

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MUTAFLOR[®] oraalisuspensio
10⁸ CFU/ml

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää vaikuttavana aineena:
Escherichia coli kanta Nissle 1917 vastaten 10⁸ elinkykyistä solua (CFU)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

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.

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 fertilitettiin. Mutaflor-suspensio on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan imeväisille, leikki-ikäisille ja lapsille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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: Ei vielä määritelty, ATC-koodi: Ei vielä määritelty

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 biofilmien muodossa. Kanta on hyvin liikkuva ripsujen takia, tästä on etua kun bakteeri kolonisoi suolta.

Mutaflorin 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 kolonosyttisoluviljelmässä *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-määrä 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 immunomodulaatiivisia ominaisuuksia. Lisääntynyttä eritystoimintaa havaittiin hiiren makrofaageissa (interleukiini 6 [IL-6], tuumori nekroosi tekijä [TNF], happiradikaaleja). Ihmisellä havaittiin sama ilmiö perifeerisen veren mononukleaarisoluiissa (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 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 hiilihydraatteja, sokerialkoholeja, aminohappoja sekä muita aineita kuluttamalla happea. Näin suolistoon muodostuu ja ylläpidetään 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 kolme 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 korkeintaa 10 päivän ajan. Ensisijainen tarkoitus oli vahvistaa parempi vaste (vetisten tai löysien ulosteiden määrän lasku ≤ 3 kertaa/päivä vähintään kahtena peräkkäisenä päivänä) placebon verrattuna. Turvallisuutta arvioitiin tarkastelemalla peruselintoimintoja, mikrobeihin liittyviä muuttujia, siedettävyyttä ja haittatapahtumia.

Mutaflor suspensiohoito 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 saanneiden 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 korkeintaa 21 päivän ajan. Ensisijainen tarkoitus oli vahvistaa parempi vaste (vetisten tai löysien ulosteiden määrän lasku ≤ 3 kertaa/päivä vähintään neljänä peräkkäisenä päivänä) placebon 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 Farmakokineetiikka

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, magnesiumkloridiheksahydraatti, 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 sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Pakkaustyyppi:

Polyetyleeniampulli.

Pakkauskoot:

5 x 1 ml

10 x 1 ml

25 x 1 ml

5 x 5 ml

25 x 5 ml

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.

Viiiden ml:n ampullipakkauksessa on lisäksi annostelulusikka. Yhden ml:n annos saadaan täyttämällä annostelulusikka merkkiin asti. Puhdista lusikka puhtaalla vedellä käytön jälkeen ja kuivata se puhtaalla pyyhkeellä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sabora Pharma Oy
PL 20
03601 Karkkila

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29533

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.8.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2015

11. DOSIMETRIA

R