

Anhang III

Änderungen an relevanten Abschnitten der Produktinformationen

Hinweis:

Diese Änderungen an den relevanten Abschnitten der Produktinformation sind das Ergebnis eines Referral Verfahrens.

Die Produktinformationen können anschließend von der zuständigen nationalen Behörde, in Abstimmung mit dem Referenzmitgliedstaat und in Übereinstimmung mit den Verfahren, die im Kapitel 4 des Titels III der Richtlinie 2001/83/EC festgelegt sind, entsprechend aktualisiert werden.

Änderungen an relevanten Abschnitten der Produktinformation

Die bestehende Produktinformation soll geändert werden (Einfügung, Ersatz oder Löschung des Textes, wie zutreffend), so dass sie den unten angegebenen genehmigten Wortlaut widerspiegelt.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.1 Anwendungsgebiete

Der Wortlaut der Anwendungsgebiete soll gelöscht und durch den nachfolgenden Text ersetzt werden:

Reizdarmsyndrom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

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 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

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

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

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

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 Tropfen sollten 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.

4.8 Nebenwirkungen

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

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 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.

Ist national auszufüllen.

4.9 Überdosierung

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

In einer Anwendungsbeobachtung 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.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

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 Unbedenklichkeit

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 nachtäglich 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

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

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.

Gebrauchsinformation

Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Symbioflor *E. coli* beachten?

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

Symbioflor *E. coli* darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen *Escherichia coli* Bakterien oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwerere organische Erkrankungen des Magen-Darmtraktes haben wie akute Entzündung der Gallenblase, der Bauchspeicheldrüse oder bei Darmverschluss.
- wenn Sie einen sehr starken unnormalen Gewichtsverlust oder einen extremen Gewichtsverlust aufgrund einer Unterernährung haben (Kachexie, Marasmus).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Symbioflor E. coli einnehmen.

Vor der Stellung der Diagnose „Reizdarm“ sollte Ihr Arzt organische Ursachen der Störungen des Magen-Darmtraktes ausgeschlossen haben.

Nehmen Sie Symbioflor E. coli nicht während akut fieberhafter Erkrankungen ein. Bitte unterbrechen Sie die Behandlung vorübergehend.

Nehmen Sie Symbioflor E. coli nicht während einer Antibiotika-Behandlung oder innerhalb von 5 Tagen nach ihrem Abschluss ein (siehe auch Abschnitt Einnahme von Symbioflor E. coli zusammen mit anderen Arzneimitteln).

Fragen Sie Ihren Arzt und beenden Sie die Behandlung, wenn die Beschwerden stärker sind, 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.

Einnahme von Symbioflor E. coli zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

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

Einnahme von Symbioflor E. coli zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie die Tropfen während der Mahlzeiten ein (siehe Abschnitt 3 Wie ist Symbioflor E. coli einzunehmen?).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Obwohl keine schädlichen Wirkungen von Symbioflor E. coli auf das ungeborene Kind bekannt sind, sollten die Tropfen während der Schwangerschaft und in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Abschnitt 3 Wie ist Symbioflor E. coli einzunehmen?

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

Erwachsene nehmen zu Beginn der Behandlung dreimal täglich 10 Tropfen während der Mahlzeiten ein. Steigern Sie nach einer Woche die Dosis auf dreimal täglich 20 Tropfen.

Falls sich Magen-Darm-Symptome wie Blähungen, Durchfall, Bauchschmerzen oder -beschwerden zu Beginn der Behandlung verschlechtern oder häufiger auftreten, sollte Symbioflor E. coli verdünnt in Wasser oder in geringerer Menge eingenommen werden, bzw. die Tropfenzahl sollte langsamer gesteigert werden.

Es wird eine Anwendungsdauer von 8 Wochen empfohlen.

Wenn sich die Symptome während der Behandlung verschlechtern oder nach 8 Wochen Behandlung noch anhalten, suchen Sie einen Arzt auf.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es kann keine Dosierung empfohlen werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Symbioflor E. coli bei Kindern und Jugendlichen bisher nicht gesichert ist.

Schütteln Sie Symbioflor E. coli vor Gebrauch gut durch! Es entsteht dadurch eine leichte Trübung.

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. Das Antropfen erfolgt in Schräghaltung durch leichtes Klopfen auf den Flaschenboden. Durch Variieren der Schräghaltung kann die Geschwindigkeit des Abtropfens beeinflusst werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Symbioflor E. coli eingenommen haben, als Sie sollten

sind keine Gegenmaßnahmen notwendig.

Wenn Sie die Einnahme von Symbioflor E. coli vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, sondern setzen Sie die Einnahme in der ursprünglich verordneten Dosierung fort.

Wenn Sie die Einnahme von Symbioflor E. coli abbrechen

sind keine besonderen Maßnahmen angezeigt. Halten Sie gegebenenfalls Rücksprache mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Der nachfolgende Text soll eingefügt werden und den bisherigen Text dieses Abschnitts ersetzen:

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können auftreten:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen (einschließlich Oberbauchschmerzen und Bauchbeschwerden)
- Nesselsucht

Diese Reaktionen treten normalerweise innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung auf und verschwinden innerhalb von wenigen Tagen selbst wenn die Behandlung fortgesetzt wird.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Blähungen
- Übelkeit
- Durchfall

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt (Details siehe unten) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

<[ist national auszufüllen]>