

REPOFLOR[®]
Saccharomyces boulardii

EMS S/A.

Cápsula dura e Pó oral
100 mg, 200 mg e 200 mg/g

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REPOFLOR®

Saccharomyces boulardii

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura 100 mg. Embalagem contendo 12 unidades.

Cápsula dura 200 mg. Embalagem contendo 6 unidades.

Pó oral 200 mg/g (USO PEDIÁTRICO). Embalagem contendo 4 envelopes de 1 g.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de Repoflor 100 mg contém:

saccharomyces boulardii..... 100 mg

(100 mg contém cerca de 2×10^9 células de *Saccharomyces boulardii*)

excipientes** q.s.p 1 cápsula dura

* dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada.

Cada cápsula dura de 200 mg contém:

saccharomyces boulardii..... 200 mg

(200 mg contém cerca de 4×10^9 células de *Saccharomyces boulardii*)

excipientes* q.s.p..... 1 cápsula dura

* dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada.

Cada envelope de pó oral de 1 g contém:

saccharomyces boulardii liofilizado 200 mg

excipientes** q.s.p 1 g

*200 mg de liofilizado contém cerca de 4×10^9 células de *Saccharomyces boulardii*

** lactose monoidratada, essência de morango, dióxido de silício, sacarina sódica, estearato de magnésio

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Esse medicamento em cápsulas e pó oral está indicado como adjuvante (agente não antibiótico) no tratamento da diarreia aguda produzida por *Clostridium difficile*, por antibioticoterapia ou quimioterapia, e na restauração da flora intestinal fisiológica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Saccharomyces boulardii é indicado como adjuvante no tratamento da diarreia produzida por *Clostridium difficile*.

Estudos realizados comprovam que o *Saccharomyces boulardii* é efetivo na prevenção de doenças associadas à terapia antibiótica: distúrbios no trânsito intestinal (diarreia) e candidíase.

Estudos indicaram uma redução significativa na duração da diarreia aguda com o uso de *Saccharomyces boulardii*, sendo um agente promissor no tratamento da diarreia aguda em crianças.

O tratamento oral de voluntários humanos e ratos com *Saccharomyces boulardii*, está relacionado com o aumento acentuado na atividade das dissacaridases.

(ADAM, M.; et al. *Controlled Double Blind Clinical Trials of Saccharomyces boulardii Multicentre Study Involving 25 Physicians and 388 Cases. Médecine & Chirurgie Digestives*, 5(6), 401-406, 1976.

SURAWICZ, C.M.; ELMER, G.W.; SPEELMAN, P.; MCFARLAND, L.V.; CHINN, J.; BELLE, G. *Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea by Saccharomyces boulardii: A Prospective Study. Gastroenterology*, 96, 981-988, 1989.

KIMMEY, M.B.; ELMER, G.W.; SURAWICZ, C.M.; MCFARLAND, L.V. *Prevention of Further Recurrences of Clostridium difficile Colitis with Saccharomyces boulardii. Digestive Diseases and Sciences*, 35(7), 897-901, July 1990.

BERG, R.; BERNASCONI, P.; FOWLER, D.; GAUTREAU, M. *Inhibition of Candida albicans Translocation from the Gastrointestinal Tract of Mice by Oral Administration of Saccharomyces boulardii. The Journal of Infectious Diseases*, 168, 1314-1318, 1993.

MCFARLAND, L.V.; SURAWICZ, C.M.; GREENBERG, R.N.; ELMER, G.W.; MOYER, K.A.; MELCHER, S.A.; BOWEN, K.E.; COX, J.L. Prevention of β -Lactam-Associated Diarrhea by *Saccharomyces boulardii* Compared with Placebo. *The American Journal of Gastroenterology*, 90(3), 439-448, 1995.

CASTAGLIUOLO, I.; RIEGLER, M.F.; VALENICK, L.; LAMONT, J.T.; POTHOUKAKIS, C. *Saccharomyces boulardii* Protease Inhibits the Effects of *Clostridium difficile* Toxins A and B in Human Colonic Mucosa. *Infection and Immunity*, 67(1), 302-307, January 1999.

GAON, D.; GARCIA, H.; WINTER, L.; RODRIGUEZ, N.; QUINTAS, R.; GONZALEZ, S.N.; OLIVER, G. Effect of *Lactobacillus* Strains and *Saccharomyces boulardii* on Persistent Diarrhea in Children. *Medicina (Buenos Aires)*, 63, 293-298, 2003.

KURUGÖL, Z.; KOTUROGLU, G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatrica*, 94, 44-47, 2005.

MCFARLAND, L.V. Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 101, 812-822, 2006.

SAZAWAL, S.; HIREMATH, G.; DHINGRA, U.; MALIK, P.; DEB, S.; BLACK, R.E. Efficacy of Probiotics in Prevention of Acute Diarrhoea: A Meta-Analysis of Masked, Randomised, Placebo-Controlled Trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 6, 374 - 382, June 2006.)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

REPOFLOR[®] é um preparado biológico cujo princípio ativo é o levedo *Saccharomyces boulardii*, que foi isolado de frutas silvestres tropicais. É um microrganismo vivo, resistente à ação dos sucos gástricos, entérico, pancreático e biliar; antibióticos e quimioterápicos. **REPOFLOR[®]** beneficia o desenvolvimento da flora intestinal fisiológica, impedindo a proliferação dos germes potencialmente nocivos ao tubo digestivo. Diversas propriedades do *Saccharomyces boulardii* inibem o crescimento de diferentes agentes patogênicos, tais como *Proteus*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Candida albicans*. Foi demonstrada também inibição *in vivo* do desenvolvimento desse último microrganismo.

Síntese de vitaminas do Complexo B: produção de tiamina, riboflavina, ácido pantotênico, piridoxina e ácido nicotínico.

Aumento da atividade enzimática: o tratamento oral de voluntários humanos e ratos com *Saccharomyces boulardii*, está relacionado com o aumento acentuado na atividade das dissacaridases (sacarase, lactase e maltase). A ação do *Saccharomyces boulardii*, nas alterações infecciosas da flora intestinal, ao que tudo indica, está associada ao seu efeito antagônico direto, à estimulação do antagonismo biológico das bactérias *coli* não patogênicas e às propriedades metabólicas do levedo que, administrados em concentrações elevadas, impedem o desenvolvimento de populações bacterianas anormalmente proliferadas, restabelecendo o equilíbrio da flora normal. Essa ação antagônica do *Saccharomyces boulardii* sobre microrganismos patogênicos, como o *Clostridium difficile*, pode explicar, ainda, sua ação sobre a diarreia que surge em decorrência da antibioticoterapia.

Com relação às diarreias osmóticas, a ação terapêutica de *Saccharomyces boulardii* talvez possa ser atribuída, em parte, à complementação enzimática, aumentando a capacidade digestiva e, em parte, ao restabelecimento do equilíbrio da flora do intestino delgado, com crescimento anormal em função dos carboidratos não absorvidos. Menos de 1% de *Saccharomyces boulardii* administrado é excretado pelas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com vias de acesso central (como acesso venoso central) podem ter maior risco de fungemia. Portanto, o uso de *Saccharomyces boulardii* deve ser descontinuado ou o cateter central deve ser removido. Hipersensibilidade a leveduras, especialmente a *Saccharomyces boulardii* ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Por ser um produto potencialmente não absorvido no trato gastrointestinal, as ações sistêmicas tendem a ser insignificantes, o que diminui as restrições ao uso de **REPOFLOR[®]**, que pode ser usado também em gestantes, mulheres que estejam amamentando e lactentes. Não há contraindicação relativa à faixa etária.

No entanto, recomendam-se as seguintes precauções:

- intolerância à lactose: contém lactose no excipiente, todavia o produto pode aumentar a produção de lactase;
- dieta vegan: lactose é um produto derivado do leite para consumo humano;
- uso concomitante com antifúngico não é recomendado;
- o produto não pode ser ingerido juntamente com bebidas alcoólicas.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Pacientes Idosos: Não existem advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Gravidez e Lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma vez que o seu princípio ativo é um levedo (*Saccharomyces boulardii*), **REPOFLOR**[®] não deve ser administrado juntamente com agentes fungistáticos e fungicidas, como os poliênicos e os derivados do imidazol, que poderiam inativar o produto, reduzindo ou anulando o seu efeito terapêutico. Não ingerir o medicamento junto com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto do produto:

REPOFLOR[®] é apresentado em cápsulas gelatinosas duras 100 mg (100 mg de liofilizado contém cerca de 2 x 10⁹ células de *Saccharomyces boulardii*) - cápsula branca, contendo granulado bege, com odor característico; cápsulas gelatinosas duras 200 mg (200 mg de liofilizado contém cerca de 4 x 10⁹ células de *Saccharomyces boulardii*) - cápsula de cabeça azul e corpo branco, contendo granulado bege, com odor característico; e pó oral 200 mg/g (200 mg de liofilizado contém cerca de 4 x 10⁹ células de *Saccharomyces boulardii*) - granulado bege, com odor e sabor de morango.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Uso:

Cápsulas:

As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, sem mastigar, com um pouco de líquido. Em caso de necessidade (crianças ou pacientes com dificuldades de engolir), abrir as cápsulas e misturar seu conteúdo a líquidos ou alimentos semissólidos. Não adicionar o produto a líquidos ou alimentos quentes (acima de 60°C) ou gelados, assim como bebidas alcoólicas. O preparado deve ser administrado, de preferência, em jejum ou meia hora antes das refeições. No caso de pacientes durante tratamento com antibióticos e quimioterápicos, administrar **REPOFLOR**[®] um pouco antes desses agentes.

Pó oral:

O conteúdo dos envelopes deve ser colocado diretamente na boca ou misturado a pequenas quantidades de líquidos ou alimentos semissólidos. Não adicionar o produto a alimentos ou líquidos quentes (acima de 60°C) ou gelados, assim como a bebidas alcoólicas. O preparado deve ser administrado, de preferência, em jejum ou meia hora antes das refeições. No caso de pacientes durante tratamento com antibióticos e quimioterápicos, administrar **REPOFLOR**[®] um pouco antes desses agentes.

Após a abertura das cápsulas ou envelopes, **REPOFLOR**[®] deve ser imediatamente ingerido, pois o contato com o ar e a umidade altera o prazo de validade do produto.

Posologia:

REPOFLOR[®] cápsula 100 mg:

Nas alterações agudas da flora intestinal e na diarreia por *Clostridium difficile*: duas cápsulas, duas vezes ao dia.

Nas alterações crônicas da flora intestinal: uma cápsula, duas vezes ao dia.

REPOFLOR[®] cápsula 200 mg:

Nas alterações agudas da flora intestinal e na diarreia por *Clostridium difficile*: uma cápsula, duas vezes ao dia.

Nas alterações crônicas da flora intestinal: uma cápsula, uma vez ao dia.

REPOFLOR[®] pó oral (Uso Pediátrico):

Nas alterações agudas da flora intestinal e na diarreia por *Clostridium difficile*: um envelope, duas vezes ao dia.

Nas alterações crônicas da flora intestinal: um envelope, uma vez ao dia.

A posologia de **REPOFLOR**[®] pode ser alterada a critério médico. Na maioria dos casos, são suficientes dois a três dias de tratamento. Se os sintomas persistirem após cinco dias, deve-se rever o diagnóstico e modificar a terapia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos são raros.

Efeitos colaterais dermatológicos: *Saccharomyces boulardii* tem sido relacionado com exantema, prurido e urticária.

Efeitos colaterais gastrintestinais: *Saccharomyces boulardii* tem sido relacionado à constipação e flatulência.

Efeitos colaterais hematológicos: fungemia foi relatada em casos de administração não oral acidental ou em pacientes imunocomprometidos.

Angioedema: há relato de *Saccharomyces boulardii* causar edema de Quincke.

Em algumas crianças ou lactentes, pode-se observar o odor de fermento nas fezes, sem qualquer significado nocivo.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Até o momento não são conhecidos casos de superdosagem com **Reproflo**. Em estudos de toxicidade animal, não foi possível a determinação da DL₅₀, mesmo empregando-se doses muito superiores às indicadas para o homem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº.: 1.0235.0420

Farmacêutica Responsável: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº. 22.234

Registrado por: EMS S/A

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro: Chácara Assay

Hortolândia (SP) - CEP: 13186-901

C.N.P.J.: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: EMS SIGMA PHARMA LTDA.

Hortolândia/SP

Comercializado por: LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.

Hortolândia/SP

SAC
0800-050 06 00
www.legrandpharma.com.br



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/04/2021

Bula-prof-000910-EMS-v1

Histórico de alterações do texto de bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|---------|-------------------|---|-------------------|---|
| Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/ VPS) | Apresentações relacionadas |
| 18/06/2014 | 0483883/14-1 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | --- | --- | --- | --- | 1ª submissão | VP/V PS | Cápsulas 100mg: embalagem contendo 12. Cápsulas 200mg: embalagem contendo 6. Pó oral 200 mg/g: embalagem contendo 4 envelopes de 1g. |
| 16/07/2014 | 0567441/14-7 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | --- | --- | --- | --- | Dizeres legais | VP/V PS | Cápsulas 100mg: embalagem contendo 12. Cápsulas 200mg: embalagem contendo 6. Pó oral 200 mg/g: embalagem contendo 4 envelopes de 1g. |
| 16/10/2014 | 0930836/14-9 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | --- | --- | --- | --- | - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? | VP | Cápsulas 100mg: embalagem contendo 12. Cápsulas 200mg: embalagem contendo 6. Pó oral 200 mg/g: embalagem contendo 4 envelopes de 1g. |
| | | | | | | | - Contraindicações - Advertências e precauções - Reações adversas | VPS | |
| | | | | | | | - Dizeres legais | VP/V PS | |

| | | | | | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|------------------|---|
| 11/10/2023 | - | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMEN TO? 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR | - VP - VPS | Pó oral 200 mg/g: embalagem contendo 4 envelopes de 1g. |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|------------------|---|

REPOFLOR[®] 250
Saccharomyces boulardii

EMS S/A.

Cápsula dura
250 mg

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REPOFLOR[®] 250

Saccharomyces boulardii

APRESENTAÇÕES

Cápsula dura 250 mg. Embalagem contendo 6, 10 ou 12 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de 250 mg contém:

*Saccharomyces boulardii** 250 mg

excipientes* q.s.p cápsula dura

*250 mg contém no mínimo 5 x 10⁹ células de *Saccharomyces boulardii*

**lactose monoidratada, dióxido de silício e estearato de magnésio

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

REPOFLOR[®] 250 cápsula dura está indicado como adjuvante (agente não antibiótico) no tratamento da diarreia produzida por *Clostridium difficile*, por antibioticoterapia ou quimioterapia, e na restauração da flora intestinal fisiológica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Saccharomyces boulardii é indicado como adjuvante no tratamento da diarreia produzida por *Clostridium difficile*.

Estudos realizados comprovam que o *Saccharomyces boulardii* é efetivo na prevenção de doenças associadas à terapia antibiótica: distúrbios no trânsito intestinal (diarreia) e candidíase.

Estudos indicaram uma redução significativa na duração da diarreia aguda com o uso de *Saccharomyces boulardii*, sendo um agente promissor no tratamento da diarreia aguda em crianças.

O tratamento oral de voluntários humanos e ratos com *Saccharomyces boulardii*, está relacionado com o aumento acentuado na atividade das dissacaridases.

Referências:

ADAM, M.; et al. Controlled Double Blind Clinical Trials of *Saccharomyces boulardii* Multicentre Study Involving 25 Physicians and 388 Cases. *Médecine & Chirurgie Digestives*, 5(6), 401-406, 1976.

SURAWICZ, C.M.; ELMER, G.W.; SPEELMAN, P.; MCFARLAND, L.V.; CHINN, J.; BELLE, G. Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: A Prospective Study. *Gastroenterology*, 96, 981-988, 1989.

KIMMEY, M.B.; ELMER, G.W.; SURAWICZ, C.M.; MCFARLAND, L.V. Prevention of Further Recurrences of *Clostridium difficile* Colitis with

Saccharomyces boulardii. *Digestive Diseases and Sciences*, 35(7), 897-901, July 1990.

BERG, R.; BERNASCONI, P.; FOWLER, D.; GAUTREAUX, M. Inhibition of *Candida albicans* Translocation from the Gastrointestinal Tract of Mice by Oral Administration of *Saccharomyces boulardii*. *The Journal of Infections Diseases*, 168, 1314-1318, 1993.

MCFARLAND, L.V.; SURAWICZ, C.M.; GREENBERG, R.N.; ELMER, G.W.; MOYER, K.A.; MELCHER, S.A.; BOWEN, K.E.; COX, J.L.

Prevention of β -Lactam-Associated Diarrhea by *Saccharomyces boulardii* Compared with Placebo. *The American Journal of Gastroenterology*, 90(3), 439-448, 1995.

CASTAGLIUOLO, I.; RIEGLER, M.F.; VALENICK, L.; LAMONT, J.T.; POTHOUKAKIS, C. *Saccharomyces boulardii* Protease Inhibits the Effects of *Clostridium difficile* Toxins A and B in Human Colonic Mucosa. *Infection and Immunity*, 67(1), 302-307, January 1999.

GAON, D.; GARCIA, H.; WINTER, L.; RODRIGUEZ, N.; QUINTAS, R.; GONZALEZ, S.N.; OLIVER, G. Effect of *Lactobacillus* Strains and

Saccharomyces boulardii on Persistent Diarrhea in Children. *Medicina (Buenos Aires)*, 63, 293-298, 2003.

KURUGÖL, Z.; KOTUROGLU, G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatrica*, 94, 44-47, 2005. MCFARLAND, L.V. Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease. *The American Journal of*

Gastroenterology, 101, 812-822, 2006.

SAZAWAL, S.; HIREMATH, G.; DHINGRA, U.; MALIK, P.; DEB, S.; BLACK, R.E. Efficacy of Probiotics in Prevention of Acute Diarrhoea: A Meta-Analysis of Masked, Randomised, Placebo-Controlled Trials. The Lancet Infectious Diseases, 6, 374 - 382, June 2006.)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

REPOFLOR® 250 é um preparado biológico cujo princípio ativo é o levedo *Saccharomyces boulardii*, que foi isolado de frutas silvestres tropicais. É um microrganismo vivo, resistente à ação dos sucos gástricos, entérico, pancreático e biliar; antibióticos e quimioterápicos.

REPOFLOR® 250 beneficia o desenvolvimento da flora intestinal fisiológica, impedindo a proliferação de germes potencialmente nocivos ao tubo digestivo. Diversas propriedades do *Saccharomyces boulardii* inibem o crescimento de diferentes agentes patogênicos, tais como *Proteus*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Candida albicans*. Foi demonstrada também inibição *in vivo* do desenvolvimento desse último microrganismo.

Síntese de vitaminas do Complexo B: produção de tiamina, riboflavina, ácido pantotênico, piridoxina e ácido nicotínico.

Aumento da atividade enzimática: o tratamento oral de voluntários humanos e ratos com *Saccharomyces boulardii*, está relacionado com o aumento acentuado na atividade das dissacaridases (sacarase, lactase e maltase). A ação do *Saccharomyces boulardii*, nas alterações infecciosas da flora intestinal, ao que tudo indica, está associada ao seu efeito antagônico direto, à estimulação do antagonismo biológico das bactérias *coli* não patogênicas e às propriedades metabólicas do levedo que, administrados em concentrações elevadas, impedem o desenvolvimento de populações bacterianas anormalmente proliferadas, restabelecendo o equilíbrio da flora normal. Essa ação antagônica do *Saccharomyces boulardii* sobre microrganismos patogênicos, como o *Clostridium difficile*, pode explicar, ainda, sua ação sobre a diarreia que surge em decorrência da antibioticoterapia.

Com relação às diarreias osmóticas, a ação terapêutica de *Saccharomyces boulardii* talvez possa ser atribuída, em parte, à complementação enzimática, aumentando a capacidade digestiva e, em parte, ao restabelecimento do equilíbrio da flora do intestino delgado, com crescimento anormal em função dos carboidratos não absorvidos. Menos de 1% de *Saccharomyces boulardii* administrado é excretado pelas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

REPOFLOR® 250 é contraindicado em paciente que apresentem hipersensibilidade a leveduras, especialmente a *Saccharomyces boulardii* ou a qualquer componente da fórmula.

Pacientes com vias de acesso central (como acesso venoso central) podem ter maior risco de fungemia. Portanto, o uso de *Saccharomyces boulardii*

deve ser descontinuado ou o cateter central deve ser removido.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e Precauções:

Por ser um produto potencialmente não absorvido no trato gastrointestinal, as ações sistêmicas tendem a ser insignificante, o que diminui as restrições ao uso de **REPOFLOR® 250**, que pode ser usado também em gestantes, mulheres que estejam amamentando e lactentes. Não há contraindicação relativa à faixa etária.

No entanto, recomendam-se as seguintes precauções:

- a) intolerância à lactose: esse produto pode aumentar a produção de lactase;
- b) uso concomitante com antifúngico não é recomendado;
- c) produto não pode ser ingerido juntamente com bebidas alcoólicas.

Pacientes Idosos

Não existem advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Gravidez e Lactação

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Direção de veículos e operação de máquinas

Os efeitos do **REPOFLOR® 250** sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas são nulos ou desprezíveis.

Atenção diabéticos: contém açúcar

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma vez que o seu princípio ativo é um levedo (*Saccharomyces boulardii*), **REPOFLOR® 250** não deve ser administrado juntamente com agentes fungistáticos e fungicidas, como os poliênicos e os derivados do imidazol, que poderiam inativar o produto, reduzindo ou anulando o seu efeito terapêutico.

No caso de pacientes durante tratamento com antibióticos e quimioterápicos, **REPOFLOR® 250** deve ser usado um pouco antes desses agentes.

REPOFLOR® 250 não deve ser ingerido junto com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 graus C). Proteger da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto do produto:

REPOFLOR® 250 é apresentado em cápsula creme, contendo pó branco com granulado na cor bege, com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Uso: As cápsulas devem ser ingeridas inteiras, sem mastigar, com um pouco de líquido. Em caso de necessidade (crianças ou pacientes com dificuldades de engolir), abrir as cápsulas e misturar seu conteúdo a líquidos ou alimentos semissólidos. Não adicionar o produto a líquidos ou alimentos quentes (acima de 60°C) ou gelados, assim como bebidas alcoólicas. O preparado deve ser administrado, de preferência, em jejum ou meia hora antes das refeições. No caso de pacientes durante tratamento com antibióticos e quimioterápicos, administrar **REPOFLOR® 250** um pouco antes desses agentes. Uma vez retiradas da embalagem, as cápsulas devem ser consumidas imediatamente.

Posologia:

Como adjuvante no tratamento da diarreia causada por *Clostridium difficile*, por antibioticoterapia ou quimioterapia e na restauração da flora intestinal fisiológica: uma a duas cápsulas, uma a duas vezes ao dia.

A posologia de **REPOFLOR® 250** pode ser alterada a critério médico. Na maioria dos casos, são suficientes dois a três dias de tratamento. Se os sintomas persistirem após cinco dias, deve-se rever o diagnóstico e modificar a terapia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos são raros. Foram relatados:

Efeitos colaterais dermatológicos: *Saccharomyces boulardii* tem sido relacionado com exantema, prurido e urticária. Efeitos colaterais gastrintestinais: *Saccharomyces boulardii* tem sido relacionado à constipação e flatulência.

Efeitos colaterais hematológicos: fungemia foi relatada em casos de administração não oral acidental ou em pacientes imunocomprometidos. Angioedema: há relato de *Saccharomyces boulardii* causar edema de Quincke. Em algumas crianças ou lactentes, pode-se observar o odor de fermento nas fezes, sem qualquer significado nocivo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento não são conhecidos casos de superdosagem com **REPOFLOR® 250**. Em estudos de toxicidade animal, não foi possível a determinação da DL50, mesmo empregando-se doses muito superiores às indicadas para o homem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III. DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº.: 1.0235.0420

Farmacêutica Responsável: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº. 22.234

Registrado e embalado por: **EMS S/A**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro: Chácara Assay

Hortolândia (SP) - CEP: 13186-901

CNPJ.: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Hortolândia (SP)

Comercializado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**

Hortolândia (SP)

SAC
0800-050 06 00
www.legrandpharma.com.br

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/12/2021

Bula-prof-000910-EMS-131221

Histórico de alterações do texto de bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|----------------|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|---|
| Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/ VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/08/2022 | 4540519/22-1 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/07/2022 | 2517430/20-4 | 1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Concentração | 07/03/2022 | - | VP/VPS | Cápsula dura 250 mg. Embalagens contendo 6, 10 ou 12 unidades. |
| - | - | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | - | - | - | - | - | VPS | Cápsula dura 250 mg. Embalagens contendo 6, 10 ou 12 unidades. |

REPOFLOR[®] 250
Saccharomyces boulardii

EMS S/A.

Pó oral
250 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REPOFLOR® 250

Saccharomyces boulardii

APRESENTAÇÕES

Pó oral 250 mg. Embalagem contendo 6 ou 10 envelopes de 800 mg.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada envelope de 250 mg pó oral de 800 mg contém:

*saccharomyces boulardii** 250 mg
excipientes** q.s.p 800 mg

*250 mg contém no mínimo 5 x 10⁹ células de *Saccharomyces boulardii*

** manitol, aroma de abacaxi, sucralose, dióxido de silício e estearato de magnésio

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

REPOFLOR® 250 pó oral está indicado como adjuvante (agente não antibiótico) no tratamento da diarreia aguda produzida por *Clostridium difficile*, por antibioticoterapia ou quimioterapia, e na restauração da flora intestinal fisiológica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Saccharomyces boulardii é indicado como adjuvante no tratamento da diarreia produzida por *Clostridium difficile*.

Estudos realizados comprovam que o *Saccharomyces boulardii* é efetivo na prevenção de doenças associadas à terapia antibiótica: distúrbios no trânsito intestinal (diarreia) e candidíase.

Estudos indicaram uma redução significativa na duração da diarreia aguda com o uso de *Saccharomyces boulardii*, sendo um agente promissor no tratamento da diarreia aguda em crianças.

O tratamento oral de voluntários humanos e ratos com *Saccharomyces boulardii*, está relacionado com o aumento acentuado na atividade das dissacaridasas.

(ADAM, M.; et al. *Controlled Double Blind Clinical Trials of Saccharomyces boulardii Multicentre Study Involving 25 Physicians and 388 Cases. Médecine & Chirurgie Digestives*, 5(6), 401-406, 1976.

SURAWICZ, C.M.; ELMER, G.W.; SPEELMAN, P.; MCFARLAND, L.V.; CHINN, J.; BELLE, G. *Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea by Saccharomyces boulardii: A Prospective Study. Gastroenterology*, 96, 981- 988, 1989.

KIMMEY, M.B.; ELMER, G.W.; SURAWICZ, C.M.; MCFARLAND, L.V. *Prevention of Further Recurrences of Clostridium difficile Colitis with Saccharomyces boulardii. Digestive Diseases and Sciences*, 35(7), 897-901, July 1990.

BERG, R.; BERNASCONI, P.; FOWLER, D.; GAUTREAUX, M. *Inhibition of Candida albicans Translocation from the Gastrointestinal Tract of Mice by Oral Administration of Saccharomyces boulardii. The Journal of Infections Diseases*, 168, 1314-1318, 1993.

MCFARLAND, L.V.; SURAWICZ, C.M.; GREENBERG, R.N.; ELMER, G.W.; MOYER, K.A.; MELCHER, S.A.; BOWEN, K.E.; COX, J.L. *Prevention of β -Lactam-Associated Diarrhea by Saccharomyces boulardii Compared with Placebo. The American Journal of Gastroenterology*, 90(3), 439-448, 1995.

CASTAGLIUOLO, I.; RIEGLER, M.F.; VALENICK, L.; LAMONT, J.T.; POTHOUKAKIS, C. *Saccharomyces boulardii Protease Inhibits the Effects of Clostridium difficile Toxins A and B in Human Colonic Mucosa. Infection and Immunity*, 67(1), 302-307, January 1999.

GAON, D.; GARCIA, H.; WINTER, L.; RODRIGUEZ, N.; QUINTAS, R.; GONZALEZ, S.N.; OLIVER, G. *Effect of Lactobacillus Strains and Saccharomyces boulardii on Persistent Diarrhea in Children. Medicina (Buenos Aires)*, 63, 293-298, 2003.

KURUGÖL, Z.; KOTUROGLU, G. *Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea. Acta Paediatrica*, 94, 44-47, 2005.

MCFARLAND, L.V. *Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of Clostridium difficile Disease. The American Journal of Gastroenterology*, 101, 812-822, 2006.

SAZAWAL, S.; HIREMATH, G.; DHINGRA, U.; MALIK, P.; DEB, S.; BLACK, R.E. *Efficacy of Probiotics in Prevention of Acute Diarrhoea: A Meta-Analysis of Masked, Randomised, Placebo-Controlled Trials. The Lancet*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

REPOFLOR® 250 é um preparado biológico cujo princípio ativo é o levedo *Saccharomyces boulardii*, que foi isolado de frutas silvestres tropicais. É um microrganismo vivo, resistente à ação dos sucos gástricos, entérico, pancreático e biliar; antibióticos e quimioterápicos. **REPOFLOR® 250** beneficia o desenvolvimento da flora intestinal fisiológica, impedindo a proliferação dos germes potencialmente nocivos ao tubo digestivo. Diversas propriedades do *Saccharomyces boulardii* inibem o crescimento de diferentes agentes patogênicos, tais como *Proteus*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Candida albicans*. Foi demonstrada também inibição *in vivo* do desenvolvimento desse último microrganismo.

Síntese de vitaminas do Complexo B: produção de tiamina, riboflavina, ácido pantotênico, piridoxina e ácido nicotínico.

Aumento da atividade enzimática: o tratamento oral de voluntários humanos e ratos com *Saccharomyces boulardii*, está relacionado com o aumento acentuado na atividade das dissacaridasas (sacarase, lactase e maltase). A ação do *Saccharomyces boulardii*, nas alterações infecciosas da flora intestinal, ao que tudo indica, está associada ao seu efeito antagônico direto, à estimulação do antagonismo biológico das bactérias *coli* não patogênicas e às propriedades metabólicas do levedo que, administrados em concentrações elevadas, impedem o desenvolvimento de populações bacterianas anormalmente proliferadas, restabelecendo o equilíbrio da flora normal. Essa ação antagônica do *Saccharomyces boulardii* sobre microrganismos patogênicos, como o *Clostridium difficile*, pode explicar, ainda, sua ação sobre a diarreia que surge em decorrência da antibioticoterapia. Com relação às diarreias osmóticas, a ação terapêutica de *Saccharomyces boulardii* talvez possa ser atribuída, em parte, à complementação enzimática, aumentando a capacidade digestiva e, em parte, ao restabelecimento do equilíbrio da flora do intestino delgado, com crescimento anormal em função dos carboidratos não absorvidos. Menos de 1% de *Saccharomyces boulardii* administrado é excretado pelas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Pacientes com vias de acesso central (como acesso venoso central) podem ter maior risco de fungemia. Portanto, o uso de *Saccharomyces boulardii* deve ser descontinuado ou o cateter central deve ser removido. Hipersensibilidade a leveduras, especialmente a *Saccharomyces boulardii* ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Por ser um produto potencialmente não absorvido no trato gastrointestinal, as ações sistêmicas tendem a ser insignificantes, o que diminui as restrições ao uso de **REPOFLOR® 250**.

No entanto, recomendam-se as seguintes precauções:

- a) uso concomitante com antifúngico não é recomendado;
- b) o produto não pode ser ingerido juntamente com bebidas alcoólicas. Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Pacientes Idosos: Não existem advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto por pacientes idosos.

Gravidez e Lactação: Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Atenção diabéticos: contém açúcar

Direção de veículos e operação de máquinas

Você pode dirigir e lidar com máquinas normalmente durante tratamento com **REPOFLOR® 250**.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma vez que o seu princípio ativo é um levedo (*Saccharomyces boulardii*), **REPOFLOR® 250** não deve ser administrado juntamente com agentes fungistáticos e fungicidas, como os poliênicos e os derivados do imidazol, que poderiam inativar o produto, reduzindo ou anulando o seu efeito terapêutico.

Não ingerir o medicamento junto com bebidas alcoólicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 graus C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto do produto:

REPOFLOR[®] 250 pó oral 250 mg - pó branco, contendo granulado na cor bege com odor e sabor de abacaxi.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de Uso:

No caso de pacientes durante tratamento com antibióticos e quimioterápicos **REPOFLOR[®] 250** deve ser usado um pouco antes desses agentes.

O conteúdo dos envelopes deve ser colocado diretamente na boca ou misturado a pequenas quantidades de líquidos ou alimentos semissólidos. Não adicionar o produto a alimentos ou líquidos quentes (acima de 60°C) ou gelados, assim como a bebidas alcoólicas. O preparado deve ser administrado, de preferência, em jejum ou meia hora antes das refeições.

Após a abertura dos envelopes, **REPOFLOR[®] 250** deve ser imediatamente ingerido, pois o contato com o ar e a umidade altera o prazo de validade do produto.

Posologia:

REPOFLOR[®] 250 pó oral 250 mg:

Como adjuvante no tratamento da diarreia causada por *Clostridium difficile*, por antibioticoterapia ou quimioterapia e na restauração da flora intestinal fisiológica: um a dois envelopes, uma a duas vezes ao dia.

A posologia de **REPOFLOR[®] 250** pode ser alterada a critério médico. Na maioria dos casos, são suficientes dois a três dias de tratamento. Se os sintomas persistirem após cinco dias, deve-se rever o diagnóstico e modificar a terapia.

Crianças: estudos sugerem doses diárias entre 250 mg e 500 mg.

Adultos: estudos sugerem não utilizar doses diárias superiores a 1000 mg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos são raros. Efeitos colaterais dermatológicos: *Saccharomyces boulardii* tem sido relacionado com exantema, prurido e urticária. Efeitos colaterais gastrintestinais: *Saccharomyces boulardii* tem sido relacionado à constipação e flatulência. Efeitos colaterais hematológicos: fungemia foi relatada em casos de administração não oral acidental ou em pacientes imunocomprometidos. Angioedema: há relato de *Saccharomyces boulardii* causar edema de Quincke.

Em algumas crianças ou lactentes, pode-se observar o odor de fermento nas fezes, sem qualquer significado nocivo.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Até o momento não são conhecidos casos de superdosagem com **REPOFLOR[®] 250**. Em estudos de toxicidade animal, não foi possível a determinação da DL₅₀, mesmo empregando-se doses muito superiores às indicadas para o homem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro M.S. n.º.: 1.0235.0420

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP n.º. 22.234

Registrado por: **EMS S/A**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro: Chácara Assay

Hortolândia (SP) - CEP: 13186-901

CNPJ.: 57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Hortolândia (SP)

Comercializado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**
Hortolândia (SP)

SAC
0800-050 06 00
www.legrandpharma.com.br

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/08/2021
Bula-prof-000910-EMS-300821

Histórico de alterações do texto de bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|----------------|--|--|----------------|---|-------------------|-------------------------------|-------------------|---|
| Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data do expediente | Nº. expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VP/ VPS) | Apresentações relacionadas |
| - | - | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/12/2019 | 3323507/19-4 | 1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Concentração | 30/08/2021 | - | VP/VPS | Pó oral 250 mg. Embalagem contendo 6 ou 10 envelopes de 800 mg. |