

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au PSUR concernant *Saccharomyces boulardii*, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Sur la base des données présentées lors de la revue du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) et sur la base des données de la base de données EudraVigilance et de la littérature disponible, le rapport bénéfice-risque lors de l'utilisation des produits contenant *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) chez les sujets sévèrement malades ou immunodéficients est considéré comme modifié et une mise à jour de l'information produit est justifiée.

Il y a eu 19 cas rapportés avec le terme préférentiel (PT) fongémie sur la période couverte et 61 cas cumulés. La recherche sur l'ensemble de la base de données Eudravigilance a révélé 10 cas fatals de fongémie/d'infection fongique et de sepsis associés à l'administration de médicaments contenant *S. boulardii* où la causalité ne pouvait pas être exclue. En outre, il y a également eu 1 cas fatal d'infection fongique et de sepsis rapporté chez un patient âgé de 48 ans, dont aucun narratif n'a été fourni, et dont la causalité n'a pas pu être établie correctement. Environ la moitié des cas de fongémie mortels ont été rapportés chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central (CVC) qui font déjà l'objet d'une contre-indication. Cependant, pour les autres cas mortels, aucune insertion de CVC n'a été rapportée. Dans 1 cas fatal de fongémie l'insertion d'un CVC a été explicitement écartée par le rapporteur. Compte tenu du risque potentiel connu de fongémie chez les patients dans un état critique et des cas de décès rapportés chez des patients non porteurs d'un CVC, l'utilisation de *S. boulardii* chez des patients dans un état critique ou immunodéficients devrait être contre-indiquée et les rubriques concernées du RCP (rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8) et de la notice patients doivent être mis à jour en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à *Saccharomyces boulardii*, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicaments contenant *Saccharomyces boulardii* demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant *Saccharomyces boulardii* sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États Membres concernés et le demandeurs/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des Caractéristiques du Produit

- Rubrique 4.2

En raison du risque de contamination de l'air, les sachets ou gélules ne doivent pas être ouverts dans la chambre du patient. Les professionnels de santé doivent porter des gants durant la manipulation en vue de l'administration de probiotiques, puis les jeter immédiatement après usage et se laver les mains avec soin (voir rubrique 4.4).

- Rubrique 4.3

Les contre-indications doivent être amendées comme suit :

Hypersensibilité connue à l'un des constituants, allergie aux levures, particulièrement à *Saccharomyces boulardii* ; patients porteurs d'un cathéter veineux central ; **patients dans un état critique ou immunodéprimés en raison du risque de fongémie (voir rubrique 4.4).**

- Rubrique 4.4

~~Il est recommandé de ne pas ouvrir les gélules ou sachets dans l'environnement de patients porteurs d'un cathéter veineux central, pour éviter toute colonisation, en particulier manuportée, du cathéter. En effet, il a été rapporté chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central, même non traités par *S.boulardii*, de très rares cas de fongémie (pénétration de la levure dans le sang) se traduisant le plus souvent par de la fièvre et des hémocultures positives à *Saccharomyces*. Dans tous les cas, ces incidents ont évolué favorablement après administration d'un traitement antifongique et, le cas échéant, après ablation du cathéter~~

De très rares cas de fongémie (avec hémoculture positive à *Saccharomyces*) ont été rapportés principalement chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central, des patients dans un état critique ou immunodéprimés, se traduisant souvent par de la fièvre. Dans la majorité des cas, l'évolution a été favorable après arrêt du traitement par *Saccharomyces boulardii*, administration d'un traitement antifongique et, le cas échéant, après retrait du cathéter. Cependant, l'issue a été fatale pour quelques patients dans un état critique (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Comme avec tout médicament contenant des microorganismes vivants, une attention particulière doit être portée lors de la manipulation du produit en présence de malades principalement porteurs d'un cathéter veineux central mais aussi d'un cathéter périphérique, même non traités par *Saccharomyces boulardii*, afin d'éviter toute contamination transmise par les mains et/ou la dissémination des microorganismes dans l'air (voir rubrique 4.2).

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous le classe organe infections et infestations avec une fréquence "très rare" :

Classes de systèmes d'organes	Rare	Très rare

Infections et infestations		Fongémie chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central, <u>et chez des patients dans un état critique ou immunodéprimés (voir rubrique 4.4)</u>
----------------------------	--	---

Notice

- Rubrique 2
 - **Patients immunodéprimés ou hospitalisés (en raison d'une maladie grave ou dont le système immunitaire est affaibli)**
- Rubrique 4

Effets indésirables très rares :

 - **Passage de levures dans le sang (fongémie)**

Annexe III
Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh d'octobre 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	25 novembre 2017
Mise en œuvre de l'avis par les Etats membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	24 janvier 2018