



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

MONOGRAFÍA

ENTEROGERMINA® PLUS

NOMBRE DEL PRODUCTO COMERCIAL

ENTEROGERMINA® PLUS 4000 Millones = 4Millardos/5ml, suspensión oral.

Vía Oral
No inyectar



FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco de 5 mL contiene:

Esporas de *Bacillus clausii* resistentes a poli- antibióticos 4000 millones = 4 Millardos;

Excipientes: Agua purificada c.s.p.

FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

FABRICANTE

Sanofi S.r.l.

Viale Europa, 11-21040 Origgio (VA); Italia

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento y profilaxis de la disbacteriosis intestinal (disbiosis) y la disvitaminosis endógena subsecuente.
- Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
- Desordenes gastrointestinales agudos y crónicos, atribuibles a una intoxicación o disbacteriosis intestinal y disvitaminosis.

Vía de administración: Oral/No inyectar

Posología y modo de administración:

Para USO ORAL SOLAMENTE. NO INYECTAR o administrar por cualquier otra vía.

Infantes y niños: 1 frasco al día (4000 Millones = 4 Millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día).

Adultos: 1 frasco al día (4000 Millones = 4 Millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día).

Ingerir el contenido del frasco directamente o dilúyalo en agua o en otras bebidas (ej. leche, té o jugo de naranja).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

ADVERTENCIAS ESPECIALES 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® PLUS en estos grupos de pacientes (ver sección Reacciones Adversas).

Este producto 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® 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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTROS TIPOS DE INTERACCIÓN:

No se han efectuado estudios de interacción.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos disponibles 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 hay datos disponibles con respecto al uso de ENTEROGERMINA® PLUS durante la lactancia relativa 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 se debe utilizar durante la lactancia solo si los potenciales beneficios para la madre superan los potenciales riesgos, incluyendo los del bebé amamantado.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Fertilidad

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR VEHICULOS Y USAR MAQUINARIAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Durante el tratamiento con este producto 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 pacientes inmunodeprimidos o gravemente enfermos) (ver sección Advertencias especiales y precauciones)
Patologías de la piel y tejido subcutáneo					Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria y angioedema

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al producto tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS.

No se han reportado casos de sobredosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Categoría farmacoterapéutica: A07FA49 - microorganismos antidiarreicos

ENTEROGERMINA® PLUS es una preparación constituida por una suspensión de 4 cepas (SIN, O/C, T, N/R) de esporas de *Bacillus clausii*, huéspedes habituales del intestino, sin 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 única ingesta por vía 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 *Bacillus clausii* son: colonización de los nichos ecológicos libres, que no están disponibles para el crecimiento de los otros microorganismos; competencia 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



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

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 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.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Lista de excipientes

Agua purificada.

Incompatibilidades

Ninguna.

Plazo de validez

Estabilidad en el envase no abierto: 24 meses.

Estabilidad después que el frasco ha sido abierto: la preparación debe ser consumida dentro de un período muy corto para evitar la contaminación de la suspensión.

Condiciones de almacenamiento

Mantener a temperatura inferior a 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños

Naturaleza y contenido del acondicionamiento

Producto acondicionado en las presentaciones:

- Caja de cartón que contiene 5 frascos de 5ml.
- Caja de cartón que contiene 7 frascos de 5ml.
- Caja de cartón que contiene 10 frascos de 5ml.
- Caja de cartón que contiene 20 frascos de 5ml.
- Caja de cartón que contiene 30 frascos de 5ml.

Instrucciones de uso

Agítese antes de usar. Para abrir, gire la parte superior y sepárela. Ingiera el contenido del frasco directamente o dilúyalo en agua edulcorada u otras bebidas (leche, té, jugo de naranja). Una vez abierto, debe consumirse completamente para evitar la contaminación de la suspensión.



Importado y distribuido por: Sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá. Sanofi-aventis del Perú S.A. Calle los Sauces N° 374 Torre Roja C-2 Oficina 303. Lima 27-Perú. Telf: 4114710. Sanofi-aventis de Ecuador S.A., Quito-Ecuador (Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños). Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.** Avda. Costanera y Calle 3. Parque Industrial Barrail. Asuncion – Paraguay Venta autorizada por la Dirección nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S. Reg. M.S.P y B.S. N°: **VENTA BAJO RECECETA.** D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin. Reg. Prof. N°: 4.372. Importado de: sanofi-aventis de Panamá S.A. Distribuido por en Paraguay por: Distribuidora La Policlínica S.A. “ *EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGIA EMERGENCIAS MEDICAS. AVDA. GRAL. SANTOS C/ TEODORO S. MONGELOS - TEL: 204-800*”.

Bolivia: Información de “Recurrir al médico si los síntomas persisten o empeoran”.

Referencias bibliográficas

- 1: Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, Albano F, Passariello A, De Marco G, Manguso F, Guarino A. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. BMJ. 2007 Aug 18;335 (7615):340. Epub 2007 Aug 9.
- 2: Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Zocco MA, Franceschi F, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Nov 15;20 (10):1181-8.
- 3: Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. Bacillus clausii probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. J Clin Gastroenterol. 2004 Jul;38 (6 Suppl):S86-90.
- 4: Duc le H, Hong HA, Barbosa TM, Henriques AO, Cutting SM. Characterization of Bacillus probiotics available for human use. Appl Environ Microbiol. 2004 Apr;70 (4):2161-71.



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

REFERENCIAS

SANOFI CCSI v3– LRC Decision CCSI V3 dated 12-Mar-2020

PAVS: ITALIA – FECHA DE APROBACION AIFA 25/02/2021

REVISIÓN LOCAL

10/08/2021