

Anexo I

Conclusões científicas e argumentos para a alteração aos termos da Autorização de Marketing (s)

Conclusões científicas

Tendo em consideração o Relatório de Avaliação PRAC relativo ao PSUR(s) para *Saccharomyces boulardii*, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base nos dados apresentados no relatório periódico de atualização em matéria de segurança (PSUR) em análise e com base nos dados disponíveis na base de dados EudraVigilance e noutra literatura disponível, a relação risco-benefício da utilização dos produtos com *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) em doentes críticos ou imunocomprometidos é considerada alterada e uma atualização à informação sobre o produto é garantida.

Registaram-se 19 casos relatados com o termo preferencial (PT) fungemia durante o período e 61 casos cumulativamente. A procura na base de dados EudraVigilance revelou um total de 10 casos fatais de fungemia/infeção fúngica e sepsia associada à administração de produtos medicinais com *S. boulardii* containing, nos quais a associação causal não pode ser eliminada. Ademais, registou-se um caso fatal de infeção fúngica e sepsia reportada num doente com 48 anos, todavia, não foi fornecida a narrativa do caso, pelo que a causalidade não pode ser devidamente estabelecida. Aproximadamente metade dos casos de fungemia fatal foi reportada em doentes com um cateter venoso central (CVC), que já tinha sido contraindicado. Todavia, nos restantes casos fatais não foi relatada a inserção de CVC. Em um dos casos fatais de fungemia, a inserção de CVC foi explicitamente excluída pelo autor do relatório. Tendo em consideração o potencial risco de fungemia conhecido nos doentes críticos e os casos fatais reportados sem inserção de CVC, a utilização da *S. boulardii* em doentes críticos ou imunocomprometidos deverá ser contraindicada e as secções pertinentes do SmPC (secções 4.2, 4.3, 4.4 e 4.8) e o panfleto de informação ao doente (PIL) devem ser atualizados em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas da PRAC.

Argumentos para a alteração aos termos da Autorização de Marketing

Com base nas conclusões científicas para a *Saccharomyces boulardii*, o CMDh considera que a relação risco-benefício do produto medicinal que contenha a *Saccharomyces boulardii* permanece inalterada sujeita às alterações propostas à informação do produto.

O CMDh conclui que a autorização de marketing dos produtos no âmbito desta avaliação PSUR única deve ser alterada. Na medida em que outros produtos medicinais contendo *Saccharomyces boulardii* sejam atualmente autorizados na UE ou sujeitos a procedimentos de autorização futura na UE, o CMDh recomenda que os Estados-Membros relevantes e os titulares/requerentes da autorização de marketing tenham em devida consideração a posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à informação do produto do (s) medicamento (s) autorizado (s) a nível nacional

Alterações a serem incluídas nas secções pertinentes da Informação do produto (novo texto sublinhado e a negrito, texto eliminado riscado)

Resumo das características do medicamento

- Secção 4.2

Devido ao risco de contaminação no ar, as saquetas ou cápsulas não devem ser abertas nos quartos dos pacientes. Os prestadores de cuidados de saúde devem usar luvas durante o manuseio de probióticos a serem administrados e, em seguida, eliminar imediatamente as luvas e lavar corretamente as suas mãos (ver secção 4.4).

- Secção 4.3

A contra-indicação should be amended as follows:

hipersensibilidade conhecida a um dos componentes; alergia a levedura, especialmente *Saccharomyces boulardii*; pacientes com um cateter venoso central; **pacientes gravemente doentes ou pacientes imunocomprometidos devido a um risco de fungemia (ver secção 4.4).**

- Secção 4.4

Nós recomendamos não abrir cápsulas ou saquetas nos arredores de pacientes com central cateter, para evitar qualquer colonização, especialmente a mão, do cateter. Houve relatos em pacientes com central *Saccharomyces boulardii*, de casos muito raros de fungemia (penetração de sangue por fermento), a maior parte do tempo na pirexia e hemoculturas positivas para cepas de *Saccharomyces*. O resultado em todos esses casos foi satisfatório após o tratamento antifúngico e, quando necessário, a remoção do cateter.

Tem havido casos muito raros de fungemia (e hemoculturas positivas para as estirpes de *Saccharomyces*) reportados principalmente em pacientes com cateter venoso central, pacientes gravemente doentes ou imunocomprometidos, a maioria frequentemente resultando em pirexia. Na maioria dos casos, o resultado foi satisfatório após a cessação do tratamento por *Saccharomyces boulardii*, a administração de tratamento antifúngico e remoção do cateter quando necessário. No entanto, o resultado foi fatal em alguns pacientes gravemente doentes (ver secções 4.3 e 4.8).

Como com todos os medicamentos feitos a partir de microrganismos vivos, tem que se prestar especial atenção ao manuseamento do produto na presença de pacientes principalmente com cateter venoso central, mas também com cateter periférico, mesmo que não tratados com *Saccharomyces boulardii*, para evitar qualquer contaminação pelas mãos e/ou a propagação de microrganismos pelo ar (ver secção 4.2).

- Secção 4.8

A reação adversa que se segue deve ser acrescentada nas infeções e infestações SOC com a frequência "muito rara":

Classe de Órgão do Sistema	Raro	Muito raro
Infeções e infestações		Fungemia em pacientes com um cateter venoso central e em pacientes gravemente doentes ou imunocomprometidos (ver secção 4.4)

Folheto informativo

- Secção 2

- **Pacientes imunocomprometidos ou internados (devido a doença grave ou sistema imunitário enfraquecido/alterado)**

- Secção 4

Efeitos secundários muito raros:

- **Penetração de levedura no sangue (fungemia)**

Anexo III

Calendário de aplicação da decisão

Calendário de aplicação da decisão

Adopção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh em outubro de 2017
Transmissão às autoridades nacionais competentes das traduções dos anexos à posição:	25 de novembro de 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (submissão da alteração pelo titular da autorização de marketing):	24 de janeiro de 2018