização em crianças e adolescentes

Não é possível efetuar nenhuma recomendação relativa a posologia pois a eficácia e a segurança em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Agitar bem Symbioflor *E. coli* antes de utilizar. Isto irá originar uma ligeira turvação.

Symbioflor *E. coli* não contém conservantes e por conseguinte é suscetível a contaminação em caso de uso inadequado. Tal pode ser evitado abrindo o frasco durante um curto período de tempo, unicamente ao utilizar este medicamento e dispensando cuidadosamente as gotas. Não tocar no conta-gotas. Devido à elevada tensão superficial do Symbioflor *E. coli*, não é possível evitar completamente os problemas com o início e o término da libertação das gotas de solução. A libertação das gotas é iniciada segurando o frasco numa posição inclinada e batendo ligeiramente no fundo. A velocidade à qual as gotas saem pode ser alterada variando a inclinação à qual o frasco é segurado.

Se tomar mais Symbioflor *E. coli* do que deveria

Não são necessárias contramedidas.

Caso se tenha esquecido de tomar Symbioflor *E. coli*

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar; mas continue a tomar a dose prescrita.

Se parar de tomar Symbioflor *E. coli*

Não são indicadas medidas especiais. Se apropriado, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

O texto seguinte deve ser inserido, substituindo o texto existente nesta secção:

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 doentes):

- Dor abdominal (incluindo dor abdominal superior e desconforto abdominal)
- Urticária

Estas reações geralmente ocorrem nas primeiras 4 semanas de tratamento e desaparecem após alguns dias, mesmo se se continuar o tratamento.

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Flatulência
- Náuseas
- Diarreia

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação: *[a preencher nacionalmente]*

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Anexo IV

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Condições	Data
Symbioflor 2 (bactérias <i>Escherichia coli</i> [células e autolisado]) e nomes associados	
<p>Para resolver as incertezas relativas à eficácia e segurança do Symbioflor 2 (bactérias <i>Escherichia coli</i> [células e autolisado]) e nomes associados no tratamento da síndrome do intestino irritável em doentes adultos, o titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo de eficácia pós-aprovação multicêntrico, com dupla ocultação, distribuição aleatória e controlado por placebo, adequadamente concebido e com um poder estatístico suficiente, que permita análises de subpopulações relevantes, de acordo com um protocolo acordado para avaliar a eficácia do Symbioflor 2 no tratamento da SII em geral <i>versus</i> subtipos da doença, tais como a SII C e a SII D, em função do sexo e da gravidade da doença, e para abordar a sustentabilidade da eficácia. O relatório final do estudo deve ser submetido à apreciação das autoridades nacionais competentes relevantes.</p>	Apresentação dos resultados finais do estudo até março de 2022.