

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za *Saccharomyces boulardii*, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju podataka iz periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) koji je na pregledu i na temelju podataka iz baze podataka EudraVigilance i dostupne literature, omjer koristi i rizika za korištenje lijekova koji sadrže *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) kod kritično bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika smatra se promijenjenim i potrebno je ažuriranje informacija o lijeku.

Prijavljeno je 19 slučajeva pod preporučenim pojmom fungemija tijekom razdoblja intervala i 61 slučaj kumulativno. Pretraživanje u bazi podataka EudraVigilance pokazalo je ukupno 10 smrtnih slučajeva fungemije/gljivične infekcije i sepse povezane s primjenom lijekova koji sadrže *S. boulardii* kod kojih se uzročna veza ne može isključiti. Štoviše, prijavljen je 1 smrtni slučaj gljivične infekcije i sepse kod 48-godišnjeg pacijenta, ali nije bilo navedeno nikakvo obrazloženje slučaja, pa se uzročna veza nije mogla pravilno utvrditi. Otprilike polovica smrtnih slučajeva fungemije prijavljena je u bolesnika s centralnim venskim kateterom (CVC) koji je već bio kontraindiciran. Međutim, kod ostalih smrtnih slučajeva nije bilo prijavljenih umetanja CVC-a. U jednom smrtnom slučaju fungemije, autor izvješća eksplicitno je isključio umetanje CVC-a. Uzimajući u obzir poznati potencijalni rizik od fungemije kod kritično bolesnih bolesnika i prijavljene smrtne slučajeve kod bolesnika bez umetanja CVC-a, primjena *S. boulardii* kod kritično bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika treba biti kontraindicirana i relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka (dijelovi 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8) i upute o lijeku treba ažurirati u skladu s tim.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za *Saccharomyces boulardii*, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) *Saccharomyces boulardii* nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže *Saccharomyces boulardii* trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2

Zbog rizika od zagađenja zrakom, vrećice ili kapsule ne smiju se otvarati u prostorijama za pacijente. Zdravstveni radnici trebaju nositi rukavice tijekom rukovanja probioticima za davanje pacijentima, a zatim odmah baciti rukavice i dobro oprati ruke (vidjeti dio 4.4).

- Dio 4.3

Kontraindikacije treba izmijeniti i dopuniti kako slijedi:

Poznata preosjetljivost na jednu od komponenti; alergija na kvasac, posebno na *Saccharomyces boulardii*; pacijenti s centralnim venskim kateterom; **kritično bolesni pacijenti ili imunokompromitirani pacijenti zbog rizika od fungemije (vidjeti dio 4.4).**

- Dio 4.4

Nije preporučeno otvarati kapsule ili vrećice u blizini pacijenata s centralnim venskim kateterom, kako bi se izbjegla bilo kakva kolonizacija, osobito rukom, katetera. Postoje izvještaji u bolesnika s centralnim venskim kateterom, čak i onih koji nisu liječeni sa *Saccharomyces boulardii*, vrlo rijetkih slučajeva fungemije (penetracija kvasca u krv), najčešće rezultirajući pireksijom i krvnim kulturama pozitivnim na sojeve *Saccharomyces*. Ishod u svim tim slučajevima bio je zadovoljavajući nakon antifungalnog liječenja i, po potrebi, uklanjanja katetera.

Bilo je vrlo rijetkih slučajeva fungemije (i krvnih kultura pozitivnih na sojeve *Saccharomyces*) koji su najčešće primijećeni u bolesnika s centralnim venskim kateterom, kritično bolesnih ili imunokompromitiranih pacijenata, a koji su najčešće rezultirali pireksijom. U većini slučajeva, ishod je bio zadovoljavajući nakon prestanka liječenja sa *Saccharomyces boulardii*, primjene antifungalnog liječenja i uklanjanja katetera kada je to potrebno. Međutim, ishod je bio koban kod nekih kritično bolesnih pacijenata (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Kao i kod svih lijekova dobivenih od živih mikroorganizama, posebnu pažnju treba posvetiti rukovanju lijekom u prisutnosti pacijenata prvenstveno sa centralnim venskim kateterom, ali također s perifernim kateterom, čak i onih koji nisu liječeni sa *Saccharomyces boulardii*, kako bi se izbjegla bilo kakva kontaminacija rukama i/ili širenje mikroorganizama zrakom (vidjeti dio 4.2).

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu treba dodati u klasifikaciju organskih sustava pod "Infekcije i infestacije" s učestalošću "vrlo rijetko":

Klasa organskog sustava	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije		Fungemija kod bolesnika s centralnim venskim kateterom <u>i kod kritično bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika (vidjeti dio 4.4)</u>

Uputa o lijeku

- Dio 2.
 - **Pacijenti s oslabljenim imunitetom ili pacijenti liječeni u bolnici (zbog ozbiljne bolesti ili promijenjenog/oslabljenog imunološkog sustava)**
- Dio 4.

Vrlo rijetke nuspojave:

- **Prodor kvasca u krv (fungemija)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	25. studenog 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	24. siječnja 2018.