

Priloga I

Strokovne ugotovitve in podlaga za spremembo pogojev v dovoljenju/-jih za promet z zdravilom

Strokovne ugotovitve

Glede na poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) o rednih posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (PSUR – Periodic Safety Update Report) so za *Saccharomyces boulardii* strokovne ugotovitve naslednje:

Na podlagi podatkov, predstavljenih v rednem posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR), ki je predmet pregleda in ki temelji na podatkih iz podatkovne zbirke EudraVigilance in razpoložljive literature, se razmerje med koristmi in tveganji zaradi uporabe zdravil, ki vsebujejo *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), pri kritično bolnih in imunsko oslabilih bolnikih obravnava kot spremenjeno, s čimer je zajamčena posodobitev povzetka glavnih značilnosti zdravila.

V intervalnem obdobju je bilo zabeleženih 19 primerov s prednostnim izrazom (PT – Preferred Term) fungemija, kumulativno pa 61 primerov. Z iskanjem v podatkovni zbirki EudraVigilance je bilo ugotovljenih 10 smrtnih primerov zaradi fungemije/glivične okužbe in sepse, povezanih z odmerjanjem zdravil, ki vsebujejo *S. boulardii*, pri katerih vzročne povezave ni bilo mogoče izključiti. Poleg tega je bil zabeležen en smrtni primer zaradi glivične okužbe in sepse pri 48-letnem bolniku, a ker opis primera ni podan, vzročnosti ni bilo mogoče ustrezno ugotoviti. Približno polovico smrtnih primerov zaradi fungemije je bilo poročanih pri bolnikih z vstavljenim osrednjim venskim katetrom (CVC – Central Venous Catheter), ki je že bil kontraindiciran. V preostalih smrtnih primerih ni zabeležena vstavitev CVC. Pri enem smrtnem primeru zaradi fungemije je vstavitev CVC kot vzrok izrecno izključil poročevalec. Glede na znana možna tveganja fungemije pri kritično bolnih bolnikih in glede na zabeležene smrtne primere pri bolnikih, katerim CVC ni bil vstavljen, je treba uporabo zdravila, ki vsebuje *S. boulardii* pri kritično bolnih ali imunsko oslabilih bolnikih kontraindicirati in posodobiti ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (poglavja 4.2, 4.3, 4.4 in 4.8) in navodila za uporabo zdravila.

Usklajevalna skupina za postopek vzajemnega priznavanja in decentralizirani postopek za zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh – Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) soglaša s strokovno ugotovitvijo, ki jo je pripravil PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj/-a za promet z zdravilom

Na podlagi strokovnih ugotovitev za *Saccharomyces boulardii* usklajevalna skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zaradi uporabe zdravil/-a, ki vsebuje/-jo *Saccharomyces boulardii*, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Usklajevalna skupina CMDh zato zavzema stališče, da je dovoljenje/-a za promet z zdravilom treba spremeniti v okviru omenjenega enotnega PSUR. Glede za trženje v EU trenutno dovoljenih zdravil, ki vsebujejo *Saccharomyces boulardii*, ali zdravil, ki so predmet prihodnjih dovoljenj za trženje v EU, usklajevalna skupina CMDh zadevnim državam članicam in vlagateljem/imetnikom dovoljenj za promet z zdravilom priporoča, da ustrezno upoštevajo njeno stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu nacionalno odobrenih zdravil (-ov)

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo ~~je prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti izdelka

- Točka 4.2

Zaradi nevarnosti kontaminacije preko zraka, vrečk ali kapsul ne smete odpirati v bolniških sobah. Zdravstveni delavci morajo nositi rokavice med ravnanjem s probiotiki, potem pa takoj zavreči rokavice in si pravilno umiti roke (glejte poglavje 4.4).

- Točka 4.3

Kontraindikacijo je treba spremeniti, kot sledi:

Znana preobčutljivost na eno od sestavin; alergija na kvasovke, zlasti *Saccharomyces boulardii*; bolniki z osrednjim venskim katetrom; **kritično bolni bolniki ali bolniki z oslabljenim imunskim sistemom zaradi nevarnosti fungemije (glejte poglavje 4.4).**

- Točka 4.4

~~Ne oklevajte, da odprete kapsule ali vrečke v bližini bolnikov z centrom! katetra, da bi se izognili kakršni koli kolonizaciji, še posebej roko, katetra. Obstajajo poročila pri bolnikih z centrom! *Saccharomyces boulardii*, zelo redkih primerov glivice (penetracija krvi s kvasom), večinoma v pireksiji in pozitivnih krvnih kulturah za sevov *Saccharomyces*. Izid v vseh teh primerih je bil zadovoljiv po protiglivičnem zdravljenju in, kadar je potrebno, pri odstranjevanju katetra.~~

Obstajajo zelo redki primeri fungemije (in krvnih kultur, pozitivnih na seve *Saccharomyces*), o katerih poročajo predvsem pri bolnikih s centralnim venskim katetrom, kritično bolnih ali bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, kar najpogosteje privede do zvišanja telesne temperature. V večini primerov je bil rezultat zadovoljiv po prenehanju zdravljenja s *Saccharomyces boulardii*, dajanju antimikotičnih zdravil in, po potrebi, odstranitvi katetra. Vendar pa je pri nekaterih kritično bolnih bolnikih prišlo do smrtnega izida (glejte točki 4.3 in 4.8).

Kot velja za vsa zdravila, izdelana iz živih mikroorganizmov, je treba posebno pozornost nameniti ravnanju s proizvodom v prisotnosti bolnikov, predvsem tistih z centralnim venskim katetrom, pa tudi s perifernim katetrom, tudi če niso zdravljeni s *Saccharomyces boulardii*, da bi se izognili kakršnikoli kontaminaciji z rokami in/ali širjenju mikroorganizmov po zraku (glejte točko 4.2).

- Točka 4.8

Naslednje neželene učinke je treba dodati pod organski sistem (SOC – System Organ Class)

Infekcijske in parazitske bolezni s pogostostjo »zelo redki«:

Organski sistem	Redek	Zelo redk
Infekcije in parazitske bolezni		Fungemija pri bolnikih s centralnim venskim katetrom in pri kritično bolnih bolnikih ali bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (glejte poglavje 4.4)

Navodila za uporabo

- 2. poglavje

- **Bolniki z oslabljenim imunskim sistemom ali hospitalizirani bolniki (zaradi hudih bolezni ali spremenjenega/oslabljenega imunskega sistema)**

- 4. poglavje

Zelo redki neželeni učinki:

- **Prodor kvasovk v kri (fungemija)**

Priloga III

Časovni načrt za uresničevanje predmetnega stališča

Časovni načrt za uresničevanje predmetnega stališča

Sprejetje stališča usklajevalne skupine CMDh:	oktober 2017, srečanje usklajevalne skupine CMDh
Posredovanje prevedenih prilog k stališčem pristojnim nacionalnim organom:	25. november 2017
Datum uveljavitve stališča v državah članicah (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži spremembo):	24. januar 2018