

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor *Saccharomyces boulardii*, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de gegevens in de onderhavige periodieke veiligheidsupdate (PSUR) en op basis van de gegevens in de EudraVigilance-databank en de beschikbare literatuur wordt de baten-risicoverhouding voor het gebruik van producten die *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) bevatten bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten als gewijzigd beschouwd en is een aanpassing van de productinformatie gerechtvaardigd.

Er zijn 19 gevallen gemeld met voorkeursterm (*Preferred Term* - PT) fungemie tijdens de intervalperiode en 61 gevallen cumulatief. De algemene zoekopdracht in de EudraVigilance-databank bracht in totaal 10 dodelijke gevallen van schimmels in het bloed/schimmelinfecties en sepsis aan het licht die in verband kunnen worden gebracht met de toediening van geneesmiddelen die *S. boulardii* bevatten, waarbij het oorzakelijk verband niet kon worden uitgesloten. Bovendien is er ook 1 dodelijk geval van schimmelinfectie en sepsis gemeld bij een 48-jarige patiënt, maar er werd geen verhalende casusbeschrijving verstrekt, waardoor het oorzakelijk verband niet goed kon worden vastgesteld. Ongeveer de helft van de dodelijke gevallen van de aanwezigheid van schimmels in het bloed werden gemeld bij patiënten met een centraal veneuze katheter (CVC), wat al gecontra-indiceerd was. In de rest van de dodelijke gevallen werd echter geen melding gemaakt dat er een CVC was ingebracht. Bij 1 dodelijk geval van de aanwezigheid van schimmels in het bloed werd door de melder uitdrukkelijk uitgesloten dat er een CVC was ingebracht. Gezien het bekende mogelijke risico van de aanwezigheid van schimmels in het bloed bij ernstig zieke patiënten en de melding van dodelijke gevallen bij patiënten zonder CVC moet het gebruik van *S. boulardii* bij ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten worden gecontra-indiceerd en moeten de relevante delen van de samenvatting van de productkenmerken (rubriek 4.2, 4.3, 4.4 en 4.8) en de bijsluiter voor patiënten dienovereenkomstig worden bijgewerkt.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor *Saccharomyces boulardii* is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die *Saccharomyces boulardii* bevatten, ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die *Saccharomyces boulardii* bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen van de productinformatie van het nationaal geautoriseerde geneesmiddel (en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.2

Vanwege een risico op besmetting via de lucht, mogen zakjes of capsules nooit worden opengemaakt in patiëntenkamers. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten tijdens het hanteren en het toedienen van probiotica handschoenen dragen, waarna de handschoenen onmiddellijk moeten worden weggegooid en de handen moeten worden gewassen (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.3

Een contra-indicatie moet als volgt worden gewijzigd:

Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen, allergie voor gist - met name *Saccharomyces boulardii* -, patiënten met een centraal veneuze katheter, ernstig zieke patiënten of immuungecompromitteerde patiënten, vanwege een risico op fungemie (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.4

Het is raadzaam om geen capsules of sachets in de omgeving van patiënten met een centra te openen! katheter, om eventuele kolonisatie, vooral handgebonden, van de katheter te vermijden. Er zijn verslagen gedaan bij patiënten met een centraal *Saccharomyces boulardii*, van zeer zeldzame gevallen van fungemia (penetratie van bloed door gist), meestal in pyrexie en positieve bloedculturen voor *Saccharomyces* stammen. Het resultaat in al deze gevallen is bevredigend na antivungale behandeling en, indien nodig, verwijdering van de katheter.

Er zijn een aantal zeldzame gevallen van fungemie gemeld (en positieve bloedkweken voor *Saccharomyces*-stammen), meestal in patiënten met een centraal veneuze katheter, ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten, die vaak hebben geleid tot pyrexie. In de meeste gevallen is het resultaat bevredigend wanneer wordt gestopt met de behandeling met *Saccharomyces boulardii*, wordt gestart met een antischimmelbehandeling en de katheter wordt verwijderd indien nodig. In sommige gevallen bleek de aanwezigheid van schimmels in het bloed echter fataal voor een aantal ernstig zieke patiënten (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Zoals bij alle geneesmiddelen die vervaardigd zijn van levende micro-organismen moet het product zorgvuldig worden gehanteerd in de aanwezigheid van patiënten, met name van patiënten met een centraal veneuze katheter maar ook patiënten met een perifere katheter, zelfs al worden ze niet behandeld met *Saccharomyces boulardii*, om eventuele besmetting via handen en/of de verspreiding van micro-organismen via de lucht te voorkomen (zie rubriek 4.2).

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd aan de systeem/orgaanklasse Infecties en parasitaire aandoeningen met als frequentie 'zeer zelden':

Systeemorgaanklasse	Zelden	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Fungemie in patiënten met een centraal veneuze katheter <u>en in ernstig zieke of immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.4)</u>

Bijsluiter

- Rubriek 2
 - **Patiënten met gestoorde immuniteit (immuungecompromitteerde patiënten) of patiënten die zijn opgenomen in het ziekenhuis (vanwege ernstige ziekte of gewijzigd/verzwakt immuunsysteem)**
- Rubriek 4

Zeer zeldzame bijwerkingen:

- **Het binnendringen van gist in het bloed (fungemie)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	25 november 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	24 januari 2018