

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” 10 e 14 flaconcini**

*(SACCHAROMYCES BOULARDII CNCM I-745 LYOPHILIZED)*

**Titolare AIC**

Biocodex S.A.S.

22 RUE DES AQUEDUCS

94250 GENTILLY (FRANCE)

**Numeri di AIC:** 029032 125 - 029032 137

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”. In esso viene spiegato come CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è stato valutato dall’AIFA e quali sono le sue condizioni di impiego. Il documento non intende fornire consigli pratici su come utilizzare CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” e a cosa serve?**

CODEX è un medicinale che contiene come principio attivo il *SACCHAROMYCES BOULARDII CNCM I-745 LYOPHILIZED*. Questo è un ceppo di lievito tropicale, classificato come probiotico che mantiene e ripristina la flora intestinale. CODEX 5 miliardi è disponibile come polvere per sospensione orale, capsule rigide e polvere e solvente per sospensione orale.

* CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” si usa per la prevenzione e il trattamento dell'alterazione del normale equilibrio della flora batterica intestinale (dismicrobismo intestinale) indotto dall’uso di antibiotici e sulfamidici (medicinali contro le infezioni); la prevenzione e il trattamento delle carenze di vitamine nell’organismo (disvitaminosi) determinate dall’uso di antibiotici e sulfamidici; la prevenzione e il trattamento delle "diarree del viaggiatore"; per la terapia delle diarree acute di varie origini; per la terapia della sindrome del colon irritabile con alvo alterato e per la terapia delle infezioni da funghi (candidosi) del tratto digerente

**2) COME È PRESCRITTO/USATO CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”?**

CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è un medicinale che può essere ottenuto senza la prescrizione del medico (SOP).

La dose raccomandata per gli adulti è 1-2 flaconcini 2 volte al giorno e 1 flaconcino 2 volte al giorno per i bambini dai 3 ai 12 anni.

**3) COME FUNZIONA CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale?**

Codex, probiotico il cui codice ATC è A07FA02, contiene il principio attivo *Saccharomyces boulardii* un lievito di una specie selezionata e geneticamente resistente agli antibiotici.

Svolge la sua attività attraverso:

- l'inibizione della crescita di alcuni microorganismi "patogeni" (Staphylococcus, E. coli, Proteus, Candida albicans, Shigella, Salmonella, Pseudomonas).

- la stimolazione dei meccanismi immunologici di difesa contro le infezioni: attivazione del sistema del complemento e stimolazione della fagocitosi.

- l'aumento dell'attività enzimatica (disaccaridasi) della mucosa intestinale.

- l'inibizione della produzione e dell'attività delle enterotossine patogene.

- la sintesi di vitamine del complesso B.

La somministrazione di Codex diminuisce i rischi legati alla virulentazione ed alla proliferazione dei normali saprofiti intestinali che, in determinate condizioni possono divenire patogeni. Ciò accade soprattutto a seguito di trattamenti chemioterapici ed antibiotici che, alterando profondamente la normale flora saprofitica, favoriscono la colonizzazione intestinale e la virulentazione di miceti e germi resistenti, responsabili della diarrea da antibiotico.

Codex realizza pertanto un'efficace profilassi delle complicanze enterocoliche in antibioticoterapia ed è un valido coadiuvante nelle diarree bacillari.

E' inoltre utile nel trattamento delle diarree di origine virale in cui la mucosa intestinale ha ridotte attività enzimatiche (disaccaridasi) con conseguente diminuzione nell'assorbimento di acqua e carboidrati.

**4) COME È STATO STUDIATO CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale?**

Il ceppo di lievito utilizzato per la produzione del *Saccharomyces boulardii* liofilizzato è *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Il ceppo è stato scoperto nel corso del 20° secolo sui frutti tropicali ed è indicato nel trattamento delle diarree infettive e aspecifiche di adulti e bambini. Il ceppo è stato registrato presso l' “Institut Pasteur de Paris” con il riferimento CNCM I-745.

Il *Saccharomyces boulardii* liofilizzato è già approvato e commercializzato nella presentazione di capsule da 250 mg e polvere per sospensione orale. L'obiettivo dello sviluppo di questa nuova presentazione è di fornire lo stesso dosaggio con una formulazione diversa, per aumentare la *compliance* dei pazienti.

La sospensione si ottiene disperdendo la sostanza farmaceutica (polvere) nella soluzione avvitando il tappo del contenitore e agitando.

Non è stato rilevato alcun effetto tossico del prodotto sia in studi di tossicità acuta che cronica.

La completa atossicità del prodotto ha impedito la determinazione della DL50 nell'animale da esperimento. Il prodotto farmaceutico è conforme alla monografia generale sui prodotti bioterapeutici vivi per uso umano (Eur. Ph. 3053).

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale?**

* I dati presentati a supporto dell’autorizzazione all’immissione in commercio di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale hanno dimostrato che i benefici dell’uso di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” quando assunto per la prevenzione e il trattamento dell'alterazione del normale equilibrio della flora batterica intestinale (dismicrobismo intestinale) indotto dall’uso di antibiotici e sulfamidici (medicinali contro le infezioni); la prevenzione e il trattamento delle carenze di vitamine nell’organismo (disvitaminosi) determinate dall’uso di antibiotici e sulfamidici; la prevenzione e il trattamento delle "diarree del viaggiatore"; per la terapia delle diarree acute di varie origini; per la terapia della sindrome del colon irritabile con alvo alterato e per la terapia delle infezioni da funghi (candidosi) del tratto digerente, sono superiori ai suoi rischi. Pertanto, il rapporto beneficio/rischio è stato considerato favorevole per l’autorizzazione all’immissione in commercio di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”.
* Si sono verificati casi molto rari di fungemia (ed emocolture positive per i ceppi di *Saccharomyces*) e sepsi per lo più in pazienti con catetere venoso centrale, malati in condizioni critiche o immunocompromessi, risultanti nella maggior parte dei casi in piressia. Nella maggioranza dei casi l’esito è stato soddisfacente dopo l’interruzione del trattamento con *Saccharomyces boulardii*, la somministrazione di un trattamento antimicotico e la rimozione del catetere, laddove necessario. Tuttavia, l'esito è stato fatale in alcuni pazienti in condizioni critiche.

Come per tutti i farmaci a base di microorganismi vivi, è necessario prestare particolare attenzione durante la manipolazione del prodotto, principalmente in presenza di pazienti con catetere venoso centrale, ma anche in presenza di pazienti con catetere venoso periferico, anche se non trattati con *Saccharomyces boulardii*, al fine di evitare la contaminazione da contatto e/o la diffusione dei microorganismi per via aerea.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” È STATO APPROVATO?**

A seguito dell’istruttoria condotta dall’AIFA, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” sono superiori ai rischi individuati. La CSE ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classificazione fascia C).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”.

Per CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato, in ottemperanza al documento EMA/CHMP/428592/2019 rev3, la certificazione di assenza di rischio impurezze nitrosaminiche.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”**

Il **02 febbraio 2024** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo al trattamento con CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 22/05/2025

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Biocodex l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” il 02 febbraio 2024.

CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” può essere ottenuto senza la prescrizione da parte del medico.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’ Art. 8(3) Direttiva 2001/83/CE, full dossier application (principio attivo noto)

CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”, Codex è un probiotico il cui codice ATC è A07FA02, contenente il principio attivo *Saccharomyces boulardii,* un lievito di una specie selezionata geneticamente resistente agli antibiotici.

CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è indicato per:

la prevenzione e il trattamento dell'alterazione del normale equilibrio della flora batterica intestinale (dismicrobismo intestinale) indotto dall’uso di antibiotici e sulfamidici (medicinali contro le infezioni); la prevenzione e il trattamento delle carenze di vitamine nell’organismo (disvitaminosi) determinate dall’uso di antibiotici e sulfamidici; la prevenzione e il trattamento delle "diarree del viaggiatore"; per la terapia delle diarree acute di varie origini; per la terapia della sindrome del colon irritabile con alvo alterato e per la terapia delle infezioni da funghi (candidosi) del tratto digerente.

Poiché CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” contiene un principio attivo noto, il cui l’uso nell’uomo è autorizzato da almeno 10 anni nell’Unione europea, al fine di dimostrare l’efficacia e la sicurezza di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici, ma sono stati presentati dati da letteratura scientifica che ne dimostrano l’efficacia e la sicurezza.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

Il prodotto farmaceutico è conforme alla monografia generale sui prodotti bioterapeutici vivi per uso umano (Eur. Ph. 3053).

Il principio attivo è un lievito, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 liofilizzato. Dal momento che la procedura in oggetto è stata presentata come *line extension* del medicinale autorizzato Codex, per aggiunta della nuova forma farmaceutica “polvere e solvente per sospensione orale”, le sezioni relative alla produzione del principio attivo non sono state nuovamente oggetto di valutazione nella presente procedura, in quanto già valutate nell’ambito dell’iter autorizzativo e post autorizzativo del medicinale Codex polvere per sospensione.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è disponibile anche in capsule e polvere per sospensione orale.

La presente Relazione Pubblica di Valutazione prende in considerazione unicamente CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”, oggetto dell’ultima autorizzazione.

Gli eccipienti sono: lattosio monoidrato, fruttosio, aroma frutti di bosco (contenente: propilene glicole, alcol benzilico, etanolo), acido citrico, sorbato di potassio, sodio benzoato, acqua depurata. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è confezionato in flaconcini assemblati con un tappo contenente la sostanza farmaceutica. Il flaconcino, chiuso con il tappo, contiene 8 ml di soluzione zuccherata. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni a confezionamento integro e correttamente conservato.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è considerata adeguata. Pertanto dal punto di vista chimico-farmaceutico CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” sono ben conosciute; pertanto non sono richiesti nuovi studi non clinici. CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” contiene un principio attivo noto proposto per indicazioni cliniche analoghe, posologia e target di pazienti già autorizzati per Codex “capsule rigide” e Codex “polvere per sospensione”. Pertanto dal punto di vista non clinico CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è stato considerato accettabile per l’autorizzazione all’immissione in commercio.

1. **ASPETTI CLINICI**

CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è indicato per:

* la profilassi e il trattamento del dismicrobismo intestinale indotto da antibiotici e sulfamidici e delle disvitaminosi da essi determinate.
* la terapia delle diarree acute a varia eziologia.
* la profilassi e trattamento delle "diarree del viaggiatore".
* la terapia della sindrome del colon irritabile con alvo alterato.
* la terapia delle candidosi del tratto gastroenterico.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Efficacia e sicurezza clinica**

L’efficacia e la sicurezza del principio attivo di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” per le indicazioni terapeutiche proposte sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti nuovi studi clinici.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale”.

Non vi sono rischi importanti identificati o potenziali, ed informazioni mancanti.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il contenuto e il disegno del foglio illustrativo di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” sono adeguati, che esso è chiaro, comprensibile e facile da utilizzare e pertanto rispetta i criteri imposti dalla *Linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.* Il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio di CODEX – “5 miliardi/8ml polvere e solvente per sospensione orale” è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>.