



**Human Biome
Institute**

Charakterystyka Produktu

MBiotix HBI

MBiotix HBI Caps

Spis treści

1. Nazwa produktu	- 3 -
2. Skład jakościowy i ilościowy	- 3 -
3. Postać farmaceutyczna	- 3 -
4. Szczegółowe dane kliniczne.....	- 3 -
4.1. Wskazania do stosowania.....	- 3 -
4.2. Dawkowanie i sposób podawania.....	- 4 -
Przygotowanie pacjenta.....	- 4 -
a) Podanie FMT – <i>MBiotix HBI Caps</i>	- 5 -
b) Podanie FMT – <i>MBiotix HBI</i> przez sondę dożołądkową.....	- 6 -
c) Podanie FMT – <i>MBiotix HBI</i> przez sondę dodwunastniczą.....	- 6 -
d) Podanie FMT – <i>MBiotix HBI</i> przez kolonoskop.....	- 7 -
e) Podanie FMT – <i>MBiotix HBI</i> przez wlewkę doodbytniczą.....	- 7 -
f) Podanie FMT – <i>MBiotix HBI</i> przez gastroskop.....	- 7 -
4.3 Przeciwwskazania.....	- 8 -
4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	- 8 -
4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	- 9 -
4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	- 9 -
4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.....	- 9 -
4.8. Działania niepożądane	- 9 -
Źródło danych.....	- 10 -
Rodzaje i częstość działań niepożądanych	- 10 -
Ciężkie działania niepożądane i zgony	- 11 -
Działania niepożądane w zależności od drogi podania przeszczepu	- 11 -
Działania niepożądane w zależności od wskazania do zastosowania przeszczepu	- 12 -
4.9. Przedawkowanie	- 13 -
5. Właściwości farmakologiczne.....	- 13 -
5.1 Właściwości farmakodynamiczne	- 13 -
5.2 Właściwości farmakokinetyczne	- 13 -
5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie	- 13 -
6. Dane farmaceutyczne.....	- 13 -
6.1. Wykaz substancji pomocniczych.....	- 13 -
6.2. Niezgodności farmaceutyczne	- 14 -
6.3. Okres ważności.....	- 14 -
6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	- 14 -
6.5. Rodzaj i zawartość opakowania	- 14 -
6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania	- 14 -
7. Podmiot odpowiedzialny	- 14 -
8. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	- 14 -
9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia	- 15 -
10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu	- 15 -

Klauzula: Kapsułki *MBiotix HBI Caps* oraz zestawy *MBiotix HBI* są unikatowym rozwiązaniem stosowanym w leczeniu zakażeń spowodowanych *Clostridoides difficile*, w których standardowa terapia nie przyniosła oczekiwanych rezultatów oraz innych, eksperymentalnych wskazaniach leczniczych. Informacja, którą Państwu powierzamy stanowi najlepsze źródło wiedzy zgodnie z aktualnymi, na dzień wydania dokumentu, danymi opartymi na wiarygodnych badaniach naukowych publikowanych w czasopiśmie naukowym najwyższej rangi. Decyzję o przeprowadzeniu transplantacji mikrobioty jelitowej (FMT) poprzez podanie zawiesiny w formie kapsułek *MBiotix HBI Caps* lub w zestawie *MBiotix HBI* pozostawiamy lekarzowi. Niniejsza informacja będzie aktualizowana zgodnie z najnowszym stanem wiedzy w celu dostarczenia informacji o dawkowaniu, sposobie podawania kapsułek *MBiotix HBI* i zestawów *MBiotix HBI* oraz terapii wspomagającej leczenie za pomocą FMT.

Niniejszy produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane -patrz punkt 4.8.

1. Nazwa produktu

MBiotix HBI – zawiesina mikrobioty jelitowej do podawania przez zestaw strzykawkowy

MBiotix HBI Caps – zawiesina mikrobioty jelitowej w postaci kapsułek o uwalnianiu dojelitowym

2. Skład jakościowy i ilościowy

MBiotix HBI - mikrobiota jelitowa w stężeniu 30g materiału wyjściowego (kału dawcy) w 100ml 0,9% NaCl zawierających 10^{13} żywych komórek bakteryjnych. Preparat dla pacjenta ≤ 35 kg ma objętość 100 ml; dla pacjenta > 35 kg 200 ml

MBiotix HBI Caps – zawiesina mikrobioty jelitowej powstała z centrifugacji roztworu zawierającego 60 g materiału wyjściowego (kału dawcy) zawieszono w 200ml 0,9% NaCl. Zestaw kapsułek zawiera 10^{13} żywych komórek bakteryjnych, pojedyncza kapsułka zawiera 10^{12} żywych komórek bakteryjnych.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. Postać farmaceutyczna

MBiotix HBI – zawiesina mikrobioty jelitowej do podawania przez zestaw strzykawkowy. Zestaw składa się ze strzykawek o pojemności 100 ml, zawierających klarowny płyn – zawiesinę mikrobioty jelitowej zdrowego dawcy z dodatkiem glicerolu.

MBiotix HBI Caps – kapsułki o uwalnianiu dojelitowym. Zestaw składa się ze słoiczek z kapsułkami o podwójnej otoczce (kwasoodpornej oraz enterycznej) z uwalnianiem dojelitowym zawierającymi zawiesinę mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy z dodatkiem glicerolu.

4. Szczegółowe dane kliniczne

4.1. Wskazania do stosowania

Zalecany schemat leczenia za pomocą *MBiotix HBI* i *MBiotix HBI Caps* – patrz punkt 4.2.

Preparaty *MBiotix HBI* oraz *MBiotix HBI Caps* zawierające mikrobiotę jelitową zdrowego dawcy zalecane są w nawrotowych i opornych zakażeniach *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile* oraz we wskazaniach eksperymentalnych za zgodą Komisji Bioetycznej.

Zastosowanie zawiesiny mikrobioty jelitowej *MBiotix HBI* i *MBiotix HBI Caps* powinno być zgodne z oficjalnymi zaleceniami.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

WAŻNE

KAPSUŁKI *MBiotix HBI Caps* NALEŻY PODAWAĆ NIEZWŁOZNIE PO WYJĘCIU Z ZAMRAŻARKI – PRODUKT ROZMROŻONY NIE NADAJE SIĘ DO PODANIA ORAZ DO PONOWNEGO ZAMROŻENIA – przeczytaj dokładnie pkt. 9a

ZAWIESINĘ W ZESTAWIE STRZYKAWKOWYM *MBiotix HBI* NALEŻY ROZMROZIĆ PRZED PODANIEM – PRODUKT NALEŻY WYJAĆ Z ZAPRAŻARKI OK. 4-6 GODZIN PRZED PLANOWANYM PODANIEM. PRODUKT ROZMROŻONY NIE NADAJE SIĘ DO PONOWNEGO ZAMROŻENIA – przeczytaj dokładnie pkt 9 b – f (w zależności od sposobu podania).

Zalecany schemat leczenia za pomocą *MBiotix HBI* i *MBiotix HBI Caps* – patrz poniżej.

Produkt należy podawać zgodnie ze specyfikacją.

Opis wskazań do zastosowania konkretnej drogi podania, leczenia wspomagającego i schematów podawania:

Przygotowanie pacjenta

1. Ustal wskazania i przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii
2. Potwierdź, że wskazaniem do przeszczepienia mikrobioty jelitowej jest zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI) i wskazanie jest ujęte w zaleceniach towarzystw naukowych. Obecnie rekomenduje się rozważenie/zastosowanie FMT także w przypadku pierwszego nawrotu CDI lub w przypadku stosowania w innych wskazaniach, jeżeli uzyskano zgodę komisji bioetycznej
3. Wyklucz alternatywną diagnozę i przeprowadź diagnostykę różnicową
 - Leczenie ciężkich/ skomplikowanych zakażeń CDI – zgodnie z najnowszą wiedzą zaleca się, by leczenie ciężkich/skomplikowanych zakażeń *Clostridioides difficile* wspomóc dodatkowo antybiotykoterapią poprzedzającą zastosowanie FMT (np. wankomycyną lub fidakksomycyną), szczegóły poniżej w schemacie stosowania FMT
4. Potwierdź brak bezwzględnych przeciwwskazań do podania terapii
5. Potwierdź uzyskanie zgody pacjenta na leczenie/udział w badaniu klinicznym/eksperymentem medycznym
 - Poinformuj pacjenta o ryzyku, korzyściach wynikających z FMT oraz leczeniu alternatywnym do FMT
 - Poinformuj pacjenta o ryzyku, korzyściach z leczenia FMT w postaci kapsułek *MBiotix HBI Caps*/zestawów strzykawkowych *MBiotix HBI* oraz o alternatywnych sposobach do tego sposobu leczenia
6. Podanie testowej kapsułki FMT (dot. podania *MBiotix HBI Caps*)
 - Pacjent powinien połknąć testową kapsułkę pod opieką lekarza/pielęgniarki w celu wykluczenia możliwości zakrztuszenia się. Wszelkie obawy kliniczne sugerujące ryzyko aspiracji są bezwzględnym przeciwwskazaniem do podania kapsułki
7. Przegląd leczenia towarzyszącego oraz zalecenia co do leczenia towarzyszącego
 - Należy zaprzestać podawania pacjentowi antybiotyków na 48 godzin przed podaniem *MBiotix HBI* i/lub *MBiotix HBI Caps*. Równoległe przyjmowanie antybiotyków może zmniejszyć skuteczność terapii.

- Na 48 godzin przed podaniem MBiotix HBI (we wlewie do sondy dożołądkowej, dodwunastniczej lub gastrokopii) i/lub MBiotix HBI Caps zaleca się rozpoczęcie podawania doustnie inhibitora pompy protonowej (IPP) w standardowych dawkach dwa razy na dobę, zaleca się utrzymanie leczenia dwa dni po zabiegu
 - Na godzinę przed wykonaniem FMT za pomocą kapsułek, sondy dożołądkowej, dodwunastniczej/dojelitowej oraz ew. gastrokopii – podanie pacjentowi leku przeciwwymiotnego (zalecany ondansetron w dawce 8 mg doustnie lub dożylnie)
 - W dniu podania FMT zaleca się podanie loperamidu (dawka tuż przed przyjęciem FMT 2mg-4mg oraz godzinę (i ewentualnie 6h) po przyjęciu FMT 1-2 mg), aby zwolnić pasaż przewodu pokarmowego. Loperamid nie jest zalecany u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju toksycznego rozdęcia okrężnicy lub z niedrożnością porażenną przewodu pokarmowego
 - Zaleca się oczyszczanie jelita jak do kolonoskopii, tj. przyjęcie preparatów osmotycznie czynnych, makrogoli lub innych (np. Fortrans, Forlax) w dobie „-1” (dzień przed wykonaniem FMT; standardowo od godziny 14 rozpoczęcie przyjmowania preparatu przygotowanego zgodnie z zaleceniami producenta, od tego momentu dieta ścisła). Oczyszczanie jelita zalecane jest niezależnie od formy przyjęcia terapii w celu zmniejszenia ładunku patogenów w jelicie i zwiększenia skuteczności FMT
8. Zalecenia dotyczące postępowania w dzień poprzedzający FMT
- Dieta lekkostrawna
 - Około godziny 14 – oczyszczanie jelita makrogolami, środkami osmotycznie czynnymi – np. Fortrans, Forlax – jak wyżej. Wywołanie biegunki zmniejsza ładunek patogenów i ułatwia wszczęcie się mikrobioty jelitowej dawcy
 - Od rozpoczęcia oczyszczania jelit – dieta ścisła (możliwe tylko płyny),
 - Kontynuacja/rozpoczęcie przyjmowania IPP jeśli zasadne (jak wyżej)
9. Zalecenia dotyczące postępowania w dniu podania FMT
- Kontynuacja przyjmowania IPP jeśli zasadne (jak wyżej)
 - Pacjent powinien otrzymywać tylko płyny,
 - W przypadku zabiegów wykonywanych w znieczuleniu ogólnym (kolonoskopia, gastroscopia) – odpowiednie przygotowanie i zaprzestanie przyjmowania płynów
 - W przypadku podania FMT w formie wlewki doodbytniczej zaleca się wykonanie lewatywy przed zabiegiem w celu oczyszczenia okrężnicy
- a) Podanie FMT – MBiotix HBI Caps (**WAŻNE** – przeczytaj dokładnie – KAPSUŁKI NALEŻY PODAWAĆ NIEZWŁOCZNIE PO WYJĘCIU Z ZAMRAŻARKI – PRODUKT ROZMROŻONY NIE NADAJE SIĘ DO PODANIA ORAZ DO PONOWNEGO ZAMROŻENIA)
- Kapsułki muszą być podane pod kontrolą lekarza/pielęgniarki
 - Kapsułki muszą być zamrożone w momencie podania
 - Jeśli kapsułki zostaną wyjęte z zamrażarki, lecz nie podane pacjentowi należy umieścić je bezzwłocznie w zamrażarce (max. 10 min od wyjęcia) w przeciwnym razie zutylizować
 - Jeśli pacjent jest gotowy na przyjęcie kapsułek należy umieścić kod preparatu w dokumentacji pacjenta, wyjąć pojedynczy słoiczek z zamrażarki, sprawdzić ponownie datę ważności, zanotować czas wyjęcia z zamrażarki

- Otworzyć buteleczkę zdejmując zabezpieczenie
- Zapewnić pacjentowi odpowiednią, dużą ilość wody do popicia kapsułek,
- Kapsułki z pojedynczego słoiczka powinny zostać przyjęte w ciągu 10 minut od wyjęcia z zamrażarki
- Czas do podania zawartości kolejnego słoiczka ocenia lekarz lub pielęgniarka na podstawie wywiadu. Preparat powinien zostać przyjęty w czasie nie dłuższym niż 12h
- Proces należy powtarzać do czasu połknięcia zawartości ostatniego słoiczka – czas podania wszystkich kapsułek można rozciągnąć na całą dobę
- Zaleca się, żeby pacjent po zakończeniu podania FMT pozostał do 2h w pozycji siedzącej

Prosimy o zapoznanie się z dodatkową informacją dotyczącą MBiotix HBI Caps.

W przypadku znalezienia uszkodzonej kapsułki, z przerwaniem ciągłości obu osłonek i uwidocznieniem wnętrza kapsułki, taką kapsułkę należy odrzucić (nie przyjmować). Zestaw kapsułkowy MBiotix HBI Caps zawiera niewielki naddatek zalecanej dawki do podania jednorazowego, na okoliczność ewentualnych uszkodzeń części kapsułek i konieczności ich odrzucenia.
Fakt uszkodzeń należy udokumentować zdjęciem i przekazać lekarzowi prowadzącemu lub przedstawicielowi medycznemu.
Odrzucenie do 10% kapsułek z opakowania nie ma wpływu na skuteczność terapii.

b) Podanie FMT – MBiotix HBI przez sondę dożołądkową

- Przed podłączeniem preparatu do sondy należy przygotować adapter do strzykawki lub zawór przejściowy do sondy Flocare (jeśli zasadne i taką sondę użyto)
- Po sprawdzeniu i potwierdzeniu umieszczenia końcówki sondy w żołądku należy założyć/zdjąć adapter strzykawkowy lub podłączyć zawór przejściowy do sondy Flocare (w zależności od tego jaką sondę zastosowano)
- W celu zmniejszenia ryzyka aspiracji/wymiotów należy ułożyć pacjenta w pozycji 45-90 stopni
- Przed podaniem właściwego preparatu (MBiotix HBI) należy podać 50 ml soli fizjologicznej do sondy celem oceny jej drożności i braku objawów zakrzuszenia (test)
- Po podaniu soli fizjologicznej należy szczelnie połączyć zestaw strzykawkowy z sondą i powoli, tj. z prędkością nie przekraczającą 5ml-10ml/minutę, podać właściwy preparat (dwa zestawy strzykawkowe, łącznie 200 ml preparatu; czas podania nie powinien być krótszy niż 20 minut)
- Po podaniu właściwego preparatu (MBiotix HBI) należy podać około 50 ml soli fizjologicznej do sondy celem przepłukania drenów
- Aby zminimalizować ryzyko wymiotów/ zachłyśnięcia sondę należy usunąć po minimum 30 minutach po zakończeniu infuzji
- Zaleca się, aby pacjent po zakończeniu podania FMT pozostał w ciągu pierwszych 2h w pozycji siedzącej

c) Podanie FMT – MBiotix HBI przez sondę dodwunastniczą

- po założeniu sondy z zamiarem jej położenia w dwunastnicy/ jelicie cienkim należy sprawdzić za pomocą zdjęcia RTG jej prawidłowe umiejscowienie.

Sondę można założyć odpowiednio wcześniej i po dwóch godzinach ocenić w RTG położenie jej końcówki; jeżeli jest możliwość założenia sondy „pod skopią RTG” [z wykonaniem RTG w czasie rzeczywistym] lub pod kontrolą USG (przyspiesza to ostateczne umieszczenie końcówki sondy w odpowiednim miejscu)

- przed podłączeniem preparatu do sondy należy przygotować adapter do strzykawkowy lub zawór przejściowy do sondy Flocare (jeśli zasadne i taką sondę użyto)
 - po sprawdzeniu i potwierdzeniu umieszczenia końcówki sondy w żołądku należy założyć/zdjąć adapter strzykawkowy lub podłączyć zawór przejściowy do sondy Flocare (w zależności od tego jaką sondę zastosowano)
 - W celu zmniejszenia ryzyka aspiracji/wymiotów należy ułożyć pacjenta w pozycji 45-90 stopni
 - Przed podaniem właściwego preparatu (*MBiotix HBI*) należy podać 50 ml soli fizjologicznej do sondy celem oceny jej drożności i braku objawów zakrzuszenia (test)
 - Po podaniu soli fizjologicznej należy szczelnie połączyć zestaw strzykawkowy z sondą i powoli, tj. z prędkością nie przekraczającą 5ml-10ml/minutę, podać właściwy preparat (dwa zestawy strzykawkowe, łącznie 200 ml preparatu; czas podania nie powinien być krótszy niż 20 minut)
 - Po podaniu właściwego preparatu (*MBiotix HBI*) należy podać około 50 ml soli fizjologicznej do sondy celem przepłukania drenów
 - Aby zminimalizować ryzyko wymiotów/ zachłyśnięcia sondę należy usunąć po minimum 30 minutach po zakończeniu infuzji
 - Zaleca się, aby pacjent po zakończeniu podania FMT pozostał w ciągu pierwszych 2h w pozycji siedzącej
- d) Podanie FMT – *MBiotix HBI* przez kolonoskop
- przed wprowadzeniem kolonoskopu należy zdjąć adapter do zestawu strzykawkowego lub go założyć, tak aby pasował do kanału roboczego kolonoskopu
 - Preparat należy podać ostrożnie przez kanał roboczy kolonoskopu
 - Zaleca się podanie pierwszej porcji, około 100 ml preparatu w okolicy krętniczo-kątniczej oraz kolejnych porcji w tym samym miejscu lub po 50 ml w okolicy zagięcia wątrobowego a następnie śledzionowego okrężnicy
- e) Podanie FMT – *MBiotix HBI* przez wlewkę doodbytniczą
- Preparat można podać bezpośrednio do kaniuli doodbytniczej, powoli, kontrolując reakcje i możliwości pacjenta lub umieścić preparat w worku do wlewu kroplowego i podawać grawitacyjnie,
 - Niektóre doniesienia naukowe sugerują, że najkorzystniej materiał podawać w czasie około godziny
 - Jeśli pacjent jest mobilny zaleca się obracanie o 180 stopni z prawej pozycji bocznej do lewej w celu pobudzenia ruchów perystaltycznych w jelicie
 - Zaleca się utrzymanie preparatu w odbytnicy około 30 minut do godziny
- f) Podanie FMT – *MBiotix HBI* przez gastrokop
- przed wprowadzeniem gastrokopu należy zdjąć adapter do zestawu strzykawkowego lub go założyć, tak aby pasował do kanału roboczego gastrokopu

- preparat należy podać ostrożnie (zalecane w ciągu minimum 5 minut) przez kanał roboczy gastrokopu za więzadło Treitza w jelicie cienkim, a jeśli to niemożliwe - do dwunastnicy, a następnie kanał przepłukać solą fizjologiczną
- Zaleca się, żeby pacjent po zakończeniu podania FMT pozostał do 2h w pozycji siedzącej

10. Po podaniu FMT - preparatów *MBiotix HBI/ MBiotix HBI Caps*

- Pacjent nie powinien pić ani jeść przez godzinę po przyjęciu preparatów
- Następnie pacjent może powrócić do normalnej diety, zaleca się jednak w pierwszej dobie pozostawienie pacjenta na diecie lekkostrawnej
- Zaleca się, żeby pacjent po zakończeniu podania FMT pozostał do 2h w pozycji siedzącej.

4.3 Przeciwwskazania

- do zastosowania kapsułek - dysfagia ustno-gardłowa, tzw. górna (przełykowa) lub dolna, dysfagia czynnościowa, dysfagia nerwowo – mięśniowa (np. będąca skutkiem udaru, stwardnienia rozlanego, stwardnienia zanikowego bocznego) lub gdy pacjent wykazuje oznaki dysfagii po podaniu kapsułki w „teście bezpieczeństwa”
- do zastosowania kapsułek lub podania do sondy dodwunastniczej/ dożołądkowej - aspiracja (zachłyśnięcie) w wywiadzie
- do zastosowania kapsułek i względnie wlewu do sondy dożołądkowej - gastropareza w wywiadzie
- do zastosowania kapsułek - niedrożność jelit w wywiadzie
- do zastosowania w każdej postaci - ciężkie alergie pokarmowe (reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne w przeszłości)
- do zastosowania w każdej postaci - podczas wcześniejszego podania FMT wystąpiło zdarzenie niepożądane, a związek z przeszczepieniem mikrobioty jelitowej przy założeniu spełnienia wszystkich procedur nie został wykluczony
- do zastosowania kapsułek - pacjenci uczuleni na którykolwiek składnik kapsułki (Hypromellose, Gellan gum, Titanium dioxide, Hypromellose - Hypromellose AS)
- w każdym przypadku, gdy lekarz prowadzący uważa, że leczenie może stanowić zagrożenie dla zdrowia i/lub życia pacjenta (np. ciężkie złożone upośledzenie odporności SCID),
- antybiotykoterapia stosowana w czasie planowanego wykonania FMT (przeciwwskazanie względne, obniżające skuteczność terapii)
- niemożność przyjęcia FMT zarówno przez górny jak i dolny odcinek przewodu pokarmowego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwaga: Human Biome Institute nie gwarantuje, że w materiale nie znajdują się alergeny pokarmowe (orzechy, owoce morza, gluten, laktoza) pochodzące z diety Dawców. FMT niesie ze sobą ryzyko

przenoszenia znanych i nieznanymi chorób zakaźnych oraz chorób potencjalnie wywoływanych przez mikrobiotę jelitową. W piśmiennictwie opisano ryzyko aspiracji bakteriami jelitowymi oraz śmierci (przez podanie nosowo-jelitowe).

Zaleca się ocenę monitorowania skuteczności terapii zgodnie z wytycznymi w danym schorzeniu, które było wskazaniem do zastosowania terapii

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jako produkt naturalny nie ma opisanych interakcji *stricto* farmakologicznych z innymi lekami. Skuteczne podanie FMT może zmienić zdolność wchłaniania innych leków

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Jako produkt naturalny nie ma opisanych negatywnych skutków stosowania FMT w stosunku do płodności, ciąży i laktacji. Skuteczne podanie FMT może zmienić zdolność wchłaniania innych leków, w tym antykoncepcyjnych

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jako produkt naturalny nie ma opisanych negatywnych skutków stosowania FMT w stosunku do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

4.8. Działania niepożądane

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

STRESZCZENIE (na dzień wydania aktualnej wersji dokumentu):

- Analiza procedur przeszczepień mikrobioty jelitowej (FMT) wykonanych w dwóch ostatnich dekadach wykazała, że działania niepożądane wystąpiły u 19% wszystkich biorców.
- Większość działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i samoograniczający się charakter.
- U 1,39% biorców przeszczepów dochodziło do wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.
- Ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego spowodowanego miktobiotą oceniono na 0,99% (42/4241 przypadków).
- Ciężkie działania niepożądane były zgłaszane w zdecydowanej większości u chorych, którzy otrzymywali FMT z powodu infekcji *C. difficile*, oraz otrzymywali przeszczepy drogą przez górny odcinek przewodu pokarmowego.
- Ryzyko śmierci spowodowane miktobiotą oceniono na 0,02% (1/4241 przypadków).

Źródło danych

W 2020 r. przeprowadzono systematyczny przegląd doniesień o bezpieczeństwie przeszczepień mikrobioty jelitowej obejmujący oryginalne publikacje, które ukazały się w latach 2000 – 2020 w języku angielskim i chińskim. Analizowane doniesienia (n=129) opisywały przeszczepienia mikrobioty jelitowej (n=5688) wykonane u pacjentów (n=4241) podczas randomizowanych badań klinicznych (n=20), prospektywnych badań kohortowych (n=29), badań retrospektywnych (n=25) oraz przedstawione w seriach i opisach przypadków (n=55). Przegląd stanowi aktualnie najbogatsze źródło wiedzy na temat bezpieczeństwa stosowania FMT i zawiera informacje o bezpieczeństwie leczenia w reprezentatywnej populacji chorych obejmującej zarówno wyselekcjonowane grupy uczestniczące w kontrolowanych badaniach klinicznych, jak i szerszą populację chorych uczestniczącą w badaniach niekontrolowanych i eksperymentach leczniczych.

Rodzaje i częstość działań niepożądanych

Najczęstszymi wskazaniami, w których stosowano FMT były nawracająca i oporna na leczenie infekcja bakteriami *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile* (n=2358), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (n=743), choroba Leśniowskiego-Crohna (n=295). Dodatkowo, grupa pacjentów z różnymi nieswoistymi zapaleniami jelit liczyła 350 chorych. Do przeglądu włączono doniesienia opisujące podanie FMT różnymi drogami i rozróżniano działania niepożądane związane z samym przeszczepieniem mikrobioty (jako procedurą i „substancją” czynną) i drogą podania.

Ogólnie, w przeglądzie zidentyfikowano 85 rodzajów działań niepożądanych, które wystąpiły 1347 razy podczas 5688 procedur FMT. Jako związane z FMT określono 54 rodzaje działań niepożądanych. Wystąpiły one 1055 razy podczas 5688 procedur FMT (Tabela 1). Do najczęstszych działań niepożądanych należały biegunka, dyskomfort lub skurcze lub ból brzucha, nudności lub wymioty i wzdęcia.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z FMT występujące częściej niż w 0,1% wszystkich analizowanych procedur

Działanie niepożądane	Częstość występowania, n (%) (N=5688 procedur FMT)
Biegunka	569 (10,00%)
Dyskomfort, skurcze, ból brzucha	418 (7,35%)
Nudności, wymioty	188 (3,31%)
Wzdęcia	184 (3,23%)
Zaparcia	108 (1,9%)
Gorączka	106 (1,71%)
Zmęczenie, złe samopoczucie	75 (1,32%)
Parcie na stolec	43 (0,76%)
Proctalgia	27 (0,46%)
Trudności oddychania związane z endoskopią	22 (0,39%)
Nawrót choroby podstawowej	21 (0,37%)
Odbijanie, regurgitacja	19 (0,33%)
Nasilenie objawów choroby podstawowej	16 (0,28%)
Krew w kale	12 (0,21%)
Ból gardła, wysypka, zaczerwienienie skóry, świąd	8 (0,14%)
Dyskomfort związany z nieprzyjmowaniem posiłków (anoreksyjny), ból głowy	7 (0,12%)

Aspiracyjne zapalenie płuc, infekcja CMV, krwawienie z odbytu, dreszcze	6 (0,11%)
--	-----------

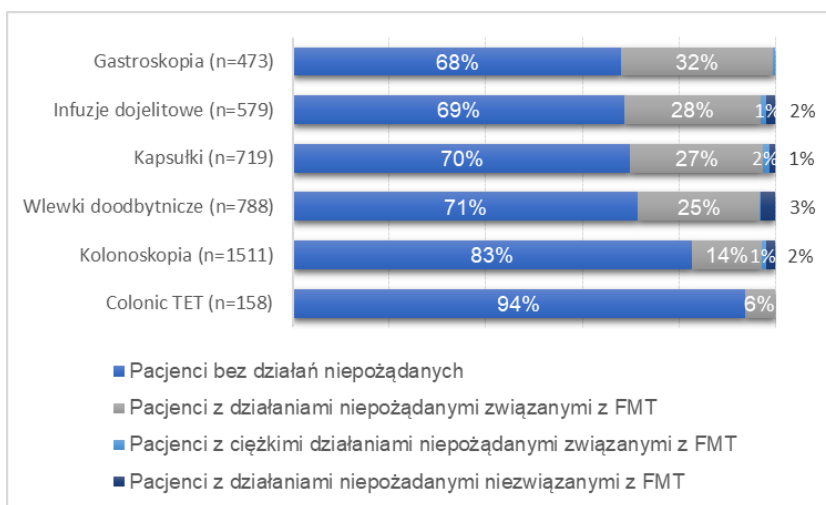
Ciężkie działania niepożądane i zgony

Ciężkie działania niepożądane były raportowane u 246 pacjentów, a w przypadku 59 pacjentów były ocenione przez autorów przeglądu jako związane z FMT. Większość przypadków (n=42) była związana z samym działaniem mikrobioty jelitowej, a pozostałe (n=17) ze sposobem podania przeszczepu. Ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego spowodowanego miktobiotą oceniono na 0,99% (42/4241 przypadków). Wszystkie ciężkie działania niepożądane wystąpiły w grupie pacjentów, u których występowały uszkodzenia błon śluzowych związane z chorobami podstawowymi, takimi jak infekcje bakteriami *C. difficile*, nieswoiste zapalenia jelit, choroby układu krwiotwórczego i inne. Częstość ciężkich działań niepożądanych związanych z FMT była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów z uszkodzeniami błon śluzowych, niż w grupie bez tych uszkodzeń ($P < 0,05$).

W przeglądzie zidentyfikowano 108 przypadków śmierci po zastosowaniu FMT. 103 z nich było związane z istotnymi chorobami i stanami współistniejącymi, zaś 5 oceniono, jako związane z FMT (4 zdecydowanie związane i 1 prawdopodobnie związany z FMT). Cztery przypadki śmierci były związane ze sposobem podania mikrobioty jelitowej i aspiracją materiału przeszczepianego. Jeden przypadek śmierci wystąpił w wyniku zakażenia krwi wywołanego przez lekooporny szczep *E. coli*, którego źródłem był FMT. Większości śmierci związanych z FMT można było zapobiec biorąc pod uwagę i ograniczając ryzyko związane ze sposobem podania przeszczepu. Ryzyko śmierci spowodowane miktobiotą oceniono na 0,02% (1/4241 przypadków).

Działania niepożądane w zależności od drogi podania przeszczepu

Częstość działań niepożądanych FMT była różna w zależności od zastosowanej metody podania przeszczepu (Rycina 1). Działania niepożądane były częstsze u pacjentów, u których stosowano metody podania FMT przez górny odcinek przewodu pokarmowego (28,8%), w porównaniu do metod podawania zawiesiny mikrobioty jelitowej przez dolny odcinek przewodu pokarmowego (17,5%). Częstość ciężkich działań niepożądanych wynosiła 1,4% i 0,9% przy podaniu FMT przez odpowiednio górny i dolny odcinek przewodu pokarmowego.



Rycina 1. Częstość działań niepożądanych FMT w zależności od metody podania przeszczepu. Częstość działań niepożądanych jest najniższa przy stosowaniu metody wlewki doodbytniczej (Colonic TET) i najwyższa w przypadku gastroskopii.

W przypadku podawania przeszczepów przez sondy dojelitowe lub dożołądkowe, wszystkie ciężkie działania niepożądane były związane ze sposobem podania leczenia. W związku z tym, niezbędne środki ostrożności związane z procedurami podania mikrobioty jelitowej przez górny odcinek przewodu pokarmowego muszą obejmować zapobieganie cofaniu się przeszczepianej treści, zachowania pozycji pionowej podczas podawania FMT oraz dostosowanie szybkości wlewów do optymalnej tolerancji.

Działania niepożądane w zależności od wskazania do zastosowania przeszczepu

Na podstawie danych dodatkowych udostępnionych przez autorów przeglądu przeprowadzono analizę częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów z infekcjami wywołanymi przez bakterie antybiotykooporne (m.in. *C. difficile*). Analizowano częstość występowania działań niepożądanych ogółem, częstość ciężkich działań niepożądanych oraz zgonów. Tabela 2. przedstawia wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 2. Częstość działań niepożądanych i zgonów w zależności od wskazania do zastosowania FMT. Podano częstości działań niepożądanych ogółem, bez uwzględnienia zależności przyczynowo -skutkowych.

	Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane, n (%)	Pacjenci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, n (%)	Zgony, n (%)
Infekcje bakteriami antybiotykoopornymi (n=48)	34 (50,8%)	7 (14,6%)	6 (17,6%)
Infekcje <i>C. difficile</i> (n=2654)	631 (27,6%)	163 (7,1%)	92 (4,0%)
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (N=590)	217 (36,8%)	13 (2,2%)	0 (0%)
Choroba Leśniowskiego-Crohna (n=211)	67 (31,7%)	0 (0%)	0 (0%)

*- do analizy włączono również badania, w których infekcjom towarzyszyły inne choroby somatyczne

Ogólna częstość działań niepożądanych była wyższa dla każdego z analizowanych wskazań do FMT, niż obserwowana w populacji ogólnej biorców. FMT u pacjentów z infekcjami bakteriami antybiotykoopornymi wiązało się z wyższą częstością ciężkich działań niepożądanych oraz zgonów w porównaniu do innych analizowanych grup pacjentów. Wszystkie większość ciężkich działań niepożądanych i śmierci miała miejsce u pacjentów w stanie krytycznym, u których zastosowano FMT (seria opisów przypadków Dai et al., 2019). Żaden ze zgonów nie został określony jako związany z FMT.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, a także w tym przypadku pomimo stosowania produktu nie będącego produktem leczniczym, istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego/produktu. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Nie opisano pojęcia przedawkowania. Preparaty mikrobioty jelitowej stosuje się w różnych dawkach i objętościach

5. Właściwości farmakologiczne

Nie dotyczy

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Nie dotyczy

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych i klinicznych opisano podobne dane o bezpieczeństwie – patrz punkt 4.8.

6. Dane farmaceutyczne

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Zestaw strzykawkowy: 0,9% NaCl, gliceryna farmaceutyczna

Kapsułki: 0,9% NaCl, gliceryna farmaceutyczna, hypromeloza, guma gellan, dwutlenek tytanu, hypromeloza AS

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności

6.3. Okres ważności

2 lata w temperaturze -80°C lub niższej

3 miesiące w temperaturze -20°C - -70°C

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Rozmrożenie i ponowne zamrożenie jest niedopuszczalne

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Zestaw strzykawkowy:

Karton zawierający dwie strzykawki do jednorazowego podania

Zestaw kapsułkowy:

Karton zawierający 6 buteleczek

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania

Przed podaniem zestawów strzykawkowych powinien on osiągnąć temperaturę dodatnią. Czas rozmrażania wynosi średnio od 4 do 6 godzin. *MBiotix HBI Caps* musi w momencie podania mieć temperaturę ujemną – produkt rozmrożony nie nadaje się do podania. Zestaw strzykawkowy należy wstrząsnąć i wymieszać obracając kilkakrotnie przed użyciem. Sprawdzić wzrokowo przed podaniem. Preparatu nie należy stosować w przypadku obecności w zawiesinie zanieczyszczeń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. Podmiot odpowiedzialny

HUMAN BIOME INSTITUTE Sp. z o. o.
ul. Starodworska 1
80-137 Gdańsk
NIP: 5833384760

8. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy

9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

Nie dotyczy

10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu

18 maja 2021