

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)

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Magensaftresistente Hartkapsel

4. Klinische Angaben:**4.1 Anwendungsgebiete:**

- Colitis ulcerosa in der Remissionsphase
- Chronische Obstipation

Mutaflor® wird angewendet bei jugend-
lichen im Alter von 12 bis 18 Jahren und
Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Erwachsene und Jugendliche:

Standarddosierung: 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.

Kinder:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Muta-
flor® bei Säuglingen und Kindern im Alter
von 0 bis 11 Jahren ist bisher noch nicht
erwiesen. Zur Behandlung von Kindern im
Alter von 2 bis 11 Jahren stehen die
schwächeren Mutaflor® mite Kapseln
(0,5–5 × 10⁹ KBE/Kapsel) zur Verfügung.

Art der Anwendung:

Die Standarddosierung soll zu einer Mahlzeit,
möglichst zum Frühstück, unzerkaut mit aus-
reichend Flüssigkeit eingenommen werden.
Bei auftretenden Blähungen sowie bei einer
Tagesdosis, die die Standarddosierung 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 in Abschnitt 6.1 genannten
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 Fertilität, Schwangerschaft und
Stillzeit:**

E. coli Stamm Nissle 1917 ist ein physiolo-
gischer Darmbewohner des Menschen und
wird nicht resorbiert. Auswirkungen auf
Fertilität, 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)

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Blähungen wurden häufig beobachtet. Sehr
selten wurden Veränderungen der Stuhl-
konsistenz oder Stuhlfrequenz, Abdominal-
schmerz, Borborygmus, Meteorismus, Übel-
keit oder Erbrechen beobachtet.

**Erkrankungen der Haut und des Unter-
hautzellgewebes**

Sehr selten wurden Hauteffloreszenzen,
Erytheme oder Hautschuppungen beob-
achtet.

Erkrankungen des Nervensystems

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,
Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung:

Es wurden keine Fälle von Überdosierung
berichtet.

5. Pharmakologische Eigenschaften:**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:

- Intestinale Antiphlogistika; ATC-Code:
A07EF01
- Mittel gegen Obstipation; ATC-Code:
noch nicht zugewiesen

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 (Mikroazine) 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 Immunantwort

In-vitro-Versuche ergaben, dass der *E. coli* Stamm NISSLE 1917 immunmodulierende Eigenschaften besitzt. So wurde eine Steigerung der sekretorischen Leistungen von Mausemakrophagen (Interleukin-6 [IL-6], Tumornekrosefaktor [TNF], Sauerstoffradikale) und von menschlichen mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut (Interleukin-10) nachgewiesen. In *In-vivo*-Untersuchungen an Mäusen und anderen Versuchstieren konnte jedoch eine Erhöhung der TNF-Produktion nicht verifiziert werden.

Des Weiteren konnte *ex vivo* eine Steigerung der Zytotoxizität von Maus-Makrophagen gegenüber intrazellulären Parasiten und somit eine Verstärkung der Abwehr gegenüber intrazellulären Infektionserregern 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-Lymphozyten aus dem Darm. Bei chronisch entzündlichen 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 aufrechterhalten, 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. Hämolsin, 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, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.), Macrogol (4000), Triethylcitrat, Glycerol 85 %, Titandioxid, 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 lagern (2 °C bis 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses:

Art des Behältnisses:

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

Packungsgrößen:

- Packungen mit 10 magensaftresistenten Hartkapseln (unverkäufliches Arzneimittelmuster)
- Packungen mit 20 magensaftresistenten Hartkapseln
- Packungen mit 50 magensaftresistenten Hartkapseln
- Packungen mit 100 magensaftresistenten Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung:

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung:

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

8. Zulassungsnummer:

62370.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:

30.05.2005/09.04.2018

10. Stand der Information:

Mai 2025

11. Verkaufsabgrenzung:

Apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

