

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 polyetyleniampulleihin.

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 aikana 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 kudokset

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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

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 organelien (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 kolonisoit 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 kolonosyyttisoluviljelmässä *E. coli* Nissle 1917-kanta stabiloi epiteelisolukerroksen barriertoimintaa ja näin limakalvon lisääntynyt läpäisevyys normalisoituu. Suolen barrierin vahvistuminen perustuu erään ankkuriproteiinin 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 lymfosyyttejä, MHC-II-luokan esitteleviä soluja) ilmentämättä tulehdusoireita (ei granulosityttikertymää).

- Vaikutukset soluvälitteiseen immuunivasteeseen

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

Lisäksi hiirellä osoitettiin makrofaagien lisääntynyttä sytotoksisuutta solunsisäisiä loisia vastaan ja siten vahvempaa vastustuskykyä solunsisäisiä infektoaiheuttajia 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 hiilihydraatteja, sokerialkoholeja, aminohappoja sekä muita aineita kuluttamalla happea. Näin suolistoon muodostuu ja siellä säilyy anaerobinen ympäristö, joka on tärkeä suoliston ekosysteemin tasapainolle.

Kanta muodostaa lyhytketjuisia rasvahappoja, jotka ovat erittäin tärkeitä suolen limakalvon energialähteenä. Lyhytketjuiset 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 pitkittynyt 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-negatiivisia bakteereja vastaan käytössä oleville antibiooteille eikä osoita mitään immunotoksisia ominaisuuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Magnesiumsulfaattiheptahydraatti
Kalsiumklorididihydraatti
Magnesiumkloridiheksahydraatti
Natriumhydroksidiliuos 32 %

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Ampullit suljetussa suojapussissa: 12 kuukautta.
Avaamattomat ampullit suojapussin avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaustyyppi:
Polyetyleenampulli.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsitte lyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käsittely:

Repäise yksi kerta-annosampulli pakkauksesta. Ravistele hyvin ja kierrä korkki auki ennen käyttöä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sabora Pharma Oy
PL 20
03601 Karkkila

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29533

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.8.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.2.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.3.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mutaflor 10⁸ CFU/ml oralsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Escherichia coli stam Nissle 1917 motsvarande 10⁸ livskraftiga celler (CFU)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oralsuspension

Beige färgad, mjölkaktig, grumlig vattenlösning. Förpackad i polyetylenampuller.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diarré hos spädbarn, barn i lekåldern och barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Diarré hos spädbarn, barn i lekåldern och barn

Barn under ett år: 1 ml suspension en gång dagligen.

Barn i åldern 1–3 år: 1 ml suspension 2 gånger dagligen.

Barn i åldern 3–12 år: 1 ml suspension 3 gånger dagligen.

Administreringsätt

Suspensionen kan doseras direkt från ampullen i spädbarnets mun före amning, åt barn i lekåldern och äldre barn efter måltid.

Behandlingens längd

Akut diarré: Minst 5 dygn.

Långvarig diarré: Minst 15 dygn.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid diarré finns risk för uttorkning. Därför ska ett tillräckligt intag av vätska och elektrolyter säkerställas under behandlingen med Mutaflor.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per maximala dygnsdosen om 3 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antibiotika och sulfonamider med effekt på gramnegativa bakterier kan ha försvagande effekt på Mutaflor suspensionen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Bakteriestammen *E. coli* Nissle 1917 förekommer naturligt i tarmkanalen och absorberas inte därifrån. Den producerar inte heller toxiner. Därför förväntas inga effekter på graviditet, amning och fertilitet. Mutaflor suspensionen är enbart avsett för användning för spädbarn, barn i lekåldern och barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar har angetts enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Magtarmkanalen

Mycket sällsynta:

luftbesvär, diarré, uppkastning, magsmärta.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta:

nässelutslag, allergiska reaktioner.

Infektioner

Ingen känd frekvens:

Hos mycket små prematurer (födelsevikt under 1 000 g) har enskilda sepsisfall rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Fall av överdosering har inte rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarrika, mikroorganismer. ATC-kod: A07FA

Verkningsmekanism

Mutaflor innehåller som aktiv substans en viss icke-patogen *Escherichia coli* (*E. coli*)-bakteriestam, som är livskraftig, förökande och härstammar från människan: *E. coli* stam Nissle 1917. Med hjälp av särskilda, fästande organeller (typ F-1A, F-1C och curli fimbrier) kan denna stam fästa sig vid tarmslemhinnan och bilda mikrohärddar i form av biofilmer. På grund av fimbrierna är stammen mycket rörlig, vilket är fördelaktigt när bakterien koloniserar tarmen.

Effekten av Mutaflor, dvs. stammen *E. coli* Nissle 1917, har studerats *in vitro* och *in vivo* samt i kliniska prövningar. Följande egenskaper och verkningsmekanismer observerades:

Antagonism

Stammen *E. coli* Nissle 1917 bildar antimikrobiella föreningar samt flera system som binder järn (siderophores). Dessa ansvarar för både den direkta antagonismen av bakteriestammen mot patogener samt för dess funktionsförmåga i tarmen efter oral dosering. Dessutom förhindrar stammen *E. coli* Nissle 1917 enteroinvasiva patogener från att sprida sig i tarmslemhinnan.

Stabilisering av slemhinnebarriären i tarmen

I en kolonocytcellodling från människa stabiliserar stammen *E. coli* Nissle 1917 barriärfunktionen i epitelcellagret och således normaliserar den ökade genomträngligheten av slemhinnan. Den förstärkta barriären i tarmen baseras på stimulering av syntesen av ett ankarprotein (ZO-2) och dess omorganisering till täta fogar.

Dessutom har stammen *E. coli* Nissle 1917 en stark, stimulerande effekt på tarmcellerna som producerar endogena antimikrobiella peptider (β -defensin).

Egenskaper som förändrar immunsvaret

- Effekter på humoral immunsvaret

Hos nyfödda ökar IgA- och IgM-nivåerna tydligt i avföringsfiltrat och serum till följd av kolonisering av stammen *E. coli* Nissle 1917. Enskilda rapporter tyder på ökad IgA-nivå i saliven. Hos nyfödda mikrob fria grisar stimulerar den oralt administrerade stammen *E. coli* Nissle 1917 utvecklingen av immunceller (lymfocyter som producerar IgA och IgG och presenterande celler i MHC-II-klass) i tarmens immunsystem utan att manifestera inflammationssymtom (ingen granulocytansamling).

- Effekter på det cellmedierade immunsvaret

In-vitro studier visade att stammen *E. coli* Nissle 1917 har immunomodulativa egenskaper. Ökad utsöndring observerades i makrofager (interleukin 6 [IL-6], tumornekrosfaktor [TNF], syreradikaler) hos mus. Hos människa observerades samma fenomen i de mononukleära cellerna i blodet (interleukin 10). Å andra sidan kunde ökad TNF-utsöndring inte bekräftas *in vivo* hos mus eller i andra djurmodeller.

Hos mus observerades också ökad cytotoxicitet hos makrofager mot intracellulära parasiter och därmed en starkare motståndskraft mot intracellulära infektioner *ex vivo*.

Hos människa hämmade stammen *E. coli* Nissle 1917 T-lymfocyternas celcykel och proliferation i perifert blod, men inte i tarmen. Därigenom kan ansamlingen av aktiverade T-lymfocyter i tarmens immunsystem hämmas vid inflammatorisk tarmsjukdom.

Metabola egenskaper

Mutaflor-stammen har många olika typer av metabola egenskaper och den kan bryta ner olika kolhydrater, sockeralkoholer, aminosyror samt andra substanser genom att förbruka syre. På så sätt bildas och bibehålls en anaerob miljö i tarmen som är viktig för balansen i tarmens ekosystem.

Stammen bildar kortkedjiga fettsyror som är mycket viktiga energikällor för tarmslemhinnan. De kortkedjiga fettsyrorerna stimulerar tarmmotiliteten, blodcirkulationen i tarmslemhinnan och absorptionen av natrium och klorid.

Klinisk effekt och säkerhet

113 spädbarn, barn i lekåldern och barn med akut diarré (> 3 vattniga eller lösa, icke-blodiga avföringar om dagen och diarrén inte hade varat längre än tre dagar i följd) deltog i en randomiserad, verifierande, dubbelblind multicenterstudie. Beroende på åldern gavs patienterna 1–3 ml Mutaflor-suspension (n = 55) eller placebo (n = 58) via munnen i högst 10 dagar. Det primära syftet var att verifiera ett bättre svar (minskad mängd lösa avföringar till ≤ 3 gånger/dag under minst två dagar i följd) jämfört med placebo. Säkerheten bedömdes genom att granska de vitala funktionerna, mikrobrelaterade variabler, tolerans och biverkningar.

Behandlingen med Mutaflor-suspension visade sig vara signifikant effektivare än placebo. Mediantiden till att effekten av behandlingen började var kortare i gruppen som fått läkemedel (2,5 dagar) än i placebogruppen (4,8 dagar), dvs. den signifikanta skillnaden var 2,3 dagar (p = 0,0007). Antalet patienter som svarade på behandlingen var klart högre (p < 0,0001) i gruppen som fick läkemedel (52/55; 94,5 %) än i placebogruppen (39/58; 67,2 %). Inga säkerhetsrisker förknippade med användningen av Mutaflor-suspension observerades. Användning av Mutaflor-suspension var säkert och väl tolererat.

151 spädbarn, barn i lekåldern och barn med förlängd diarré (> 3 vattniga eller lösa, icke-blodiga avföringar om dagen under 4–14 dagar i följd) deltog i en randomiserad, verifierad, dubbelblind multicenterstudie. Beroende på åldern fick patienterna 1–3 ml Mutaflor-suspension (n = 75) eller placebo (n = 76) via munnen i högst 21 dagar. Det primära syftet var att verifiera ett bättre svar (minskad mängd vattniga eller lösa avföringar till ≤ 3 gånger/dag under minst fyra dagar i följd) jämfört med placebo. Säkerheten bedömdes genom att granska de vitala funktionerna, mikrobrelaterade variabler, tolerans och biverkningar.

Behandlingen med Mutaflor-suspension visade sig vara signifikant effektivare än placebo. Den sjunde dagen var svaret högre i testgruppen (59/75; 78,7 %) än i placebogruppen (45/76; 59,2 %). En signifikant skillnad observerades dag 14 (testgrupp: 70/75 (93,3 %); placebo: 50/76 (65,8 %); p < 0,0017) och dag 21 (testgrupp 74/75 (98,7 %); placebo: 54/76 (71,1 %); p < 0,001). Inga säkerhetsrisker förknippade med användning av Mutaflor-suspension observerades. Användning av Mutaflor-suspension var säkert och väl tolererat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kliniska prövningar på nyfödda barn har visat att den aktiva substansen, stammen *E. coli* Nissle 1917, koloniserar tarmen på samma sätt som den naturligt förekommande bakterien. Stammen *E. coli* Nissle 1917 absorberas eller metaboliseras inte. Den utsöndras i avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Stammen *E. coli* Nissle 1917 har inte toxiska eller patogena effekter. Den bildar inte enterotoxiner eller hemolysin och är inte enteroinvasiv. Den har inga patogena fästade egenskaper. Den är inte heller serumresistent. Den är känslig för vanliga antibiotika mot gramnegativa bakterier och har inga immunotoxiska egenskaper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten
Natriumklorid
Kaliumklorid
Magnesiumsulfat heptahydrat
Kalciumklorid dihydrat
Magnesiumklorid hexahydrat
Natriumhydroxidlösning 32%

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Ampuller i en öppnad skyddspåse: 12 månader.
Öppnade ampuller efter att skyddspåsen öppnats: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara i kylskåp (2 °C – 8 °C)

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningstyp:
Polyetylenampull.

Förpackningsstorlek:
5 x 1 ml
10 x 1 ml
25 x 1 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Hantering:

Riv av en engångsampull från förpackningen. Skaka om den väl och skruva upp korken före användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sabora Pharma Oy
PL 20
03601 Högfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29533

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.8.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 12.2.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.3.2021