

ENTEROGERMINA® PLUS**1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA**

ENTEROGERMINA® PLUS 4000 Millones (4 millardos) / 5 mL
Esporas de *Bacillus clausii* resistente a poli-antibiótico
Suspensión Oral

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un frasco contiene:

Principio activo:

Esporas de *Bacillus clausii* resistentes a poliantibióticos (cepas SIN, O/C, T, N/R) 4000 Millones (4 millardos)

Para el listado completo de excipientes, véase párrafo 5.1

3. INFORMACIÓN CLÍNICA**3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

- Tratamiento y profilaxis de la disbiosis intestinal y la disvitaminosis endógena subsiguiente.
- Tratamiento coadyuvante para la restauración de la flora microbiana intestinal, alterada durante el transcurso de tratamientos antibióticos o quimioterapia.
- Tratamiento de enfermedades gastrointestinales agudas y crónicas en lactantes, atribuibles a intoxicaciones o a disbiosis intestinal y/o disvitaminosis.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos: 1 frasco al día.

Lactantes y niños: 1 frasco al día

Forma de administración

Tomar el contenido del frasco tal como está o diluido en agua u otras bebidas (ej. leche, té, jugo de naranja).

Este medicamento es para uso exclusivo oral. No inyectar ni administrar de ninguna otra forma (véase párrafo 3.4).

3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes relacionados en el párrafo 5.1

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias especiales

Bacteriemia/sepsis

Se han notificado casos poscomercialización 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 ninguna otra vía. El uso incorrecto del producto ha provocado reacciones anafilácticas graves como shock anafiláctico.

Precauciones de uso

Durante la terapia con antibióticos, se recomienda administrar la preparación en el intervalo entre la administración de un antibiótico y la otra.

La presencia eventual de corpúsculos visibles en los frascos de ENTEROGERMINA® PLUS 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 OTROS TIPOS DE INTERACCIÓN

No se han efectuado estudios de interacción.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

ENTEROGERMINA® PLUS 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® PLUS durante la lactancia relativamente a la composición de la leche materna y efectos en el niño. No es posible sacar conclusiones sobre seguridad del uso de ENTEROGERMINA® PLUS durante la lactancia.

ENTEROGERMINA® PLUS solo debe usarse durante la lactancia si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del lactante amamantado.

Fertilidad

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

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE MANEJAR VEHICULOS Y USAR MAQUINARIAS

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

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Durante el tratamiento con este medicamento se han observado las siguientes reacciones adversas, 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 los pacientes inmunodeprimidos o gravemente enfermos) (ver sección 3.4)
Patologías de la piel y tejido subcutáneo					Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria y angioedema

Notificación de sospechas 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

No se han reportado casos de sobredosis.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Categoría farmacoterapéutica: A07FA- microorganismos antidiarréicos

ENTEROGERMINA® PLUS es una preparación constituida por una suspensión de 4 cepas (SIN, O/C, T, 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 agentes químicos y 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 10^9 a 10^{12} 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 administración oral.

La administración de ENTEROGERMINA® PLUS 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 diarrea, dolor abdominal y aumento de aire en el intestino.

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

Utilizada durante el tratamiento antibiótico y en los siguientes 7-10 días, ENTEROGERMINA® PLUS demostró reducir la incidencia de dolor abdominal y diarrea asociados al tratamiento antibiótico.

Los 2 principales mecanismos, que se describen a continuación, contribuyen al efecto del *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 bacterias Gram positivas *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*.

Actividad Inmunomoduladora

Las esporas de *Bacillus clausii*, administradas por vía oral, 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 carencias de vitaminas en el organismo debido al desequilibrio de la flora bacteriana intestinal.

Además, el elevado 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® PLUS, debido a la resistencia a los antibióticos, se puede administrar en el intervalo entre dos sucesivas administraciones de antibiótico.

La resistencia a antibióticos se refiere a: penicilinas excepto en combinación con inhibidores de beta-lactamasas, cefalosporinas (resistencia parcial en la mayoría de los casos), tetracilinas, 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

Frasco: Agua purificada.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna.

5.3 FECHA DE EXPIRA

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 en ambientes con temperatura inferior a 30°C

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

Caja de cartón por 5 frascos de polietileno de baja densidad incoloro de 5mL cada uno

Caja de cartón por 7 frascos de polietileno de baja densidad incoloro de 5mL cada uno

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

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

Caja de cartón por 30 frascos de polietileno de baja densidad incoloro de 5mL cada uno

Es posible que no todos los empaques se comercialicen.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN Y MANIPULACION

Agitar el frasco antes de usar.

El medicamento no utilizado y los desechos derivados de dicho medicamento deben ser procesados conformemente a las normas locales vigentes.

6. REFERENCIA

Agencia Italiana del Medicamento (AIFA)

11-11-2021

CCSI V3.0

7. REVISIÓN LOCAL

Versión 5.0

01/10/2022