

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy/aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) *Saccharomyces boulardii* byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě údajů předložených v přezkoumávané periodicky aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) a na základě údajů z databáze EudraVigilance a dostupné literatury je poměr / přínosu / rizika při použití přípravků obsahujících *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) u kriticky nemocných nebo imunokompromitovaných pacientů považován za změněný a aktualizace informací o přípravku je odůvodněna.

Bylo hlášeno 19 případů s preferovaným termínem (PT) fungémie během sledovaného období a 61 případů kumulativně. Průzkum v databázi EudraVigilance celkem odhalil 10 fatálních případů fungémie/plísňové infekce a sepse spojených s podáváním *S. boulardii* obsahující léčivé přípravky, kdy nelze vyloučit příčinnou souvislost. Navíc byl také zaznamenán jeden fatální případ plísňové infekce a sepse u 48 letého pacienta, nicméně k dispozici nebyl popis případu a proto nemohla být příčinná souvislost správně stanovena. Přibližně polovina případů fatální fungémie byla hlášena u pacientů s centrálním žilním katétrem (CVC), což však již bylo kontraindikováno. U ostatních fatálních případů však nebylo hlášeno žádné zavedení CVC. U jednoho fatálního případu fungémie bylo zavedení CVC výslovně vyloučeno pozorovatelem. Vzhledem k známému potenciálnímu riziku fungémie u kriticky nemocných pacientů a hlášených fatálních případů u pacientů bez zavedení CVC by mělo být použití *S. boulardii* u kriticky nemocných nebo imunokompromitovaných pacientů kontraindikováno a příslušné body SmPC (body 4.2, 4.3, 4.4 a 4.8) a příbalové informace (PIL) by měly být odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se *Saccharomyces boulardii* skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících *Saccharomyces boulardii* zůstává nezměněný a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem *Saccharomyces boulardii* nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.2

Vzhledem k riziku kontaminace vzduchem se sáčky nebo tobolekky nemají otvírat na pokojích pacientů v nemocnici. Osoby poskytující zdravotní péči musí při manipulaci s probiotiky používat rukavice, které poté musí okamžitě zlikvidovat a řádně si umýt ruce (viz bod 4.4).

- Bod 4.3

Kontraindikace by měla být doplněna následovně:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1; alergie na kvasinky, zejména *Saccharomyces boulardii*;

Pacienti s centrálním venózním katétre; **kriticky nemocní nebo imunokompromitovaní pacienti vzhledem k riziku fungémie (viz bod 4.4).**

- Bod 4.4

Doporučuje se neotvírat tobolekky nebo sáčky v blízkosti pacientů s centrálním žilním katétre, aby se zabránilo jakékoliv kolonizaci katétru, zejména rukama. U pacientů s centrálním žilním katétre, bez léčby *Saccharomyces boulardii* byly hlášeny velmi vzácné případy fungémie (penetrace krve kvasinkami), nejčastěji vedoucí k pyrexii a pozitivní krevní kultuře kmenů *Saccharomyces*. Výsledek ve všech těchto případech byl po antimykotické léčbě uspokojivý, v případě nutnosti byl odstraněn katétr.

Velmi vzácně se vyskytly případy fungémie (a krevní kultury pozitivní na kmeny *Saccharomyces*) hlášené většinou u pacientů s centrálním venózním katétre, kriticky nemocných a imunokompromitovaných pacientů, nejčastěji vedoucí k horečce. Ve většině případů byl po ukončení léčby přípravkem *Saccharomyces boulardii* výsledek uspokojivý, v případě potřeby se podávala antifungální léčba a odstranil se katétr. U některých kriticky nemocných pacientů byl však výsledek fatální (viz body 4.3 a 4.8).

Stejně jako u všech léčivých přípravků z živých mikroorganismů je třeba věnovat zvláštní pozornost manipulaci s přípravkem za přítomnosti pacientů, zejména pacientů s centrálním venózním katétre, ale také s periferním katétre i v případě, že nejsou léčeni přípravkem *Saccharomyces boulardii*, aby se zabránilo jakékoli kontaminaci rukama a/nebo šíření mikroorganismů vzduchem (viz bod 4.2).

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být přidány k SOC infekce a infestace s frekvencí „velmi vzácné“:

Třídy orgánových systémů	Vzácné	Velmi vzácné
--------------------------	--------	--------------

Infekce a infestace		Fungémie u pacientů s centrálním venózním katétrem a <u>u kriticky nemocných nebo imunokompromitovaných pacientů (viz bod 4.4)</u>
---------------------	--	---

Příbalová informace

- Bod 2 (Neužívejte přípravek <X>)
 - jestliže máte pozměněný/oslabený imunitní systém nebo jste hospitalizován(a) z důvodu závažného onemocnění
- Bod 4

Velmi vzácné nežádoucí účinky :

- **Průnik kvasinek do krve (fungémie)**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2017
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	25. listopadu 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	24. ledna 2018