

I. melléklet

Tudományos következtetések és a Forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeivel kapcsolatos eltérések alapja

Tudományos következtetések

A PRAC *Saccharomyces boulardii* alkalmazásával kapcsolatos, időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)re (PSUR) vonatkozó értékelő jelentését figyelembe véve az alábbi tudományos következtetések vonhatók le:

A felülvizsgálat alatt álló időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben bemutatott adatok, valamint az EudraVigilance adatbázisban szereplő adatok és a rendelkezésre álló szakirodalom alapján a *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) tartalmú készítmények kritikus állapotban lévő vagy immunkárosodott betegek esetében történő alkalmazásával kapcsolatos előny-kockázat arány megváltozott, és a termékinformációk frissítése indokolt.

19 olyan esetről számoltak be, akiknél az adott időszakban fungaemia állt fenn, és összességében 61 ilyen esetre volt példa. Az EudraVigilance adatbázisban végzett keresés során összesen 10 olyan haláleset volt fellelhető, amelyben a halált okozó fungaemia/gombás fertőzés és szepszis az *S. boulardii* tartalmú készítmények adásához kapcsolódott, és nem lehetett kizárni az ok-okozati összefüggést. Ezen kívül 1 halálos kimenetelű gombás fertőzésről és szepsziszről is beszámoltak egy 48 éves beteg esetében, azonban nem áll rendelkezésre az esettel kapcsolatos beszámoló, ezért az oki összefüggés nem állapítható meg megfelelően. A halállal végződő fungaemia az esetek körülbelül felében olyan betegeknél következett be, akiknél centrális vénás katétert (CVC) alkalmaztak, amely már eleve ellenjavallt volt. Ugyanakkor a többi halálos esetről nem számoltak be centrális vénás katéter beültetéséről. A halállal végződő fungaemia egy esetében a jelentés készítője kifejezetten kizárta a centrális vénás katéter beültetését. A fungaemia kritikus állapotú betegek esetében fennálló, ismert kockázatát és a centrális vénás katéter nélküli betegek esetében ismert halálos eseteket figyelembe véve elmondható, hogy az *S. boulardii* kritikus állapotban lévő betegek, valamint károsodott immunrendszerű betegek esetében történő alkalmazásának ellenjavalltnak kell lennie, és ennek megfelelően frissíteni kell a az alkalmazási előírás megfelelő részeit (4.2., 4.3., 4.4. és 4.8. pont), illetve a betegtájékoztató megfelelő részeit.

A CMDh egyetért a PRAC által levont tudományos következtetésekkel.

A Forgalomba hozatali engedély(ek) feltételei módosításainak alapja

A *Saccharomyces boulardii* gombával kapcsolatos tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a(z) *Saccharomyces boulardii* hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, *Saccharomyces boulardii* hatóanyagú gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok valamint a kérelmezők illetve a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer (ek) termékinformációinak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.2 pont

A levegőn át történő terjedés kockázata miatt a tasakokat vagy kapszulákat nem szabad a kórteremben kinyitni. Az egészségügyi szakembereknek az alkalmazáshoz való előkészítéskor közben kesztyűt kell viselniük, amelyet azonnal meg kell semmisíteni és alaposan kezet kell mosni (lásd 4.4 fejezet).

- 4.3 pont

Az ellenjavallatokat az alábbiak szerint kell módosítani:

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; élesztőallergia, különösen *Saccharomyces boulardii*-allergia; beültetett centrális vénás katéter; kritikus állapotú vagy megváltozott immunrendszerű betegek a fungaemia kockázata miatt (lásd 4.4 pont).

- 4.4 pont

Nem javasolt a kapszula vagy tasak kinyitása olyan betegek környezetében, akiknek centrális vénás katétert ültettek be, annak érdekében, hogy elkerüljük a katéter kolonizációját, különösen a kézzel történő szennyezést. Nagyon ritka gyakorisággal beszámoltak fungaemiáról (az élesztőgomba vérbe jutásáról) a centrális vénás katéterrel ellátott betegeknél, olyankor is, ha a beteget nem kezelték *Saccharomyces boulardii* vel, ami a legtöbb esetben lázat okozott, és a hemokultúra pozitív lett *Saccharomyces* törzsekre. Az ilyen esetek kimenetele az antifungális kezelés, illetve szükség esetén a katéter eltávolítása után kielégítő volt.

Többségében a centrális vénás katéterrel ellátott, a kritikus állapotú és a megváltozott immunrendszerű betegeknél – nagyon ritka gyakorisággal – beszámoltak fungaemiáról (és a hemokultúra *Saccharomyces*-pozitivitásáról), amely a legtöbb esetben lázat okozott. Az ilyen esetek kimenetele a *Saccharomyces boulardii*-kezelés leállítása, antifungális kezelés alkalmazása, illetve szükség esetén a katéter eltávolítása után kielégítő, néhány kritikus állapotú betegnél azonban fatális volt (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Mint minden más, élő mikroorganizmusból készült gyógyszer esetében, különös figyelmet kell fordítani a készítmény kezelésére centrális vénás katéterrel ellátott betegek, sőt perifériás vénás katéterrel ellátott betegek környezetében is, abban az esetben is, ha ők nem részesülnek *Saccharomyces boulardii*-kezelésben, hogy megelőzzük a manuális kontaminációt és/vagy a mikroorganizmusok levegő útját történő terjedését (lásd 4.2 pont).

- 4.8 pont

A következő mellékhatást kell feltüntetni a Fertőző betegségek és parazitafertőzések szervrendszeri kategóriában, „nagyon ritka” gyakorisággal:

Szervrendszeri kategóriák	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Fungaemia centrális vénás katéterrel ellátott betegeknél <u>és kritikus állapotú vagy megváltozott immunrendszerű betegeknél (lásd 4.4 pont).</u>

Betegtájékoztató

- 2. pont
 - **Károsodott immunrendszerű vagy (súlyos betegség vagy megváltozott/legyengült immunrendszer miatt) kórházban kezelt betegek**
- 4. pont

Nagyon ritka mellékhatások:

- **Az élesztőgombák bejutása a vérbe (fungémia)**

III. melléklet
Az álláspont bevitelére vonatkozó ütemterv

Az álláspont bevitelére vonatkozó ütemterv

A CMDh álláspontjának elfogadása:	2017. október, CMDh-találkozó
Az álláspont mellékletei fordításának az illetékes nemzeti hatóságok felé történő továbbítása:	2017. november 25.
Az álláspont Tagállamok általi alkalmazása (a változás Forgalomba hozatali engedély jogosultja általi leadása):	2018. január 24.