

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt *Saccharomyces boulardii* koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Niiden tietojen perusteella, jotka on esitetty tarkastellussa määräaikaissa turvallisuusraportissa ja EudraVigilance-tietokannassa sekä käytettävissä olevassa kirjallisuudessa, *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) sisältävien valmisteiden hyöty-haittasapainon katsotaan muuttuneen kriittisesti sairailta tai immuunipuutteilla potilailla, ja valmistetietojen muuttaminen on perusteltua.

Aikavälillä raportoitiin 19 tapausta, joista suositellaan käytettäväksi termiä fungemia, ja kumulatiivisesti raportoitiin 61 tapausta. Koko EudraVigilance-tietokannasta löytyi 10 kuolemaan johtanutta fungemia/sieni-infektio- ja sepsistapausta, joihin liittyi *S. boulardii* sisältävän lääkevalmisteen antaminen, ja joissa syy-yhteyttä ei voitu sulkea pois. Lisäksi raportoitiin yksi 48-vuotiaan sieni-infektio- ja sepsispotilaan kuolemantapaus, josta ei kuitenkaan ole annettu tapauskohtaisia tietoja, minkä vuoksi syy-yhteyttä ei voitu varmistaa asianmukaisesti. Arviolta puolet raportoiduista kuolemaan johtaneista fungemiatapauksista koski potilaita, joilla oli keskuslaskimokatetri, ja se on jo ollut vasta-aiheinen. Muihin kuolemantapauksiin ei kuitenkaan raportoitu liittyneen keskuslaskimokatetrin käyttöä. Yhdestä kuolemaan johtaneesta fungemiatapauksesta oli selvästi raportoitu, että keskuslaskimokatetria ei ollut käytetty. Kun otetaan huomioon kriittisesti sairaiden potilaiden tunnettu fungemiariski, ja ilman keskuslaskimokatetria olleista potilaista raportoidut kuolemantapaukset, *S. boulardii* käytön pitää olla vasta-aiheista kriittisesti sairailta tai immuunipuutteilla potilailla, ja asiaa koskevat valmisteyhteenvedon kohdat (4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8) sekä pakkausseloste on päivitettävä sen mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

EURD-luettelon mukaisten *Saccharomyces boulardii* koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että *saccharomyces boulardii* sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin *Saccharomyces boulardii* sisältäviä lääkevalmisteita, tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Seuraavat muutokset hyväksytään sellaisten lääkevalmisteiden valmistetietoihin, joissa *Saccharomyces boulardii* on vaikuttavana aineena (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettava teksti on yliviivattu):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.2

Ilman välityksellä tapahtuvan kontaminaation riskin vuoksi pusseja tai kapseleita ei saa avata potilashuoneissa. Terveystieteiden ammattilaisten on käytettävä käsi- ja kasineita käsitellessään probiootteja niiden antamista varten ja sen jälkeen hävitettävä käsi- ja kasineet pikaisesti ja pestävä kädet asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

- Kohta 4.3

Tunnettu yliherkkyys jollekin valmisteen ainesosalta; hiiva-allergia, etenkin *Saccharomyces boulardii* -allergia; potilaat, joilla on keskuskasimokatetri; **kriittisesti sairaita potilaita tai immuunipuutteiset potilaat fungemiariskin vuoksi (ks. kohta 4.4).**

- Kohta 4.4

Keskuskasimokatetripotilailla, joita hoidetaan Precosalla, on harvoissa tapauksissa esiintynyt fungemiaa (positiivinen *Saccharomyces* -veriviljelytulos). Kontaminaatio on todennäköisesti ulkopuolista alkuperää, joten varovaisuutta tulee noudattaa käsiteltäessä Precosaa näiden potilaiden läheisyydessä

Pääasiassa potilailla, joilla on keskuskasimokatetri tai jotka ovat kriittisesti sairaita tai immuunipuutteisia, on erittäin harvoin todettu fungemiatapauksia (ja positiivisia *Saccharomyces*-veriviljelytuloksia), joista on yleensä aiheutunut kuumetta. Useimmissa tapauksissa lopputulos on ollut tyydyttävä sen jälkeen, kun *Saccharomyces boulardii* -hoito on lopetettu ja antimykoottihoido on annettu, ja kun katetri on tarvittaessa poistettu. Joillakin kriittisesti sairailta potilailla tilanne on kuitenkin johtanut kuolemaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kuten kaikkien elävistä mikro-organismeista valmistettujen lääkevalmisteiden kohdalla, valmisteen käsittelyyn on kiinnitettävä erityistä huomiota pääasiassa sellaisten potilaiden läsnäollessa, joilla on keskuskasimokatetri, mutta myös sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on perifeerinen katetri, silloinkin kun he eivät saa *Saccharomyces boulardii* -hoitoa, jotta voidaan välttää käsien aiheuttamalta kontaminaatiolta ja/tai mikro-organismien leviämiseltä ilmateitse (ks. kohta 4.2).

- Kohta 4.8

Elinjärjestelmä	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot		Fungemia potilailla, joilla on keskuskasimokatetri, <u>ja kriittisesti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla (ks. kohta 4.4)</u>

Pakkausseloste

- Kohta 2
 - **jos olet immuunipuutteinen tai sairaalahoidossa (vakavan sairauden tai muuttuneen/heikentyneen immuunijärjestelmän vuoksi).**
- Kohta 4

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset:

Hiivan tunkeutuminen vereen (fungemia).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuu 2017
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	25.11.2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	24.1.2018