



**Human Biome
Institute**

Charakterystyka usługi wytworzenia
preparatów mikrobioty jelitowej dawcy
do postaci zawiesiny (MBiotix HBI)
i kapsułek (Mbiotix HBI Caps)

- 1 -

Spis treści

1. Rodzaj wykonywanej usługi	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 -
4.3 Przygotowanie pacjenta	4 -
a) Podanie mikrobioty jelitowej za pomocą kapsułek – <i>MBiotix HBI Caps</i>	6 -
b) Podanie mikrobioty jelitowej - <i>MBiotix HBI</i> - przez sondę dożołądkową lub PEGa.....	7 -
c) Podanie mikrobioty jelitowej – <i>MBiotix HBI</i> - przez sondę dodwunastniczą/ dojelitową	7 -
d) Podanie mikrobioty jelitowej – <i>MBiotix HBI</i> - przez kolonoskop	8 -
e) Podanie mikrobioty jelitowej – <i>MBiotix HBI</i> - przez wlewkę doodbytniczą	8 -
f) Podanie mikrobioty jelitowej – <i>MBiotix HBI</i> - przez gastroskop.....	9 -
4.4 Przeciwwskazania.....	9 -
4.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	10 -
4.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	10 -
4.7 Wpływ na płodność, ciążę i laktację	11 -
4.8 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.....	11 -
4.9 Działania niepożądane	11 -
4.9.1 Źródło danych	11 -
4.9.2 Rodzaje i częstość działań niepożądanych	12 -
4.9.3 Ciężkie działania niepożądane i zgony	13 -
4.9.4 Działania niepożądane w zależności od drogi podania przeszczepu	13 -
4.9.5 Działania niepożądane w zależności od wskazania do zastosowania przeszczepu	14 -
4.9.6 Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.....	15 -
4.10 Przedawkowanie	15 -
5. Właściwości farmakologiczne.....	15 -
5.1 Właściwości farmakodynamiczne	15 -
5.2 Właściwości farmakokinetyczne	15 -
5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie	16 -
6. Dane farmaceutyczne	16 -
6.1 Wykaz substancji pomocniczych.....	16 -
6.2 Niezgodności farmaceutyczne	16 -
6.3 Okres ważności.....	16 -
6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania	16 -
6.5 Rodzaj i zawartość opakowania	16 -
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania	17 -
7. Podmiot odpowiedzialny	17 -
8. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17 -
9. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia.....	17 -
10. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu	17 -

Klauzula: Kapsułki *MBiotix HBI Caps* oraz zestawy zawiesiny *MBiotix HBI*, powstałe w wyniku usługi wytworzenia preparatów mikrobioty jelitowej z kału dawców, zgodnie z wytycznymi Towarzystw Naukowych oraz aktualną wiedzą medyczną, rekomenduje się w leczeniu nawrotowych zakażeń *Clostridoides difficile*, w których standardowa terapia nie przyniosła oczekiwanych rezultatów oraz innych, eksperymentalnych wskazaniach leczniczych. Kwalifikację pacjenta do transferu mikrobioty jelitowej (FMT) oraz decyzję o sposobie przeprowadzenia zabiegu podejmuje lekarz.

Niniejsze usługi, poprzez nadanie im unikatowych kodów, podlegają dodatkowo monitorowaniu. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Usługę przetworzenia mikrobioty jelitowej dawcy do postaci zawiesiny (*MBiotix HBI*) oraz kapsułek (*MBiotix HBI Caps*) dystrybuujemy wyłącznie na zlecenie lekarskie. Wszelkie działania niepożądane powinny być natychmiastowo zgłaszane.

1. Rodzaj wykonywanej usługi

Usługa wytworzenia preparatów mikrobioty jelitowej dawcy w postaci zawiesiny – *MBiotix HBI* – zestaw zawierający dwie strzykawki po 100 ml.

Usługa wytworzenia mikrobioty jelitowej do postaci kapsułek – *MBiotix HBI Caps* – zestaw zawierający 6 słoiczek z kapsułkami uwalniającymi się na granicy jelita cienkiego i grubego.

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 oraz glicerol. 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) zawieszzonego w 200ml 0,9% NaCl oraz glicerolu. 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

Brak regulacji prawnych w Polsce, pozwalających skategoryzować postać farmaceutyczną w oparciu o dokumenty regulacyjne.

Fizykochemicznie:

- *MBiotix HBI* – płyn, 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 zawierające odwirowaną, gęstą zawiesinę mikrobioty jelitowej, 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 4.3.

Preparaty powstałe z przetworzenia materiału (kału) pochodzącego od zdrowego dawcy *MBiotix HBI* oraz *MBiotix HBI Caps* zalecane są w nawrotowych i opornych na standardowe leczenie 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 ZAMROŻONE, NIEZWŁOCZNIE PO WYJĘCIU Z ZAMRAŻARKI – PRODUKT ROZMROŻONY NIE NADAJE SIĘ DO PODANIA ORAZ DO PONOWNEGO ZAMROŻENIA – przeczytaj dokładnie pkt. 4.3.8.a

ZAWIESINĘ W ZESTAWIE STRZYKAWKOWYM *MBiotix HBI* NALEŻY ROZMROZIĆ PRZED PODANIEM – PRODUKT NALEŻY WYJAĆ Z ZAMRAŻARKI OK. 4-5 GODZIN PRZED PLANOWANYM TRANSFEREM (PRZESZCZEPIENIEM) MIKROBIOTY JELITOWEJ.

Preparat nie wymaga specjalnych warunków rozmrażania. Strzykawki należy pozostawić w otwartym opakowaniu do czasu uzyskania klarownej, płynnej zawiesiny. **PRODUKT ROZMROŻONY NIE NADAJE SIĘ DO PONOWNEGO ZAMROŻENIA –** przeczytaj dokładnie pkt. 4.3.8. b – f (w zależności od sposobu podania).

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

Preparat zawiesiny *MBiotix HBI* - powstały w wyniku usługi przetworzenia materiału (kału) zdrowego dawcy do zawiesiny mikrobioty jelitowej, można podawać za pomocą: kolonoskopu, gastrokopu, sondy dodwunastniczej, PEGa, wlewów doodbytniczych, sondy dożołądkowej. Preparat *MBiotix HBI Caps* podaje się doustnie, jeśli nie występują przeciwwskazania – patrz punkt 4.3.a.

O sposobie przeprowadzenia zabiegu zawsze decyduje lekarz w porozumieniu z pacjentem.

W celu uzyskania najlepszych efektów terapeutycznych każdy pacjent przed przeszczepieniem mikrobioty jelitowej powinien być odpowiednio przygotowany.

4.3 Przygotowanie pacjenta

1. Ustal wskazania i przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii.
2. Potwierdź, że wskazaniem do przeszczepienia mikrobioty jelitowej jest zakażenie *Clostridioides difficile* (CDI) - rekomenduje się rozważenie/zastosowanie FMT w przypadku pierwszego i kolejnych nawrotów CDI, CDI o przebiegu piorunującym, CDI o przebiegu ciężkim, nie reagującym na 48h terapii standardowej oraz CDI o przebiegu umiarkowanym niereagującym na

7 dni terapii standardowej. Leczenie zakażeń *Clostridioides difficile* w wymienionych wyżej, rekomendowanych wskazaniach, za pomocą przeszczepień mikrobioty jelitowej nie wymaga zgody Komisji Bioetycznej.

W przypadku stosowania FMT w innych niż CDI wskazaniach, należy uzyskać zgodę komisji bioetycznej.

3. Wyklucz alternatywną diagnozę i przeprowadź diagnostykę różnicową.
4. Potwierdź brak bezwzględnych przeciwwskazań do podania terapii.
5. Potwierdź uzyskanie zgody pacjenta na leczenie za pomocą przeszczepu mikrobioty jelitowej.

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.

7. Zalecenia co do leczenia towarzyszącego
 - Zgodnie z rekomendacjami w nawrotowych zakażeniach *C. difficile*, zaleca się podawanie pacjentowi przed planowanym FMT wankomycyny w dawkach co najmniej 4x 125 mg, przez okres co najmniej 10-14 dni (dane literaturowe wskazują, że **skuteczne może być już leczenie wankomycyną przez 4 dni** z następnym podaniem mikrobioty) lub fidaksomycyny w dawkach 2x200 mg przez 10 dni.

 - Należy zaprzestać podawania pacjentowi antybiotyków na minimum 24- 48 godzin przed podaniem *MBiotix HBI* i/lub *MBiotix HBI Caps*. Równoległe przyjmowanie antybiotyków może zmniejszyć skuteczność terapii.

 - Dzień przed FMT należy podać pacjentowi środki do oczyszczania jelita. Zaleca się oczyszczanie dolnego odcinka przewodu pokarmowego jak do kolonoskopii, niezależnie od wybranej metody przeszczepienia – dotyczy to również kapsułek. Od momentu rozpoczęcia oczyszczania ścisła dieta – wyłącznie płyny.

 - Na 24 godziny przed podaniem preparatu przez górny odcinek przewodu pokarmowego (nie dotyczy kapsułek) należy rozważyć zastosowanie 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 gastrokopii – należy rozważyć podanie pacjentowi leku przeciwwymiotnego (zalecany ondansetron w dawce 8 mg doustnie lub dożylnie).

 - W dniu podania FMT, w przypadku pacjentów z szybkim pasażem jelitowym, należy rozważyć podanie loperamidu - dawka przed przeszczepieniem 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 oraz w przypadku podania preparatu mikrobioty jelitowej w kapsułkach, chyba, że pasaż przewodu pokarmowego jest ewidentnie przyspieszony.

8. Zalecenia dotyczące postępowania w dniu przeszczepienia mikrobioty jelitowej
- Kontynuacja przyjmowania IPP jeśli zasadne (jak wyżej).
 - Pacjent powinien otrzymywać tylko płyny i leki doustne (poza przeciwwskazanymi, np. antybiotykami – przeciwwskazanie względne).
 - 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, jeśli nie zostało wykonane oczyszczanie jelit za pomocą preparatów doustnych.

a) Podanie mikrobioty jelitowej za pomocą kapsułek – MBiotix HBI Caps

WAŻNE!

ZAWARTOŚĆ KAŻDEGO SŁOICZKA Z KAPSUŁKAMI NALEŻY PODAWAĆ NIEZWŁOCZNIE PO WYJĘCIU Z ZAMRAŻARKI – PRODUKT ROZMROŻONY NIE NADAJE SIĘ DO PODANIA ORAZ DO PONOWNEGO ZAMROŻENIA.

- Wpisz kod preparatu do dokumentacji i zgody pacjenta, celem umożliwienia monitorowania terapii.
- Kapsułki podajemy 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. 15 min od wyjęcia) w przeciwnym razie zutylizować.
- Przed podaniem kapsułek zawierających właściwy preparat z mikrobiotą jelitową, należy ocenić możliwość doustnego przyjmowania przez pacjenta dużych kapsułek, np. poprzez podanie pacjentowi kapsułki testowej. Do każdego zestawu MBiotix HBI Caps dołączony jest przezroczysty słóiczek zawierający dwie kapsułki testowe (puste).
- Należy zapewnić pacjentowi odpowiednią ilość wody do popicia kapsułek.
- Wyjąc pojedynczy słóiczek z zamrażarki, sprawdzić ponownie datę ważności, zanotować czas wyjęcia z zamrażarki.
- Otworzyć słóiczek zdejmując zabezpieczenie.
- Kapsułki z pojedynczego słóiczka powinny zostać przyjęte w ciągu 15 minut od wyjęcia z zamrażarki.
- Czas do podania zawartości kolejnego słóiczka zależy od gotowości pacjenta. Cały preparat (6 słóiczków) powinien zostać przyjęty w czasie jednej doby (chyba, że zdecydowano inaczej).
- Zaleca się, żeby pacjent po zakończeniu podania kapsułek pozostał do 2h w pozycji co najmniej półsiedzącej.
- Dwie godziny po przyjęciu ostatniej kapsułki pacjent może powrócić do diety lekkostrawnej, a następnie dowolnej.

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

Kapsułki *MBiotix HBI Caps* są koloru białego, są również bezzapachowe. Nie należy przyjmować uszkodzonej kapsułki. Jeżeli zauważono: pęknięcie, przerwanie ciągłości obu osłonek z uwidocznieniem wnętrza kapsułki, taką kapsułkę należy odrzucić (nie przyjmować).

Utrata 10% procent preparatu nie wpływa na działanie terapeutyczne przeszczepienia mikrobioty jelitowej.

Fakt uszkodzeń należy udokumentować zdjęciem i przekazać lekarzowi prowadzącemu oraz przedstawicielowi medycznemu Human Biome Institute S.A. Przyjęcie zamrożonej kapsułki nie powoduje odmrożeń przewodu pokarmowego.

b) Podanie mikrobioty jelitowej - *MBiotix HBI* - przez sondę dożołądkową lub PEGa

- W celu uniknięcia ryzyka wymiotów rekomenduje się podanie leku przeciwwymiotnego, np. ondansetronu (8 mg) na 2h do 1h przed zabiegiem.
- Przed podłączeniem preparatu do sondy należy przygotować adapter do strzykawki lub zawór przejściowy do sondy FloCare (jeśli zasadne i taką sondę użyto). Adaptery do sond znajdują się w załączonym do opakowania ze strzykawkami woreczku.
- 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 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).
- 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 (optymalnie zaleca się usunięcie sondy po godzinie-dwóch od transferu mikrobioty; nie dotyczy podania przez PEG).
- Zaleca się, aby pacjent po zakończeniu podania przeszczepu pozostał w ciągu pierwszych 2h w pozycji siedzącej.

c) Podanie mikrobioty jelitowej – *MBiotix HBI* - przez sondę dodwunastniczą/dojelitową

- 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 lub gastroskopowo to takie postępowanie jest zalecane (przyspiesza to ostateczne umieszczenie końcówki sondy w odpowiednim miejscu).
- W celu uniknięcia ryzyka wymiotów rekomenduje się podanie leku przeciwwymiotnego, np. ondansetronu (8 mg) na 2h do 1h przed zabiegiem.
 - Przed podłączeniem preparatu do sondy należy przygotować adapter do strzykawki lub zawór przejściowy do sondy Flocare (jeśli zasadne i taką sondę użyto). Adaptery do sond znajdują się w załączonym do opakowania woreczku.
 - Po sprawdzeniu i potwierdzeniu umieszczenia końcówki sondy w dwunastnicy/jelicie cienkim 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 (optymalnie zaleca się usunięcie sondy po godzinie-dwóch od transferu mikrobioty).
 - Zaleca się, aby pacjent po zakończeniu podania FMT pozostał w ciągu pierwszych 2h w pozycji siedzącej.
- d) Podanie mikrobioty jelitowej – *MBiotix HBI* - przez kolonoskop
- Końcówka strzykawki bez lub ze „zwężką”, w której znajduje się preparat *MBiotix HBI* jest dostosowana do kanału roboczego kolonoskopu i nie wymaga dodatkowych adapterów.
 - Zaleca się podanie całości preparatu (200 ml) w okolicy krętniczo- kątniczej, lub jeżeli tak zdecydowano podanie pierwszej porcji, około 100 ml preparatu w okolicy krętniczo-kątniczej oraz kolejnych porcji po 50 ml w okolicy zagięcia wątrobowego a następnie śledzionowego okrężnicy.
 - Zaleca się, aby pacjent po podaniu preparatu kolonoskopowo przebywał przez dwie godziny w pozycji leżącej, a jeśli to możliwe, w pierwszych 15-30 minutach zaleca się pozycję Trendelenburga i utrzymanie preparatu przez minimum 15-30 minut w przewodzie pokarmowym.
- e) Podanie mikrobioty jelitowej – *MBiotix HBI* - przez wlewkę doodbytniczą
- Pacjent powinien przyjąć pozycję Trendelenburga na plecach.

- Preparat można podać bezpośrednio do kaniuli doodbytniczej, powoli, kontrolując reakcję i możliwości pacjenta lub umieścić preparat w worku do wlewu kroplowego i podawać grawitacyjnie.
 - W celu utrzymania preparatu w odbytnicy/jelicie grubym przez minimum 15-30 minut zaleca się założenie cewnika Foley'a, napełnienia i uszczelnienia balonu (blokada ujścia odbytnicy) i podanie preparatu przez ten cewnik.
 - Jeśli pacjent jest mobilny zaleca się obracanie o 180 stopni z lewej pozycji bocznej do prawej i odwrotnie co 5 minut w celu przemieszczenia preparatu do prawej połowy okrężnicy i wstępnicy.
 - Zaleca się utrzymanie preparatu w odbytnicy około 30 minut (jak wyżej).
- f) Podanie mikrobioty jelitowej – MBiotix HBI - przez gastroskop
- Końcówka strzykawki bez lub ze „zwężką”, w której znajduje się preparat *Mbiotix HBI* jest dostosowana do kanału roboczego kolonoskopu i nie wymaga dodatkowych adapterów.
 - 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.
 - Należy rozważyć przyjęcie przed gastroskopią leku przeciwwymiotnego (np. 8 mg ondansetronu).
9. Po podaniu FMT - preparatów *MBiotix HBI/ MBiotix HBI Caps*:
- Zaleca się aby dwie godziny po przeszczepieniu mikrobioty jelitowej pacjent pozostał w pozycji co najmniej półsiedzącej przy podaniu przez górny odcinek przewodu pokarmowego oraz w pozycji leżącej/Trendelenburga przy podaniu przez kolonoskop, wlewkę doodbytniczą.
 - Pacjent nie powinien pić ani jeść przez dwie godziny po przeszczepieniu mikrobioty jelitowej. Zapewni to właściwy pasaż preparatów do jelita grubego i zminimalizuje ryzyko wymiotów.
 - Następnie pacjent może powrócić do diety lekkostrawnej. Zaleca się kontynuowanie diety lekkostrawnej lub tzw. „zdrowej diety” (bogatej w warzywa, owoce, produkty nieprzetworzone) dwa tygodnie po przeszczepieniu mikrobioty jelitowej.
 - Po wskazanym czasie pacjent może wrócić do diety ustalonej przez lekarza/dietetyka (dowolnej).

4.4 Przeciwwskazania

- do zastosowania kapsułek - dysfagia ustno-gardłowa, tzw. górna (przełykowa) lub dolna, dysfagia czynnościowa, dysfagia nerwowo – mięśniowa (np. będąca skutkiem udaru, stwardnienia rozsianego, stwardnienia zanikowego bocznego) lub gdy pacjent wykazuje oznaki dysfagii po podaniu kapsułki w „teście bezpieczeństwa”;

- do zastosowania kapsułek lub podania do sondy dodwunastniczej/ dożołądkowej/ PEGa - 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 rzekomooanafilaktyczne w przeszłości) z wywiadem wstrząsu anafilaktycznego;
- do zastosowania w każdej postaci, w przypadku konieczności kolejnego podania mikrobioty jelitowej - podczas wcześniejszego podania FMT daną drogą wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane, a związek z przeszczepieniem mikrobioty jelitowej przy założeniu spełnienia wszystkich procedur nie został wykluczony; zaleca się wybranie innej niż poprzednio drogi podania FMT;
- do zastosowania kapsułek - pacjenci uczuleni na którykolwiek składnik kapsułki (hypromeloza, guma gellan, dwutlenek tytanu, hypromeloza AS);
- w każdym przypadku, gdy lekarz prowadzący uważa, że leczenie może stanowić zagrożenie dla zdrowia i/lub życia pacjenta;
- antybiotykoterapia stosowana w czasie planowanego wykonania FMT (przeciwwskazanie względne, obniżające skuteczność terapii);
- niemożność przyjęcia FMT zarówno przez górny jak i dolny odcinek przewodu pokarmowego;
- ciężka niewydolność wątroby w fazie dekompensacji (decyduje lekarz wążąc ryzyko i potencjalne korzyści).

4.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwaga: Human Biome Institute S.A. nie wyklucza obecności w przetwarzanym materiale dawców alergenów pokarmowych (orzechy, owoce morza, gluten, laktoza) pochodzących z diety Dawców. Przeszczepienie mikrobioty jelitowej potencjalnie niesie ze sobą ryzyko przenoszenia znanych i nieznanymi chorób zakaźnych oraz chorób niezakaźnych. W piśmiennictwie opisano ryzyko aspiracji bakteriami jelitowymi oraz śmierci (ryzyko około 0,02%).

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

4.6 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.7 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 leków, w tym antykoncepcyjnych.

4.8 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jako produkt naturalny przeszczep mikrobioty jelitowej nie ma negatywnego wpływu na prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

4.9 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).

4.9.1 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.

4.9.2 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%)

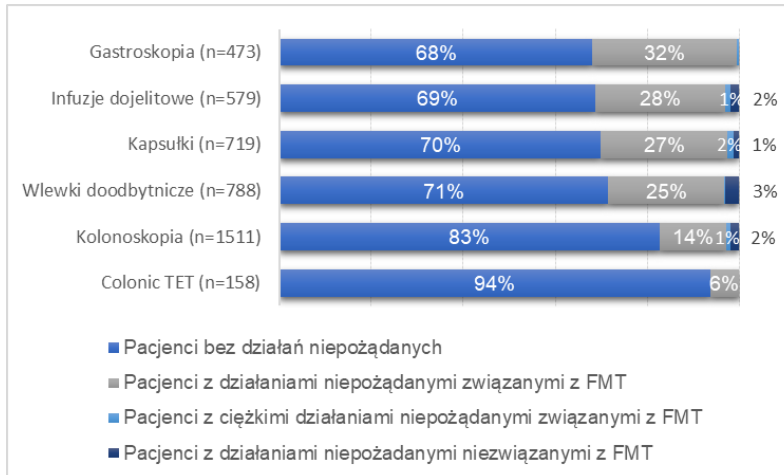
4.9.3 Ciężkie działania niepożądane i zgony

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).

4.9.4 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.

4.9.5 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 antybiotykoodpornymi 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.

4.9.6 Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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 (pomimo braku odpowiednich regulacji w Polsce); 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 należy zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu (Human Biome Institute SA).

4.10 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 4.9.

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

3 lata w temperaturze -80°C lub niższej

3 miesiące w temperaturze od -20°C do -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

Preparat w postaci zawiesiny należy rozmrozić 4-5 godzin przed planowanym zabiegiem. Zestaw strzykawkowy MBiotix HBI nie wymaga specjalnych metod rozmrożenia. Preparat należy wyjąć z zamrażarki i pozostawić w otwartym kartonie do czasu rozmrożenia. Każda strzykawka zabezpieczona jest nakrętką, która uniemożliwia wydostanie się preparatu poza strzykawkę. Czas rozmrażania wynosi średnio od 4 do 5 godzin. Przed użyciem strzykawki z preparatem należy wstrząsnąć i obrócić kilka razy przed użyciem. Preparatu nie należy stosować w przypadku obecności w zawieszynie zanieczyszczeń.

Preparaty w postaci kapsułek MBiotix HBI Caps muszą być zamrożone w momencie podania. Produkt rozmrożony nie nadaje się do podania.

Niewykorzystane preparaty lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. Podmiot odpowiedzialny

HUMAN BIOME INSTITUTE S.A.
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

01.01.2023