

1. A GYÓGYSZER NEVE

Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 milliárd, négy törzset tartalmazó, többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* spóra 5 ml-es tartályonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges szuszpenzió

Kb. 5 ml fehéres, jellegzetes illatú, enyhén opaleszkáló szuszpenzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Adjuváns kezelésként a bélflóra helyreállítására antibiotikumokkal való vagy antimikrobiális terápia során kialakuló eltérések esetén.
- Bakteriális vagy vírus eredetű gastrointestinalis fertőzés miatti akut hasmenés kiegészítő kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A készítmény csak szájon át adható, injekcióként befecskendezve vagy egyéb módon nem alkalmazható (lásd 4.4 pont)!

Adagolás

Ajánlott adagja:

Felnőtteknek: 4-6 milliárd *Bacillus clausii* spóra.

4 milliárd (megfelel 2 darab Normaflore belsőleges szuszpenzió tartálynak* vagy 1 darab Normaflore Extra 4 milliárd/5ml belsőleges szuszpenzió tartálynak) vagy 6 milliárd (megfelel 3 darab Normaflore belsőleges szuszpenzió tartálynak*) *Bacillus clausii* spóra naponta.

Csecsemőknek, gyermekeknek és serdülőknek: 2-4 milliárd *Bacillus clausii* spóra.

2 milliárd (megfelel 1 darab Normaflore belsőleges szuszpenzió tartálynak*) vagy 4 milliárd (megfelel 2 darab Normaflore belsőleges szuszpenzió tartálynak* vagy 1 darab Normaflore Extra 4 milliárd/5ml belsőleges szuszpenzió tartálynak) *Bacillus clausii* spóra naponta.

*A 2 és 6 milliárdos adagok a jelenleg kereskedelmi forgalomban lévő Normaflore belsőleges szuszpenzió segítségével elérhetők, amely tartályonként 2 milliárd *Bacillus clausii* spórát tartalmaz.

Az alkalmazás módja

Kizárólag szájon át történő alkalmazásra.

Rendszeres időközönként ajánlott alkalmazni. A tartály tartalma önmagában is bevehető, vagy vízben, tejben, teában vagy narancslében elkeverve lehet bevenni.

A tartályt az alkalmazás előtt fel kell rázni.

A kezelés időtartama

- heveny hasmenés esetén: 5-7 napig
- antibiotikumokkal való vagy antimikrobiális terápia során kialakuló disztribiózmus és következményes hasmenés megelőzésére és kezelésére: az antibiotikum-kezelés ideje alatt, valamint az antibiotikum-kezelést követően legfeljebb 1 hétig.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A készítmény csak szájon át adható, injekciószerű befecskendezve vagy egyéb módon nem alkalmazható! Nem megfelelő alkalmazást követően súlyos allergiás reakciók, mint pl. anafilaxiás sokk kialakulásáról számoltak be.

Figyelmeztetések

A tartályban esetlegesen látható részecskék a *Bacillus clausii* spórák összecsapódásai, és nem jelentik azt, hogy a készítmény bármilyen változáson ment volna át.

A tartályt az alkalmazás előtt fel kell rázni.

Tekintettel arra, hogy nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat a *Bacillus clausii* immunszupprimált állapotú betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan, ezeknél a betegeknél a készítmény alkalmazása kizárólag szigorú orvosi felügyelet alatt javasolt.

Bacteraemia/sepsis

Immunkompromittáltak, illetve súlyos betegségben szenvedők és koraszülött csecsemők esetében bacteriaemia, septikaemia és sepsis eseteit jelentették a forgalomba hozatalt követően. Néhány kritikus állapotban lévő betegnél ezek végzetes kimenetelhez vezettek. A Normaflore Extra alkalmazásától tartózkodni kell ezeknél a betegcsoportoknál (lásd 4.8 pont).

Óvatossági intézkedések

Antibiotikum-kezelés ideje alatt a készítmény bevétele az antibiotikum két adagjának bevétele közötti intervallumban történjen.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy forduljon orvoshoz, ha 2-3 napos kezelés ellenére állapota súlyosbodik, valamint azonnal forduljon orvoshoz az alábbi tünetek jelentkezésekor:

- egyidejű láz és hányás esetén
- véres, nyákos széklet esetén
- intenzív szomjúságérzés, szájszárazság esetén.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók nem ismertek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A probiotikumok, így a Normaflore Extra terhességben történő alkalmazására vonatkozóan is, korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok, és ezekből az adatokból nem lehet arra következtetni, hogy a Normaflore Extra terhességben történő alkalmazása biztonságos-e vagy sem. A Normaflore Extra kizárólag akkor alkalmazható terhességben, ha az anyára vonatkozó potenciális előny meghaladja a lehetséges kockázatokat, beleértve a magzatra vonatkozó kockázatokat is.

Szoptatás

Korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok a Normaflore Extra humán anyatejbe történő kiválasztódására, a tejelválasztásra, illetve a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatására vonatkozóan, és ezekből az adatokból nem lehet arra következtetni, hogy a Normaflore Extra szoptatás alatt történő alkalmazása biztonságos-e vagy sem. A Normaflore Extra kizárólag akkor alkalmazható szoptatás alatt, ha az anyára vonatkozó potenciális előny meghaladja a lehetséges kockázatokat, beleértve a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázatokat is.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Normaflore Extra nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Normaflore Extra alkalmazásával összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: bacteraemia, septikaemia és sepsis (immunkompromittált vagy súlyos állapotú betegek esetén) (lásd 4.4 pont)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert:

Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint a Normaflore alkalmazása után túlérzékenységi reakciókat, beleértve az exanthemát, urticariát és angioödémát észleltek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére [az V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A Normaflore esetleges túladagolása következtében kialakult tünetekről ezidáig nincsenek adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: diarrhoea-ellenes mikroorganizmusok

ATC kód: A07F

A Normaflore probiotikum a nem patogén, a bél normál flórájához tartozó, négy fajta, antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* törzs (*O/C*, *N/R*, *SIN*, *T*) spóráit tartalmazó készítmény.

Hatásmechanizmus

Per os alkalmazva, a *Bacillus clausii* spórák, köszönhetően annak, hogy mind a kémiai, mind a fizikai hatásoknak nagymértékben ellenállnak, átjutva a gyomorsav által képzett barrieren, sértetlenül érik el a béltraktust, ahol metabolikusan aktív vegetatív formává alakulnak.

A spórák természetes adottságuknál fogva képesek túlélni a hőt és a gyomorsav hatását. Egy validált *in vitro* modellben a *Bacillus clausii* spórák akár 120 percen át is túléltek (96%-os túlélési rátát mutatva) a szimulált gasztrointesztinális miliót (PH 1,4-1,5). Egy intesztinális környezetet szimuláló

modellben (pH 8-as epe és pankreatin sóoldatban) a *Bacillus clausii* spórái az inkubációt követő 240. percre megsokszorozódtak és statisztikailag szignifikáns módon többet mértek belőlük a kiindulási mennyiségnél [10^9 CFU helyett 10^{12} CFU-t (kolóniaképző egységet)].

Egy, 20 résztvevő bevonásával végzett vizsgálatban vették észre, hogy a *Bacillus clausii* spórák az emberi bélrendszerben az egyszeri dózis bevitelét követő 12 napig kimutathatók és megtalálhatóak a fecesben.

A Normaflore alkalmazása – a *Bacillus clausii* hatásának köszönhetően – segíti a bélflóra helyreállítását antibiotikumokkal vagy antimikrobiális terápia során kialakuló eltérések (diszbiózis vagy diszbiózis), valamint bakteriális vagy vírus eredetű gastrointestinalis tünetek, pl. hasmenés, hasi fájdalom és puffadás esetén.

Két nyílt, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban a csak orális rehidratáló terápiában (ORT) és cink-kezelésben részesültekkel összehasonlítva az ORT + cinkhez hozzáadott Normaflore 6 hónaposnál idősebb gyermekeknél csökkentette az akut hasmenés időtartamát. Antibiotikus kezelés alatt a Normaflore csökkenteni tudta az antibiotikus kezelés okozta hasi fájdalom és hasmenés incidenciáját.

Az alábbi két fő mechanizmus járul hozzá a *Bacillus clausii* bélflórát helyreállító hatásához:

A patogének szaporodásának gátlása:

A *B. clausii* három feltételezett hatásmechanizmusa:

- a szabad ökológiai niche kolonizációja, ami nem enged teret más mikroorganizmus szaporodásának;
- kompetíció az epithelsejteken való megtapadásért, ami különösen fontos a spórák számára a kezdeti és a közttes germinációs fázisban;
- antibiotikum és/vagy enzimszекреció az emésztőrendszeri környezetbe. Egy *in vitro* vizsgálatban a *Bacillus clausii* bacteriocinek és antibiotikumok előállítására révén gátló hatást mutat Gram-pozitív *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium* baktériumokkal szemben.

Immunmoduláns aktivitás:

A szájon át adott *Bacillus clausii* spórák *in vivo* és *in vitro* modelleken is azt mutatták, hogy stimulálják a gamma-interferon termelést és növelik CD4+ T-limfociták proliferációját. A *Bacillus clausii* spórák immunstimuláns és immunmoduláns mechanizmusú hatást mutatnak a bélben. Továbbá a *Bacillus clausii* különböző vitaminok, különösen a B-vitamin-csoport termelésére képes. A Normaflore alkalmazásával aspecifikus antigén és antitoxikus hatás érhető el, szorosan kapcsolódva azok metabolikus aktivitásához.

A mesterségesen indukált magas fokú heterológ antibiotikum-rezisztencia biztosítja a *Bacillus* számára az antibiotikumok, különösen a széles spektrumúak hatását követően kialakuló bélflóra eltérések megelőzésének, vagy a mikrobiális egyensúly helyreállításának terápiás alapját. Ezen antibiotikum-rezisztencia miatt, a Normaflore az antibiotikum két adagjának bevétele közötti intervallumban alkalmazható.

Az antibiotikum-rezisztencia a következő antibiotikumokra vonatkozik: penicillin, cefalosporinok, tetraciklinek, makrolidok, aminoglikozidok, novobiocin, klóramfenikol, tiamfenikol, linkomicin, izoniazid, cikloszerin, rifampicin, nalidixsav és pipemidinsav.

A bél baktériumflórájának antibiotikumok, illetve antimikrobiális szerek által okozott károsodása elsősorban hasmenés, illetve egyéb gyomor-, bélrendszeri rendellenességek formájában jelentkezhet.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Tekintettel arra, hogy a Normaflore hatóanyaga nem kémiai anyag, hanem egy olyan nem patogén baktériumtörzset tartalmaz, amely a béltraktus flórájához tartozik, és ott fejti ki a hatását, a felszívódás, eloszlás, biohasznosulás és kiválasztás mechanizmusára vonatkozó hagyományos klinikai (ADME) vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nincs ismert inkompatibilitás.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

Felbontás után:

A tartály tartalmát felbontás után a lehető legrövidebb időn belül fel kell használni a szuszpenzió szennyeződésének elkerülése érdekében.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 ml szuszpenzió átlátszó, színtelen LDPE tartályban
10 × 5 ml-es, 20 × 5 ml-es vagy 30 × 5 ml-es tartály dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A tartályt az alkalmazás előtt fel kell rázni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: keresztjelzés nélküli

Osztályozás: I. csoport

Orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer (VN).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Opella Healthcare Commercial Kft.
1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-10357/06	10 × 5 ml
OGYI-T-10357/07	20 × 5 ml
OGYI-T-10357/08	30 × 5 ml

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. március 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. augusztus 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2022. június 1.