

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para modificar las condiciones de la/s Autorización/es de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el/los informes periódicos de seguridad (IPS) para *Saccharomyces boulardii*, las conclusiones científicas son las siguientes:

Según los datos presentados en el informe periódico de seguridad (IPS), que se está revisando, y según los datos de la base de datos de Eudra Vigilance y la literatura disponible, el balance beneficio-riesgo por el uso de medicamentos con *Saccharomyces boulardii* (*S. Boulardii*) en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos se considera modificado y se garantiza actualizar la información del producto.

Hubo 19 casos de fungemia notificados durante el período y 61 casos de forma acumulada. La búsqueda en la base de datos Eudra Vigilance reveló en general 10 casos mortales de fungemia/infección micótica y sepsis asociada a la administración de medicamentos que contienen *S. boulardii* en los que no se puede descartar la relación causal. Además, hubo un caso mortal de infección micótica y sepsis en un paciente de 48 años. Sin embargo, no se proporcionó ningún informe sobre el caso, por lo que la causalidad no se determinó adecuadamente. Aproximadamente la mitad de los casos de fungemia mortal se han notificado en pacientes con catéteres venosos centrales (CVC), que ya han sido contraindicados. Sin embargo, en el resto de casos mortales no se notificó que hubiera uso alguno de CVC. En 1 caso mortal de fungemia, el uso de CVC fue descartado expresamente por quien lo notificó. Teniendo en cuenta el riesgo potencial conocido de fungemia en pacientes en estado crítico y los casos mortales notificados en pacientes sin inserción CVC, el uso de *S. boulardii* en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos debe estar contraindicado y deben actualizarse en consecuencia las secciones correspondientes de la ficha técnica (4.2, 4.3, 4.4 y 4.8) y el prospecto de información para el paciente.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de Autorización/es de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para *Saccharomyces boulardii*, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen *Saccharomyces boulardii* no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la/s autorización/es de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen *Saccharomyces boulardii* y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha técnica o Resumen de las características del producto

- Sección 4.2

Debido al riesgo de contaminación por vía aérea, los sobres o cápsulas no se deben abrir en las habitaciones de los pacientes. Los profesionales sanitarios deben llevar guantes durante la manipulación de los probióticos para su administración y, a continuación, desecharlos rápidamente y lavarse las manos debidamente (ver sección 4.4).

- Sección 4.3

Una contraindicación debe modificarse del siguiente modo:

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes; alergia a la levadura, concretamente a *Saccharomyces boulardii*; pacientes con un catéter venoso central; **pacientes en estado crítico o pacientes inmunodeprimidos debido a un riesgo de fungemia (ver sección 4.4).**

- Sección 4.4

~~¡No dude en abrir cápsulas o bolsitas en el entorno de pacientes con un central catéter, para evitar cualquier colonización, especialmente a mano, del catéter. ¡Ha habido informes en pacientes con un central Saccharomyces boulardii, de casos muy raros de fungemia (penetración de sangre por levadura), la mayoría de las veces en pirexia y hemocultivos positivos para cepas de Saccharomyces. El resultado en todos estos casos ha sido satisfactorio después del tratamiento antifúngico y, cuando es necesario, la extracción del catéter.~~

Se han indicado casos muy raros de fungemia (y cultivos sanguíneos positivos en cepas de Saccharomyces), principalmente en pacientes con catéter venoso central, en estado crítico o inmunodeprimidos, cuyo resultado más frecuente ha sido la pirexia. En la mayoría de casos, la resolución ha sido satisfactoria tras el cese del tratamiento con Saccharomyces boulardii, la administración de tratamientos antifúngicos y la extracción del catéter cuando ha sido necesario. Sin embargo, el resultado fue mortal en algunos pacientes en estado crítico (ver las secciones 4.3 y 4.8).

Al igual que todos los medicamentos elaborados con microorganismos vivos, se debe prestar especial atención a la manipulación del medicamento en presencia de pacientes principalmente con catéter venoso central, pero también con catéter periférico, aunque no reciban tratamiento con Saccharomyces boulardii, para evitar cualquier contaminación a través de las manos o la propagación de microorganismos por el aire (ver sección 4.2)..

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección “infecciones e infestaciones” del sistema de clasificación de órganos con un grado de frecuencia «muy raras»:

Sistema de clasificación de órganos	Rara	Muy raras

Infecciones e infestaciones		Fungemia en pacientes con catéter venoso central y en pacientes en estado crítico o inmunodeprimidos (ver sección 4.4)
-----------------------------	--	---

Prospecto

- Sección 2
 - **Pacientes inmunodeprimidos u hospitalizados (debido a enfermedad grave o alteración/debilidad del sistema inmune)**

- Sección 4

Efectos adversos muy raros:

- **Penetración de la levadura en la sangre (fungemia)**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de octubre de 2017
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	25 de noviembre de 2017
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	24 de enero de 2018