

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENTEROGERMINA 2 miliardi / 5 ml sospensione orale

ENTEROGERMINA 2 miliardi capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Un flaconcino contiene:*

Principio attivo:

Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente (ceppi SIN, O/C, T, N/R) 2 miliardi

*Una capsula rigida contiene:*

Principio attivo:

Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente (ceppi SIN, O/C, T, N/R) 2 miliardi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

Capsule rigide.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cura e profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene.

Terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici.

Turbe acute e croniche gastro-enteriche dei lattanti, imputabili ad intossicazioni o a dismicrobismi intestinali e a disvitaminosi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: 2-3 flaconcini al giorno o 2-3 capsule al giorno.

Bambini: 1-2 flaconcini al giorno o 1-2 capsule al giorno.

Lattanti: 1-2 flaconcini al giorno.

Flaconcini: somministrazione ad intervalli regolari. Assumere il contenuto del flaconcino tal quale o diluendo in acqua o altre bevande (ad es. latte, the, aranciata).

Capsule: deglutire con un sorso d'acqua o di altre bevande.

Specialmente nei bambini più piccoli, in caso di difficoltà a deglutire le capsule rigide, è opportuno

impiegare la sospensione orale.

Questo medicinale è per esclusivo uso orale. Non iniettare né somministrare in nessun altro modo (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### *Avvertenze speciali*

#### **Batteriemia/sepsi**

Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di batteriemia, setticemia e sepsi in pazienti immunocompromessi o gravemente malati e in neonati pretermine. Nel caso di alcuni pazienti malati in condizioni critiche, l'esito è stato fatale. ENTEROGERMINA deve essere evitato in questi gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Questo medicinale è solo per uso orale. Non iniettare o somministrare per altre vie. Un uso non corretto del medicinale ha provocato reazioni anafilattiche gravi come shock anafilattico.

#### *Precauzioni d'impiego*

Nel corso di terapia antibiotica si consiglia di somministrare il preparato nell'intervallo fra l'una e l'altra somministrazione di antibiotico.

L'eventuale presenza di corpuscoli visibili nei flaconcini di ENTEROGERMINA è dovuta ad aggregati di spore di *Bacillus clausii*; non è pertanto indice di prodotto alterato.

Agitare il flaconcino prima dell'uso.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Enterogermina in donne in gravidanza; pertanto non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza dell'uso di Enterogermina durante la gravidanza.

Enterogermina deve essere usata durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Enterogermina durante l'allattamento relativamente alla composizione del latte materno e agli effetti sul bambino. Non è possibile trarre conclusioni sulla

sicurezza dell'uso di Enterogermina durante l'allattamento.

Enterogermina deve essere usata durante l'allattamento solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il bambino allattato al seno.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Enterogermina sulla fertilità umana.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

Enterogermina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, classificati secondo la classificazione MedDRA per classe di organi e in base alle seguenti classi di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Infezioni ed infestazioni					Batteriemia, setticemia e sepsi (in pazienti immunocompromessi o gravemente malati) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					reazioni di ipersensibilità, compresi eruzione cutanea, orticaria e angioedema

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: microorganismi antidiarroidi**

**Codice ATC: A07FA**

ENTEROGERMINA è un preparato costituito da una sospensione di 4 ceppi (SIN, O/C, T, N/R) di spore di *Bacillus clausii*, ospite abituale dell'intestino, privo di potere patogeno.

Somministrate per via orale, le spore di *Bacillus clausii* grazie alla loro elevata resistenza nei confronti di agenti sia chimici che fisici superano la barriera del succo gastrico acido, raggiungendo indenni il tratto intestinale ove si trasformano in cellule vegetative, metabolicamente attive.

Le spore, per loro natura, sono in grado di sopravvivere al calore e all'acidità gastrica. In un modello validato *in vitro* le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato di sopravvivere in ambiente gastrico simulato (pH 1.4-1.5) fino a 120 minuti (tasso di sopravvivenza pari al 96%). In un modello che simula l'ambiente intestinale (soluzione salina di bile e pancreatina – pH 8), le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato la capacità di moltiplicarsi ulteriormente rispetto alla quantità iniziale, in maniera statisticamente significativa (da 10<sup>9</sup> a 10<sup>12</sup> CFU – Unità formanti colonie), a partire da 240 minuti dopo l'incubazione.

In uno studio condotto su 20 soggetti, è stato rilevato che nell'uomo, le spore di *Bacillus clausii* persistono nell'intestino e possono essere ritrovate nelle feci fino a 12 giorni dopo una singola somministrazione orale.

La somministrazione di ENTEROGERMINA contribuisce al ripristino della flora microbica intestinale alterata nel corso di dismicrobismi, detti anche disbiosi, conseguenti all'assunzione di terapia antibiotica e che possono essere associati a sintomi gastrointestinali, come ad esempio diarrea, dolore addominale e aumento di aria nell'intestino.

In due studi clinici randomizzati e controllati condotti in aperto, ENTEROGERMINA ha dimostrato di ridurre la durata della diarrea acuta in bambini di età superiore a 6 mesi.

Utilizzata durante il trattamento antibiotico e nei 7-10 giorni successivi, ENTEROGERMINA ha mostrato di ridurre l'incidenza di dolore addominale e diarrea associati al trattamento antibiotico.

I 2 principali meccanismi, di seguito riportati, contribuiscono all'effetto del *Bacillus clausii* nel ripristino della flora batterica intestinale.

#### **Inibizione della crescita dei batteri patogeni**

I tre meccanismi d'azione ipotizzati per *B. Clausii* sono: colonizzazione delle nicchie ecologiche libere, che vengono rese indisponibili per la crescita degli altri microrganismi; competizione nell'adesione alle cellule epiteliali, che è particolarmente rilevante per le spore nelle fasi iniziale ed intermedia della germinazione; produzione di antibiotici e/o enzimi secreti all'interno dell'ambiente intestinale. In uno studio in vitro le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato di produrre batteriocine e antibiotici come la clausina, con attività antagonista nei confronti dei batteri Gram positivi *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*.

### **Attività Immunomodulatoria**

Le spore di *Bacillus clausii*, somministrate per via orale, hanno mostrato in modelli in vitro e in vivo murini di stimolare la produzione di Interferone gamma e di aumentare la proliferazione dei linfociti TCD4+.

Inoltre il *Bacillus clausii* ha mostrato la capacità di produrre diverse vitamine del gruppo B, contribuendo alla correzione di carenze di vitamine nell'organismo conseguenti allo squilibrio della flora batterica intestinale.

Inoltre il grado elevato di resistenza eterologa agli antibiotici indotta artificialmente, permette di creare le premesse terapeutiche per prevenire l'alterazione della flora microbica intestinale, in seguito all'azione selettiva degli antibiotici, specie di quelli a largo spettro d'azione, o per ripristinare la medesima.

ENTEROGERMINA, a motivo di tale antibiotico-resistenza, può essere somministrata tra due successive somministrazioni di antibiotici.

L'antibiotico-resistenza si riferisce a: penicilline se non in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi, cefalosporine (resistenza parziale nella maggior parte dei casi), tetracicline, macrolidi, aminoglicosidi (ad eccezione di gentamicina e amikacina), cloramfenicolo, tiamfenicolo, lincomicina, clindamicina, isoniazide, cicloserina, novobiocina, rifampicina, acido nalidixico e acido pipemidico (resistenza intermedia), metronidazolo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Flaconcini: Acqua depurata.

Capsule: Cellulosa microcristallina, Magnesio stearato, Gelatina, Titanio diossido (E171), Acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

## **6.3 Periodo di validità**

*Flaconcini*

2 anni.

Dopo apertura del flaconcino è opportuno assumere entro breve il preparato onde evitare inquinamento della sospensione.

*Capsule*

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*Flaconcini*: astuccio di cartone litografato contenente 10 o 20 flaconcini.

*Capsule*: astuccio di cartone litografato contenente 1 o 2 blister da 12 capsule cadauno.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Flaconcini: agitare il flaconcino prima dell'uso.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l.– Viale L. Bodio, 37/b – IT-20158 Milano (Italia)

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Confezione di 10 flaconcini 2 miliardi AIC 013046038

Confezione di 20 flaconcini 2 miliardi AIC 013046040

Confezione di 12 capsule 2 miliardi AIC 013046053

Confezione di 24 capsule 2 miliardi AIC 013046065

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

*Data della prima autorizzazione*: 14 novembre 2001

*Data ultimo rinnovo*: 30 luglio 2008

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENTEROGERMINA 4 miliardi / 5 ml sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Un flaconcino contiene:*

Principio attivo:

Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente (ceppi SIN, O/C, T, N/R) 4 miliardi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cura e profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene.

Terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici.

Turbe acute e croniche gastro-enteriche dei lattanti, imputabili ad intossicazioni o a dismicrobismi intestinali e a disvitaminosi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: 1 flaconcino al giorno.

Lattanti e bambini: 1 flaconcino al giorno.

Modo di somministrazione

Assumere il contenuto del flaconcino tal quale o diluendo in acqua o altre bevande (ad es. latte, the, aranciata).

Questo medicinale è per esclusivo uso orale. Non iniettare né somministrare in nessun altro modo (vedere paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### *Avvertenze speciali*

#### Batteriemia/sepsi

Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di batteriemia, setticemia e sepsi in pazienti immunocompromessi o gravemente malati e in neonati pretermine. Nel caso di alcuni pazienti malati in condizioni critiche, l'esito è stato fatale. ENTEROGERMINA deve essere evitato in questi gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Questo medicinale è solo per uso orale. Non iniettare o somministrare per altre vie. Un uso non corretto del medicinale ha provocato reazioni anafilattiche gravi come shock anafilattico.

#### *Precauzioni d'impiego*

Nel corso di terapia antibiotica si consiglia di somministrare il preparato nell'intervallo fra l'una e l'altra somministrazione di antibiotico.

L'eventuale presenza di corpuscoli visibili nei flaconcini di ENTEROGERMINA è dovuta ad aggregati di spore di *Bacillus clausii*; non è pertanto indice di prodotto alterato.

Agitare il flaconcino prima dell'uso.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Enterogermina in donne in gravidanza; pertanto non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza dell'uso di Enterogermina durante la gravidanza.

Enterogermina deve essere usata durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Enterogermina durante l'allattamento relativamente alla composizione del latte materno e agli effetti sul bambino. Non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza dell'uso di Enterogermina durante l'allattamento.

Enterogermina deve essere usata durante l'allattamento solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il bambino allattato al seno.

## Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Enterogermina sulla fertilità umana.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enterogermina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, classificati secondo la classificazione MedDRA per classe di organi e in base alle seguenti classi di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
Infezioni ed infestazioni					Batteriemia, setticemia e sepsi (in pazienti immunocompromessi o gravemente malati) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					reazioni di ipersensibilità, compresi eruzione cutanea, orticaria e angioedema

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

#### **Categoria farmacoterapeutica: A07FA – microorganismi antidiarroici**

ENTEROGERMINA è un preparato costituito da una sospensione di 4 ceppi (SIN, O/C, T, N/R) di spore di *Bacillus clausii*, ospite abituale dell'intestino, privo di potere patogeno.

Somministrate per via orale, le spore di *Bacillus clausii* grazie alla loro elevata resistenza nei confronti di agenti sia chimici che fisici superano la barriera del succo gastrico acido, raggiungendo indenni il tratto intestinale ove si trasformano in cellule vegetative, metabolicamente attive.

Le spore, per loro natura, sono in grado di sopravvivere al calore e all'acidità gastrica. In un modello validato *in vitro* le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato di sopravvivere in ambiente gastrico simulato (pH 1.4-1.5) fino a 120 minuti (tasso di sopravvivenza pari al 96%). In un modello che simula l'ambiente intestinale (soluzione salina di bile e pancreatina – pH 8), le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato la capacità di moltiplicarsi ulteriormente rispetto alla quantità iniziale, in maniera statisticamente significativa (da  $10^9$  a  $10^{12}$  CFU – Unità formanti colonie), a partire da 240 minuti dopo l'incubazione.

In uno studio condotto su 20 soggetti, è stato rilevato che nell'uomo, le spore di *Bacillus clausii* persistono nell'intestino e possono essere ritrovate nelle feci fino a 12 giorni dopo una singola somministrazione orale.

La somministrazione di ENTEROGERMINA contribuisce al ripristino della flora microbica intestinale alterata nel corso di dismicrobismi, detti anche disbiosi, conseguenti all'assunzione di terapia antibiotica e che possono essere associati a sintomi gastrointestinali, come ad esempio diarrea, dolore addominale e aumento di aria nell'intestino.

In due studi clinici randomizzati e controllati condotti in aperto, ENTEROGERMINA ha dimostrato di ridurre la durata della diarrea acuta in bambini di età superiore a 6 mesi.

Utilizzata durante il trattamento antibiotico e nei 7-10 giorni successivi, ENTEROGERMINA ha mostrato di ridurre l'incidenza di dolore addominale e diarrea associati al trattamento antibiotico.

I 2 principali meccanismi, di seguito riportati, contribuiscono all'effetto del *Bacillus clausii* nel ripristino della flora batterica intestinale.

#### **Inibizione della crescita dei batteri patogeni**

I tre meccanismi d'azione ipotizzati per *B. Clausii* sono: colonizzazione delle nicchie ecologiche libere, che vengono rese indisponibili per la crescita degli altri microrganismi; competizione nell'adesione alle cellule epiteliali, che è particolarmente rilevante per le spore nelle fasi iniziale ed intermedia della germinazione; produzione di antibiotici e/o enzimi secreti all'interno dell'ambiente

intestinale. In uno studio in vitro le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato di produrre batteriocine e antibiotici come la clausina, con attività antagonista nei confronti dei batteri Gram positivi *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*.

### **Attività Immunomodulatoria**

Le spore di *Bacillus clausii*, somministrate per via orale, hanno mostrato in modelli in vitro e in vivo murini di stimolare la produzione di Interferone gamma e di aumentare la proliferazione dei linfociti TCD4+.

Inoltre il *Bacillus clausii* ha mostrato la capacità di produrre diverse vitamine del gruppo B, contribuendo alla correzione di carenze di vitamine nell'organismo conseguenti allo squilibrio della flora batterica intestinale.

Inoltre il grado elevato di resistenza eterologa agli antibiotici indotta artificialmente, permette di creare le premesse terapeutiche per prevenire l'alterazione della flora microbica intestinale, in seguito all'azione selettiva degli antibiotici, specie di quelli a largo spettro d'azione, o per ripristinare la medesima.

ENTEROGERMINA, a motivo di tale antibiotico-resistenza, può essere somministrata tra due successive somministrazioni di antibiotici.

L'antibiotico-resistenza si riferisce a: penicilline se non in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi, cefalosporine (resistenza parziale nella maggior parte dei casi), tetracicline, macrolidi, aminoglicosidi (ad eccezione di gentamicina e amikacina), cloramfenicolo, tiamfenicolo, lincomicina, clindamicina, isoniazide, cicloserina, novobiocina, rifampicina, acido nalidixico e acido pipemidico (resistenza intermedia), metronidazolo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Flaconcini: Acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

### **6.4 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo apertura del flaconcino è opportuno assumere entro breve il preparato onde evitare

inquinamento della sospensione.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio di cartone litografato contenente 10 o 20 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Agitare il flaconcino prima dell'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/b – IT-20158 Milano (Italia)

### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 013046077 “4 miliardi/5 ml sospensione orale” 10 flaconcini

AIC 013046089 “4 miliardi/5 ml sospensione orale” 20 flaconcini

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

*Data della prima autorizzazione: 04.09.2013*

*Data ultimo rinnovo: 23.09.2018*

### **11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENTEROGERMINA 6 miliardi/2 g polvere orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 6 miliardi di spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente.

#### Eccipiente con effetti noti

Sorbitolo (E420) 2,28 mg (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale in bustine. Polvere fine, bianco -giallastra.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cura e profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene.  
Terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Adulti:* 1 bustina al giorno.

##### Popolazione pediatrica

Enterogermina 6 miliardi è indicata solo nei pazienti adulti.

##### Modo di somministrazione

La polvere può essere sciolta direttamente in bocca con la saliva e non è necessario assumerla insieme ad acqua o altro liquido.

Questo medicinale è per esclusivo uso orale.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### *Avvertenze speciali*

##### **Batteriemia/sepsi**

Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di batteriemia, setticemia e sepsi in pazienti immunocompromessi o gravemente malati e in neonati pretermine. Nel caso di alcuni pazienti malati in condizioni critiche, l'esito è stato fatale. ENTEROGERMINA deve essere evitato in questi gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Questo medicinale è solo per uso orale. Non iniettare o somministrare per altre vie. Un uso non corretto del medicinale ha provocato reazioni anafilattiche gravi come shock anafilattico.

##### *Precauzioni d'impiego*

Nel corso di terapia antibiotica si consiglia di somministrare il preparato nell'intervallo fra l'una e l'altra somministrazione di antibiotico.

Questo medicinale contiene 2,28 mg di sorbitolo per bustina equivalente a 0,00114 mg sorbitolo /mg.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Enterogermina in donne in gravidanza; pertanto non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza dell'uso di Enterogermina durante la gravidanza.

Enterogermina deve essere usata durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Enterogermina durante l'allattamento relativamente alla composizione del latte materno e agli effetti sul bambino. Non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza dell'uso di Enterogermina durante l'allattamento.

Enterogermina deve essere usata durante l'allattamento solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il bambino allattato al seno.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Enterogermina sulla fertilità umana.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enterogermina non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, classificati secondo la classificazione MedDRA per classe di organi e in base alle seguenti classi di

frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro  $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni					Batteriemia, setticemia e sepsi (in pazienti immunocompromessi o gravemente malati) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					reazioni di ipersensibilità, compresi eruzione cutanea, orticaria e angioedema

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

##### **Categoria farmacoterapeutica: A07FA - microorganismi antidiarroidici**

ENTEROGERMINA è un preparato costituito da una sospensione di 4 ceppi (SIN, O/C, T, N/R) di spore di *Bacillus clausii*, ospite abituale dell'intestino, privo di potere patogeno.

Somministrate per via orale, le spore di *Bacillus clausii* grazie alla loro elevata resistenza nei confronti di agenti sia chimici che fisici superano la barriera del succo gastrico acido, raggiungendo indenni il tratto intestinale ove si trasformano in cellule vegetative, metabolicamente attive.

Le spore, per loro natura, sono in grado di sopravvivere al calore e all'acidità gastrica. In un modello validato *in vitro* le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato di sopravvivere in ambiente gastrico simulato (pH 1.4-1.5) fino a 120 minuti (tasso di sopravvivenza pari al 96%). In un modello che simula l'ambiente intestinale (soluzione salina di bile e pancreaticina – pH 8), le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato la capacità di moltiplicarsi ulteriormente rispetto alla quantità iniziale, in maniera statisticamente significativa (da  $10^9$  a  $10^{12}$  CFU – Unità formanti colonie), a partire da 240 minuti dopo l'incubazione.

In uno studio condotto su 20 soggetti, è stato rilevato che nell'uomo, le spore di *Bacillus clausii* persistono nell'intestino e possono essere ritrovate nelle feci fino a 12 giorni dopo una singola somministrazione orale.

La somministrazione di ENTEROGERMINA contribuisce al ripristino della flora microbica intestinale alterata nel corso di dismicrobismi, detti anche disbiosi, conseguenti all'assunzione di terapia antibiotica e che possono essere associati a sintomi gastrointestinali, come ad esempio diarrea, dolore addominale e aumento di aria nell'intestino.

In due studi clinici randomizzati e controllati condotti in aperto, ENTEROGERMINA ha dimostrato di ridurre la durata della diarrea acuta in bambini di età superiore a 6 mesi.

Utilizzata durante il trattamento antibiotico e nei 7-10 giorni successivi, ENTEROGERMINA ha mostrato di ridurre l'incidenza di dolore addominale e diarrea associati al trattamento antibiotico.

I 2 principali meccanismi, di seguito riportati, contribuiscono all'effetto del *Bacillus clausii* nel ripristino della flora batterica intestinale.

### **Inibizione della crescita dei batteri patogeni**

I tre meccanismi d'azione ipotizzati per *B. Clausii* sono: colonizzazione delle nicchie ecologiche libere, che vengono rese indisponibili per la crescita degli altri microrganismi; competizione nell'adesione alle cellule epiteliali, che è particolarmente rilevante per le spore nelle fasi iniziale ed intermedia della germinazione; produzione di antibiotici e/o enzimi secreti all'interno dell'ambiente intestinale. In uno studio in vitro le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato di produrre batteriocine e antibiotici come la clausina, con attività antagonista nei confronti dei batteri Gram positivi *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*.

### **Attività Immunomodulatoria**

Le spore di *Bacillus clausii*, somministrate per via orale, hanno mostrato in modelli in vitro e in vivo murini di stimolare la produzione di Interferone gamma e di aumentare la proliferazione dei linfociti TCD4+.

Inoltre il *Bacillus clausii* ha mostrato la capacità di produrre diverse vitamine del gruppo B, contribuendo alla correzione di carenze di vitamine nell'organismo conseguenti allo squilibrio della flora batterica intestinale.

Inoltre il grado elevato di resistenza eterologa agli antibiotici indotta artificialmente, permette di creare le premesse terapeutiche per prevenire l'alterazione della flora microbica intestinale, in seguito all'azione selettiva degli antibiotici, specie di quelli a largo spettro d'azione, o per ripristinare la medesima.

ENTEROGERMINA, a motivo di tale antibiotico-resistenza, può essere somministrata tra due successive somministrazioni di antibiotici.

L'antibiotico-resistenza si riferisce a: penicilline se non in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi, cefalosporine (resistenza parziale nella maggior parte dei casi), tetracicline, macrolidi, aminoglicosidi (ad eccezione di gentamicina e amikacina), cloramfenicolo, tiamfenicolo, lincomicina, clindamicina, isoniazide, cicloserina, novobiocina, rifampicina, acido nalidixico e acido pipemidico (resistenza intermedia), metronidazolo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le formulazioni di Enterogermina contengono spore di 4 ceppi di *Bacillus clausii* che non vengono assorbite, ma agiscono direttamente nell'intestino.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non pertinente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, xilitolo, silice colloidale anidra, aroma arancia (contenente aromi naturali, maltodestrina, gomma di acacia (E414), sorbitolo (E420), butilidrossianisolo (E320)).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine di PET/AL/PE.

Astuccio contenente 9, 12, 18 o 24 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l.- Viale L. Bodio, 37/b - IT-20158 Milano (Italia)

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

013046115 - "6 Miliardi/2 g polvere Orale" 9 bustine PET/AL/PE da 2 g

013046127 - "6 Miliardi/2 g polvere Orale" 12 bustine PET/AL/PE da 2 g

013046139 - "6 Miliardi/2 g polvere Orale" 18 bustine PET/AL/PE da 2 g

013046141 - "6 Miliardi/2 g polvere Orale" 24 bustine PET/AL/PE da 2 g

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19.02.2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENTEROGERMINA 6 miliardi/2 g polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Una bustina contiene:*

Principio attivo:

Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente (ceppi SIN, O/C, T, N/R) 6 miliardi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cura e profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene.

Terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti: 1 bustina al giorno da sciogliere in acqua.

Popolazione pediatrica:

Enterogermina 6 miliardi è indicata solo nei pazienti adulti.

Modo di somministrazione

1 bustina al giorno da sciogliere in acqua.

Questo medicinale è per esclusivo uso orale.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

*Avvertenze speciali*

#### Batteriemia/sepsi

Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di batteriemia, setticemia e sepsi in pazienti immunocompromessi o gravemente malati e in neonati pretermine. Nel caso di alcuni pazienti malati in condizioni critiche, l'esito è stato fatale. ENTEROGERMINA deve essere evitato in questi gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Questo medicinale è solo per uso orale. Non iniettare o somministrare per altre vie. Un uso non corretto del medicinale ha provocato reazioni anafilattiche gravi come shock anafilattico.

#### *Precauzioni d'impiego*

Nel corso di terapia antibiotica si consiglia di somministrare il preparato nell'intervallo fra l'una e l'altra somministrazione di antibiotico.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Enterogermina in donne in gravidanza; pertanto non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza dell'uso di Enterogermina durante la gravidanza. Enterogermina deve essere usata durante la gravidanza solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il feto.

##### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'uso di Enterogermina durante l'allattamento relativamente alla composizione del latte materno e agli effetti sul bambino. Non è possibile trarre conclusioni sulla sicurezza dell'uso di Enterogermina durante l'allattamento.

Enterogermina deve essere usata durante l'allattamento solo se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi, compresi quelli per il bambino allattato al seno.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Enterogermina sulla fertilità umana.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Enterogermina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, classificati secondo la classificazione MedDRA per classe di organi e in base alle seguenti classi di

frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni					Batteriemia, setticemia e sepsi (in pazienti immunocompromessi o gravemente malati) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					reazioni di ipersensibilità, compresi eruzione cutanea, orticaria e angioedema

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

##### **Categoria farmacoterapeutica: A07FA – microorganismi antidiarroici**

ENTEROGERMINA è un preparato costituito da una sospensione di 4 ceppi (SIN, O/C, T, N/R) di spore di *Bacillus clausii*, ospite abituale dell'intestino, privo di potere patogeno.

Somministrate per via orale, le spore di *Bacillus clausii* grazie alla loro elevata resistenza nei confronti di agenti sia chimici che fisici superano la barriera del succo gastrico acido, raggiungendo indenni il tratto intestinale ove si trasformano in cellule vegetative, metabolicamente attive.

Le spore, per loro natura, sono in grado di sopravvivere al calore e all'acidità gastrica. In un modello validato *in vitro* le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato di sopravvivere in ambiente gastrico simulato (pH 1.4-1.5) fino a 120 minuti (tasso di sopravvivenza pari al 96%). In un modello che simula l'ambiente intestinale (soluzione salina di bile e pancreatina – pH 8), le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato la capacità di moltiplicarsi ulteriormente rispetto alla quantità iniziale, in maniera statisticamente significativa (da  $10^9$  a  $10^{12}$  CFU – Unità formanti colonie), a partire da 240 minuti dopo l'incubazione.

In uno studio condotto su 20 soggetti, è stato rilevato che nell'uomo, le spore di *Bacillus clausii* persistono nell'intestino e possono essere ritrovate nelle feci fino a 12 giorni dopo una singola somministrazione orale.

La somministrazione di ENTEROGERMINA contribuisce al ripristino della flora microbica intestinale alterata nel corso di dismicrobismi, detti anche disbiosi, conseguenti all'assunzione di terapia antibiotica e che possono essere associati a sintomi gastrointestinali, come ad esempio diarrea, dolore addominale e aumento di aria nell'intestino.

In due studi clinici randomizzati e controllati condotti in aperto, ENTEROGERMINA ha dimostrato di ridurre la durata della diarrea acuta in bambini di età superiore a 6 mesi.

Utilizzata durante il trattamento antibiotico e nei 7-10 giorni successivi, ENTEROGERMINA ha mostrato di ridurre l'incidenza di dolore addominale e diarrea associati al trattamento antibiotico.

I 2 principali meccanismi, di seguito riportati, contribuiscono all'effetto del *Bacillus clausii* nel ripristino della flora batterica intestinale.

### **Inibizione della crescita dei batteri patogeni**

I tre meccanismi d'azione ipotizzati per *B. Clausii* sono: colonizzazione delle nicchie ecologiche libere, che vengono rese indisponibili per la crescita degli altri microrganismi; competizione nell'adesione alle cellule epiteliali, che è particolarmente rilevante per le spore nelle fasi iniziale ed intermedia della germinazione; produzione di antibiotici e/o enzimi secreti all'interno dell'ambiente intestinale. In uno studio *in vitro* le spore di *Bacillus clausii* hanno mostrato di produrre batteriocine e antibiotici come la clausina, con attività antagonista nei confronti dei batteri Gram positivi *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*.

### **Attività Immunomodulatoria**

Le spore di *Bacillus clausii*, somministrate per via orale, hanno mostrato in modelli *in vitro* e *in vivo* murini di stimolare la produzione di Interferone gamma e di aumentare la proliferazione dei linfociti TCD4+.

Inoltre il *Bacillus clausii* ha mostrato la capacità di produrre diverse vitamine del gruppo B, contribuendo alla correzione di carenze di vitamine nell'organismo conseguenti allo squilibrio della flora batterica intestinale.

Inoltre il grado elevato di resistenza eterologa agli antibiotici indotta artificialmente, permette di creare le premesse terapeutiche per prevenire l'alterazione della flora microbica intestinale, in seguito all'azione selettiva degli antibiotici, specie di quelli a largo spettro d'azione, o per ripristinare la medesima.

ENTEROGERMINA, a motivo di tale antibiotico-resistenza, può essere somministrata tra due successive somministrazioni di antibiotici.

L'antibiotico-resistenza si riferisce a: penicilline se non in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi, cefalosporine (resistenza parziale nella maggior parte dei casi), tetracicline, macrolidi, aminoglicosidi (ad eccezione di gentamicina e amikacina), cloramfenicolo, tiamfenicolo, lincomicina, clindamicina, isoniazide, cicloserina, novobiocina, rifampicina, acido nalidixico e acido pipemidico (resistenza intermedia), metronidazolo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Caolino pesante, Cellulosa microcristallina, Mannitolo, Saccarina sodica, Aroma di agrumi, Silice colloidale anidra.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

### **6.5 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio di cartone litografato contenente 10 bustine.

Astuccio di cartone litografato contenente 20 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l.– Viale L. Bodio, 37/b – IT-20158 Milano (Italia)

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC 013046091 "6 miliardi/ 2 g polvere per sospensione orale" 10 bustine

AIC 013046103 "6 miliardi/ 2 g polvere per sospensione orale" 20 bustine

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

*Data della prima autorizzazione: 25.10.2013*

*Data ultimo rinnovo: 22.11.2018*

**12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/AAAA