

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

### МУТАФЛОР (MUTAFLOR)

#### Склад:

діюча речовина (біомаса)\*: *Escherichia coli* штаму NISSLE 1917;

1 мл суспензії містить бактеріальну культуру з *Escherichia coli* штаму NISSLE 1917  $10^8$  КУО;  
допоміжні речовини\*: натрію хлорид, калію хлорид, магнію сульфат гептагідрат, кальцію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, натрію гідроксид, 32 % розчин для доведення рН 7.0, вода очищена.

\*Примітка. Кількість біомаси і сольового розчину залежить від кількості КУО в біомасі.

**Лікарська форма.** Суспензія оральна.

**Основні фізико-хімічні властивості:** злегка бежева, молочного відтінку, водяниста рідина з ледь солонуватим присмаком і характерним запахом.

**Фармакотерапевтична група.** Антидіарейні мікробні препарати. Код АТХ А07F А.

#### Фармакологічні властивості.

##### Фармакодинаміка.

Активною діючою речовиною є штам непатогенних бактерій, які належать до виду *Escherichia coli* (*E. coli*), у живій і здатній до розмноження формі: *E. coli*, штам NISSLE 1917. За допомогою спеціальних адгезивних органел (типу F-1A, F-1C та «кучерявих» фімбрій) штам має здатність прикріплюватися до слизової оболонки товстої кишки та утворювати мікроколонії у вигляді біоплівки. Завдяки наявності джгутиків бактеріям притаманна мобільність, що надає їм перевагу при заселенні товстого кишечника. Ефекти препарату Мутафлор (*E. coli* штаму NISSLE 1917) було визначено в експериментах *in vitro* та *in vivo*, а також у клінічних дослідженнях. Були визначені такі ефекти та механізми дії.

**Антимікробні властивості (антагонізм):** *E. coli*, штам NISSLE 1917 формує антимікробні субстанції (мікроцини), які, з одного боку, відповідають за прямий антагонізм проти патогенів, а також за стійкість штаму, тривалість якої перевищує тривалість власне перорального призначення препарату. Крім того, штам має інгібуючий вплив на інвазію ентероінвазивних патогенів у слизову оболонку товстого кишечника.

**Стабілізація слизового бар'єру товстого кишечника.** В експериментах на клітинних культурах епітеліоцитів товстого кишечника *E. coli*, штам NISSLE 1917 продемонстрував здатність стабілізувати бар'єрну функцію епітелію та нормалізувати підвищену проникність слизової оболонки кишки загалом. Таке зміцнення бар'єрної функції є наслідком стимуляції синтезу фіксуючого протеїну (ZO-2) та формуванні за його допомогою міцних міжклітинних контактів.

*E. coli* штаму NISSLE 1917 має імуномодулюючі властивості:

– у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було продемонстровано, що імуномодулююча здатність *E. coli* штаму NISSLE 1917 спрацьовує як на гуморальному, так і на клітинному рівні імунної системи у новонароджених дітей чи у хворих людей, у випадках зі здоровими імуномодулюючу ефективність виражено лише в незначній мірі.

1. Вплив на специфічну імунну систему:

У недоношених та доношених дітей після колонізації (заселення) кишечника бактеріями *E. coli* штаму NISSLE 1917 виявляли раннє підвищення імунокомпетенції, на що вказувало суттєве зростання рівнів IgA та IgM у фільтратах випорожнень та в сироватці. У протилежність цьому, зростання рівня IgG у сироватці не відбувається. Окремі дослідження підтверджують зростання рівня IgA у слині. Було встановлено, що пероральний прийом *E. coli* штаму NISSLE 1917 є також стимулятором клітинно-опосередкованої імунної відповіді у недоношених дітей.

## 2. Вплив на неспецифічну імунну систему:

Дослиди *in vitro* та *ex vivo* виявили суттєве підвищення секреторної та цитотоксичної активності макрофагів. Окрім того, *ex vivo* було продемонстровано підвищення цитотоксичних властивостей макрофагів, спрямованих проти внутрішньоклітинних паразитів, а отже, і сильніший захист проти внутрішньоклітинних інфекційних агентів.

*In vivo* продемонстровано профілактичну дію при системних інфекціях.

У недоношених новонароджених завдяки пероральному прийому *E. coli* штаму *NISSLE* 1917 також спостерігалось стимулювання неспецифічного природного імунітету.

**Прокінетичні властивості.** *E. coli* штаму *NISSLE* 1917 у ході метаболізму синтезує коротколанцюгові жирні кислоти, які необхідні для оптимального енергетичного балансу слизової оболонки товстої кишки. Вони стимулюють моторику кишки і кровоплин у її слизовій і посилюють всмоктування іонів натрію та хлору. Стимуляція моторики, яка, ймовірно, відбувається під дією оцтової кислоти бактеріального походження, відіграє важливу роль у лікуванні хронічних запорів.

Вплив на метаболізм. Штаму, який міститься у препараті Мутафлор, бере участь у численних метаболічних процесах і здатен катаболізувати різні вуглеводи, цукрові спирти, амінокислоти та інші субстрати, споживаючи при цьому кисень. Анаеробне середовище у просвіті товстої кишки, створюване у такий спосіб, підтримується тривалий час, що є надзвичайно важливим для стабільності екосистеми кишечника.

**Фармакокінетика.**

Оскільки активна діюча субстанція (*E. coli* штаму *NISSLE* 1917) комменсал, вона здатна заселяти кишечник як фізіологічна бактерія, не всмоктується, не метаболізується і виходить із кишечника разом із випорожненнями.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Профілактика патологічних колонізацій у кишечнику в новонароджених (у т.ч. недоношених);
- підвищення імунітету новонароджених (у т.ч. недоношених);
- діарея у дітей грудного та дошкільного віку, в тому числі при годуванні через зонд.

**Протипоказання.** Гіперчутливість до інгредієнтів препарату.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Антибіотики, які призначаються з метою впливу на грамнегативні бактерії, а також сульфаніламідні можуть знижувати ефективність препарату Мутафлор.

**Особливості застосування.** При лікуванні тяжких форм діареї суспензією Мутафлор необхідно проводити достатню регідратацію з метою профілактики та попередження ексикозу (зневоднення).

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** *Escherichia coli* штаму *NISSLE* 1917 – це бактерія-комменсал, яка є у кишечнику людини та не всмоктується, не впливає на перебіг вагітності і період годування груддю, тому застережень щодо застосування у ці періоди немає.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Не виявлена.

**Спосіб застосування та дози.** Перед застосуванням збовтати! Суспензію можна накапати безпосередньо в рот із ампули, дітям грудного віку – перед питтям, дітям дошкільного віку – після прийому їжі.

Суспензію можна також вводити через назогастральний зонд.

Профілактика колонізації: новонароджені (у т.ч. недоношені) – 1 мл на добу протягом, як мінімум, 5 днів.

Підвищення імунітету новонароджених: 1-й тиждень життя – 1 раз на добу по 1 мл; 2-3-й тиждень – 3 рази на тиждень по 1 мл на добу.

Діарея: діти грудного та дошкільного віку – по 1 мл на добу протягом 1-3 днів.

При гострій діареї – по 1 мл на добу протягом 5 днів;

при затяжній діареї – по 1 мл на добу до 15 днів.

Діарея при годуванні через зонд: діти грудного та дошкільного віку – 1 раз на добу по 1-5 мл, до 5 днів залежно від періоду діареї. Після досягнення позитивних результатів лікування слід продовжувати ще декілька днів.

**Діти.** Суспензію Мутафлор застосовувати дітям грудного та дошкільного віку.

**Передозування.** Даних про передозування препарату немає.

**Побічні реакції.** Препарат добре переноситься. Можливі випадки виникнення небажаних ефектів.

*З боку травного тракту:* на початку терапії часто спостерігається здуття живота, що, як правило, проходить відразу після зниження дози. Вкрай рідко спостерігався біль у животі, нудота або блювання.

*З боку шкіри:* можливі алергічні реакції, включаючи кропив'янку, еритему, лущення шкіри.

*Інфекції:* описані поодинокі випадки розвитку сепсису у недоношених дітей, які народилися в дуже ранні терміни.

**Термін придатності.** 10 місяців.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8 °С в місцях недоступних для дітей.

**Упаковка.** Поліетиленові ампули по 1 мл, по 5 ампул вкладають у саше. Саше з 5 ампулами вкладають в упаковку.

По 25 ампул по 1 мл, вкладають в упаковку.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Ардейфарм ГмбХ. / Ardeypharm GmbH.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Льорфельдштрассе, 20, 58313 Хердеке, Німеччина. / Loerfeldstrasse 20, 58313 Herdecke, Germany.