

## Lettere

Le lettere sono sempre gradite, e vengono sempre pubblicate. Si prega solo una ragionevole concisione, cercando di non superare le 3000 battute. Qualche taglio editoriale e qualche intervento di editing che non alteri il senso della lettera saranno, a volte, inevitabili.

### Asma e steroidi inalatori

Nella recensione del lavoro di Papi e coll. sulla terapia dell'asma bronchiale lieve persistente (*N Engl J Med* 2007;356:2040-52), sulla "Pagina gialla" del numero di maggio (*Medico e Bambino* 2007;26:282) si riportano, quali strategie terapeutiche al bisogno, "2 somministrazioni/die di 250 mcg di beclometasone associato a 100 mcg di albuterolo o albuterolo solamente". In realtà, il braccio della "combined therapy as needed" dello studio BEST prevedeva la somministrazione di BDP 250 mcg + 100 mcg di salbutamolo una sola volta/die. La valenza del buon risultato ottenuto è ancora maggiore, essendo la dose di BDP dimezzata rispetto a quanto da voi riportato.

**Antonio G. Caviglia**  
Specialista in Allergologia, Saronno

*In realtà i pazienti che dovevano assumere i farmaci al bisogno (un gruppo il solo broncodilatante albuterolo e un altro gruppo l'albuterolo associato al beclometasone 250 mcg, "in single inhaler", nella stessa confezione) potevano, dovevano farlo "as needed", al bisogno, e quindi né una (come dice Lei) né due volte al giorno (come scritto sulla Pagina gialla), ma appunto "al bisogno". Ma al di là di questo, come Lei ricorda, l'importanza dello studio sta nel fatto che alla fine, nell'asma lieve persistente, l'inalazione di poche dosi di beclometasone che il paziente fa, associato all'albuterolo, quando deve ricorrere al broncodilatante (al bisogno), risultano, ai fini del controllo dell'asma, egualmente efficaci del trattamento continuativo, mattina e sera, come previsto e raccomandato da tutte le Linee Guida. Le ricadute pratiche di questo studio non sono irrilevanti e si allineano con l'attuale corrente di pensiero che vedrebbe come eccessivamente aggressive, e quindi inutili, le raccomandazioni di mantenere anche nell'asma persistente di grado lieve il trattamento antinfiammatorio con corticosteroidi inalatori (CI) in modo regolare e per tempi molto lunghi<sup>1,3</sup>. Malgrado lo studio sia stato fatto nell'adulto, l'interesse che può avere per il pediatra è ancora maggiore se consideriamo che, nel bambino con asma persistente, la forma "lieve" è di gran lunga la più frequente.*

*Ma, oltre a portare a un grande rispar-*

*mio nella dose totale di CI inalata, questa disordinata e apparentemente scorretta modalità di assunzione della terapia permette probabilmente anche di evitare l'abbandono della terapia steroidea inalatoria di fondo che tipicamente questi pazienti, con asma più lieve, finiscono per fare.*

*Ricordo, infine, che il beclometasone associato all'albuterolo nella stessa bomboletta spray non è altro che il vecchio e tanto bistrattato "Clenil Compositum", una associazione che, pur se sbagliata sotto il profilo teorico (farmaco per l'acuzie associato a un farmaco di fondo), con questo studio riemerge di attualità.*

**Giorgio Longo**

#### Bibliografia

1. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28.
2. Fabbri LM. Does mild persistent asthma require regular treatment? *N Engl J Med* 2005;352:1589-91.
3. Berti I, Longo G, Visintin S. Treatment of mild asthma. *N Engl J Med* 2005;353:424-7.

### Steroidi inalatori nel bambino. Usi e abusi

Nell'editoriale del dicembre 2006 F. Marchetti e G. Longo<sup>1</sup> riprendono, ancora una volta con spirito critico, il tema dei cortisonici per via inalatoria (CI). Due punti sono fuori discussione: 1) i CI usati anche a lungo e precocemente (i primi 3 anni di vita) non sembrano prevenire l'evoluzione verso l'asma; 2) i CI, utilizzati ad alte dosi e a lungo possono portare a una grave insufficienza surrenalica acuta, provocata però quasi esclusivamente (96% dei casi) dal fluticasone<sup>2</sup>. Di qui la necessità di limitarne i dosaggi e, a mio parere, anche l'opportunità di preferire al fluticasone la budesonide, "l'unico steroide la cui sicurezza nei primi 8 anni di vita è stata ampiamente documentata"<sup>3</sup>.

Quello su cui non concordo è l'affermazione che "l'Italia si caratterizza per un uso improprio dei CI", basata anche sul fatto che essi vengono impiegati nel 21,4% dei bambini mentre "una stima sulla prevalenza sopra i 6 anni ci porterebbe a dire che circa il 5% dei bambini presenta una sintomatologia asmatica". Benché sia difficile

parlare di prevalenza dell'asma in assenza di una sua chiara definizione, tuttavia le stime sembrano in genere più alte. Negli ultimi 12 mesi il 9,3% di bambini (7-11 anni) ha avuto sibili<sup>4</sup> e il 9,4-21,6% dei ragazzi (11-15 anni) ha avuto sintomi asmatici o è stato diagnosticato come asmatico<sup>5</sup>. Quando si arriva in età prescolare la prevalenza di wheezing sale al 26%<sup>6</sup>. È vero che il wheezing non è la stessa cosa dell'"asma classico" ma è anche vero che: a) il wheezing virale risponde a un trattamento di 7-10 giorni con CI ad alte dosi<sup>7</sup>; b) secondo le linee guida GINA<sup>8</sup> gli episodi di wheezing possono essere ridotti di durata e di intensità grazie a un effettivo uso di CI e broncodilatatori short-acting, intervento che rappresenta anche un "utile metodo per confermare la diagnosi di asma".

L'insieme di questi dati giustifica l'uso dei CI in un numero di bambini superiore a quel 5% di asmatici DOC ai quali, secondo Marchetti e Longo, andrebbe riservata la terapia antiasmatica.

Ma al di là del problema asma, i CI possono essere utili, quando usati ad alte dosi, anche nella "tosse persistente aspecifica". La *Cochrane*<sup>9</sup> citata si basa infatti su due RCT: in uno, basse dosi di beclometasone per 4-9 settimane non danno risultati diversi dal placebo, mentre nell'altro alte dosi di fluticasone per 2 settimane determinano un significativo miglioramento.

Estendere l'impiego dei CI al di là dell'"asma ufficiale" non vuol dire però essere favorevoli a un loro uso indiscriminato e molto bene fanno Marchetti e Longo a condannarne drasticamente l'impiego nelle malattie infiammatorie del rino-faringe.

Accanto al problema delle indicazioni all'uso dei CI vi è quello delle modalità di impiego. Dalla ricerca ARNO-Pediatria 2003<sup>10</sup> da cui prendono spunto Marchetti e Longo emerge, ad esempio, che in media un bambino consuma in un anno 1,7 pezzi di CI, consumo che, se è inaccettabile in chi non ne ha bisogno, è invece in linea generale insufficiente per chi potrebbe giovarsene. A 1,7 pezzi corrispondono infatti 34 dosi per aerosol classico (via inalatoria già di per sé inadeguata) e quindi a grandi linee 2 trattamenti/anno della durata di soli 5-9 giorni (a seconda che la terapia venga eseguita 3 o 2 volte al giorno) e quindi in linea generale troppo brevi. D'altra parte con questo non voglio assolutamente dire che il trattamento va continua-

to per mesi come nell' "asma classico" persistente. Pur con punti di vista in parte diversi, concordo quindi pienamente con gli Autori sulla necessità di razionalizzare l'uso dei CI anche se la ritengo un'impresa titanica, in quanto bisogna non solo chiarire il rapporto fra asma classico e wheezing (inteso come malattia) ma tenere anche presente che il wheezing (inteso come sintomo) può non essere percepito e/o essere sostituito da altri reperti<sup>11,12</sup>.

Spero che il lettore dell'editoriale e della lettera giunga alla conclusione che Marchetti e Longo sono forse troppo restii all'uso dei CI, mentre al contrario la prof. Battistini è forse troppo interventista, ma sta proprio al pediatra decidere se e come utilizzarli nel singolo paziente. E qui mi riferisco non solo alla via di somministrazione (spray + distanziatore verso aerosol classico) e alla posologia ma anche all'associazione con  $\beta$ 2-stimolanti che sempre più si dimostrano un complemento fondamentale della terapia steroidea per via inalatoria<sup>13</sup>.

**Prof. Augusta Battistini**  
Università di Parma

#### Bibliografia

1. Marchetti F, Longo G. L'uso razionale dei corticosteroidi inalatori. *Medico e Bambino* 2006;25(10):619-20.
2. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61.
3. Berger W. J Inhaled corticosteroids for infants: Letter reply. *J Pediatr* 2006;148:284-5.
4. Leonardi GS, Houthuijs D, Nikiforov B, et al. Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of Central and Eastern Europe. *Eur Respir J* 2002;20:890-8.
5. Hublet A, Andersen A, Godeau E, et al. Asthma and wheezing symptoms in young people in six Western countries. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006;54:305-12.
6. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children increasing in prevalence? *Lancet* 2001;357:1821-5.
7. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001107.
8. Pocket guide for asthma management and prevention in children. *Gina Ped Guide* 2006.
9. Tomerak AA, McGlashan JJ, Vyas HH, McKean MC. Inhaled corticosteroids for non specific chronic cough in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004231.
10. Marchetti F, Longo G. Il profilo prescrittivo della popolazione pediatrica italiana nelle cure primarie. *Antiasmatici. Ricerca e Pratica* 2004;20:224-44.
11. Cane RS, McKenzie SA. Parents' interpretations of children's respiratory symptoms on video. *Arch Dis Child* 2001;84:31-4.
12. Everard ML. Pre-school wheeze: How do we treat and how do we monitor treatment? *Paediatr Respir Rev* 2006;7 Suppl. 1:S112-4.
13. Travan L, Berti I, Longo G. Quando iniziare e quando sospendere i farmaci antiasmatici. *Medico e Bambino* 2005;24:157-63.

# In caso di terapia antibiotica, si ricordi di Enterogermina.



Materiale di informazione scientifica depositato presso AIFA il 20/10/2004

**Enterogermina®**  
2 MILIARDI/5ml

Poliantibiotico resistente.

  
**sanofi aventis**  
La salute, la cosa più importante

## Lettere

Basta che siamo d'accordo purché il messaggio sia chiaro che il CI va usato quando serve e non "giusto per fare qualcosa, tanto male non fa". L'asma, quello vero, quello su base allergica, quello che ha una flogosi bronchiale sufficiente a provocare una sintomatologia "persistente" e a rendere indicata (come da linee guida) la terapia steroidea di fondo, non è certo l'asma più comune in età pediatrica. Giusto per portare un dato di confronto in Danimarca meno del 2,5% dei bambini sopra i 6 anni utilizza uno steroide inalatorio come terapia di fondo<sup>1</sup>. Ci sembra pertanto difficile sostenere che le prescrizioni di CI fatte al 20% dei bambini italiani, come riportate nella banca dati ARNO, siano congrue con le esigenze dell'asma.

Siamo peraltro anche noi certi che la gran parte delle confezioni di CI siano prescritte in Italia nella fase acuta delle bronchiti asmatiche ("viral wheezing"): il solito Clenil associato al Broncovaleas nell'ampolla dell'aerosol. Riteniamo, per contro, molto opinabile considerare congruo questo utilizzo sulla base delle risultanze della metanalisi di McKean e Ducharme. Ricordiamo a questo proposito che gli studi clinici controllati che sono stati inclusi nella metanalisi sono soltanto due e con una evidenza di efficacia molto modesta, misurabile più sul parere dei genitori che sugli outcome principali dell'asma. Non sono state rilevate infatti differenze significative con il placebo nella quantità di broncodilatante richiesto, nella necessità di ricovero, nella durata dell'accesso. L'efficacia riportata nel ricorso al cortisone per os, anche se favorevole al trattamento, non risulta essere statisticamente significativa, in quanto gli intervalli di confidenza comprendono l'unità (rischio relativo=0,53; IC 95%: 0,27-1,04). Non dimentichiamo inoltre che le dosi di beclometasone utilizzate negli studi considerati sono ben più alte (1,6-2,25 mg/die) di quella mezza fiala di Clenil usualmente prescritta dal pediatra italiano.

Ci troviamo infine in completo disaccordo con la prof. Battistini nella sua affermazione finale, quando ci ricorda il possibile utilizzo/efficacia dei CI ad alte dosi nella tosse persistente aspecifica. Qui ci sentiamo di affermare che è veramente tutto sbagliato. Sbagliata in primo luogo, negli studi considerati nella metanalisi, la selezione dei pazienti arruolati in base a una diagnosi vaga e indefinibile quale la "non-specific chronic cough", nell'ipotesi che nel mezzo ci possa essere qualcuno con quella fantomatica entità che è la cosiddetta "tosse equivalente asmatica". E già questo basterebbe per non dare alcuna valenza a questi studi. Ma nel lavoro di Davies MJ e coll., l'unico dei due che ha trovato una debole efficacia del trattamento ("modest benefit", come lo definiscono gli Autori), sbagliate anche le dosi

"da cavallo" di fluticasone utilizzate (2 mg/die per 3 giorni, seguite da 1 mg/die per altri 11 giorni). Ricordiamo che 2 mg di fluticasone inalato producono un effetto sistemico almeno equivalente a 20 mg di prednisone preso per via orale<sup>2</sup> (sic!), tanto da dire che, paradossalmente, ci saremmo aspettati un risultato migliore.

**Giorgio Longo, Federico Marchetti**

### Bibliografia

1. Bisgaard H. What drives prescription patterns in pediatric asthma management? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):969-72.
2. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.

### Cercando un senso

Avevo letto il Focus "Cercando un senso: il futuro della pediatria in Italia" (*Medico e Bambino* 2007;26:221-29) e mi ero negato di sussultare ancora, di reagire. Sono un po' rassegnato per la condizione della pediatria italiana, perché non vedo concrete vie di uscita, dai tanti rivoli in cui siamo sparpagliati, troppi e in troppi posti, il che rende difficile ogni coesione di intenti, per ora più auspicati che percorsi. Ora il Focus di nuovo stimola a pensare di non perdere l'occasione di riprendere il discorso, tante volte iniziato e mai concluso, dentro e fuori della pediatria. Dire di essere totalmente d'accordo è dire poco: il futuro della pediatria dovrà essere profondamente diverso da ciò che osserviamo ora, non fosse altro perché la pediatria per la quale sono stati formati i pediatri di ieri e di oggi (tuttora in servizio), ma anche quelli del domani più prossimo, è diventata un'altra cosa e sarà ulteriormente diversa nel prossimo futuro. Ma bisogna intendersi. Dove ci ha portato finora l'essere d'accordo, nelle analisi lo si è già da qualche tempo, anche se con qualche sfumatura categoriale? Chi si vuole seriamente rendere conto del problema presente e futuro, dimostrando di volere davvero abolire steccati e divisioni fittizie, per lo più legate al consolidamento di innegabili privilegi? Allora il punto da superare non è tanto l'analisi dei ruoli e dei numeri, che potranno andare su e giù, proprio perché nessuno ha la sfera di cristallo, per continuare a cercare una sempre difficile condivisione e consenso. Ci vuole innanzitutto l'intenzione, meglio l'azione dei pediatri, necessariamente comune, altrimenti le iniziative rischiano di diventare il solito "andate avanti voi che poi vi seguio anch'io", il che rende sempre tutto difficile e macchinoso. "Cercare un senso" è indubbiamente una parola nuova, perché non si

significa affatto "cercare consenso", ciò che abbiamo inutilmente e variamente perseguito fino ad oggi. Dopotutto il consenso non ha finora riempito la situazione di qualche azione concreta. In secondo luogo, ci vuole la politica, quella vera, dedicata a risolvere i problemi della gente e non solo agli inciuci, alle lobbies (neologismo anglofono, spesso nobilitante la più triste parola mafia) ovvero ai ritorni elettorali, i famosi conti di bottega, per colpa dei quali, dovendo tener conto degli interessi di tutti, si finisce naturalmente per non fare e non pensare più a nulla, tantomeno a nuove idee per il cambiamento vero. Così ritornano solo parole vecchie, stantie, consumate dal tempo, che ci lasciano tutti nell'attesa, ormai messianica. Pessimismo eccessivo? No, puro realismo! "Meglio con meno" è un'idea bella, che comporta proposte davvero interessanti e condivisibili. Ma non è nuova, perché in Africa e in tutti luoghi del globo viene già applicata e seguita da tempo proprio perché bisogna non avere quasi nulla per capire che si può davvero fare bene anche con quel poco di cui si dispone. Da noi il compito è più gravoso, perché lasciare la strada del "peggio con molto" non è cosa semplice. Il paradosso è evidente, ma il differenziale tra le due possibilità è solo la nostra intelligenza e, ancora di più, l'onestà intellettuale di ciascuno di noi: qui sta il difficile. Saremo capaci di essere gli artefici virtuosi e i primi attori di tale cambiamento? Il dibattito è aperto.

**Prof. Paolo Paolucci**  
Direttore del Dipartimento Integrato  
Materno-Infantile, Policlinico di Modena

La lettera del prof. Paolucci ha fatto, per colpa della sorte, alcuni zig-zag prima di arrivare in redazione. Scritta in coda al Focus, nato dal Congresso di Tabiano che portava questo titolo "Cercando un senso", arriva qui mentre si sta programmando il Tabiano 2008. Tutto quello che dice Paolucci è vero, e vera è anche la frustrazione che molti, e anche noi di "Medico e Bambino" sentiamo, e magari anche il tedio per le parole consumate dal tempo. Tuttavia, per usare una formula difficile, e anch'essa in parte corrosa, "Medico e Bambino" nasce sull'epistemologia dell'ottimismo ed è ancora la epistemologia dell'ottimismo quella che lo fa vivere, non senza qualche difficoltà. Nell'ultimo Congresso SIP, dedicato alla difesa dei diritti del bambino, personalmente ho respirato piuttosto - l'ho scritto anche nel mio blog - l'aria della difesa degli interessi dei pediatri. Ma ugualmente credo nella forza delle cose, e credo anche nei pediatri. Credo che, per la maggior parte di loro, il sentimento del lavoro quotidiano utile, ben fatto, della soddisfazione nel pro-

prio lavoro come principale "ritorno" professionale prevalga, almeno un poco, sull'interesse. Credo che questi sentimenti, assieme alla forza delle cose, ci aiuteranno a trovare la strada. Sono solo parole, ma non sono parole di convenienza o occasione. "Medico e Bambino" proverà a fare qualcosa di più.

Franco Panizon

## Integrazione con vitamina D

Ho letto con interesse misto a stupore l'articolo-lettera di pag. 286 del n° 5 della rivista (*Medico e Bambino* 2007;26:286-88), a cui sono abbonato con soddisfazione. Mi domando però se è veramente il caso che nel 2007 si debba ancora discutere così a fondo e in alto consesso sull'utilità e la posologia dell'integrazione con vitamina D. Sembrirebbe di sì, visto che il prof. Panizon ha confezionato un commento molto articolato nel quale, peraltro, mi sembra che si contraddica almeno in un punto. In particolare a pag. 287, ultimo capoverso, non si capisce se è convinto o meno (!) dell'utilità della somministrazione della vitamina D nel migliorare l'ossificazione e nell'efficacia nel prevenire, ad esempio, l'osteoporosi in età senile (pur concordando

con lui sulla possibile determinazione genetica della sensibilità individuale alla vitamina D). Andrebbe quindi sottolineata, a mio avviso, l'importanza di somministrare la vitamina D in età adolescenziale (specie nella femmina), fatto questo preso generalmente in scarsa considerazione.

Faccio anch'io atto di umiltà confessando la mia ignoranza in merito all'affermata comparsa di diabete e, soprattutto, di schizofrenia (!) e mi piacerebbe comunque saperne di più in merito.

Vittorio Piccini  
Specialista in Pediatria e Puericultura  
Milano

*Non esiste argomento su cui si sia detto tutto e che non contenga sorprese. Condivido in parte i contenuti, e in parte maggiore lo spirito della lettera. Cosa io pensi veramente dell'argomento non ha importanza (non ho conoscenze sufficienti per avere opinioni). Se ho un'opinione, questa è che la discussione (sia negli Stati Uniti che in Italia) non sia stata abbastanza approfondita, e che le conclusioni siano state probabilmente un po' superficiali. La mia "fissa" è cioè che il problema dovrebbe essere semmai esteso all'età adolescenziale non ha ancora basi salde. Tra i fattori di rischio di osteopo-*

*rosi prevalgono piuttosto la genetica, il movimento, l'esposizione al sole che l'assunzione di vitamine; resta il fatto che in adolescenza il dosaggio ematico della vitamina D è mediamente basso, e che quella è l'età in cui si ha il massimo dell'accumulo di calcio. Sono solo indizi sulla possibile utilità, e solo una sperimentazione controllata che duri almeno quarant'anni ci darebbe una risposta. Che l'assunzione di vitamina D (nell'infanzia) abbia un effetto immunoregolatore sembra dimostrato dalle osservazioni sul diabete di tipo 1. L'argomento è trattato su Novità in Pediatria 2001-2002: 10.000 bambini sono stati seguiti per trent'anni, e 8 di loro hanno sviluppato il diabete di tipo 1: significativamente di meno in quelli che hanno ricevuto sistematicamente la vitamina rispetto a quelli che l'hanno ricevuta saltuariamente, e in questi ultimi significativamente meno rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta affatto. Un buon livello ematico di vitamina protegge inoltre dalla sclerosi multipla, dal cancro della prostata e dalla TB. Ma vedo che mi sto ripetendo. Mi ripeto ancora una volta: l'argomento ha il suo interesse intrinseco; le soluzioni pratiche sono lontane.*

Franco Panizon

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO ENTEROGERMINA

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** ENTEROGERMINA 2 miliardi / 5ml sospensione orale ENTEROGERMINA 2 miliardi capsule rigide **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Un flaconcino contiene: Principio attivo: Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente 2 miliardi. Una capsula rigida contiene: Principio attivo: Spore di *Bacillus clausii* poliantibiotico resistente 2 miliardi. Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.13. **FORMA FARMACEUTICA** Sospensione orale. Capsule rigide. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Cura e profilassi del dismicrobismo intestinale e conseguenti disvitaminosi endogene. Terapia coadiuvante il ripristino della flora microbica intestinale, alterata nel corso di trattamenti antibiotici o chemioterapici. Turbe acute e croniche gastro-enteriche dei lattanti, imputabili ad intossicazioni o a dismicrobismi intestinali e a disvitaminosi. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Adulti: 2-3 flaconcini al giorno o 2-3 capsule al giorno; bambini: 1-2 flaconcini al giorno o 1-2 capsule al giorno; lattanti: 1-2 flaconcini al giorno. Flaconcini: somministrazione ad intervalli regolari (3-4 ore), diluendo il contenuto del flaconcino in acqua zuccherata, latte, the, aranciata. Capsule: deglutire con un sorso d'acqua o di altre bevande. Specialmente nei bambini più piccoli, in caso di difficoltà a deglutire le capsule rigide, è opportuno impiegare la sospensione orale. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso** **4.4.1 Speciali avvertenze** L'eventuale presenza di corpuscoli visibili nei flaconcini di ENTEROGERMINA e dovuta ad aggregati di spore di *Bacillus clausii*: non è pertanto indice di prodotto alterato. Agitare il flaconcino prima dell'uso. **4.4.2 Precauzioni per l'uso** Nel corso di terapia antibiotica si consiglia di somministrare il preparato nell'intervallo fra l'una e l'altra somministrazione di antibiotico. Tenere fuori dalla portata dei bambini. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono note eventuali interazioni medicamentose a seguito di concomitante somministrazione di altri farmaci. **4.6 Gravidanza ed allattamento** Non esistono preclusioni all'uso del preparato in gravidanza o durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari** Il farmaco non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine. **4.8 Effetti indesiderati** Non sono stati segnalati, sino ad oggi, effetti collaterali con l'impiego del farmaco. **4.9 Sovradosaggio** A tutt'oggi non sono state segnalate manifestazioni cliniche da sovradosaggio. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE** **5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: **A07FA49 microrganismi anti-diarroici** ENTEROGERMINA è un preparato costituito da una sospensione di spore di *Bacillus clausii*, ospite abituale dell'intestino, privo di potere patogeno. Somministrate per via orale, le spore di *Bacillus clausii* grazie alla loro elevata resistenza nei confronti di agenti sia chimici che fisici superano la barriera del succo gastrico acido, raggiungendo indenni il tratto intestinale ove 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, in virtù delle attività svolte dal *Bacillus clausii*. 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 consente di ottenere un'azione antigenica aspecifica e antitossica, strettamente connessa all'azione metabolica del clausii. Inoltre il grado elevato di resistenza eterologa agli antibiotici indotta artificialmente, permette di creare le premesse terapeutiche per prevenire l'alterazione della flora microbica intestinale, in seguito all'azione selettiva degli antibiotici, specie di quelli a largo spettro d'azione, o per ripristinare la medesima. ENTEROGERMINA, a motivo di tale antibiotico-resistenza, può essere somministrata tra due successive somministrazioni di antibiotici. L'antibiotico-resistenza si riferisce a: penicilline, cefalosporine, tetracicline, macrolidi, aminoglicosidi, novobiocina, cloramfenicolo, tiamfenicolo, lincomicina, isoniazide, cicloserina, rifampicina, acido nalidixico e acido pipemidico. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Elenco degli eccipienti** Flaconcini: Acqua depurata. Capsule: Caolino, Cellulosa microcristallina, Magnesio stearato, Gelatina, Titanio diossido (E171), Acqua depurata. **6.2 Incompatibilità** Non sono note incompatibilità. **6.3 Periodo di validità** Flaconcini Stabilità a confezionamento integro: 2 anni. Stabilità dopo apertura del flaconcino: è opportuno assumere entro breve il preparato onde evitare inquinamento della sospensione. Capsule Stabilità a confezionamento integro: 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Flaconcini: nessuna. Capsule rigide: conservare a temperatura inferiore a 30°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Flaconcini Astuccio di cartone litografato contenente 10 o 20 flaconcini. Capsule Astuccio di cartone litografato contenente 1 o 2 blister da 12 capsule cadauno. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione** Flaconcini: agitare il flaconcino prima dell'uso. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** sanofi-aventis S.p.A. Viale L. Bodio, 37/b IT-20158 Milano (Italia). **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Confezione di 10 flaconcini AIC 013046038 Confezione di 20 flaconcini AIC 013046040 Confezione di 12 capsule AIC 013046053 Confezione di 24 capsule AIC 013046065 **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Confezione di 10 flaconcini: 14 novembre 2001/30 maggio 2005 Confezione di 20 flaconcini: 14 novembre 2001/30 maggio 2005 Confezione di 12 capsule: 9 dicembre 2004/30 maggio 2005 Confezione di 24 capsule: 9 dicembre 2004/30 maggio 2005 **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO** Gennaio 2007