

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mutaflor 2.5 – 25 x 10<sup>9</sup> CFU enterokapseli

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterokapseli sisältää:

*Escherichia coli* kanta NISSLE 1917 vastaten 2.5 – 25 x 10<sup>9</sup> elinkykyistä solua (CFU)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemisvaiheiden estohoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Ensimmäiset neljä hoitopäivää: Yksi Mutaflor-enterokapseli kerran vuorokaudessa.

Jatkossa: Kaksi Mutaflor-enterokapselia kerran vuorokaudessa.

##### *Pediatriset potilaat*

Tietoja lääkkeen tehosta lapsille (alle 18-vuotiaat) kohdassa 4.1 mainitussa käyttöaiheessä ei ole saatavilla.

##### Antotapa

Suun kautta. Kapselit otetaan aterian, mikäli mahdollista aamiaisen, yhteydessä riittävän nestemäärän kera. Kapseleiden pureskelua on vältettävä.

##### Hoidon kesto

Haavaisen paksusuolitulehduksen pahenemisvaiheiden estohoidossa Mutaflor-valmisteesta on kontrolloiduista tutkimuksista kokemusta 12 kuukautta kestävästä hoidosta.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Apuaineisiin liittyviä varoituksia tai muita varoituksia ei ole.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei oleellinen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisiin tutkimuksiin osallistui 94 akuutissa vaiheessa olevaa potilasta ja 251 remissiovaiheessa olevaa potilasta.

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 ( $< 1/10\ 000$ ), yksittäiset tapaukset mukaan lukien

Lisäksi valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu luokkaan ”tuntematon” (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### *Ruoansulatuselimistö*

Yleinen: Ilmavaivat hoidon alussa.

Hyvin harvinainen: ulosteen koostumuksen tai ulostamistiheyden muutokset, vatsakipu, vatsan kurina, ilmavaivat, pahoinvointi tai oksentelu.

##### *Iho ja ihonalainen kudokset*

Hyvin harvinainen: ihon vihoittuma, punoitus tai kesiminen.

##### *Hermosto*

Hyvin harvinainen: päänsärky.

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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-enterokapselit sisältävät vaikuttavana ainesosana tiettyä määriteltyä ihmisen ei-patogeenistä *Escherichia coli* (*E. coli*) elinkykyistä, lisääntyvää bakteerikantaa: *E. coli* kanta NISSLE 1917. Erityisten 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 kolonisoi suolta.

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

#### 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 ankkuriproteiinin synteessin stimulaatioon (ZO-2) ja tämän uudelleenjärjestäytymiseen tiiviisiin liitoksiin.

#### 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-määrä nousemaan. Mikroivapaissa 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 immunomodulaatiivisia ominaisuuksia. Havaittiin hiiren makrofaageissa lisääntynyttä eritystoimintaa (interleukiini 6 [IL-6], tuumori nekroosi tekijä [TNF], happiradikaaleja). Ihmisellä nähtiin sama ilmiö perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa (interleukiini 10). Toisaalta lisääntynyttä TNF-eritystä ei voitu vahvistaa *in vivo* hiirellä eikä muillakaan eläimillä.

Lisäksi osoitettiin hiirellä makrofaagien lisääntynyttä sytotoksisuutta solunsisäisiä loisia vastaan ja siten vahvempaa vastustuskykyä solunsisäisiä infektoita aiheuttajia 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.

## Anti-inflammatoriset

Mutaflor-valmisteella on anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Sekä ihmisen suoliston epiteelisolulla tehdyissä *in vitro* -kokeissa että yleisesti käytössä olevissa *in vivo* IBD-eläinkoemalleissa (IBD eli tulehduksellinen suolistosairaus) *E. coli* NISSLE 1917-kannalla havaittiin anti-inflammatorisia ominaisuuksia.

## Motiliteettiä edistävät ominaisuudet

*E. coli* NISSLE 1917-kanta tuottaa metaboliitteina rasvahappoja, joilla on tärkeä tehtävä suolen limakalvon energiatasapainossa. Rasvahapot stimuloivat suolen motiliteettiä ja verenkiertoa sekä edesauttavat natriumin ja kloridin imeytymistä.

## 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 ylläpidetään anaerobinen ympäristö, joka on tärkeä suoliston ekosysteemin tasapainolle.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 327 potilasta (potilaiden keski-ikä 42 vuotta; vaihteluväli 19–89 vuotta). Potilaille annettiin joko kaksi kapselia Mutaflor-valmistetta kerran päivässä (n=162) tai mesalatsiinia 500 mg kolme kertaa päivässä (n=165). 12 kuukautta kestävään tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli diagnosoitu remissiovaiheessa oleva haavainen paksusuolentulehdus. Lisäksi mukaanottokriteerinä oli, että potilaalla oli ollut aikaisemmin vähintään kaksi haavaisen paksusuolentulehduksen akuuttia pahenemisvaihetta ja nykyinen remissiovaihe oli saanut kestää korkeintaan 12 kk. Tutkimuksen päätavoitteena oli osoittaa lääkkeiden olevan teholtaan samanarvoisia haavaisen paksusuolentulehduksen pahenemisvaiheiden estohoidossa. Tilastollinen analyysi osoitti Mutaflor-kapseleiden olevan yhtä tehokkaita kuin mesalatsiini. Haavainen paksusuolentulehdus akutisoitui seuranta-aikana 36,4 %:lla potilaista Mutaflor-valmistetta saaneesta tutkimusryhmässä ja 33,9 %:lla mesalatsiinia saaneista (non-inferiority testi, p=0,003). Alaryhmien analyysi osoitti, että ryhmien välillä ei ollut eroa sairauden keston, anatomisen lokalisaaion tai tutkimusta edeltävän hoidon suhteen. Molempien ryhmien turvallisuusprofiilit olivat hyvät, eivätkä eronneet toisistaan. Turvallisuusriskejä ei ollut havaittavissa. Laboratoriotutkimuksissa ei havaittu merkitseviä eroavaisuuksia.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Mutaflor-enterokapselit ovat resistenttejä mahanesteelle ja liukenevat vasta ileumin loppuosassa. Vaikuttava aine, suolta kolonisoiva *E. coli* NISSLE 1917-kanta ei imeydy eikä metaboloidu. Se erittyy ulosteeseen.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

*E. coli* NISSLE 1917-kannalla ei ole toksisia eikä patogeenisiä vaikutuksia *in vitro*- eikä *in vivo*-kokeissa. Se ei muodosta enterotoksiineja eikä sytotoksiineja kuten hemolysiiniä, eikä ole enteroinvasiivinen. Sillä ei ole patogeenisiä kiinnike- eikä uropatogeenisiä ominaisuuksia. Se on herkkä tavallisille Gram-negatiivisille bakteereja vastaan käytössä oleville antibiooteille eikä osoita mitään immunotoksisia ominaisuuksia. Lisäksi *E. coli* NISSLE 1917-kanta ei ole seerumiresistentti, eli ihmisen seerumi tappaa sen nopeasti. Tämä johtuu erityisestä lipopolysakkariidista, jossa on erittäin lyhyt O6-antigeenin sivuketju. Täten tämä bakteerikanta ei kykene aiheuttamaan sepsistä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maltodekstriini, talkki, metakryylihapo-metyylimetakrylaatti kopolymeeri (1:1), makrogoleja (4000), trietyylisitraatti, glyseroli 85 %, titaanidioksidi, rauta(III)oksidi, liivate, valkoinen mehiläisvaha, karnaubavaha, sellakka, puhdistettu vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

1 vuosi

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

*Pakkaustyyppi:*

Läpispainopakkaus: PVC/PVDC foliolevy, suljetaan alumiinifoliolla.

*Pakkauskoot:*

Pakkaus, jossa 20 enterokapselia

Pakkaus, jossa 50 enterokapselia

Pakkaus, jossa 100 enterokapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sabora Pharma Oy  
Tammelantie 10  
03600 Karkkila

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

28389

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.03.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.6.2015