

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für *Saccharomyces boulardii* wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus Spontanberichten zum Risiko einer Sepsis, darunter 12 Fälle, in denen ein kausaler Zusammenhang als möglich galt, drei Fälle mit tödlichem Ausgang, in denen *Saccharomyces* in Blutkulturen nachweisbar war sowie Fälle mit positiver Dechallenge allerdings nach Anwendung einer entsprechenden Behandlung und in Anbetracht eines plausiblen Entstehungsmechanismus, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen *Saccharomyces boulardii* und Sepsis zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die *Saccharomyces boulardii* enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Aktualisierung des bestehenden Warnhinweises in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, um Sepsis als mögliche Komplikation im Zusammenhang mit einer Fungämie durch *Saccharomyces boulardii* bei fragilen, d.h. immunsupprimierten Patienten, bei Patienten mit zentralem Venenkatheter oder schwerkranken Patienten hinzuzufügen. Aktualisierung von Abschnitt 4.8, um "Sepsis bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten" (Häufigkeit nicht bekannt) und einen Querverweis zu Abschnitt 4.4 bezüglich des Risikos einer Sepsis hinzuzufügen. Die Packungsbeilage soll in Abschnitt 4 entsprechend aktualisiert werden.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für *Saccharomyces boulardii* der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die *Saccharomyces boulardii* enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden solle(n). Sofern weitere Arzneimittel, die *Saccharomyces boulardii* enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Es wurde sehr selten über Fälle von Fungämie (und positivem Nachweis von Saccharomycesstämmen in der Blutkultur) **sowie Sepsis** berichtet, meist bei Patienten mit zentralem Venenkatheter, schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten. Diese äußerten 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).

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit der Häufigkeit "nicht bekannt" hinzugefügt werden:

Sepsis bei schwerkranken oder immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

- **Schwere Blutvergiftung (Sepsis)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	29 November 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	20 Januar 2021