

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Symbioflor E. coli – Tropfen zum Einnehmen, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml (= 14 Tropfen) Suspension enthalten:

Bakterienkonzentrat mit Escherichia coli-Bakterien (DSM 17252, Zellen und Autolysat) entsprechend $1,5 - 4,5 \times 10^7$ lebenden Zellen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2,4 mg Natrium (0,1 mmol) pro 1 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Suspension

Farblose, partikelfreie Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Reizdarmsyndrom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Zu Beginn der Behandlung: dreimal täglich 10 Tropfen.

Nach einer Woche wird die Dosis auf dreimal täglich 20 Tropfen gesteigert.

Falls sich zu Beginn der Behandlung Anzeichen von gastrointestinalen Symptomen wie Flatulenz, Durchfall, Bauchschmerzen oder -beschwerden verstärken oder häufiger auftreten, sollte Symbioflor E. coli verdünnt in Wasser, oder in geringerer Menge eingenommen werden oder die Steigerung der Tropfenzahl sollte langsamer erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symbioflor E. coli bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Die Tropfen werden während den Mahlzeiten oral eingenommen. Falls erforderlich, können sie mit Wasser verdünnt werden (siehe oben).

Dauer der Behandlung

Eine Anwendungsdauer von 8 Wochen wird empfohlen.

Falls sich die Symptome während der Behandlung verschlechtern oder nach 8 Wochen Behandlung noch anhalten, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit über 8 Wochen hinaus wurden nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere organische Erkrankungen des Magen-Darmtraktes wie akute Choleozystitis, akute Pankreatitis, Ileus sowie Kachexie und Marasmus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Stellung der Diagnose „Reizdarm“ müssen organische Ursachen der Störungen des Magen-Darmtraktes ausgeschlossen werden.

Während akut fieberhafter Erkrankungen sollte Symbioflor E. coli vorübergehend abgesetzt werden.

Symbioflor E. coli sollte nicht während einer Antibiotika-Behandlung oder innerhalb von 5 Tagen nach ihrem Abschluss eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wenn die Beschwerden stärker sind, wie z. B. akuter Durchfall mit hohem Fieber oder Blutbeimengungen, oder wenn die Durchfälle länger als 2 Tage anhalten, sowie bei Auftreten von sonstigen, länger andauernden bzw. unklaren Beschwerden im Magen-Darm-Bereich, sollte die Behandlung unterbrochen werden und ein Arzt aufgesucht werden.

Symbioflor E. coli enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis von 20 Tropfen, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antibiotika können die Escherichia coli - Bakterien hemmen und somit die Wirksamkeit dieses Arzneimittels abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl teratogene Wirkungen von Symbioflor E. coli auf Schwangerschaft und Stillzeit nicht bekannt sind, sollte die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Symbioflor E. coli hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in der klinischen Studie beobachtet wurden, waren Bauchschmerzen und Nesselsucht. Sie traten hauptsächlich innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf. Diese Reaktionen verschwinden normalerweise innerhalb von wenigen Tagen selbst wenn die Behandlung fortgesetzt wird.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems:
Häufig: Urtikaria

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Bauchschmerzen (inklusive Oberbauchschmerzen und Bauchbeschwerden)
Nicht bekannt: Flatulenz, Übelkeit, Diarrhoe

Gastrointestinale Symptome

Falls sich zu Beginn der Behandlung gastrointestinale Symptomen (wie Flatulenz, Durchfall oder Bauchschmerzen) verstärken oder häufiger auftreten, beachten Sie bitte die in Abschnitt 4.2 angegebenen zu ergreifenden Maßnahmen, um diese Symptome zu reduzieren oder zu vermeiden.

Kinder und Jugendliche

In einer Anwendungsbeobachtung mit 203 Kindern im Alter von 4-18 Jahren wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Nur begrenzte Erfahrung über Nebenwirkungen bei Kindern liegt von Pharmakovigilanzdaten vor. Jedoch wird das Sicherheitsprofil in Kindern und Jugendlichen basierend auf diesen begrenzten Daten als vergleichbar zu dem von Erwachsenen angesehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem (Details siehe unten) anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In einer Studie zur Sicherheit bei Überdosierung bei gesunden Freiwilligen traten nur bei zwei von fünf Personen Nebenwirkungen auf. Alle Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und entsprachen bereits bekannten im Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen nach Einnahme einer Einzeldosis, die bis zu 20-fach höher war als die empfohlene Tagesdosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunstimulantien, Mikrobielle Antidiarrhoika
ATC-Code: L03AX, A07FA

Wirkungsmechanismus

Escherichia coli, der Wirkstoff von Symbioflor E. coli, ist ein lebendes Bakterium, das in der gesunden Darmflora des Menschen vorkommt.

Eine in-vitro Studie, die unter Verwendung der Polymerasekettenreaktion (PCR) durchgeführt wurde, um den Effekt von Symbioflor E. coli auf Epithelzellen (SW 480) der menschlichen Darmschleimhaut zu untersuchen, zeigte eine Hochregulierung der Zytokine IL-1 β , TNF- α , GM-CSF und des Chemokins IL-8.

Der qualitative Einfluss auf die Genexpression in den Epithelzellen der Darmmukosa, den zentralen Kontrollelementen der Immunfunktion im menschlichen Darm, ist dem der natürlichen, physiologischen Darmflora vergleichbar.

Im Modell der Vollblutkultur des Menschen übt Symbioflor E. coli einen stark modulierenden Effekt auf die physiologisch induzierte Synthese und Freisetzung der Zytokine und Chemokine aus. Insgesamt zeigte sich eine Verschiebung der Aktivität zugunsten der Th1 Helferzellen begleitet von einer Hemmung der Th2 Helferzellen. Ob und in welchem Ausmaß sich diese Ergebnisse auf die Anwendung beim Patienten übertragen lassen, ist noch nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine klinische Untersuchung an 298 Patienten mit Reizdarm, rekrutiert in Hausarzt- und internistischen Praxen, zeigte auf einer 4-Punkte Beurteilungsskala einen sehr guten oder guten Behandlungserfolg unter Symbioflor E. coli bei 62,9% und unter Placebo bei 39,4% der Patienten basierend auf dem globalen Arzturteil zur Wirksamkeit.

Die Wirksamkeit wurde unter Verwendung von zwei nachträglich definierten patientenbezogenen Endpunkten, nämlich der patientenbezogenen globalen Bewertung der Symptomatik und der patientenbezogenen Bewertung von abdominalen Schmerzen / Beschwerden, die jeweils aus 8 bzw. 5 Reizdarm-relevanten Symptomen bestanden, bestätigt. Die Anzahl der Patienten, die nach einer Behandlung von 8 Wochen frei von allen beurteilten Reizdarm-relevanten Symptomen waren, war für die Symbioflor E. coli Behandlung signifikant höher als für Placebo.

Insgesamt wurde Symbioflor E. coli in der klinischen Studie gut vertragen ohne relevante Unterschiede in der Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf die Vitalfunktionen, das Körpergewicht und alle erhobenen Laborparameter. Es wurden nur nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet mit nur geringfügig höheren Häufigkeit unter Symbioflor E. coli. Das globale Arzturteil zur Verträglichkeit war überwiegend sehr gut oder gut und identisch für Symbioflor E. coli und Placebo.

In einer Anwendungsbeobachtung mit 203 Kindern im Alter von 4-18 Jahren, deren Reizdarmsyndrom basierend auf den ROM III Kriterien für Kinder diagnostiziert wurde, war die globale Bewertung der Wirksamkeit für alle 4 Reizdarmsubtypen sehr gut bis gut bei mehr als 80 % der Kinder sowohl bei der Beurteilung durch den Arzt als auch durch den Patienten/die Eltern. In der Gruppe der Kinder im Alter von 12-18 Jahren mit dem Reizdarmsubtyp „Schmerz + alternierend Diarrhoe und Obstipation“ war die Bewertung der Wirksamkeit durch den Arzt und den Patienten/die Eltern am niedrigsten (55 % bzw. 66 %).

Die globale Bewertung der Verträglichkeit war sehr gut bis gut in über 98 % der Kinder sowohl für die Bewertung der Verträglichkeit durch den Arzt als auch durch den Patienten/die Eltern (siehe auch Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

E. coli Bakterien werden nicht absorbiert, sondern wirken lokal am Immunsystem des Darms.

In einem gastrischen in-vitro Expositionsmodell, das den menschlichen Magen und Darm im nüchternen Zustand nachahmt, wurde 1 ml (weniger als eine Einzeldosis) Symbioflor E. coli auf die Überlebensfähigkeit des E. coli Produktionsstamms geprüft. In diesem Modell überlebten ausreichend Bakterien des E. coli Stamms die saure Magenpassage, so dass ihre Zahl wieder zunahm als sie die Bedingungen des Dünndarms erreichten. Als dasselbe Volumen im SHIME Modell (Modell zur Simulation des menschlichen mikrobiologischen Ökosystems) unter Bedingungen, die die

Nahrungsaufnahme simulieren, getestet wurde, wurden weniger Bakterien im Magen abgetötet, während ihre Anzahl unter den Bedingungen, die den oberen Magen-Darm Trakt simulieren, relativ konstant war.

Die Überdosierungsstudie (siehe Abschnitt 4.9) hat gezeigt, dass der spezifische E. coli Stamm den menschlichen Darm zumindest für Tage aber auch bis zu Monaten nach einer Einzeldosis besiedeln kann.

Die E. coli Bakterien werden über die Faeces ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten und subakuten Toxizität, zur perinatalen Toxizität und auf sensibilisierende Eigenschaften verliefen unauffällig. Studien zur Mutagenität und Kanzerogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Magnesiumsulfat-Heptahydrat
Kaliumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
Magnesiumchlorid-Hexahydrat
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Erstentnahme: 4 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Symbioflor E. coli vor Anbruch nicht über +30°C lagern. Nicht einfrieren.
Die Flasche nach Gebrauch sofort gut verschließen und im Kühlschrank (2°C - 8°C) aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Braunglas (hydrolytische Klasse III) mit Verschluss aus Kunststoff (HD Polyethylen) und Tropfer aus Kunststoff (LD Polyethylen) gefüllt mit 50 ml Suspension.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Symbioflor E. coli vor Gebrauch gut schütteln! Es entsteht dadurch eine leichte Trübung. Bei starker Ausflockung der Lösung sollte Symbioflor E. coli nicht mehr eingenommen werden.

Symbioflor E. coli enthält keine Konservierungsstoffe und ist daher bei unsachgemäßem Gebrauch anfällig für Verunreinigungen. Diese werden vermieden, indem man die Flasche zum Gebrauch nur kurz öffnet und den Inhalt vorsichtig abtropfen lässt. Den Tropfer nicht berühren! Bedingt durch die

große Oberflächenspannung von Symbioflor E. coli lassen sich Probleme beim An- bzw. Abtropfen der Lösung nicht ganz vermeiden.

Nach dem Schütteln und vor dem Öffnen, Flaschenboden auf dem Tisch aufstoßen (Luftrohr wird dadurch von Flüssigkeit befreit).

Das Antropfen wird in Schräghaltung (ca. 45° Winkel) durch leichtes Klopfen auf den Flaschenboden erleichtert. Durch Variieren der Schräghaltung kann die Geschwindigkeit des Abtropfens beeinflusst werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SymbioPharm GmbH
Auf den Lüppen 10
35745 Herborn
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 1-23846

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.11.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.02.2014

10. STAND DER INFORMATION

03/2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig