

Príloha I

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny podmienok registrácie (registrácií)

Vedecké závery

S prihliadnutím na správu o posúdení PRAC (Farmagovigilačný výbor pre hodnotenie rizík liekov) týkajúci sa PSUR (Periodicky aktualizovaná správa o bezpečnosti) o *Saccharomyces boulardii* sú vedecké závery nasledujúce:

Na základe údajov predložených v skúmanej periodicky aktualizovanej správe o bezpečnosti (PSUR) a na základe údajov z databázy EudraVigilance a dostupnej literatúry je pomer prospešnosť / riziko pri použití prípravkov obsahujúcich *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) u kriticky chorých alebo imunokompromitovaných pacientov považovaný za zmenený a aktualizácia informácií o prípravku je odôvodnená.

Bolo hlásených 19 prípadov s preferovaným termínom (PT) fungémie počas obdobia a 61 prípadov kumulatívne. Prieskum v databáze EudraVigilance celkom odhalil 10 fatálnych prípadov fungémie / plesňové infekcie a sepsy spojených s podávaním *S. boulardii* obsahujúcou liečivé prípravky, kedy nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť. Navyše bol u 48 ročného pacienta zaznamenaný aj jeden fatálny prípad plesňovej infekcie a sepsy, avšak k dispozícii nie je popis prípadu a preto nemohla byť príčinná súvislosť správne stanovená. Približne polovica prípadov fatálnej fungémie bola hlásená u pacientov s centrálnym žilovým katétrom (CVC), čo však už bolo kontraindikované. Pri ostatných fatálnych prípadoch však nebolo hlásené žiadne zavedenie CVC. U jedného fatálneho prípadu fungémie bolo zavedenie CVC výslovne vylúčené pozorovateľom. Vzhľadom k známemu potenciálnemu riziku fungémie u kriticky chorých pacientov a hlásených smrteľných prípadov u pacientov bez zavedeného CVC by malo byť použitie *S. boulardii* u kriticky chorých alebo imunokompromitovaných pacientov kontraindikované a príslušné body SmPC (body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8) a príbalový leták (PIL) by mali byť zodpovedajúcim spôsobom aktualizované.

CMDh súhlasí s vedeckými závermi vyplývajúcimi PRAC.

Odôvodnenie zmeny registrácia (registrácií)

Na základe vedeckých záverov týkajúcich sa *Saccharomyces boulardii* sa CMDh domnieva, že pomer prospešnosť / riziko liečiva (liečiv) obsahujúceho *Saccharomyces boulardii* zostáva nezmenený vzhľadom k navrhovaným zmenám ohľadom informácií o prípravku.

CMDh dosiahlo stanoviská, že registrácia prípravkov v rámci tohto jednotného hodnotenia PSUR by sa malo zmeniť. V prípade, že sú ďalšie lieky obsahujúce *Saccharomyces boulardii* v súčasnosti registrované v EÚ alebo podliehajú budúcim povolovacím postupom v EÚ, CMDh odporúča, aby príslušné členské štáty a žiadatelia o registráciu / držiteľia registrácie toto stanovisko CMDh zvažili.

Príloha II

Zmeny a doplnenia informácií o výrobku pre vnútroštátne povolený (-é) liek (-y)

Zmeny, ktoré majú byť uvedené v príslušných bodoch informácií o prípravku (nový text je podčiarknutý a vyznačený tučným písmom, vymazaný text je ~~preškrtnutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Bod 4.2

Vzhľadom na riziko kontaminácie vzduchom by sa vrecká alebo kapsuly nemali otvárať v izbách pacientov. Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti by mali pri manipulácii s probiotikami použiť rukavice, ktoré potom musia okamžite zlikvidovať a riadne si umyť ruky (pozri časť 4.4).

- Bod 4.3

Kontraindikácia by mala byť doplnená nasledovne:

Známa precitlivenosť na jednu zo zložiek; alergia na kvasinky, najmä *Saccharomyces boulardii*; pacienti, ktorí majú centrálny žilový katéter; kriticky chorí alebo imunokompromitovaní pacienti kvôli riziku fungémie (pozri bod 4.4).

- Bod 4.4

~~Neváhajte otvoriť kapsuly alebo vrecká v blízkosti pacientov s centrom! katéter, aby sa zabránilo akejkoľvek kolonizácii katétru, najmä rukou. Vyskytli sa hlásenia u pacientov s centrom! *Saccharomyces boulardii*, veľmi zriedkavých prípadov fungemií (prenikanie krvi do kvasiniek), väčšinou v prípade pyrexie a pozitívnych krvných kultúr pre kmene *Saccharomyces*. Výsledok vo všetkých týchto prípadoch bol uspokojivý po antifungálnej liečbe av prípade potreby po odstránení katétra.~~

Objavili sa veľmi zriedkavé prípady fungémie (a krvných kultúr pozitívnych na kmene *Saccharomyces*) hlásené väčšinou u pacientov s centrálnym žilovým katétrom, kriticky chorých a imunokompromitovaných pacientov, najčastejšie vedúce k horúčke. Vo väčšine prípadov bol po ukončení liečby liekom *Saccharomyces boulardii* výsledok uspokojivý, v prípade potreby sa pristupuje k antifungálnej liečbe a odstránenie katétra. Výsledok bol však u niektorých kriticky chorých pacientov fatálne (pozri body 4.3 a 4.8).

Rovnako ako u všetkých liekov zo živých mikroorganizmov je potrebné venovať osobitnú pozornosť manipulácii s prípravkom za prítomnosti pacientov, najmä pacientov s centrálnym žilovým katétrom, ale aj s periférnym katétrom aj v prípade, že nie sú liečení s prípravkom *Saccharomyces boulardii*, aby sa zabránilo akejkoľvek kontaminácii rúk a/alebo šírení mikroorganizmov vzduchom (pozri bod 4.2).

- Bod 4.8

Nasledujúce nežiaduce účinky by mali byť pridané k infekciám a nákazám SOC s „veľmi zriedkavým“ výskytom:

Trieda orgánových systémov	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Infekcie a parazitné ochorenia		Fungémie u pacientov s centrálnym žilovým katétrom a u kriticky chorých alebo imunokompromitovaných pacientov (pozri bod 4.4)

Písomná informácia pre používateľa

- Bod 2

- **Imunokompromitovaní alebo hospitalizovaní pacienti (kvôli vážnym ochorením alebo s pozmeneným/oslabeným imunitným systémom)**

- Bod 4

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky:

- **Penetrácia kvasiniek do krvi (fungémie)**

Príloha III

Harmonogram uplatnenia tohto stanoviska

Harmonogram uplatnenia tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Október 2017 schôdza CMDh
Odovzdanie prekladov príloh príslušným národným orgánom na vyjadrenie:	25. novembra 2017
Uplatnenie stanoviska Členskými štátmi (predloženie zmeny držiteľom registrácie):	24. januára 2018