

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mutaflor 10⁸ CFU/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää:

Escherichia coli kanta Nissle 1917 vastaten 10⁸ elinkykyistä solua (CFU)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Beigen värinen, maitomainen, samea, vesiliuos. Pakattu polyetyleeniampulleihin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imeväisten, leikki-ikäisten ja lasten ripuli.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Imeväisten, leikki-ikäisten ja lasten ripuli

Alle vuoden ikäiset lapset: 1 ml suspensiota kerran päivässä.

1-3-vuotiaat lapset: 1 ml suspensiota 2 kertaa päivässä.

3-12-vuotiaat lapset: 1 ml suspensiota 3 kertaa päivässä.

Antotapa

Suspensio voidaan annostella ampullista suoraan imeväisen suuhun ennen imettämistä, leikki-ikäisille ja lapsille suspensio annostellaan ruokailun jälkeen.

Hoidon kesto

Akuutti ripuli: Vähintään 5 päivää.

Pitkittynyt ripuli: Vähintään 15 päivää.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ripuliin liittyy kuivumisriski. Mutaflor-hoidon aikanakin on tämän vuoksi huolehdittava riittävän nestemäärän ja elektrolyyttien saannista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 3 ml:n enimmäisvuorokausiannos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gram-negatiivisiin bakteereihin tehoavat antibiootit ja sulfonamidit saattavat heikentää Mutaflor-suspension tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

E. coli Nissle 1917-kanta esiintyy luonnollisesti ihmisen suolessa eikä imeydy sieltä. Se ei myöskään tuota toksineja. Siksi ei ole odotettavissa vaikutuksia raskauteen, imetykseen ja hedelmällisyyteen. Mutaflor-suspensio on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan imeväisille, leikki-ikäisille ja lapsille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa todettujen haittavaikutusten esiintymistiheys on esitetty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$),

Tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin)

Ruoansulatuselimistö

Hyvin harvinaiset:

ilmavaivat, ripuli, oksentelu, vatsakipu.

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin harvinaiset:

nokkosihottuma, allergiset reaktiot.

Infektiot

Tuntematon:

Huomattavasti ennenaikaisesti syntyneillä imeväisillä (syntymäpaino alle 1000 g) on todettu yksittäisiä sepsistapauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Mikro-organismeja sisältävät ripulilääkkeet, ATC-koodi: A07FA

Vaikutusmekanismi

Mutaflor sisältää vaikuttavana ainesosana tiettyä määriteltyä ihmisestä peräisin olevaa ei-patogeenistä *Escherichia coli* (*E. coli*) elinkykyistä, lisääntyvää bakteerikantaa: *E. coli* kanta Nissle 1917. Eriyisten tarttuvien organellien (Tyyppi F-1A, F-1C, ja "curli" ripsujen) avulla tämä kanta pystyy kiinnittymään suolen seinämän limakalvoon muodostaen siihen mikropesäkkeitä biofilmiä muodossa. Kanta on hyvin liikkuva ripsujen takia, tästä on etua kun bakteeri kolonisoituu suolta.

Mutaflor-valmisteen eli *E. coli* Nissle 1917-kannan vaikutusta on tutkittu *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimusten sekä kliinisten kokeiden avulla. Seuraavat ominaisuudet ja vaikutusmekanismit havaittiin:

Antagonismi

E. coli Nissle 1917-kanta muodostaa antimikrobisia yhdisteitä sekä useita rautaa sitovia järjestelmiä (siderophores). Nämä vastaavat sekä bakteerikannan suorasta antagonismista patogeenejä vastaan että sen toimintakyvystä suolistossa suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen. Lisäksi *E. coli* Nissle 1917-kanta estää enteroinvasiivisten patogeenien leviämisen suolen limakalvossa.

Suolen limakalvoesteen stabilointi

Ihmisen kolonosyöttisoluviljelmässä *E. coli* Nissle 1917-kanta stabiloi epiteelisolukerroksen barriertoimintaa ja näin limakalvon lisääntynyt läpäisevyys normalisoituu. Suolen barrierin vahvistuminen perustuu erään ankuriproteiinin synteessin stimulaatioon (ZO-2) ja tämän uudelleenjärjestäytymiseen tiiviisiin liitoksiin.

Lisäksi *E. coli* Nissle 1917-kannalla on vahva, stimuloiva vaikutus suolen soluihin, jotka tuottavat endogeenisiä antimikrobisia peptidejä (β -defensinejä).

Immuunivastetta muokkaavat ominaisuudet

- Vaikutukset humoraaliseen immuunivasteeseen

Vastasyntyneillä vauvoilla *E. coli* Nissle 1917-kannan kolonisaation seurauksena IgA- ja IgM-määrät nousevat selvästi ulostefiltraateissa ja seerumissa. Yksittäiset raportit viittaavat syljen IgA-määrän nousuun. Mikrobivapaissa vastasyntyneissä porsaissa suun kautta annosteltu *E. coli* Nissle 1917-kanta stimuloi suolen immuunivastejärjestelmän immuunikykyisten solujen kehitystä (IgA:ta ja IgG:ta tuottavat lymfosyytteja, MHC-II-luokan esitteleviä soluja) ilmentämättä tulehdusoireita (ei granulosityttikertymää).

- Vaikutukset soluvälitteiseen immuunivasteeseen

In-vitro kokeet osoittivat *E. coli* Nissle 1917-kannan omaavan immunomodulatiivisia ominaisuuksia. Lisääntynyttä eritystoimintaa havaittiin hiiren makrofaageissa (interleukiini 6 [IL-6], tuumori nekroosi tekijä [TNF], happiradikaaleja). Ihmisellä havaittiin sama ilmiö perifeerisen veren mononukleaarisoluisissa (interleukiini 10). Toisaalta lisääntynyttä TNF-eritystä ei voitu vahvistaa *in vivo* hiirellä eikä muillakaan eläinmalleilla.

Lisäksi hiirellä osoitettiin makrofaagien lisääntynyttä sytotoksisuutta solunsisäisiä loisia vastaan ja siten vahvempaa vastustuskykyä solunsisäisiä infektioaiheuttajia vastaan *ex vivo*.

E. coli Nissle 1917-kanta esti ihmisen perifeerisen veren, mutta ei suoliston, T-lymfosyyttien solukierron ja lisäkasvun. Siten tulehduksellisessa suolistosairaudessa aktivoituneiden T-lymfosyyttien kertyminen suoliston immuunijärjestelmään saattaa estyä.

Metaboliset ominaisuudet

Mutaflor-kannalla on moninaisia metabolisia ominaisuuksia ja se pystyy hajottamaan erilaisia hiilihidraatteja, sokerialkoholeja, aminohappoja sekä muita aineita kuluttamalla happea. Näin suolistoon muodostuu ja siellä säilyy anaerobinen ympäristö, joka on tärkeä suoliston ekosysteemin tasapainolle.

Kanta muodostaa lyhytkestoisia rasvahappoja, jotka ovat erittäin tärkeitä suolen limakalvon energialähteenä. Lyhytkestoiset rasvahapot stimuloivat suolen motiliteettia, suolen limakalvon verenkiertoa ja natriumin ja kloridin imeytymistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

113 imeväistä, leikki-ikäistä ja lasta, joilla oli akuutti ripuli (> 3 vetistä tai löysää, ei-veristä ulostetta päivässä eikä ripuli ollut kestänyt kolmea peräkkäistä vuorokautta pidempään), otettiin mukaan satunnaistettuun, varmistavaan, kaksoissokko-, monikeskustutkimukseen. Iästä riippuen potilaille annosteltiin 1-3 ml Mutaflor-suspensiota (n = 55) tai placeboa (n = 58) suun kautta korkeintaan 10 päivän ajan. Ensisijainen tarkoitus oli vahvistaa parempi vaste (vetisten tai löysien ulosteiden määrän lasku ≤ 3 kertaa/päivä vähintään kahtena peräkkäisenä päivänä) placeboon verrattuna. Turvallisuutta arvioitiin tarkastelemalla peruselintoimintoja, mikrobeihin liittyviä muuttujia, siedettävyyttä ja haittatapahtumia.

Mutaflor-suspensio -hoito osoittautui merkitsevästi tehokkaammaksi kuin placebo. Mediaaniaika hoidon vaikutuksen alkamiseen oli nopeampi lääkityssä ryhmässä (2,5 päivää) kuin placeboryhmässä (4,8 päivää), eli merkitsevä ero oli 2,3 päivää (p = 0,0007). Vasteen saaneiden lukumäärä oli selvästi suurempi (p < 0,0001) lääkityssä ryhmässä (52/55; 94,5 %) kuin placeboryhmässä (39/58; 67,2 %). Mutaflor-suspension käyttöön ei havaittu turvallisuuteen liittyviä riskejä. Mutaflor-suspension käyttö oli turvallista ja hyvin siedettyä.

151 imeväistä, leikki-ikäistä ja lasta, joilla oli pitkittänyt ripuli (> 3 vetistä tai löysää, ei-veristä ulostetta päivässä 4–14 peräkkäisinä vuorokausina) otettiin mukaan satunnaistettuun, varmistavaan, kaksoissokko-, monikeskustutkimukseen. Iästä riippuen potilaille annosteltiin 1–3 ml Mutaflor-suspensiota (n = 75) tai placeboa (n = 76) suun kautta korkeintaan 21 päivän ajan. Ensisijainen tarkoitus oli vahvistaa parempi vaste (vetisten tai löysien ulosteiden määrän lasku ≤ 3 kertaa/päivä vähintään neljänä peräkkäisenä päivänä) placeboon verrattuna. Turvallisuutta arvioitiin tarkastelemalla peruselintoimintoja, mikrobeihin liittyviä muuttujia, siedettävyyttä ja haittatapahtumia.

Mutaflor-suspensiohoito osoittautui merkitsevästi tehokkaammaksi kuin placebo. Vaste seitsemäntenä päivänä oli korkeampi testiryhmässä (59/75; 78,7 %) kuin placeboryhmässä (45/76; 59,2 %). Merkitsevä ero havaittiin 14. päivänä (testiryhmä: 70/75 (93,3 %); placebo: 50/76 (65,8 %); p < 0,0017) ja 21. päivänä (testiryhmä 74/75 (98,7 %); placebo: 54/76 (71,1 %); p < 0,001). Mutaflor-suspension käyttöön ei havaittu turvallisuuteen liittyviä riskejä. Mutaflor-suspension käyttö oli turvallista ja hyvin siedettyä.

5.2 Farmakokinetiikka

Vastasyntyneillä vauvoilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että vaikuttava aine *E. coli* Nissle 1917 kanta kolonisoi suolta aivan kuten luonnollisesti esiintyvä bakteeri. *E. coli* Nissle 1917-kanta ei imeydy eikä metaboloitu. Se erittyy ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

E. coli Nissle 1917-kannalla ei ole toksisia eikä patogeenisiä vaikutuksia. Se ei muodosta enterotoksiineja eikä hemolysiiniä, eikä ole enteroinvasiivinen. Sillä ei ole patogeenisiä kiinnikeominaisuuksia. Se ei myöskään ole seerumiresistentti. Se on herkkä tavallisille Gram-negatiivisiä bakteereja vastaan käytössä oleville antibiooteille eikä osoita mitään immunotoksisia ominaisuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Magnesiumsulfaattiheptahydraatti
Kalsiumklorididihydraatti
Magnesiumkloridihexahydraatti
Natriumhydroksidiliuos 32 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton ampulli: 8 kuukautta.
Avattu ampulli (5 ml:n ampullit): 5 päivää

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Avatut 5 ml:n ampullit on säilytettävä 2 – 8 °C:ssa ulkopakkauksessaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaustyyppi:
Polyetyleeniampulli.

Pakkauskoot:
5 x 1 ml
10 x 1 ml
25 x 1 ml
5 x 5 ml
25 x 5ml

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käsittely:

Repäise yksi kerta-annosampulli pakkauksesta. Ravistele hyvin ja kierrä korkki auki ennen käyttöä. Viiden ml:n ampullipakkauksessa on lisäksi annostelulusikka. Yhden ml:n annos saadaan täyttämällä annostelulusikka merkkiin asti. Puhdista lusikka puhtaalla vedellä käytön jälkeen ja kuivaa se puhtaalla pyyhkeellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sabora Pharma Oy
PL 20
03601 Karkkila

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29533

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.8.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.02.2020