

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι μεταβολής των όρων της Άδειας ή των Αδειών
Κυκλοφορίας ()**

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) στην/στις PSUR (Περιοδική Έκθεση Ενημέρωσης για την Ασφάλεια) για τον *Saccharomyces boulardii*, τα επιστημονικά συμπεράσματα έχουν ως εξής:

Βάσει των δεδομένων που παρουσιάζονται στην υπό αναθεώρηση περιοδική έκθεση ενημέρωσης για την ασφάλεια (PSUR) και των δεδομένων στη βάση δεδομένων EudraVigilance, καθώς και τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία, η σχέση οφέλους-κινδύνου από τη χρήση προϊόντων που περιέχουν τον *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) από ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή ασθενείς σε ανοσοκαταστολή θεωρείται ότι έχει αλλάξει, και απαιτείται επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος.

Έχουν αναφερθεί 19 περιπτώσεις με προτιμώμενο όρο (PT) μυκηταιμία κατά το μεσοδιάστημα και 61 περιπτώσεις συνολικά. Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων EudraVigilance αποκάλυψε 10 θανατηφόρες περιπτώσεις μυκηταιμίας/μυκητιακής λοίμωξης και σηψαιμίας συνολικά με χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που περιείχαν *S. boulardii*, όπου δεν ήταν δυνατός ο αποκλεισμός της αιτιώδους σύνδεσης. Επιπλέον, αναφέρθηκε και 1 θανατηφόρος περίπτωση μυκητιακής λοίμωξης και σηψαιμίας σε 48χρονο ασθενή. Ωστόσο, καμία περιγραφή δεν ήταν διαθέσιμη και επομένως δεν ήταν δυνατός ο σωστός προσδιορισμός της αιτιότητας. Οι μισές από τις θανατηφόρες περιπτώσεις μυκηταιμίας περίπου αναφέρθηκαν σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα (CVC), για τους οποίους αντενδεικνυόταν ήδη. Ωστόσο, στις υπόλοιπες θανατηφόρες περιπτώσεις δεν αναφέρθηκε εισαγωγή CVC. Σε 1 θανατηφόρο περίπτωση μυκηταιμίας, η εισαγωγή CVC αποκλείστηκε ρητά από το άτομο που ανέφερε την περίπτωση. Ενόψει του γνωστού πιθανού κινδύνου μυκηταιμίας σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση και τις αναφερόμενες θανατηφόρες περιπτώσεις σε ασθενείς χωρίς την εισαγωγή CVC, η χρήση *S. boulardii* σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή σε ανοσοκαταστολή θα πρέπει να αντενδείκνυται και τα σχετικά κεφάλαια της SmPC (περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος) (κεφάλαια 4.2, 4.3, 4.4 και 4.8) και το φύλλο οδηγιών χρήσης (PIL) θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ανάλογα.

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με τα επιστημονικά αποτελέσματα της PRAC.

Λόγοι μεταβολής των όρων της Άδειας ή των Αδειών Κυκλοφορίας

Βάσει των επιστημονικών συμπερασμάτων για τον *Saccharomyces boulardii*, η CMDh πιστεύει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν *Saccharomyces boulardii* διατηρείται αμετάβλητη υπό την προϋπόθεση των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh κατέληξε ότι η άδεια ή οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν σε αυτή την PSUR θα πρέπει να αλλάξει. Στο βαθμό που πρόσθετα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν *Saccharomyces boulardii* επιτρέπονται στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έγκρισης στην ΕΕ, η CMDh συστήνει στα κράτη μέλη και στον αιτούντα/κατόχους άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη τη θέση της CMDh.

Παράρτημα II

Τροποποιήσεις των πληροφοριών για το προϊόν του (των) εγκεκριμένου

Οι τροποποιήσεις θα πρέπει να συμπεριληφθούν στα σχετικά κεφάλαια των Πληροφοριών Προϊόντος (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονη γραφή, διαγραμμένο κείμενο να περάσει)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Κεφάλαιο 4.2

Λόγω του κινδύνου αερομεταφερόμενης μόλυνσης, οι φακελίσκοι ή τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται στους θαλάμους των ασθενών. Το υγειονομικό προσωπικό θα πρέπει να φοράει γάντια κατά το χειρισμό των χορηγούμενων προβιοτικών, και στη συνέχεια να απορρίπτει τα γάντια και να πλένει σωστά τα χέρια του (βλ. κεφάλαιο 4.4).

- Κεφάλαιο 4.3

Η αντένδειξη θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Γνωστή υπερευαισθησία σε ένα από τα συστατικά, αλλεργία στους ζυμομύκητες, ειδικότερα τον *Saccharomyces boulardii*, ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή σε ανοσοκαταστολή λόγω του κινδύνου μυκηταιμίας (δείτε κεφάλαιο 4.4).

- Κεφάλαιο 4.4

Μην διστάσετε να ανοίξετε καψάκια ή φακελάκια κοντά σε ασθενείς με κέντρο! καθετήρα, για να αποφευχθεί οποιοσδήποτε αποικισμός, ιδιαίτερα χειροκίνητος, του καθετήρα. Έχουν υπάρξει αναφορές σε ασθενείς με κέντρο! *Saccharomyces boulardii*, πολύ σπάνιων περιπτώσεων fungemia (διείσδυση αίματος από τη ζύμη), τις περισσότερες φορές σε πυρεξία και θετικές καλλιέργειες αίματος για στελέχη *Saccharomyces*. Το αποτέλεσμα σε όλες αυτές τις περιπτώσεις ήταν ικανοποιητικό μετά την αντιμυκητιασική αγωγή και, όταν ήταν απαραίτητο, την αφαίρεση του καθετήρα.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις μυκηταιμίας (και καλλιέργειες αίματος θετικές σε στέλεχη *Saccharomyces*) κυρίως σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, σε κρίσιμη κατάσταση ή σε ανοσοκαταστολή, που συχνά προκαλεί πυρεξία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το αποτέλεσμα υπήρξε ικανοποιητικό μετά τη διακοπή της θεραπείας με *Saccharomyces boulardii*, τη χορήγηση αντιμυκητιακής θεραπείας και την αφαίρεση του καθετήρα, όταν ήταν απαραίτητο. Ωστόσο, το αποτέλεσμα υπήρξε θανατηφόρο για ορισμένους ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (βλ. κεφάλαια 4.3 και 4.8).

Όπως και με όλα τα φάρμακα που παρασκευάζονται από ζωντανούς μικροοργανισμούς, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά το χειρισμό του προϊόντος υπό την παρουσία ασθενών με κεντρικό φλεβικό καθετήρα κυρίως, αλλά και με περιφερικό καθετήρα, ακόμα και χωρίς θεραπεία με *Saccharomyces boulardii*, για την αποφυγή μόλυνσης από τα χέρια ή και διάδοσης μικροοργανισμών μέσω του αέρα (βλ. κεφάλαιο 4.2).

- Κεφάλαιο 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στις λοιμώξεις και παρασιτώσεις SOC (κλάση συστημικού οργάνου) με συχνότητα "πολύ σπάνιο":

Κλάση Συστημικού Οργάνου	Σπάνιο	Πολύ σπάνιο
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Μυκηταιμία σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό <u>καθετήρα και ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή σε ανοσοκαταστολή (βλ. κεφάλαιο 4.4)</u>

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Κεφάλαιο 2
 - Ασθενείς σε ανοσοκαταστολή ή νοσηλευόμενοι (λόγω κρίσιμης ασθένειας ή τροποποιημένου/εξασθενημένου ανοσοποιητικού συστήματος)
 - Κεφάλαιο 4
- Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:
- Διείσδυση ζυμομύκητα στο αίμα (μυκηταιμία)

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής αυτής της θέσης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής αυτής της θέσης

Υιοθέτηση της θέσης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Οκτώβριος 2017
Αποστολή των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης στις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές:	25 Νοεμβρίου 2017
Εφαρμογή της θέσης από τα κράτη μέλη (υποβολή της μεταβολής από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	24 Ιανουαρίου 2018