

ENTEROGERMINA® 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) / 5 mL SUSPENSIÓN ORAL**1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA**

ENTEROGERMINA® 2000 millones (2 millardos) / 5 mL
Esporas de *Bacillus clausii* resistente a poli-antibióticos.
Suspensión oral

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un frasco contiene:

Principio activo:

Esporas de *Bacillus clausii* resistente a poli-antibióticos (cepas SIN, O/C, T y N/R) 2000 millones (2 millardos).

Para el listado completo de excipientes, véase el párrafo 5.1.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA**3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

- Tratamiento y profilaxis de la disbiosis intestinal y de las consiguientes disvitaminosis endógenas.
- Terapia coadyuvante para el restablecimiento de la flora microbiana intestinal, que ha sido alterada durante el transcurso de tratamiento antibiótico o quimioterapéutico.
- Alteraciones gastroentéricas agudas y crónicas en los lactantes, debidas a intoxicaciones o a disbiosis intestinal y de las disvitaminosis.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: 2-3- frascos diarios.

Niños: 1-2 frascos diarios.

Lactantes: 1-2 frascos diarios.

Administrar por intervalos regulares. Tomar el contenido del frasco tal como está o diluyendo en agua u otras bebidas (por ejemplo, leche, té, jugo de naranja). Este medicamento es para uso exclusivo oral. No inyectar ni administrar de ninguna otra forma. (véase en la sección 3.4).

3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 5.1.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*Advertencias especiales***Bacteriemia/sepsis**

Se han notificado casos de bacteriemia, septicemia y sepsis en pacientes inmunodeprimidos o gravemente enfermos y en lactantes prematuros. En el caso de algunos pacientes críticamente enfermos, el resultado fue fatal. Debe evitarse la ENTEROGERMINA® en estos grupos de pacientes (ver sección 3.8).

Este medicamento es sólo para uso oral. No inyectar o administrar por otras vías. El uso incorrecto del producto ha provocado reacciones anafilácticas graves como shock anafiláctico.

Precauciones de uso

En el transcurso de terapia antibiótica se aconseja administrar el preparado en el intervalo entre una y otra administración del antibiótico.

La presencia eventual de corpúsculos visibles en los frascos de ENTEROGERMINA® se debe a agregaciones de esporas de Bacillus clausii; no es por lo tanto indicio de producto alterado. Agitar el frasco antes del uso.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han efectuado estudios de interacción.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No están disponibles datos con respecto a uso de ENTEROGERMINA® en mujeres embarazadas; por lo tanto, no es posible sacar conclusiones sobre seguridad del uso de ENTEROGERMINA® durante el embarazo.

ENTEROGERMINA® se debe utilizar durante el embarazo solo si los potenciales beneficios para la madre superan los potenciales riesgos, incluyendo los del feto.

Lactancia

No están disponibles datos con respecto al uso de ENTEROGERMINA® durante la lactancia relativamente a la composición de la leche materna y a los efectos en el niño. No es posible sacar conclusiones sobre seguridad del uso de ENTEROGERMINA® durante la lactancia.

ENTEROGERMINA® se debe utilizar durante la lactancia solo si los potenciales beneficios para la madre superan los potenciales riesgos, incluyendo los del bebé amamantado.

Fertilidad

No están disponibles datos sobre el efecto de ENTEROGERMINA® en la fertilidad humana.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE MANEJAR VEHICULOS Y USAR MAQUINARIA

ENTEROGERMINA® no altera la capacidad de manejar vehículos o usar maquinarias.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Durante el tratamiento con este medicamento se han observado los siguientes efectos no deseados, clasificados según la clasificación MedDRA por órganos y con base en la frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede definir a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
--------------------------------------	------------	-----------------	-------	-----------	------------------------

Infecciones e infestaciones					Bacteriemia, septicemia y sepsis (en pacientes inmunodeprimidos o gravemente enfermos) (véase sección 4.4))
Patologías de la piel y tejido subcutáneo					Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria y angioedema.

Notificación de sospecha de reacciones adversas:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a Opella Healthcare del Perú por cualquiera de las siguientes vías chcpvcopac@sanofi.com o <https://www.sanofi.com.pe/es/contacto-reportes>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No se han reportado casos de sobredosis.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: microorganismos antidiarreicos

Código ATC: A07FA

ENTEROGERMINA® es una preparación constituida por una suspensión de 4 cepas (SIN, O/C, T y N/R) de esporas de *Bacillus clausii*, huésped habitual del intestino, exenta de poder patógeno.

Administradas por vía oral, las esporas de *Bacillus clausii* gracias a su alta resistencia frente a los agentes tanto químicos como físicos, superan la barrera del jugo gástrico ácido, llegando indemnes al tracto intestinal donde se transforman en células vegetativas, metabólicamente activas.

Las esporas, por su naturaleza, están en capacidad de sobrevivir al calor y a la acidez gástrica. En un modelo validado *in vitro* las esporas de *Bacillus clausii* han demostrado sobrevivir en un ambiente gástrico simulado (pH 1.4-1.5) hasta 120 minutos (tasa de supervivencia del 96%). En un modelo que simula el ambiente intestinal (solución salina de bilis y pancreatina - pH 8), las esporas de *Bacillus clausii* han demostrado la capacidad de multiplicarse respecto a la cantidad inicial, de manera estadísticamente significativa (de 10⁹ a 10¹² UFC – Unidades formadoras de colonias), a partir de 240 minutos después de la incubación.

En un estudio llevado a cabo en 20 individuos, se descubrió que, en humanos, las esporas de *Bacillus clausii* siguen en el intestino y se pueden encontrar en las heces hasta 12 días después de una única administración oral.

La administración de ENTEROGERMINA® contribuye a la recuperación de la flora microbiana intestinal alterada en el curso de dismicrobiosis, también llamados disbiosis, como consecuencia del sometimiento

a terapias con antibióticos y que pueden estar asociados con síntomas gastrointestinales, como, por ejemplo, diarrea, dolor abdominal y aumento del aire en el intestino.

En dos estudios clínicos aleatorizados y controlados, abiertos, ENTEROGERMINA[®] demostró reducir la duración de la diarrea aguda en niños mayores de 6 meses.

Utilizada durante el tratamiento con antibióticos y en los 7-10 días posteriores, ENTEROGERMINA[®] demostró reducir la incidencia de dolor abdominal y diarrea asociados al tratamiento con antibióticos.

Los 2 principales mecanismos, que se describen a continuación, contribuyen al efecto de *Bacillus clausii* en la restauración de la flora bacteriana intestinal.

Inhibición del crecimiento de las bacterias patógenas

Los tres mecanismos de acción hipotéticos de *B. clausii* son: colonización de los nichos ecológicos libres, que no están disponibles para el crecimiento de los otros microorganismos; competición en la adhesión a las células epiteliales, que es particularmente relevante para las esporas en las fases iniciales e intermedia de la germinación; producción de antibióticos y/o enzimas secretadas dentro del ambiente intestinal. En un estudio *in vitro* las esporas de *Bacillus clausii* demostraron producir bacteriocinas y antibióticos como la clausina, con actividad antagonista frente a las bacterias Gram positivas *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*.

Actividad inmunomoduladora

Las esporas de *Bacillus clausii*, administradas por vía oral, han demostrado en modelos *in vitro* y en modelos *in vivo* murinos su capacidad de estimular la producción de interferón gamma y de aumentar la proliferación de linfocitos TCD4+.

Además, el *Bacillus clausii* ha demostrado la capacidad de producir diferentes vitaminas del grupo B, contribuyendo a la corrección de las carencias de vitaminas en el organismo debido al desequilibrio de la flora bacteriana intestinal.

Además, el alto grado de resistencia heteróloga a los antibióticos inducida artificialmente, provee la creación de las bases terapéuticas para prevenir la alteración de la flora microbiana intestinal, siguiendo la acción selectiva de los antibióticos, especialmente de los de amplio espectro de acción, o para restablecer su equilibrio.

ENTEROGERMINA[®], debido a la resistencia a los antibióticos, se puede administrar en el intervalo entre dos sucesivas administraciones de antibiótico. La resistencia a los antibióticos se refiere a: penicilinas excepto en combinación con inhibidores de beta-lactamasas, cefalosporinas (resistencia parcial en la mayoría de los casos), tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos (exceptuando gentamicina y amikacina), cloranfenicol, tianfenicol, lincomicina, clindamicina, isoniazida, cicloserina, novobiocina, rifampicina, ácido nalidíxico y ácido pipemídico (resistencia intermedia), metronidazol.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Agua purificada.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna.

5.3 FECHA DE EXPIRA

Frascos

2 años.

Después de abrir el frasco es oportuno tomar a brevedad el preparado para evitar la contaminación de la suspensión

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón x 2 frascos de polietileno de baja densidad incoloro de 5 mL cada uno.

Caja de cartón x 10 frascos de polietileno de baja densidad incoloro de 5 mL cada uno.

Caja de cartón x 20 frascos de polietileno de baja densidad incoloro de 5 mL cada uno.

5.6 Precauciones especiales para la eliminación y manipulación

Frascos: agitar el frasquito antes de usar.

6. REFERENCIA

Italia

Agencia Italiana del Medicamento (AIFA)

Opella Healthcare Italy S.r.l.

ENTEROGERMINA® 2000 millones (2 millones) / 5ml suspensión oral

Registro: 013046038-040

Revisión Italia: 07/06/2023 (Texto PIL April/2023)

CCSI V3 dated 12-Mar-2020

URL: Farmaco | Banca Dati Farmaci dell'AIFA (agenziafarmaco.gov.it)

7. REVISIÓN LOCAL

04/04/2024