

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MUTAFLOR® Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält als Wirkstoff:

Bakterienkultur mit *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 entsprechend 10^8 vermehrungsfähigen Zellen (KBE)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Mutaflor Suspension ist eine leicht beigefarbene, milchig-trübe, wässrige Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Diarrhö bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis 12 Jahre
- Diarrhö bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern unter Sondenernährung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Diarrhö:

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis 12 Jahre:

1-3 x 1 ml pro Tag

Diarrhö unter Sondenernährung:

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis 12 Jahre:

1 x 1-5 ml pro Tag

Art der Anwendung:

Vor Anwendung die Suspension kräftig schütteln und danach den Verschluss durch Drehen entfernen. 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:

mindestens 5 Tage

Diarrhö, protrahiert:

mindestens 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Diarrhöen besteht stets die Gefahr einer Exsikkose. Deshalb sollte auch bei der Therapie mit MUTAFLOR Suspension eine ausreichende Rehydratation 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 bis 12 Jahren 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 ($\geq 1/10$)

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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr selten wurden Blähungen, Durchfall, Erbrechen oder abdominale Schmerzen beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

In sehr seltenen Fällen wurden Urtikaria oder allergische Reaktionen beobachtet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Bei sehr unreifen Frühgeborenen (Geburtsgewicht: < 1000 g) 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mikrobielle Antidiarrhoika, ATC-Code: A07FA

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 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 Darmepithelzellen.
- Bei keimfreien Mäusen bewirkt *E. coli* Stamm Nissle 1917 eine erhöhte Expression des Zonula-occludens-Proteins ZO-1 in den Tight Junctions des Darmepithels. Dies führt zu einer Stärkung der intestinalen Barrierefunktion.

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 bei Neugeborenen ansprechen.

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

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

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 Karbonsäuren, 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 Hämolysin, 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 Sachet: 12 Monate

Haltbarkeit der Ampullen nach Anbruch des Sachets: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C)!

Die Ampullen eines angebrochenen Sachets sind weiterhin bei 2°C bis 8°C im Kühlschrank im Sachet aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art des Behältnisses

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

Packungsgrößen

Packung mit 5 x 1 ml Suspension

Packung mit 10 x 1 ml Suspension

Packung mit 25 x 1 ml Suspension

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ardeypharm GmbH
Loerfeldstraße 20
58313 Herdecke
Deutschland
Telefon: +49 2330 977677

Vertrieb in Österreich:
Emonta Pharma GmbH
Quellenweg 30
2384 Breitenfurt bei Wien
Telefon: +43 1 6892035
FAX: +43 1 6892037

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2-00399

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig