

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Genolor 2,5 – 25 x 10⁹ kolonijskih enot trde gastrozestentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 trda gastrozestenta kapsula vsebuje 2,5 – 25 x 10⁹ kolonijskih enot* živih liofiliziranih bakterij *Escherichia coli* sev NISSLE 1917.

*CFU – Colony-forming unit

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrozestentna kapsula

Brezbarvna, prozorna cilindrična trda želatinasta kapsula, z rdečkasto-rjavo prevleko, dolžine 13,6 mm in premera 7,8 mm. Vsebina kapsule je svetlo bež prašek z značilnim vonjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Genolor je indicirano za preprečevanje recidiva ulceroznega kolitisa pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je prve 4 dni 1 kapsula zdravila Genolor na dan, nato 2 kapsuli Genolor na dan.

Pediatrična populacija in mladostniki

Varnost in učinkovitost zdravila Genolor pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Način uporabe

Običajni odmerek je treba vzeti z obrokom, po možnosti z zajtrkom, in ustrezno količino tekočine. Kapsul se ne sme žvečiti.

Če med jemanjem 2 kapsul na dan pride do napenjanja, se ju lahko vzame z ločenima obrokoma.

Trajanje uporabe

Iz ustrezno kontroliranih kliničnih študij so na voljo izkušnje za 12-mesečno uporabo pri preprečevanju recidiva ulceroznega kolitisa. Za preprečevanje recidiva ulceroznega kolitisa je treba zdravilo Genolor jemati neprekinjeno.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podatki o varnosti uporabe zdravila Genolor pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki imajo hudo imunosupresijo in neravnovesje črevesne flore, so omejeni. To velja za vse bolnike s hudo imunosupresijo, vključno z iatrogeno imunosupresijo, ki nastane zaradi zdravljenja osnovne bolezni ali v drugih primerih, kot npr. zaradi imunosupresivnega zdravljenja pri presaditvah organov.

Podatki o varnosti uporabe zdravila Genolor pri bolnikih s hudimi akutnimi vnetnimi boleznimi, kot so akutni pankreatitis, hepatitis in enteritis, so prav tako omejeni.

Pri predpisovanju zdravila Genolor tem bolnikom je potrebna previdnost. Bolnikom je treba svetovati, da v primeru kakršnegakoli znaka ali simptoma sepse nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antibiotiki z delovanjem na Gram-negativne bakterije ter sulfonamidi lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Genolor. Drugih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in dojenje

Escherichia coli sev NISSLE 1917 je normalno prisoten v človeškem črevesju, ni patogen in v normalnih pogojih ne prehaja črevesne stene. Glede na podatke iz nekliničnih in manjših kliničnih raziskav ter izkušnje iz obdobja trženja je uporaba zdravila Genolor v nosečnosti varna. Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Genolor iz večjih, kontroliranih in ustrezno randomiziranih kliničnih študij ni.

Plodnost

Podatki o vplivu zdravila Genolor na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva zdravila Genolor na sposobnost upravljanja vozil in strojev niso izvedli, vendar tega vpliva ni pričakovati.

4.8 Neželeni učinki

Ocena pogostnosti neželenih učinkov temelji na podatkih, pridobljenih v kliničnih študijah. Pogostnosti neželenih učinkov iz obdobja trženja velikokrat ni mogoče oceniti zaradi pomanjkljivih podatkov za njeno oceno.

Ocena neželenih učinkov je bila izvedena na osnovi naslednjih pogostnosti:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Zelo redki ($< 1/10.000$)
- Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni živčevja

Zelo redko so poročali o glavobolu.

Bolezni prebavil

Pogosti: napenjanje ob začetku zdravljenja

Zelo redki: spremembe v konsistenci blata ali pogostosti iztrebljanja, bolečine v trebuhu, kruljenje v prebavilih, meteorizem, slabost ali bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: kožni izpuščaji, eritem ali luščenje kože

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila s protivnetnim delovanjem v črevesju, oznaka ATC: A07E

Mehanizem delovanja

Učinkovina v Genolor kapsulah so žive bakterije *E. coli* sev NISSLE 1917, človeškega izvora. Sev je normalen prebivalec človeškega črevesja, ni patogen in ima probiotično delovanje. Lahko se pričvrsti na mucinski sloj črevesne stene, kjer tvori mikrokolonije (biofilme).

Mehanizem delovanja zdravila Genolor še ni popolnoma poznan. V dosedanjih *in vivo* ter *in vitro* študijah so ugotovili naslednje mehanizme delovanja:

Antagonizem

V nekliničnih študijah so ugotovili, da *E. coli* sev NISSLE 1917 tvori protimikrobne snovi (mikrocine) in več sistemov za vezavo železa (siderofore), ki naj bi bili odgovorni za neposreden antagonističen učinek proti patogenom in sevu omogočali tudi kolonizacijo črevesja. Poleg tega so v teh študijah ugotovili, da sev zavira kolonizacijo črevesne sluznice z enteroinvazivnimi patogeni.

Stabilizacija sluznične pregrade v črevesju

E. coli sev NISSLE 1917 je v poskusih na celičnih kulturah človeških kolonocitov stabiliziral barierno funkcijo epitelnega sloja v debelem črevesju in normaliziral povečano permeabilnost črevesne sluznice. Ojačanje sluznične bariere naj bi povzročila stimulacija sinteze sidrnih beljakovin tesnih stikov (ZO-1, ZO-2) in njihova reorganizacija v tesnih stikih.

Imunomodulatorne lastnosti

Učinki na humoralni imunski odziv

V študijah pri novorojenčkih so po kolonizaciji *E. coli* seva NISSLE 1917 ugotovili znaten dvig ravni IgA in IgM v filtratu blata in seruma. Posamezni primeri kažejo na povečanje ravni IgA v slini.

Učinki na celični imunski odziv

V predkliničnih študijah je *E. coli* sev NISSLE 1917 zavrl celični cikel in proliferacijo človeških limfocitov T iz periferne krvi, ni pa zavrl celičnega cikla in proliferacije limfocitov T iz črevesja. Možno je, da sev pri vnetni črevesni bolezni zavira sodelovanje aktiviranih limfocitov T v imunskem odzivu črevesja.

Protivnetne lastnosti

Protivnetne lastnosti *E. coli* seva NISSLE 1917 so ugotovili tako v *in vitro* poskusih na človeških črevesnih epitelnih celicah kot v *in vivo* poskusih na uveljavljenih živalskih modelih vnetne črevesne bolezni.

Presnovne lastnosti

Bakterijski sev v zdravilu Genolor katabolizira različne ogljikove hidrate, sladkorne alkohole, aminokisline in druge substrate ob porabi kisika. Zaradi tega pripomore k nastanku in vzdrževanju anaerobnega okolja v debelem črevesu, kar je pomembno za stabilnost črevesnega ekosistema.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zaradi obloge so Genolor kapsule obstojne v želodčnem soku in se ne raztopijo pred zadnjim delom ileuma. Učinkovina *E. coli* sev NISSLE 1917 je živ organizem, ki kolonizira debelo črevo, se ne absorbira in ne presnavlja. Izloča se z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tako v *in vitro* kot *in vivo* poskusih so ugotovili, da *E. coli* sev NISSLE 1917 nima toksičnih ali patogenih lastnosti. Ne proizvaja enterotoksinov in citotoksinov, kot npr. hemolizina, ni enteroinvaziven, nima take sposobnosti adhezije kot patogeni in ni uropatogen. Je občutljiv na antibiotike, ki se pogosto uporabljajo proti Gram-negativnim bakterijam, in ne izkazuje imunotoksičnih učinkov. Poleg tega *E. coli* sev NISSLE 1917 ni odporen na človeški serum. Pri odraslih do sedaj niso poročali o primerih sepse, povzročene z *E. coli* sevom NISSLE 1917, in takih primerov tudi ni pričakovati.

Študij reproduksijske toksičnosti niso izvedli. O vplivu na razmnoževanje ali zarodek še niso poročali. Ker je *E. coli* sev NISSLE 1917 normalen, nepatogen in neinvaziven prebivalec človeškega črevesja, tega vpliva ni pričakovati.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Maltodekstrin, smukec, kopolimer metakrilne kisline in metilmetakrilata (1:1), makrogol (4000), trietilcitrat, 85-odstotni glicerol, titanov dioksid, železov (III) oksid, želatina, beli čebelji vosek, karnauba vosek, šelak, prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot, izdelan iz PVC/PVDC folije, pokrit z aluminijasto folijo.

Velikost pakiranja: pakiranje z 20 trdimi gastrozistentnimi kapsulami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Billev farmacija vzhod d.o.o.
Tržaška cesta 202
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HN/19/01843/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23.12.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.08.2021