

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: Gezien de beschikbare gegevens over het risico op sepsis uit spontane meldingen, inclusief 12 gevallen met een mogelijk causaal verband, drie fatale gevallen met positieve bloedkweken en gevallen met positieve dechallenge na gebruik van corrigerende behandeling en gezien het aannemelijke ontstaansmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen *Saccharomyces boulardii* en sepsis op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC concludeert dat de productinformatie voor producten die *Saccharomyces boulardii* bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Update van de bestaande waarschuwing in rubriek 4.4 van de SPC met toevoeging van mogelijke complicaties van sepsis gerelateerd aan systemische fungemie met *Saccharomyces boulardii* bij kwetsbare patiënten, met andere woorden imuungecompromitteerd, met centraal veneuze katheter of ernstig ziek. Update van rubriek 4.8 met toevoeging “Sepsis bij patiënten in kritieke toestand of imuungecompromitteerde patiënten” (frequentie onbekend) met een kruisverwijzing naar rubriek 4.4 over het risico op sepsis. De bijsluiter moet dienovereenkomstig bijgewerkt worden in rubriek 4. De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden van 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 het (de) geneesmiddel(en) die *Saccharomyces boulardii* bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de voorwaarden voor 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) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h) .

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen toegelaten op nationaal niveau

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de desbetreffende hoofdstukken van de Productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de Productkenmerken

- Rubriek 4.4

Zeer zeldzame gevallen van fungemie (en bloedkweken positief voor *Saccharomyces*-stammen) **en sepsis** zijn gemeld, veelal in patiënten met een centraal veneuze katheter, patiënten in kritieke toestand of immuungecompromitteerde patiënten, die meestal resulteren in koorts. In de meeste gevallen is de uitkomst positief nadat de behandeling met *Saccharomyces boulardii* wordt gestaakt, een behandeling met antimycotica wordt gestart en de katheter wordt verwijderd, indien nodig. Gevallen met fatale afloop zijn echter gemeld in een aantal patiënten in kritieke toestand (zie hoofdstukken 4.3 en 4.8).

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet toegevoegd worden aan systeem/orgaanklasse ‘Infecties en parasitaire aandoeningen’ met frequentie “niet bekend”:

Sepsis bij patiënten in kritieke toestand of immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.4)

Bijsluiter

- Rubriek 4

Bijwerkingen met onbekende frequentie:

- **Ernstige bloedvergiftiging (sepsis)**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	29 November 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	20 Januari 2021