

Anexa I

Concluzii științifice și justificări pentru variațiile la termenii Autorizației de marketing

Concluzii științifice

Luând în considerare Raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranță (PSUR) pentru *Saccharomyces boulardii*, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza informațiilor prezentate în Raportul periodic actualizat referitor la siguranță (PSUR) aflat sub revizuire și pe baza informațiilor din data de baze EudraVigilance și documentația disponibilă, balanța beneficii-riscuri privind utilizarea de *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) ce conține produse pentru pacienții bolnavi în stare critică sau imunocompromiși este considerată ca fiind modificată, iar o actualizare a informațiilor despre produs este garantată.

Au existat 19 cazuri raportate cu descriptor fungemie în intervalul de timp indicat și 61 de cazuri în total. Căutarea globală efectuată în data de baze EudraVigilance a identificat 10 cazuri fatale de fungemie/infecție fungică și septicemie asociate cu administrarea de *S. boulardii* ce conține produse medicinale unde asocierea cauzată nu a putut fi exclusă. De asemenea, s-a mai înregistrat 1 caz fatal de infecție fungică și septicemie la un pacient de 48 de ani, dar nu a fost furnizată nicio descriere a cazului și astfel cauzalitatea nu a putut fi stabilită corect. Aproximativ jumătate din cazurile fatale de fungemie au fost înregistrate la pacienții care aveau un cateter venos central (CVC), fapt care fusese deja contraindicat. Totuși, în privința celorlalte cazuri fatale, nu au fost raportate introduceri ale unui CVC. Într-un caz fatal de fungemie, introducerea unui CVC a fost exclusă în mod explicit de raportor. Luându-se în considerare riscul potențial cunoscut de fungemie la pacienții bolnavi în stare critică și cazurile fatale raportate la pacienții fără CVC, utilizarea de *S. boulardii* la pacienții bolnavi în stare critică sau imunocompromiși ar trebui să fie contraindicată, iar secțiuni importante din SmPC (secțiunile 4.2, 4.3, 4.4 și 4.8) și din prospectul cu informații pentru utilizator (PIL) ar trebui să fie actualizate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice oferite de PRAC.

Justificări pentru variațiile la termenii Autorizației de marketing

Pe baza concluziilor științifice pentru *Saccharomyces boulardii*, CMDh consideră că balanța beneficii-riscuri a produsului (produselor) medicinal(e) ce conțin(e) *Saccharomyces boulardii* rămâne neschimbată în raport cu modificările propuse pentru informațiile oferite utilizatorilor.

CMDh consideră că autorizația de marketing a produselor în scopul acestei unice evaluări PSUR ar trebui să varieze. În măsura în care produse suplimentare medicinale ce conțin *Saccharomyces boulardii* sunt în prezent autorizate în UE sau sunt în curs de obținere de autorizare în UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și aplicanții/deținătorii de autorizații de marketing să ia în considerare poziția CMDh.

Anexa II

Modificări ale informațiilor despre produs ale medicamentelor autorizate la nivel național,

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile importante din Informații produs (text nou subliniat și îngroșat, text șters cu o linie)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Secțiunea 4.2

Datorită unui risc de contaminare pe calea aerului, plicurile sau capsulele nu trebuie să fie deschise în încăperile pacienților. Furnizorii de servicii medicale trebuie să poarte mănuși în timpul manipulării și administrării probioticelor, apoi trebuie să elimine imediat mănușile și să se spele cu atenție pe mâini (vezi secțiunea 4.4).

- Secțiunea 4.3

O contraindicație ar trebui să fie rectificată, după cum urmează:

Hipersensibilitate recunoscută la unul dintre elementele componente; alergii la drojdie, în special la *Saccharomyces boulardii*; pacienți care au un cateter venos central; **pacienți bolnavi în stare critică sau pacienți imunocompromiși din cauza unui risc de fungemie (vezi secțiunea 4.4).**

- Secțiunea 4.4

Se recomandă să nu deschideți capsule sau plicuri în împrejurimile pacienților cu un centru! cateter, pentru a evita orice colonizare, mai ales în mână, a cateterului. Au existat rapoarte la pacienții cu un centru! *Saccharomyces boulardii*, din cazuri foarte rare de fungemie (penetrarea sângelui prin drojdie), de cele mai multe ori în pirexie și culturi de sânge pozitive pentru tulpinile de *Saccharomyces*. Rezultatul în toate aceste cazuri a fost satisfăcător după tratamentul antifungic și, dacă este necesar, eliminarea cateterului.

S-au înregistrat cazuri foarte rare de fungemie (și culturi pozitive de sânge pentru tulpinile de *Saccharomyces*) semnalate în special la pacienții cu un cateter venos central, la cei care sunt bolnavi într-un stadiu critic sau la pacienții imunocompromiși, cel mai frecvent rezultând o stare febrilă. În majoritatea cazurilor, rezultatul a fost satisfăcător după încetarea tratamentului cu *Saccharomyces boulardii*, administrarea tratamentului antifungic și îndepărtarea cateterului, acolo unde a fost necesar. Totuși, rezultatul a fost fatal în cazul unor pacienți aflați în stare critică (vezi secțiunile 4.3 și 4.8).

La fel ca toate medicamentele produse din organisme vii, trebuie acordată o atenție deosebită manipulării produsului în prezența pacienților, îndeosebi a celor cu cateter venos central, dar și cu cateter venos periferic, chiar dacă aceștia nu sunt tratați cu *Saccharomyces boulardii*, pentru a se evita orice contaminare de la mâini și/sau răspândirea microorganismelor pe calea aerului (vezi secțiunea 4.2).

- Secțiunea 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în Clasificarea sistemică pe organe - Infecții și infestări cu frecvența „foarte rar”:

Clasificarea sistemică pe organe (SOC)	Rar	Foarte rar
Infecții și infestări		Fungemie la pacienții cu cateter venos central sau la pacienți în stare critică sau imunocompromiși (vezi secțiunea 4.4).

Prospectul

- Secțiunea 2
 - **Pacienți imunocompromiși sau spitalizați (din cauza bolilor grave sau a sistemului imunitar modificat sau slăbit)**
- Secțiunea 4

Reacții adverse foarte rare:

- **Pătrunderea drojdiei în sânge (fungemie)**

Anexa III

Graficul implementării acestei poziții

Graficul implementării acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Octombrie 2017 Întâlnirea CMDh
Transmiterea spre autoritățile competente naționale a traducerilor anexelor la această poziție:	25 noiembrie 2017
Implementarea poziției de către Statele Membre (depunerea variației de către deținătorul de autorizații de marketing):	24 ianuarie 2018