

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**ENTEROGERMINA**

(**Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente**)

**SANOFI S.p.A**

**Numero di AIC: 013046**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Enterogermina. Essa spiega come Enterogermina è stato valutato dalla Commissione Unica del Farmaco (CUF) e dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Enterogermina.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Enterogermina i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È ENTEROGERMINA E A COSA SERVE?**

Enterogermina è un medicinale contenente il principio attivo Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente ed è disponibile come:

- sospensione orale contenenti il principio attivo alla concentrazione di 1 miliardo di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/5 ml, 2 miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/5 ml, 4 Miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/5 ml;

- capsule rigide contenenti 2 Miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente;

- polvere per Sospensione Orale contenenti 6 Miliardi di spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/2 g di polvere;

- polvere orale in bustine contenente 6 Miliardi di spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/2 g di polvere.

Enterogermina è utilizzato per:

 la prevenzione e il trattamento dei disturbi intestinali correlati ad alterazioni della flora batterica intestinale, che si manifestano con sintomi quali diarrea, dolori addominali, aumento dell’aria nell’intestino (dismicrobismo intestinale) e delle carenze di vitamine nell’organismo conseguenti allo squilibrio della flora batterica intestinale (disvitaminosi endogene);

 la terapia coadiuvante del ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici;

 il trattamento delle malattie acute e croniche gastro-intestinali dei lattanti causate da intossicazioni o alterazioni del normale equilibrio della flora batterica intestinale che si manifestano con sintomi quali diarrea, dolori addominali, aumento dell’aria nell’intestino (dismicrobismi intestinali) o carenze di vitamine nell’organismo (disvitaminosi).

Le formulazioni in polvere per Sospensione Orale contenenti 6 Miliardi di spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/2 g di polvere e polvere orale in bustine contenente 6 Miliardi di spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/2 g di polvere sono indicate solo per gli adulti.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO ENTEROGERMINA?**

Enterogermina è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

La dose raccomandata giornaliera negli adulti è fino a 6 Miliardi di spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente al giorno, da utilizzare solo per brevi periodi di trattamento.

Per i bambini e i lattanti, le dosi sono ridotte in funzione dell’età e del peso.

Le capsule devono essere assunte con un po’ d’acqua o altra bevanda.

La sospensione orale deve essere agitata prima dell’uso: il contenuto del flaconcino va assunto tal quale o diluito in acqua o altra bevanda.

Il contenuto di una bustina di polvere per sospensione orale deve essere disciolto in acqua.

La polvere orale può essere sciolta direttamente in bocca con la saliva e non è necessario assumerla insieme ad acqua o altro liquido.

**3) COME FUNZIONA ENTEROGERMINA?**

Enterogermina, il cui codice ATC è A07FA,contiene il principio attivo spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente che appartiene alla classe dei microorganismi antidiarroici e agisce nella prevenzione e trattamento dell’alterazione del normale equilibrio della flora batterica intestinale (dismicrobismo intestinale) e delle carenze di vitamine nell’organismo conseguenti allo squilibrio della flora batterica intestinale (disvitaminosi endogene); come terapia coadiuvante del ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici.

**4) COME È STATO STUDIATO ENTEROGERMINA?**

Diversi studi hanno dimostrato la sicurezza e l’efficacia delle spore di *Bacillus clausii*, quando assunto per prevenzione e trattamento dell’alterazione del normale equilibrio della flora batterica intestinale (dismicrobismo intestinale) e delle carenze di vitamine nell’organismo conseguenti allo squilibrio della flora batterica intestinale (disvitaminosi endogene); come terapia coadiuvante del ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici.

Oltre a dati di letteratura sulla sicurezza di Enterogermina e a dati di sicurezza post-marketing su medicinali contenenti spore di *Bacillus clausii*, a supporto della richiesta di autorizzazione all’Immissione in commercio di Enterogermina 4 miliardi / 5 ml sospensione orale, Enterogermina 6 Miliardi/2g polvere per sospensione orale ed Enterogermina 6 Miliardi/2 g di polvere orale sono stati forniti i risultati di studi di farmacocinetica basati su valori ottenuti da campioni di feci prelevati giornalmente, comparativi, rispettivamente, tra Enterogermina 4 miliardi / 5 ml sospensione orale ed Enterogermina 2 miliardi / 5 ml sospensione orale già autorizzata, tra Enterogermina 6 Miliardi/2 g polvere orale ed Enterogermina 2 miliardi capsule rigide già autorizzata e tra Enterogermina 6 Miliardi/2 g polvere orale e 6 Miliardi/2g polvere per sospensione orale già autorizzata.

**5) QUALI SONO I RISCHI ASSOCIATI A ENTEROGERMINA?**

I più comuni effetti indesiderati riscontrati con Enterogermina sono reazioni allergiche (ipersensibilità), compresi arrossamenti della pelle, orticaria e angioedema, e presenza di *Bacillus clausii* nel sangue nei pazienti immunocompromessi (batteriemia).

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Enterogermina si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ ENTEROGERMINA E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Unica del Farmaco (CUF) e la Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) hanno concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Enterogermina sono superiori ai rischi individuati. Le Commissioni hanno, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (Cbis).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI ENTEROGERMINA?**

In accordo alla normativa vigente, tramite la gestione delle attività (routinarie) di Farmacovigilanza, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) e l’Agenzia Italiana del Farmaco, garantiscono gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Enterogermina.

Per Enterogermina 6 Miliardi/2 g polvere 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 a Enterogermina.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A ENTEROGERMINA**

Tra il **1957 e il 2019** le Autorità competenti hanno rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio delle diverse confezioni di Enterogermina.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto e prende in considerazione unicamente la polvere orale in bustine contenenti 6 Miliardi di spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/2 g di polvere, oggetto dell’ultima autorizzazione.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Enterogermina 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 28/11/2019

**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 Sanofi S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Enterogermina 6 Miliardi/2 g di polvere orale il **19.02.2019**.

Enterogermina è un medicinale di automedicazione (OTC) e non necessita di prescrizione del medico.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 8(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Enterogermina, il cui codice ATC è A07FA, contiene il principio attivo spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente che superano la barriera del succo gastrico acido, raggiungendo indenni il tratto intestinale dove si trasformano in cellule vegetative, metabolicamente attive.

La somministrazione di Enterogermina contribuisce al ripristino della flora microbica intestinale alterata nel corso di dismicrobismi di diversa origine. Essendo, inoltre, il *Bacillus clausii* capace di produrre diverse vitamine in particolare del gruppo B, Enterogermina contribuisce a correggere la disvitaminosi da antibiotici e chemioterapici in genere.

Enterogermina è utilizzato per la cura e profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene, e come terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici.

Oltre a dati di letteratura sulla sicurezza di Enterogermina e a dati di sicurezza post-marketing su medicinali contenenti spore di *Bacillus clausii*, a supporto della richiesta di autorizzazione all’Immissione in commercio di Enterogermina 6 Miliardi /2 g di polvere orale sono stati forniti i risultati di uno studio di farmacocinetica basato su valori ottenuti da campioni di feci prelevati giornalmente, comparativo tra Enterogermina 6 Miliardi /2 g polvere orale e 6 Miliardi/2g polvere per sospensione orale già autorizzata. Lo studio è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ 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 Enterogermina 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’**

Il principio attivo non è presente in Farmacopea Europea; i produttori hanno presentato un ASMF.

Il principio attivo, spore di *Bacillus clausii* come sospensione concentrata, è costituito da appunto da spore di *Bacillus clausii* ottenute mediante processo di fermentazione.

La produzione del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo.

I materiali e i reagenti utilizzati nella produzione sono di qualità adeguata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da un flacone ermetico da circa 6 litri con guarnizione in gomma clorobutilica e tappo di alluminio.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 12 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Enterogermina è disponibile in:

- sospensione orale contenenti il principio attivo alla concentrazione di 1 miliardo di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/5 ml, 2 miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/5 ml, 4 Miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/5 ml;

- capsule rigide contenenti 2 Miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente;

- polvere per Sospensione Orale contenenti 6 Miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/2 g di polvere;

- polvere orale in bustine contenente 6 Miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/2 g di polvere.

La presente Relazione Pubblica di Valutazione prende in considerazione unicamente la polvere orale in bustine contenenti 6 Miliardi di Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente/2 g di polvere, oggetto dell’ultima autorizzazione.

Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, caolino pesante, xilitolo, silice colloidale anidra, aroma arancia.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma arancia per il quale il produttore ha proposto specifiche accettabili e descrizione adeguata dei metodi analitici di controllo.

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**

Enterogermina è confezionato in bustine di PE/AL/PET.

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 senza nessuna condizione particolare di conservazione.

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

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Enterogermina è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Enterogermina dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Enterogermina 6 Miliardi/2 g di polvere orale contiene un principio attivo noto proposto per le stesse indicazioni cliniche, posologia e target di pazienti già autorizzati per Enterogermina a base di 6 miliardi di spore di *Bacillus clausii* polvere Per Sospensione Orale

Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha confermato un rapporto beneficio rischio delle spore di *Bacillus clausii* favorevole.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Enterogermina è indicato per***:***

***-*** la cura e la profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene;

***-*** la terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici.

**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>).

**Tossicologia**

La tossicologia delle spore di *Bacillus clausii* è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Studio di farmacocinetica**

Visto il meccanismo di azione locale della formulazione in domanda non è possibile dimostrare l’equivalenza terapeutica versus la polvere per sospensione orale attraverso un vero e proprio studio di bioequivalenza basato su livelli sistemici del principio attivo. In accordo con le linee guida in materia (CPMP/EWP/239/95 e EMA/CHMP/558326/2013), la richiesta di AIC si basa sui risultati di uno studio di farmacocinetica che ha confrontato i profili di PK di Enterogermina verso quelli della polvere per sospensione orale nella stessa via di somministrazione e nella stessa dose, a digiuno.

L’obiettivo primario dello studio era comparare il profilo di PK delle due formulazioni a confronto, sulla base di valori ottenuti da campioni di feci prelevati giornalmente sino a scomparsa di *Bacillus clausii*.

Nei primi tre giorni il confronto veniva effettuato valutando la presenza di spore di *Bacillus clausii* nelle feci raccolte in ogni singola evacuazione per entrambe i periodi di trattamento. A partire dal giorno 4 in poi veniva valutata la presenza di spore di *Bacillus clausii* nelle feci raccolte in un’unica evacuazione giornaliera, fino a scomparsa dalle feci e non oltre 18 giorni.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

Gli obiettivi secondari erano:

Valutare la sopravvivenza/persistenza di spore di *Bacillus clausii* nell’intestino di volontari sani confrontando la conta batterica (spore e forme vegetative) nel campione di feci tra le due formulazioni;

Valutare la sicurezza dei trattamenti.

Risultati

29 soggetti completavano lo studio.

Il confronto tra i due bracci di trattamento, effettuato sulla base dei valori medi e mediani delle AUC e delle Cmax della conta delle spore dopo trasformazione logaritmica mostra profili sovrapponibili.

Alla misurazione della conta delle spore (log10) i due trattamenti mostrano profili sovrapponibili fino a 15 gg.

Sopravvivenza/persistenza di *Bacillus clausii*: la sopravvivenza mediana delle spore era di 12 giorni per entrambi le formulazioni in studio.

Le curve di Kaplan Meier sopravvivenza/persistenza delle spore mostrano profili sovrapponibili tra i due trattamenti.

Tutti i 29 soggetti raggiungevano una conta delle spore ≥ 104/g e ≥ 105/g in entrambe i periodi con tempi mediani sovrapponibili tra 24 e 26 ore.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 5 eventi avversi nel braccio trattato con la formulazione Test e 1 nel braccio trattato con la formulazione Reference. Nessun AE è stato giudicato correlato con le formulazioni in studio. Tutti gli AEs manifestati erano di entità moderata-lieve (ad esempio mal di testa, febbre o mal di denti). I valori medi degli esami di laboratorio e dei parametri vitali alla fine dello studio (visita 5) hanno mostrato variazioni non clinicamente rilevanti rispetto al baseline.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Oltre che dallo studio di farmacocinetica, i dati di sicurezza vengono fatti derivare da dati post-marketing, PSUR, dati di trial clinici/studi interventistici e dati di letteratura. Non emergono ulteriori segnali di sicurezza e il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti spore di *Bacillus clausii* è risultato positivo.

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Enterogermina è ben conosciuto.

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

E’ 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 Enterogermina.

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

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 Enterogermina sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Enterogermina 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 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 Enterogermina è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di farmacocinetica dimostra profili sovrapponibili tra Enterogermina 6 Miliardi /2 g di polvere orale e Enterogermina a base di 6 miliardi di spore di *Bacillus clausii* polvere Per Sospensione Orale.

Il rapporto beneficio/rischio 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>).