

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for *Saccharomyces boulardii* er de videnskabelige konklusioner som følger:

På grundlag af de data, der præsenteres i den periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR), der er under gennemsyn, og baseret på data i EudraVigilance databasen og tilgængelig litteratur, betragtes benefit-risiko-balancen for brug af produkter indeholdende *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) til kritisk syge eller immunkompromitterede patienter som værende ændret, og der er derfor behov for opdatering af produktinformationen.

Der blev rapporteret 19 tilfælde med den foretrukne term (PT) fungæmi i intervalperioden og 61 tilfælde kumulativt. Søgningen i EudraVigilance databasen afslørede i alt 10 dødelige tilfælde af fungæmi/svampeinfektion og sepsis i forbindelse med administration af produkter indeholdende *S. boulardii*, hvor årsagssammenhæng ikke kunne udelukkes. Endvidere blev der også rapporteret et dødeligt tilfælde af svampeinfektion og sepsis hos en 48 år gammel patient, der var imidlertid ikke tilvejebragt en sagsbeskrivelse, og årsagssammenhængen kunne derfor ikke fastlægges korrekt. Cirka halvdelen af tilfældene med dødelig fungæmi blev rapporteret hos patienter med centralt venekateter (CVC), som allerede er blevet kontraindiceret. I resten af de dødelige tilfælde blev der imidlertid ikke rapporteret nogen CVC-indsætning. I 1 dødeligt tilfælde af indsætning af CVD ved fungæmi udelukkede rapportøren det eksplicit. I betragtning af den kendte potentielle risiko for fungæmi hos kritisk syge patienter og rapporterede dødelige tilfælde hos patienter uden CVC-indsætning, bør brugen af *S. boulardii* til kritisk syge eller immunkompromitterede patienter kontraindiceret, og de relevante afsnit i produktresuméet (punk 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8) samt indlægssedlen opdateres i henhold hertil.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for *Saccharomyces boulardii*, er CMDh af den opfattelse, at benefit/risik-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der inderholder *Saccharomyces boulardii*, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang, andre lægemidler indeholdende *Saccharomyces boulardii*, allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Punkt 4.2

Grundet risikoen for luftbåren kontaminering bør poser eller kapsler ikke åbnes i patientstuer. Sundhedsudbydere skal bære handsker under håndtering af probiotika og derefter omgående kassere handskerne og vaske deres hænder grundigt (se pkt. 4.4).

- Punkt 4.3

En kontraindikation bør ændres som følger:

Overfølsomhed over for det aktive stof eller for ét eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Allergi over gærsvamp, især *Saccharomyces boulardii*, patienter, det har et centralt venekateter, kritisk syge patienter eller immunkompromitterede patienter grundet en risiko for fungæmi (se pkt. 4.4).

- Punkt 4.4

~~Der er sjældent rapporteret tilfælde af fungæmi hos hospitaliserede patienter med et centralt venekateter med alvorlige sygdomme, oftest fordøjelsessygdomme.~~

~~Bør ikke anvendes hos svært syge patienter.~~

Der er blevet rapporteret meget sjældne tilfælde af fungæmi (og blodkulturer positive over for *Saccharomyces* stammer), primært hos patienter med centralt venekateter og kritisk syge eller immunkompromitterede patienter, som hyppigst resulterer i pyreksi. I de fleste tilfælde har resultatet været tilfredsstillende efter standsning af behandling med *Saccharomyces boulardii*, administration af antimykotisk behandling og fjernelse af kateteret efter behov. For nogle kritisk syge patienter var resultatet dog dødeligt (se pkt. 4.3 og 4.8).

Som med alle lægemidler fremstillet af levende mikroorganismer skal der være særlig opmærksom på håndtering af produktet i nærheden af patienter med centralt venekateter, men også med perifert kateter, selv ikke behandlet med *Saccharomyces boulardii*, for at undgå al kontaminering via hænder og/eller spredningen af mikroorganismer via luft (se pkt. 4.2).

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen ”infektioner og parasitære sygdomme” med frekvensen ”meget sjælden”:

Systemorganklasser	Ikke almindelig	Sjælden – meget sjælden	Meget sjælden

<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>			<u>Fungæmi hos patienter med et centralt venekateter og hos kritisk syge eller immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.4)</u>

Indlægsseddel

- Punkt 2

Brug ikke Precosa

- hvis De er immunkompromitteret eller indlagt patient (på grund af alvorlig sygdom eller ændret/svækket immunsystem).

- Punkt 4

Meget sjældne bivirkninger:

- Indtrængen af gærsvampe i blodet (fungæmi).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh møde Oktober 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	25/11/2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	24/01/2018