

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Symbioflor® 2

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 (Colon irritable)

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**DosierungErwachsene:

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® 2 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® 2 bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht gesichert.

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 Unbedenklichkeit 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 Choleozysti-

tis, 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® 2 vorübergehend abgesetzt werden.

Symbioflor® 2 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® 2 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 unerwünschte Wirkungen von Symbioflor® 2 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® 2 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  $< 1/100$ )

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 unerwünschten Wirkungen können auftreten:

Erkrankungen des Immunsystems:  
Häufig: Urticaria

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:  
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.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

**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 Immunstimulanzien, Mikrobielle Antidiarrhoika

ATC-Code: L03AX, A07FA

Wirkungsmechanismus

*Escherichia coli*, der Wirkstoff von Symbioflor® 2, 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® 2 auf Epithelzellen (SW 480) der menschlichen Darmschleimhaut zu untersuchen, zeigte eine Hochregulierung der Zytokine IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 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® 2 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® 2 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® 2 Behandlung signifikant höher als für Placebo.

Insgesamt wurde Symbioflor® 2 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® 2. Das globale Arzturteil zur Verträglichkeit war überwiegend sehr gut oder gut und identisch für Symbioflor® 2 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<sup>1</sup>, war die Bewertung der Wirksam-

keit 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® 2 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe, sowie der perinatalen Toxizität und den sensibilisierenden Eigenschaften lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential oder zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität 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 dem ersten Öffnen der Flasche ist der Inhalt 4 Wochen haltbar.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Symbioflor® 2 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).

50 ml Suspension N 2  
2 x 50 ml Suspension N 3

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Symbioflor® 2 vor Gebrauch gut schütteln! Es entsteht dadurch eine leichte Trübung. Bei starker Ausflockung der Lösung sollte Symbioflor® 2 nicht mehr eingenommen werden.

Symbioflor® 2 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® 2 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  
Tel.: 02772 981-300  
Fax: 02772 981-301  
E-Mail: info@symbiopharm.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

6147482.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.05.2018

## 10. STAND DER INFORMATION

08/2020

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig