

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenuto conto della relazione di valutazione del PRAC relativa ai PSUR per *Saccharomyces boulardii*, sono state raggiunte le seguenti conclusioni scientifiche:

Sulla base dei dati presentati nell'ambito del Periodic Safety Update Report (PSUR) in esame e sulla base dei dati della banca dati EudraVigilance e della letteratura disponibile, il rapporto beneficio-rischio per l'utilizzo di prodotti contenenti *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) in pazienti critici o immunocompromessi, va considerato variato e ne deriva la necessità di procedere a un aggiornamento delle informazioni del prodotto.

Durante il periodo in esame sono stati riportati 19 casi con temine preferito (TP) fungemia e 61 casi in totale. La ricerca nel database EudraVigilance complessivamente ha rilevato 10 casi fatali di fungemia/infezione micotica e sepsi associate alla somministrazione di medicinali contenenti *S. boulardii* nei quali non è stato possibile escludere un nesso causale. Inoltre, si è rilevato anche 1 caso fatale di infezione micotica e sepsi segnalato in un paziente di 48 anni, tuttavia non sono state fornite specifiche, pertanto non è stato possibile determinarne correttamente la causalità. Circa la metà dei casi di fungemia fatale è stata riportata nei pazienti con catetere venoso centrale (CVC), per i quali è già controindicato. Tuttavia, nei rimanenti casi fatali non è stato riportato alcun inserimento di CVC. In 1 caso fatale di fungemia l'inserimento di CVC è stato espressamente escluso dall'autore della relazione. Considerando il rischio potenziale noto di fungemia nei pazienti critici e i casi fatali riportati in pazienti senza inserimento di CVC, l'uso di *S. boulardii* in pazienti critici o immunocompromessi deve essere controindicato e le sezioni rilevanti del RCP (sezioni 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8) e il foglio illustrativo vanno aggiornati di conseguenza.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazione della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche per *Saccharomyces boulardii* il CMDh è dell'opinione che il rapporto beneficio-rischio dei medicinali contenenti *Saccharomyces boulardii* è invariato rispetto alle modifiche proposte delle informazioni sul prodotto.

Il CMDh ha raggiunto la posizione secondo cui le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti nell'ambito di questa singola valutazione PSUR devono essere variate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti *Saccharomyces boulardii* sono attualmente autorizzati nell'UE o sono soggetti alle future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri interessati e i titolari delle autorizzazioni di commercializzazione richiedenti prendano in debita considerazione la posizione del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sui prodotti del medicinale autorizzato a livello nazionale

Modifiche da includere nelle sezioni pertinenti delle Informazioni sul prodotto (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

A causa del rischio di contaminazione per via aerea, le bustine o le capsule non devono essere aperte negli ambienti in cui si trovano i pazienti. Durante la manipolazione dei probiotici da somministrare ai pazienti, il personale sanitario deve indossare guanti monouso, smaltirli immediatamente dopo l'uso e lavarsi accuratamente le mani (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.3

Una controindicazione deve essere modificata come segue:

Nota ipersensibilità a uno dei componenti; allergia ai lieviti, in particolare *Saccharomyces boulardii*; pazienti con catetere venoso centrale; **pazienti in condizioni critiche o pazienti immunocompromessi, a causa del rischio di fungemia (vedere paragrafo 4.4).**

- Paragrafo 4.4

~~Non esitare a aprire le capsule o le bustine nei dintorni dei pazienti con un centro! catetere, per evitare qualsiasi colonizzazione, specialmente a mano, del catetere. Sono stati segnalati pazienti con un centro! *Saccharomyces boulardii*, di casi molto rari di fungemia (penetrazione di sangue per lievito), gran parte del tempo in pyrexia e colture positive del sangue per ceppi di *Saccharomyces*. L'esito in tutti questi casi è stato soddisfacente dopo il trattamento antifungino e, se necessario, la rimozione del catetere.~~

Si sono verificati rari casi di fungemia (e emocolture positive per i ceppi di *Saccharomyces*) per la maggior parte in pazienti con catetere venoso centrale, pazienti in condizioni critiche o immunocompromessi, risultanti nella maggior parte dei casi in piressia. Nella maggioranza dei casi l'esito è stato soddisfacente dopo l'interruzione del trattamento con *Saccharomyces boulardii*, la somministrazione di un trattamento antimicotico e la rimozione del catetere, laddove necessario. Tuttavia l'esito è stato fatale in alcuni pazienti in condizioni critiche (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Come per tutti i farmaci a base di microorganismi vivi, è necessario prestare particolare attenzione durante la manipolazione del prodotto, principalmente in presenza di pazienti con catetere venoso centrale, ma anche in presenza di pazienti con catetere venoso periferico, anche se non trattati con *Saccharomyces boulardii*, al fine di evitare la contaminazione da contatto e/o la diffusione dei microorganismi per via aerea (vedere paragrafo 4.2).

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alle infezioni e infestazioni SOC con frequenza "molto rara":

Classificazione sistemica organica	Raro	Molto raro
Infezioni e infestazioni		Fungemia in pazienti con catetere venoso centrale <u>e in pazienti in condizioni critiche o immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4)</u>

Foglietto illustrativo

- Sezione 2
 - **Pazienti immunocompromessi o ricoverati in ospedale (a causa di patologie gravi o con sistema immunitario alterato/indebolito)**
- Sezione 4

Effetti collaterali estremamente rari:

- **Penetrazione del lievito nel sangue (fungaemia)**

Allegato III

Programma per l'attuazione della presente posizione

Programma per l'attuazione della presente posizione

Adozione della posizione CMDh:	Ottobre 2017 riunione CMDh
Invio alle autorità competenti nazionali delle traduzioni degli allegati della posizione:	25 novembre 2017
Implementazione della posizione da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	24 gennaio 2018