

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründungen für die Abänderung der Bedingungen
der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung der Beurteilung der regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (PSUR(s)) des PRAC für *Saccharomyces boulardii* ergeben sich folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen:

Auf der Grundlage der in dem aktualisierten Bericht über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (PSUR) vorliegenden Daten in der Datenbank EudraVigilance und der verfügbaren Literatur wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Gebrauchs von *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) enthaltenden Produkten bei schwerkranken und immunsupprimierten Patienten als verändert gewertet, so dass eine Aktualisierung der Produktinformation erforderlich ist.

Es wurden 19 Fälle von Fungämie (preferred Term, PT) während des Berichtszeitraums und 61 Erkrankungsfälle kumulativ gemeldet. Die Suche in der EudraVigilance Datenbank ergab insgesamt 10 tödlich verlaufende Fälle von Fungämie/Pilzinfektion und Sepsis in Verbindung mit der Verabreichung von *S. boulardii* enthaltenden Arzneimitteln, bei denen ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin wurde ein Todesfall durch Pilzinfektion und Sepsis eines 48 Jahre alten Patienten gemeldet, für den keine Fallbeschreibung vorliegt, weshalb die Kausalität nicht eindeutig bestimmt werden kann. Rund die Hälfte der tödlichverlaufenden Fungämiefälle wurde bei Patienten mit zentralem Venenkatheter (ZVK) berichtet, was bereits eine Kontraindikation darstellt. Für die restlichen Todesfälle wurde jedoch nicht vom Einsatz eines ZVK berichtet. In einem Todesfall durch Fungämie wurde die Anlage eines ZVK von dem Berichterstatter ausdrücklich ausgeschlossen. In Anbetracht des bekannten potenziellen Risikos einer Fungämie bei schwerkranken Patienten und der berichteten Todesfälle bei Patienten ohne ZVK sollte die Anwendung von *S. boulardii* bei schwerkranken und immunsupprimierten Patienten kontraindiziert werden. Die betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8) und die Packungsbeilage sind entsprechend zu aktualisieren.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Begründungen für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Auf Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen bezüglich *Saccharomyces boulardii* ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die *Saccharomyces boulardii* enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der von dieser einmaligen Beurteilung der PSURS betroffenen Arzneimittel. Falls andere, *Saccharomyces boulardii* enthaltende Arzneimittel derzeit in der EU zugelassen sind oder zukünftig einem Zulassungsverfahren in der EU unterzogen werden, empfiehlt die CMDh den betroffenen Mitgliedstaaten und den Antragstellern/Inhabern der Genehmigung, die vorliegende Stellungnahme der CMDh zu berücksichtigen.

Anhang II

Änderungen der Produktinformationen des / der national zugelassenen Arzneimittels (e)

In die betroffenen Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text unterstrichen und fett, gelöschter Text durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.2

Aufgrund der Gefahr einer Kontaminierung über die Raumluft dürfen die Beutel und Kapseln nicht in den Räumen von Patienten geöffnet werden. Das medizinische Fachpersonal sollte bei der Handhabung von Probiotika für die Verabreichung Handschuhe tragen, die Handschuhe danach umgehend entsorgen und sich die Hände gründlich waschen (siehe Abschnitt 4.4).

- Abschnitt 4.3

Eine Kontraindikation sollte folgendermaßen geändert werden:

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe; Hefeallergie, insbesondere gegen *Saccharomyces boulardii*; Patienten mit zentralem Venenkatheter; **schwerkranke Patienten oder immunsupprimierte Patienten aufgrund des Fungämierisikos (siehe Abschnitt 4.4).**

- Abschnitt 4.4

~~Zögern Sie nicht, Kapseln oder Sachets in der Nähe von Patienten mit einem Centra zu öffnen! Katheter, um eine Besiedelung des Katheters, insbesondere von Hand, zu vermeiden. Es gab Berichte bei Patienten mit einem Centra! *Saccharomyces boulardii*, sehr seltene Fälle von Fungämie (Penetration von Blut durch Hefe), meistens Pyrexie und positive Blutkulturen für *Saccharomyces*-Stämme. Das Ergebnis in all diesen Fällen war zufriedenstellend nach der Antimykotikumbehandlung und, falls notwendig, der Entfernung des Katheters.~~

Es wurde sehr selten über Fälle von Fungämie (mit positivem Nachweis von *Saccharomyces*-stämmen in der Blutkultur) berichtet, meist bei Patienten mit zentralem Venenkatheter, schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten. Diese äußerte sich meist mit Fieber. Nach Abbruch der Behandlung mit *Saccharomyces boulardii*, der Verabreichung von Antimykotika und ,wenn notwendig, der Entfernung des Katheters war das Outcome zufriedenstellend. Bei einigen schwerkranken Patienten kam es hingegen zu einem tödlichen Verlauf (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Wie bei allen Medikamenten, die lebenden Mikroorganismen enthalten, muss der Handhabung des Produkts in Gegenwart von Patienten mit zentralem aber auch peripherem Venenkatheter besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, auch wenn die Patienten nicht mit *Saccharomyces boulardii* behandelt werden, um jegliche Kontaminierung durch die Hände und/oder Verbreitung über die Raumluft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkungen sollten unter SOC Infektionen und Infestationen mit der Häufigkeit 'sehr selten' hinzugefügt werden:

Systemorganklasse	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Fungämie bei Patienten mit zentralem Venenkatheter <u>und bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4.4)</u>

Packungsbeilage

- Abschnitt 2
 - **Immunsupprimierte oder hospitalisierte Patienten (aufgrund schwerer Erkrankung oder gestörtem/geschwächtem Immunsystems)**

- Abschnitt 4

Sehr selten auftretende Nebenwirkungen:

- **Eindringen von Hefen in den Blutkreislauf (Fungämie)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	25. November 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	24. Januar 2018