

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels:

Mutaflor®  
2,5–25 × 10<sup>9</sup> KBE Kapseln

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 magensaftresistente Hartkapsel enthält:

Escherichia coli Stamm Nissle 1917  
entsprechend 2,5–25 × 10<sup>9</sup> vermehrungs-  
fähigen Zellen (KBE)

Die vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestanteile 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](http://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-, F1C 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, zu  
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.

#### Antientzündliche 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 Stoffwechselendprodukte 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. Hämolyse, 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