

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:

I lyset af de tilgængelige data om risikoen for sepsis fra spontane rapporter, herunder 12 tilfælde, hvor kausal sammenhæng blev konkluderet som værende mulig, tre letale tilfælde med positive blodkulturer og tilfælde med positiv de-challenge efter brug af korrigerende behandling, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, betragter PRAC et kausalt forhold mellem *Saccharomyces boulardii* og sepsis som værende i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformation for produkter indeholdende *Saccharomyces boulardii* bør ændres i henhold hertil.

Opdatering af den eksisterende advarsel i punkt 4.4 i produktresuméet for at tilføje mulige sepsiskomplikationer relateret til *Saccharomyces boulardii* systemisk fungæmi hos skrøbelige patienter, dvs. immunkompromitterede, med centralt venekateter eller svært syge. Opdatering af punkt 4.8 med tilføjelse af "Sepsis hos kritisk syge eller immunkompromitterede patienter" (hyppighed ikke kendt) og en krydsreference til punkt 4.4 vedrørende risikoen for sepsis. Indlægssedlen skal opdateres tilsvarende i punkt 4.

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 indeholder *Saccharomyces boulardii*, forbliver uforandret 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 til det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

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

Produktresumé

- Punkt 4.4

Der er blevet rapporteret meget sjældne tilfælde af fungæmi (og blodkulturer positive over for *Saccharomyces*-stammer) **og sepsis**, 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).

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under SOC Infektioner og parasitære sygdomme med frekvensen "ikke kendt":

Sepsis hos kritisk syge eller immunkompromitterede patienter (se pkt 4.4)

Indlægsseddel

- Punkt 4

Bivirkninger med ikke kendt hyppighed:

- **Alvorlig blodinfektion (blodforgiftning)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde Oktober 2020
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	29 November 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	20 Januar 2021