

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ENTEROGERMINA 2 milliards/5 mL suspension buvable

ENTEROGERMINA 2 milliards gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Contenu d'un flacon :

Substance active :

2 milliards de spores de *Bacillus clausii* polyantibio-résistantes (souches SIN, O/C, T, N/R)

Contenu d'une gélule :

Substance active :

2 milliards de spores de *Bacillus clausii* polyantibio-résistantes (souches SIN, O/C, T, N/R)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Gélule.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prévention du dysmicrobisme intestinal et des dysvitaminoses endogènes qui en résultent.

Traitement d'appoint dans le rééquilibrage de la flore intestinale perturbée par une antibiothérapie ou une chimiothérapie.

Traitement des troubles gastro-intestinaux aigus et chroniques du nourrisson dus à une intoxication ou à un dysmicrobisme intestinal et à une dysvitaminose.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes : 2 à 3 flacons par jour ou 2 à 3 gélules par jour.

Enfants : 1 à 2 flacon(s) par jour ou 1 à 2 gélule(s) par jour.

Nourrissons : 1 à 2 flacon(s) par jour.

Flacon : le produit doit être administré à intervalles réguliers. Boire le contenu du flacon tel quel ou dilué dans de l'eau ou une autre boisson (lait, thé ou jus d'orange par exemple).

Gélule : avaler avec un peu d'eau ou une autre boisson.

En cas de difficulté à avaler les gélules, en particulier chez l'enfant en bas âge, il est préférable d'utiliser la suspension buvable.

Ce médicament est destiné exclusivement à l'administration orale. Il ne doit pas être injecté ni administré par une autre voie (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Bactériémie/septicémie

Des cas de bactériémie, de septicémie et de sepsis ont été rapportés après commercialisation chez des patients immunodéficients ou gravement malades et chez des nourrissons prématurés. Chez certains patients gravement malades, l'issue a été fatale. ENTEROGERMINA doit être évité chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Ce médicament est destiné exclusivement à l'administration orale. Il ne doit pas être injecté ni administré par une autre voie. Des cas de réactions anaphylactiques graves telles qu'un choc anaphylactique ont été rapportés en lien avec une utilisation inappropriée de ce produit.

Précautions d'emploi

Lors d'une antibiothérapie, il est recommandé d'administrer ce produit dans l'intervalle entre deux doses d'antibiotique.

La présence éventuelle de particules visibles dans les flacons d'ENTEROGERMINA est due à l'agrégation de spores de *Bacillus clausii* et ne constitue donc pas un signe de détérioration du produit.

Agiter le flacon avant l'utilisation.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée relative à l'utilisation d'Enterogermina chez les femmes enceintes n'est disponible. Aucune conclusion relative à la sécurité de l'utilisation d'Enterogermina au cours de la grossesse ne peut donc être tirée.

Enterogermina doit être utilisé au cours de la grossesse seulement si les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques potentiels, y compris pour le fœtus.

Allaitement

Aucune donnée relative à l'utilisation d'Enterogermina au cours de l'allaitement et à ses effets sur l'enfant ou sur la composition du lait maternel n'est disponible. Aucune conclusion relative à la sécurité de l'utilisation d'Enterogermina au cours de l'allaitement ne peut donc être tirée.

Enterogermina doit être utilisé au cours de l'allaitement seulement si les bénéfices potentiels pour la mère dépassent les risques potentiels, y compris ceux pour le nourrisson.

Fertilité

Aucune donnée concernant l'effet d'Enterogermina sur la fertilité humaine n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Enterogermina n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours du traitement avec ce médicament, les effets indésirables suivants ont été observés. Ils sont classés par discipline médicale suivant la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; Très rare $< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classification par discipline médicale	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations					Bactériémie, septicémie et sepsis (chez des patients immunodéficients ou gravement malades) (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Réactions d'hypersensibilité, y compris éruption cutanée, urticaire et angioedème

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est

importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration à l'adresse suivante :

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

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : micro-organismes antidiarrhéiques

Code ATC : A07FA

ENTEROGERMINA est un médicament composé d'une suspension de 4 souches (SIN, O/C, T, N/R) de spores de *Bacillus clausii*, micro-organisme normalement présent dans l'intestin et dépourvu d'activité pathogène.

Après administration par voie orale, du fait de leur résistance élevée aux agents chimiques et physiques, les spores de *Bacillus clausii* franchissent la barrière du suc gastrique et pénètrent intactes dans l'intestin, où elles se transforment en cellules végétatives dotées d'une action métabolique.

Par nature, les spores sont en mesure de survivre à la chaleur et à l'acidité gastrique. Dans un modèle validé *in vitro*, les spores de *Bacillus clausii* ont démontré pouvoir survivre dans un milieu gastrique simulé (pH 1,4 - 1,5) jusqu'à 120 minutes (taux de survie de 96 %). Dans un modèle simulant la flore intestinale (solution saline de bile et de pancréatine - pH 8), les spores de *Bacillus clausii* ont démontré une aptitude à se démultiplier par rapport à la quantité initiale, de manière statistiquement significative (de 10^9 à 10^{12} UFC – Unités formant colonies), dès 240 minutes après l'incubation.

Dans une étude menée sur 20 sujets, on a observé chez l'homme que les spores de *Bacillus clausii* subsistaient dans l'intestin et pouvaient être retrouvées dans les selles jusqu'à 12 jours après une seule administration orale.

L'administration d'ENTEROGERMINA contribue à restaurer la flore microbienne intestinale altérée dans les dysmicrobismes, aussi appelé dysbioses, provoqués par une antibiothérapie et qui peuvent également être associés à des symptômes gastro-intestinaux, comme par exemple diarrhées, douleurs abdominales et ballonnements.

Dans deux essais cliniques ouverts, randomisés et contrôlés, l'administration d'ENTEROGERMINA a démontré une réduction de la durée de la diarrhée aiguë chez des enfants âgés de plus de 6 mois.

L'administration d'ENTEROGERMINA au cours du traitement antibiotique et dans les 7 à 10 jours suivants permet de réduire l'incidence des douleurs abdominales et diarrhées associées au traitement.

Les 2 principaux mécanismes, indiqués ci-après, contribuent à l'action du *Bacillus clausii* dans la restauration de la flore bactérienne intestinale.

Inhibition de la croissance des bactéries pathogènes

Les trois mécanismes d'action supposés des spores de *Bacillus clausii* sont les suivants : colonisation des niches écologiques libres, qui deviennent ainsi indisponibles pour la croissance des autres micro-organismes ; compétition dans l'adhésion aux cellules épithéliales, particulièrement importante pour les spores au stade initial et intermédiaire de la germination ; production d'antibiotiques et/ou d'enzymes sécrétés dans la flore intestinale. Dans une étude *in vitro*, les spores de *Bacillus clausii* ont produit des bactériocines et antibiotiques comme la clausine, avec une activité antagoniste à l'égard des bactéries à Gram positif *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, et *Enterococcus faecium*.

Activité immunomodulatrice

L'administration de spores de *Bacillus clausii* par voie orale a démontré, dans des modèles *in vitro* et *in vivo murini*, une stimulation de la production d'interférons gamma et une augmentation de la prolifération des lymphocytes TCD4+.

Par ailleurs, le *Bacillus clausii* a montré une aptitude à produire diverses vitamines du groupe B, contribuant ainsi à la correction de carences de vitamines dans l'organisme provoquées par le déséquilibre de la flore bactérienne intestinale.

De plus, le niveau élevé de résistance hétérologue aux antibiotiques induite artificiellement permet de créer les conditions thérapeutiques aptes à prévenir l'altération de la flore microbienne intestinale, suite à l'action sélective des antibiotiques (tout particulièrement ceux à large spectre), ou à la restaurer.

En raison de sa résistance aux antibiotiques, ENTEROGERMINA peut être administré dans l'intervalle entre deux doses successives d'antibiotique.

Cette antibiorésistance concerne les molécules suivantes : pénicillines, dès lors qu'elles ne sont pas associées à des inhibiteurs de bêta-lactamases, céphalosporines (résistance partielle dans la plupart des cas), tétracyclines macrolides, aminoglycosides (à l'exception de la gentamicine et de l'amikacine), chloramphénicol, thiamphénicol, lincomycine, clindamycine, isoniazide, cyclosérine, novobiocine, rifampicine, acide nalidixique et acide pipémidique (résistance intermédiaire), et métronidazole.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon : eau purifiée.

Gélule : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane (E171), eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Aucune.

6.3 Durée de conservation

Flacon

2 ans

Une fois le flacon ouvert, le produit doit être utilisé rapidement afin d'éviter toute contamination de la suspension.

Gélule

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon : boîte en carton comportant des illustrations graphiques et contenant 10 ou 20 flacons.

Gélule : boîte en carton comportant des illustrations graphiques et contenant 1 ou 2 plaquette(s) thermoformée(s) contenant chacune 12 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Flacon : agiter le flacon avant l'utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Opella Healthcare Italy S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/b – IT-20158 Milan, Italie

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AMM 013046038	Boîte de 10 flacons	2 milliards
AMM 013046040	Boîte de 20 flacons	2 milliards
AMM 013046053	Boîte de 12 gélules	2 milliards
AMM 013046065	Boîte de 24 gélules	2 milliards

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 novembre 2001

Date du dernier renouvellement : 30 juillet 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Avril 2022