

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto *Saccharomyces boulardii* periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Remiantis duomenimis, pateiktais periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) ataskaitoje, ir duomenimis, esančiais „EudraVigilance“ duomenų bazėje, bei turima literatūra, produktų, kurių sudėtyje yra *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), naudojimas sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, laikomas pasikeitusiu ir reikia atnaujinti informaciją apie produktą.

Pranešta apie 19 atvejų vartojant pageidaujamą terminą (PT) „fungemija“ ataskaitinio intervalo laikotarpiu, o iš viso pasitaikė 61 atvejis. Atlikus paiešką visoje „EudraVigilance“ duomenų bazėje, rasta 10 pasibaigusių mirtimi fungemijos / grybelinės infekcijos ir sepsio atvejų, siejamų su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje buvo *S. Boulardii*, vartojimu, kur nebuvo galima atmesti priežastinio ryšio. Be to, buvo vienas grybelinės infekcijos ir sepsio atvejis, pasibaigęs 48 metų amžiaus paciento mirtimi, tačiau atvejis nebuvo pilnai aprašytas (nebuvo atvejo *Case narrative*), todėl nebuvo galima tinkamai nustatyti priežastinio ryšio. Maždaug pusė mirtimi pasibaigusių fungemijos atvejų pasitaikė tarp pacientų, turinčių centrinę venos kateterį (CVK), kuris jau prieš tai buvo nurodytas kaip kontraindikacija. Tačiau likusiais mirtimi pasibaigusiais atvejais apie CVK nepranešta. 1 mirtimi pasibaigusiu fungemijos atveju pranešėjas aiškiai atmetė CVK įvedimą. Atsižvelgiant į žinomą galimą fungemijos riziką sunkiai sergantiems pacientams ir praneštus pacientų, kuriems nebuvo įvestas CVK, mirtimi pasibaigusius atvejus, reikia nurodyti, kad *S. boulardii* naudojimas sunkiai sergantiems pacientams arba pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, yra kontraindikacija, ir atitinkamai atnaujinti atitinkamus PCS skyrius (4.2, 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius) bei pakuotės lapelį (PL).

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl *Saccharomyces boulardii*, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra *Saccharomyces boulardii*, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra *Saccharomyces boulardii*, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl CMD(h) rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį CMD(h) sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.2 skyrius

Dėl oru sklindančių teršalų rizikos paketėlių ar kapsulių nereikėtų atidaryti pacientų palatose. Tvarkydami pacientams skirtus probiotikus, sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai turi mūvėti pirštines, o po to greitai jas išmesti ir tinkamai nusiplauti rankas (žr. 4.4 skyrių).

- 4.3 skyrius

Kontraindikacijas reikia pakeisti taip:

Žinomas padidėjęs jautrumas vienai iš sudedamųjų dalių; alergija mieliagrybiams, ypač *Saccharomyces boulardii*; pacientai su centrinės venos kateteriu; **kritinėmis būklėmis sergantys pacientai arba pacientai, kurių imunitetas nusilpęs dėl fungemijos rizikos (žr. 4.4 skyrių).**

- 4.4 skyrius

It yra patartina nepradėti kapsulės arba maišeliuose apylinkėse pacientų su centrinės venos kateterio, kad būtų išvengta bet kokios kolonizacija, ypač *handborne*, kateterio. Būta ataskaitas pacientams, sergantiems centrinės venos kateterio, net nėra apdorota *Saccharomyces boulardii*, d. fungemia (skverbti kraujas iš mielių), labai retais atvejais dauguma dažnai tapdavo karščiavimas ir kraujo kultūrų teigiamas *Saccharomyces* štamai. Visais šiais atvejais rezultatas buvo patenkinamas priešgrybelinis gydymas ir, jei būtina, po pašalinimo kateterio.

Fungemijos atvejų pasitaikydavo labai retai (ir kraujo kultūrų, kuriose rasta *Saccharomyces atmainų*) – daugiausia tarp pacientų su centrinės venos kateteriu, kritinėmis būklėmis sergančių pacientų arba pacientų, kurių imunitetas nusilpęs, tokiais atvejais dažniausia atsirasdavo pireksija. Daugeliu atveju, nutraukus gydymą su *Saccharomyces boulardii* ir skyrus priešgrybelinį gydymą bei ištraukus kateterį, jei reikia, pasekmės buvo patenkinamos. Tačiau kai kurie kritinėmis būklėmis sergantys pacientai mirė (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Kaip ir visų vaistų, pagamintų iš gyvų organizmų, atveju reikia itin atkreipti dėmesį į vaistinio preparato tvarkymą, kai šalia yra pacientai, ypač su centrinės venos kateteriu, taip pat ir su periferiniais kateteriais, net jei jie ir negydomi su *Saccharomyces boulardii*, siekiant išvengti užteršimo nuo rankų ir (arba) organizmams pasklidus oru (žr. 4.2 skyrių).

- 4.8 skyrius

Reikia pridėti toliau nurodytą neigiamą reakciją OSK skyriuje „Infekcijos ir infestacijos“ ir nurodyti dažnumą „labai retas“:

Organų sistemų klasė	Retas	Labai retas
Infekcijos ir infestacijos		Fungemija pacientams su centrinės venos kateteriu ir kritinėmis būklėmis sergantiems arba pacientams, kurių imunitetas nusilpęs (žr. 4.4 skyrių)

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

- **Pacientai, kurių imunitetas nusilpęs arba kurie yra hospitalizuoti (dėl sunkios ligos arba pakitusios / susilpnėjusios imuninės sistemos)**

- 4 skyrius

Labai retas šalutinis poveikis:

- **Mieliagrybių prasiskverbimas į kraują (fungemija)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2017 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2017 m. lapkričio 25 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018 m. sausio 24 d.