

1. Bezeichnung des Arzneimittels

MUTAFLOR® Suspension
10⁸ KBE/ml

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Suspension enthält als Wirkstoff: Bakterienkultur mit *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 entsprechend 10⁸ vermehrungsfähigen Zellen (KBE)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Suspension zum Einnehmen

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Diarrhö bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern
- Diarrhö bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern unter Sondenernährung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Diarrhö:

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder:
1–3 × 1 ml pro Tag

Diarrhö unter Sondenernährung:

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder:
1 × 1–5 ml pro Tag

Art der Anwendung:

Die Suspension kann direkt aus dem Behältnis in den Mund geträufelt werden, bei Säuglingen vor dem Trinken, bei Kleinkindern nach einer Mahlzeit.

Die Suspension kann auch über eine Magen-/Darm-Sonde verabreicht werden.

Dauer der Anwendung:

Diarrhö, akut: bis 5 Tage
Diarrhö, protrahiert: bis 15 Tage

Diarrhö unter Sondenernährung: bis 5 Tage je Durchfallperiode
Die Behandlung sollte noch einige Tage nach Einsetzen des Behandlungserfolges fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Diarrhöen besteht stets die Gefahr einer Exsikkose. Deshalb sollte auch bei der Therapie mit MUTAFLOR® Suspension eine ausreichende Rehydrierung erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegen gramnegative Bakterien gerichtete Antibiotika und Sulfonamide können die

Wirksamkeit von MUTAFLOR® Suspension einschränken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

E. coli Stamm Nissle 1917 ist ein physiologischer Darmbewohner des Menschen und wird nicht resorbiert. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch des wirksamen Inhaltsstoffes *E. coli* Stamm Nissle 1917 sind Auswirkungen auf Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit nicht zu erwarten. MUTAFLOR® Suspension ist jedoch nur für die Behandlung von Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bestimmt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit 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

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

Gastrointestinale Nebenwirkungen:

In sehr seltenen Fällen wurden initial auftretende Blähungen beobachtet, die stets ein Zeichen zu hoher Dosierung sind. Sie verschwinden bei Reduzierung der Dosis. Weiter wurden sehr selten Durchfall, Erbrechen oder abdominale Schmerzen beobachtet.

Dermale Nebenwirkungen:

In sehr seltenen Fällen wurden Urtikaria oder allergische Reaktionen beobachtet.

Infektionen:

Bei sehr unreifen Frühgeborenen wurde vereinzelt das Auftreten einer Sepsis berichtet. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 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

Wirkmechanismen

MUTAFLOR® Suspension enthält einen definierten nicht pathogenen Stamm der Bakterienart *Escherichia coli* (*E. coli* Stamm Nissle 1917) in vermehrungsfähiger Form. Die Wirkungen von *E. coli* Stamm Nissle 1917 wurden in *in-vitro*-Experimenten und in *in-vivo*-Experimenten sowie in klinischen Studien nachgewiesen. Dabei wurden folgende Eigenschaften und Wirkprinzipien ermittelt:

Antagonismus gegen pathogene und potentiell pathogene Mikroorganismen und Stärkung der intestinalen Barriere:

- *E. coli* Stamm Nissle 1917 bildet antimikrobiell wirksame Substanzen, auf denen seine Hemmwirkung (Antagonismus) gegen pathogene Keime beruht.
- Mit Hilfe spezieller Haftorganellen (Fimbrien) kann sich der Stamm an der der Darmwand aufliegenden Mucinschicht anheften. Der Stamm besitzt Geißeln (Flagellen) als Fortbewegungsorganellen und ist dadurch gut beweglich, was einen Vorteil für die Besiedlung des Dickdarms darstellt.
- *E. coli* Nissle 1917 stimuliert in den Darmzellen die Bildung von induzierbaren antimikrobiell wirkenden Defensinen (HBD-2, HBD-3).
- *E. coli* Nissle 1917 erhöht im Tierexperiment den Calprotectin-Gehalt an der Darmwand und verhindert die direkte Adhäsion von Bakterien an Epithelzellen der Darmschleimhaut.
- *E. coli* Nissle 1917 hemmt die Invasion von enteroinvasiven Krankheitserregern in die Darnepithelzellen.

E. coli Stamm Nissle 1917 besitzt immunmodulierende Eigenschaften:

- *In-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die immunmodulierenden Fähigkeiten von *E. coli* Stamm Nissle 1917 sowohl die humorale als auch die zelluläre Ebene des Immunsystems ansprechen. Diese immunmodulierenden Wirkungen sind *in vivo* allerdings nur bei keimfreien Versuchstieren, bei Neugeborenen oder bei erkrankten Tieren und Menschen eindeutig nachweisbar. Bei gesunden Tieren und Menschen sind die immunmodulierenden Wirkungen nur sehr schwach ausgeprägt.

1. Wirkungen auf das spezifische Immunsystem

Früh- und Reifgeborene zeigen nach Kolonisierung mit dem *E. coli*-Stamm Nissle 1917 eine frühzeitige Steigerung der Immunkompetenz, die sich über eine signifikante Erhöhung der IgA- und IgM-Spiegel in Stuhlfiltraten und im Serum zeigt. Ein IgG-Anstieg im Serum findet demgegenüber nicht statt. Aus Einzeluntersuchungen ergeben sich Hinweise für eine Erhöhung von IgA auch im Speichel. Bei Frühgeborenen wird auch eine Stimulierung der zellvermittelten Immunantwort durch die orale Verabreichung von *E. coli* Nissle 1917 festgestellt.

2. Wirkungen auf das unspezifische Immunsystem

In-vitro- und *ex-vivo*-Versuche ergaben eine signifikante Steigerung der sekretorischen und zytotoxischen Leistungen von Mausmakrophagen. Des Weiteren konnte *ex vivo* eine Steigerung der Zytotoxizität von Maus-Makrophagen gegenüber intrazellulären Parasiten und somit eine Verstärkung der Abwehr gegen intrazelluläre Keime gezeigt werden. *In vivo* wurde bei Mäusen eine infektionsprophylaktische Wirkung bei systemischen Infektionen gezeigt.

Bei Frühgeborenen wird auch eine Stimulierung der unspezifischen natürlichen Immunität durch die orale Verabreichung von *E. coli* Nissle 1917 beobachtet.

Weitere Eigenschaften:

- Der Stamm ist in der Lage, verschiedene Kohlenhydrate, Zuckeralkohole und andere Substrate unter Sauerstoffverbrauch abzubauen. Dadurch unterstützt er die Verdauung und erzeugt durch Sauerstoffzehrung ein anaerobes Milieu im Kolon.
- Der Stamm produziert kurzkettige Kohlenwasserstoffe, die für den Energiehaushalt der Kolonmukosa von Wichtigkeit sind, die Kolonmotilität und -durchblutung anregen und die Natrium- und Chloridresorption fördern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wie klinische Studien mit Neugeborenen gezeigt haben, hat der Wirkstoff *E. coli* Stamm Nissle 1917 die Fähigkeit, sich als physiologischer Keim im Darm anzusiedeln. Die Bakterien werden nicht resorbiert und unterliegen keiner Metabolisierung. Sie werden über die Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

E. coli Stamm Nissle 1917 hat keine toxischen oder pathogenen Eigenschaften. Er bildet keine Enterotoxine und kein Hämolyysin, ist nicht enteroinvasiv, zeigt keine pathogenen Adhäsionsmerkmale, ist nicht serumresistent, zeigt keine uropathogenen Eigenschaften, ist empfindlich gegenüber den üblichen auf gramnegative Bakterien gerichteten Antibiotika und zeigt keine Hinweise auf eine immuntoxische Wirkung.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumsulfat-Heptahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Natriumhydroxid-Lösung 32 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit im unversehrten Gefäß:

- 1-ml-Ampullen: 12 Monate
- 5-ml-Ampullen: 8 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch des Gefäßes (5-ml-Ampullen): 5 Tage

Haltbarkeit der übrigen Ampullen nach Anbruch des Sachets:

1-ml-Ampullen: 3 Monate

5-ml-Ampullen: 1 Monat

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank (2 °C–8 °C) aufbewahren!

5-ml-Ampullen sind nach ihrem Anbruch ebenfalls bei 2 °C–8 °C in ihrer Umverpackung zu lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch

Leicht beigefarbene, milchig-trübe, wässrige Flüssigkeit, verpackt in Polyethylen-Ampullen. Jeweils 5 Polyethylen-Ampullen sind in Sachets verpackt.

Spezielles Zubehör

Den Packungen mit 5-ml-Ampullen liegt ein 1-ml-Dosierlöffel bei.

Packungsgrößen

- Packung mit 5 × 1 ml Suspension
- Packung mit 10 × 1 ml Suspension
- Packung mit 25 × 1 ml Suspension
- Packung mit 5 × 5 ml Suspension
- Packung mit 25 × 5 ml Suspension

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

Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Handhabung

Das Einzelbehältnis wird vom Block abgerissen. Vor Anwendung kräftig schütteln und danach den Verschluss durch Drehen entfernen.

Der 1-ml-Dosierlöffel für 5-ml-Ampullen ist bei der Bemessung der Dosis waagrecht zu halten und bis zum oberen Rand zu befüllen. Nach Gebrauch ist er mit warmem Wasser zu reinigen und mit einem sauberen Tuch abzutrocknen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

6092019.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16.12.2005

10. Stand der Information

September 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt