

1. Bezeichnung des Arzneimittels:

Mutaflor®
2,5–25 × 10⁹ KBE Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 magensaftresistente Hartkapsel enthält:
Escherichia coli Stamm Nissle 1917
entsprechend 2,5–25 × 10⁹ vermehrungs-
fähigen Zellen (KBE)

Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Magensaftresistente Hartkapsel

4. Klinische Angaben:

4.1 Anwendungsgebiete:

- Colitis ulcerosa in der Remissionsphase
- Chronische Obstipation

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung:

Dosierung:

Erwachsene und Jugendliche:
Standarddosis: Vom 1.–4. Tag 1 Kapsel
Mutaflor® pro Tag, danach 2 Kapseln Muta-
flor® pro Tag.

Bei hartnäckiger Verstopfung kann eine
tägliche Einnahme von bis zu 4 Kapseln
Mutaflor® sinnvoll sein.

Art der Anwendung:

Die Standarddosis soll zu einer Mahlzeit,
möglichst zum Frühstück, unzerkaut mit aus-
reichend Flüssigkeit eingenommen werden.
Bei auftretenden Blähungen sowie bei einer
Tagesdosis, die die Standarddosis über-
steigt, kann die Tagesdosis auch gleich-
mäßig über den Tag verteilt zu den Mahl-
zeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung:

Bei Colitis ulcerosa liegen Erfahrungen aus
kontrollierten Studien über eine Anwen-
dungsdauer von 12 Monaten vor. Zur Rezi-
divprophylaxe der Colitis ulcerosa sollte
Mutaflor® kontinuierlich eingenommen wer-
den.

Bei Obstipation kann Mutaflor® bis zu
6 Wochen angewendet werden. Bei einer
schon jahrelang bestehenden Erkrankung
sollte Mutaflor® kurmäßig angewendet und
die Therapie in gewissen Zeitabständen
wiederholt werden.

4.3 Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff
oder einen der sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung:**

Keine

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen:**

Gegen gramnegative Bakterien gerichtete
Antibiotika und Sulfonamide können die
Wirksamkeit von Mutaflor® einschränken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit:

E. coli Stamm Nissle 1917 ist ein physiolo-
gischer Darmbewohner des Menschen und
wird nicht resorbiert. Auswirkungen auf
Schwangerschaft und Stillzeit sind daher
nicht zu erwarten.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-
tüchtigkeit und die Fähigkeit zum
Bedienen von Maschinen:**

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen
werden folgende Häufigkeiten zugrunde
gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich
Einzelfällen

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Initial treten häufig Blähungen auf. Sehr sel-
ten wurden Veränderungen der Stuhlkon-
sistenz oder Stuhlfrequenz, Abdominal-
schmerz, Borborygmus, Meteorismus, Übel-
keit oder Erbrechen beobachtet.

Dermale Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurden Hautefflo-
reszenzen, Erytheme oder Hautschuppun-
gen beobachtet.

Zentralnervöse Nebenwirkungen

Sehr selten wurden Kopfschmerzen be-
richtet.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-
hältnisses des Arzneimittels. Angehörige
von Gesundheitsberufen sind aufgefordert,
jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-
zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-
Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn,
Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung:

Es wurden keine Fälle von Überdosierung
berichtet.

5. Pharmakologische Eigenschaften:

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Wirkungsmechanismen:

Mutaflor®-Kapseln enthalten als Wirkstoff
einen definierten, nicht-pathogenen Bakte-
rienstamm humanen Ursprungs der Spe-
zies *Escherichia coli* (*E. coli*) in lebender
und vermehrungsfähiger Form: *E. coli*
Stamm NISSLE 1917. Mit Hilfe spezieller
Haftorganellen (Typ F1A-, F-1C und „curli“-
Fimbrien) kann sich der Stamm an die der
Darmwand aufliegende Mucinschicht an-
heften und dort Mikrokolonien in Form von
Biofilmen bilden. Der Stamm ist durch den
Besitz von Flagellen (Geißeln) gut beweg-
lich, was einen Vorteil für die Besiedlung
des Dickdarms darstellt.

Die Wirkungen von Mutaflor® bzw. *E. coli*
Stamm NISSLE 1917 wurden in In-vitro-Ex-
perimenten und in In-vivo-Untersuchungen
sowie in klinischen Studien nachgewiesen.
Dabei wurden folgende Eigenschaften und
Wirkprinzipien ermittelt:

Antagonismus

Der *E. coli* Stamm NISSLE 1917 bildet anti-
mikrobielle Substanzen (Mikrozine) und
multiple Eisen-Akquisitionssysteme (Side-
rophore), auf denen zum einen sein direkter
Antagonismus gegen pathogene Keime,
zum anderen sein Durchsetzungsvermögen
im Intestinaltrakt nach oraler Verabreichung
beruht. Des Weiteren hemmt der Stamm
das Eindringen von enteroinvasiven, pa-
thogenen Keimen in die Darmschleimhaut.

Stabilisierung der Mucosabarriere im Darm

Der *E. coli* Stamm NISSLE 1917 stabilisiert
in Zellkulturexperimenten mit menschlichen
Kolonozysten die Barrierefunktion der Epi-
thelzellschicht und normalisiert eine erhöhte
Permeabilität der Darmschleimhaut. Diese
Stärkung der Darmbarriere lässt sich auf
eine Stimulation der Synthese eines Anker-
proteins (ZO-2) und dessen Reorganisation
in den tight junctions zurückführen.

Immunmodulierende Eigenschaften

- Wirkungen auf die humorale Immunant-
wort

Neugeborene zeigen nach Kolonisierung
mit dem *E. coli* Stamm NISSLE 1917
eine signifikante Erhöhung der IgA- und
IgM-Spiegel in Stuhlfiltraten und im Se-
rum. Aus Einzeluntersuchungen ergeben
sich Hinweise für eine Erhöhung von IgA
im Speichel. In keimfreien neugeborenen
Ferkeln führt die orale Verabreichung von
E. coli Stamm NISSLE 1917 zu einer
Stimulierung der Entwicklung der immu-
nkompetenten Zellen des darmassoziierten
Immunsystems (IgA- und IgG-produ-
zierende Lymphozyten, MHC-Klasse-II
exprimierende Zellen), ohne dass es zu
Anzeichen einer Entzündung kommt
(kein Granulozyten-Einstrom).

- Wirkungen auf die zelluläre Immunant-
wort

In-vitro-Versuche ergaben, dass der *E. coli*
Stamm NISSLE 1917 immunmodu-
lierende Eigenschaften besitzt. So wurde
eine Steigerung der sekretorischen Leis-
tungen von Mausemakrophagen (Interleu-
kin-6 [IL-6], Tumornekrosefaktor [TNF],
Sauerstoffradikale) und von menschlichen
mononukleären Zellen aus dem periphe-
ren Blut (Interleukin-10) nachgewiesen.
In In-vivo-Untersuchungen an Mäusen
und anderen Versuchstieren konnte je-
doch eine Erhöhung der TNF-Produktion
nicht verifiziert werden.
Des Weiteren konnte ex vivo eine Steige-
rung der Zytotoxizität von Maus-Makro-
phagen gegenüber intrazellulären Para-
siten und somit eine Verstärkung der
Abwehr gegenüber intrazellulären Infek-
tionserregern gezeigt werden.
Zellzyklus und Proliferation von humanen
T-Lymphozyten aus dem peripheren Blut
wurden durch den *E. coli* Stamm NISSLE
1917 gehemmt, nicht jedoch T-Lympho-
zyten aus dem Darm. Bei chronisch ent-
zündlichen Darmerkrankungen könnte

so eine Neurekrutierung von aktivierten T-Lymphozyten in das darmassoziierte Immunsystem unterbunden werden.

- Wirkungen auf die angeborene Immunität

E. coli Stamm NISSLE 1917 induziert die Synthese von antimikrobiell wirkenden Peptiden. So wird in menschlichen Kolonozyten *in vitro* die Synthese von induzierbaren Defensinen und *in vivo* nach oraler Gabe an keimfreie Ferkel im Darm die Produktion von Calprotectin stimuliert. Bei neugeborenen Kindern (Frühchen) wird die angeborene wie auch die adaptive Immunantwort durch orale Verabreichung von Mutaflor® stimuliert.

Antiinflammatorische Eigenschaften

Mutaflor® besitzt antiinflammatorische Eigenschaften. Sowohl in *In-vitro*-Versuchen mit menschlichen Darmepithelzellen als auch in *In-vivo*-Versuchen an etablierten Tiermodellen für chronisch entzündliche Darmerkrankungen wurden entzündungshemmende Eigenschaften von *E. coli* Stamm NISSLE 1917 festgestellt.

Motilitätsfördernde Eigenschaften

Der *E. coli* Stamm NISSLE 1917 produziert als Stoffwechselprodukte kurzkettige Carbonsäuren, die für den Energiehaushalt der Kolonmukosa von Wichtigkeit sind. Diese regen die Kolonmotilität und die Durchblutung der Darmschleimhaut an und fördern die Natrium- und Chloridresorption. Die Stimulation der Kolonmotilität, wahrscheinlich durch die mikrobiell gebildete Essigsäure, ist für die Behandlung der chronischen Obstipation von Bedeutung.

Stoffwechseleigenschaften

Der Mutaflor®-Stamm verfügt über sehr vielseitige Stoffwechseleigenschaften und ist in der Lage, verschiedene Kohlenhydrate, Zuckeralkohole, Aminosäuren und andere Substrate unter Sauerstoffverbrauch abzubauen. Dadurch wird *in vivo* ein anaerobes Milieu im Kolon erzeugt und aufrecht erhalten, welches für die Stabilität des intestinalen Ökosystems von Bedeutung ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften:

Die Mutaflor®-Kapseln sind magensaftresistent überzogen und lösen sich erst im terminalen Ileum auf. Der Wirkstoff *E. coli* Stamm NISSLE 1917 besiedelt als physiologischer Keim den Dickdarm, wird nicht resorbiert und unterliegt keiner Metabolisierung. Er wird über die Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit:

E. coli Stamm Nissle 1917 hat keine toxischen oder pathogenen Eigenschaften, weder *in vitro* noch *in vivo*. Er bildet keine Enterotoxine und keine Zytotoxine, wie z. B. Hämolyisin, ist nicht enteroinvasiv, zeigt keine pathogenen Adhäsionsmerkmale und keine uropathogenen Eigenschaften. Er ist empfindlich gegenüber den üblichen auf gramnegative Bakterien gerichteten Antibiotika und zeigt keinerlei immuntoxische Wirkungen. Außerdem ist *E. coli* Stamm Nissle 1917 nicht serumresistent, was bedeutet, dass er durch Humanserum rasch

abgetötet wird. Dies beruht auf dem Besitz eines besonderen Lipopolysaccharids mit stark verkürzter Seitenkette des O6-Antigens. Der Stamm ist daher nicht in der Lage, als Sepsis-Erreger aufzutreten.

Es liegen keine Untersuchungen zur Reproduktionstoxikologie vor. Da der *E. coli* Stamm Nissle 1917 ein normaler, nicht-pathogener und nicht-invasiver Bewohner des menschlichen Darms ist, wurden reproduktionstoxische oder embryotoxische Wirkungen noch nie festgestellt und sind auch nicht zu erwarten.

6. Pharmazeutische Angaben:

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:

Maltodextrin, Talkum, Poly(methacrylsäure-co-methylmethacrylat) (1 : 1), Macrogol (4000), Triethylcitrat, Glycerol 85 %, Titan-dioxid, Eisen(III)-oxid, Gelatine, Gebleichtes Wachs, Carnaubawachs, Schellack, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten:

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung:

Im Kühlschrank (2–8 °C) aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses:

Art des Behältnisses:

Blister: Tiefziehstreifen aus PVC/PVDC-Folie, versiegelt mit Aluminiumfolie.

Packungsgrößen:

- Packungen mit 20 magensaftresistenten Hartkapseln
- Packungen mit 50 magensaftresistenten Hartkapseln
- Packungen mit 100 magensaftresistenten Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung:

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung:

Ardeypharm GmbH
Loerfeldstraße 20
58313 Herdecke
Telefon: (02330) 977 677
Telefax: (02330) 977 697
E-Mail: office@ardeypharm.de

8. Zulassungsnummer:

62370.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung:

30.05.2005

10. Stand der Information:

August 2015

11. Verkaufsabgrenzung:

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt