

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prolif, 250 mg, cápsulas.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém:

No mínimo 2.5 bilhões de células viáveis de *Saccharomyces boulardii* em 250 mg de liofilizado.

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas com o corpo verde claro e a cabeça amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prolif está indicado em adultos e crianças com mais de 6 anos para:

- Tratamento sintomático da diarreia aguda.
- Prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças com mais de 6 anos e adultos:

- Para o tratamento da diarreia aguda e prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos, uma cápsula dura 1-3 vezes por dia,

Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas sem mastigar com uma quantidade apropriada de líquido (preferencialmente um copo de água) antes das refeições.

Devido ao risco de contaminação através do ar, as cápsulas não devem ser abertas nos quartos dos doentes. Os prestadores de cuidados de saúde devem usar luvas durante o manuseamento de probióticos a administrar e, em seguida, eliminar imediatamente as luvas e lavar corretamente as suas mãos (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

O tratamento para a diarreia deve continuar por alguns dias após os sintomas cessarem.

Em princípio, não se conhecem limitações na duração do uso de preparações contendo leveduras.

4.3 Contraindicações

Prolif é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Alergia a leveduras, especialmente *Saccharomyces boulardii*.
- Doentes com cateter venoso central
- Doentes imunocomprometidos ou com doença grave devido a um risco de fungemia (ver secção 4.4)

Crianças:

Não existem estudos adequados acerca do uso deste medicamento em lactentes e crianças pequenas. Consequentemente, este medicamento não deve ser usado em crianças com menos de 6 anos de idade.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Saccharomyces boulardii é um microorganismo vivo que, sob condições inapropriadas, que podem ocorrer em doentes com sistema imunitário debilitado, pode causar infeções fúngicas sistémicas por migração do trato intestinal para o sangue ou por contaminação externa do cateter venoso central.

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

Como com todos os medicamentos feitos a partir de microrganismos vivos, tem de se prestar especial atenção ao manuseamento do produto principalmente na presença de doentes 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).

Devido ao risco, ainda não avaliado, de colonização sistémica com *Saccharomyces boulardii*, os doentes com um sistema imunitário debilitado (ex.: infeção por HIV, transplantados, leucemia, tumores malignos, radioterapia, quimioterapia, tratamentos com cortisona durante períodos longos e com dosagens elevadas) e os doentes portadores de cateter venoso central devem tomar este medicamento com precaução.

A reidratação oral é essencial no tratamento da diarreia aguda. A necessidade de reidratação deve ser avaliada regularmente. Uma solução de reidratação oral deve ser usada para prevenir e tratar a desidratação. Em casos graves e com vômitos associados pode ser necessário reidratação intravenosa.

Prolif sendo constituído por células vivas não deve ser utilizado com líquidos levados a temperaturas superiores a 50° C.

Deverá consultar um médico se os sintomas não melhorarem após 2 a 3 dias de tratamento com *Saccharomyces boulardii*.

Este medicamento contém lactose anidra. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante deste medicamento com medicamentos antifúngicos, orais ou sistémicos, pode diminuir o efeito de *Saccharomyces boulardii*.

A administração concomitante com inibidores da monoaminoxidase pode aumentar a pressão sanguínea.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não dispomos de dados de teratogenicidade animal. Clinicamente não foi reportada nenhuma malformação nem efeito fetotóxico. Todavia os dados de monitorização da exposição durante a gravidez a este medicamento é insuficiente para excluir risco. É preferível, como medida de precaução, não usar durante a gravidez.

Amamentação

Saccharomyces boulardii (Sb) não é absorvido. É preferível, como medida de precaução, não usar durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Prolif sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classe de Sistemas de Órgãos do MedDRA	Reação adversa
Infeções e infestações	
Muito raros	Fungemia em doentes com um cateter venoso central e doentes imunocomprometidos ou com doença grave (ver secção 4.4).

Frequência desconhecida	Sépsis em doentes em estado crítico ou em doentes imunocomprometidos (consultar secção 4.4)
Doenças gastrointestinais	
Desconhecido	Flatulência
Doenças do sistema imunitário / Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino/ Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Desconhecido	Em casos individuais podem ocorrer reações de intolerância na forma de prurido, pápulas (urticária), erupções cutâneas localizadas ou distribuídas por todo o corpo (exantema local ou generalizado) bem como edema da pele e mucosas, particularmente na região da face (edema de Quincke), falta de ar e choque alérgico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Até ao momento são desconhecidas intoxicações com preparações de leveduras liofilizadas.

Em caso de sobredosagem, os efeitos indesejáveis mencionados na secção "Efeitos indesejáveis" podem ocorrer de forma aumentada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.6 - Aparelho digestivo. Suplementos enzimáticos, bacilos lácteos e análogos.

Código ATC: A07FA02

A eficácia de *Saccharomyces boulardii* depende da viabilidade das células das leveduras.

Saccharomyces boulardii é capaz de se ligar a bactérias patogênicas fimbriadas. Foi demonstrada uma inibição de crescimento de *Proteus mirabilis* e *vulgaris*, *Salmonella typhi* e *typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, algumas *Shigellae* e *Candida albicans* quando co-cultivadas in vitro com *Saccharomyces boulardii*. Detalhes acerca da dependência da concentração da inibição do crescimento não estão disponíveis.

Saccharomyces boulardii pode também inibir o crescimento do *Clostridium difficile* e a ligação ao recetor-toxina assim como inibir o efeito causador de diarreia de estirpes enterotóxicas de *Escherichia coli*.

No modelo isolado da ansa intestinal, *Saccharomyces boulardii* reduziu em 40% o influxo de sódio e água para o lúmen induzido pela incubação com a toxina da cólera.

Em preparações intestinais, o aumento do transporte de cloro da serosa para a mucosa, induzido pelas prostaglandinas E2 e I2, foi revertido, por estimulação simultânea com *Saccharomyces boulardii*, para um fluxo maior de cloro da mucosa para a serosa, quando comparado com controlos não tratados.

Foi observado um aumento da atividade das dissacaridasas ligadas à membrana intestinal – sacarase, lactase e maltase – em ensaios em animais e em seres humanos.

Em ensaios em animais, a imunoglobulina secretória (sIgA) no trato gastrointestinal aumenta após a administração oral de *Saccharomyces boulardii*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, as células de *Saccharomyces boulardii* são transportadas ao longo do trato intestinal onde exercem a sua ação, particularmente no intestino delgado.

No intestino grosso, as células de levedura são destruídas principalmente pelas bactérias residentes e menos de 1% da dose administrada é excretada sob a forma de células vivas. *Saccharomyces boulardii* não coloniza de uma forma permanente o trato intestinal humano, 6 a 7 dias após ter terminado a administração de Prolif não se detetam células nas fezes.

Em condições normais, as células de *Saccharomyces boulardii* não passam do trato gastrointestinal para a circulação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos de toxicidade de dose única em roedores e de toxicidade de dose repetida com a duração de 6 meses no rato e coelho (administração oral de 100 mg/Kg) e no cão (administração oral de 330 mg/Kg). Os resultados mostraram ausência de efeitos tóxicos.

Os estudos de genotoxicidade in vitro mostraram ausência de potencial mutagénico. Não estão disponíveis estudos de toxicidade reprodutiva ou de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

- Lactose anidra,
- Estearato de magnésio.

Cápsula:

- Gelatina,
- Água,
- Complexo cupro-clorofílico (E141),
- Dióxido de titânio (E171),
- Óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Se forem realizadas análises microbiológicas às fezes durante ou pouco tempo após o tratamento com este medicamento, o laboratório deve ser informado devido à possibilidade de obter resultados falsos-positivos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PE/PVDC/Alumínio.
Embalagens de 10, 20, 50 e 100 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bene Farmacêutica, Lda.
Av. D. João II, Ed. Atlantis, nº 44C – 1º
1990-095 Lisboa – Portugal

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5749403 - 10 cápsulas, 250 mg, blister de PVC/PE/PVDC/Alumínio
N.º de registo: 5725320 – 20 cápsulas, 250 mg, blister de PVC/PE/PVDC/Alumínio

APROVADO EM 01-04-2021 INFARMED

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO