

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for *Saccharomyces boulardii*, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på data som presenteres innen den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) i løpet av gjennomgang, og basert på dataen i EudraVigilance-databasen og tilgjengelig litteratur, anses nytte-/risikoforholdet for bruk av legemidler som inneholder *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) hos alvorlig syke eller immunsvekkede pasienter som endret, og en oppdatering av produktinformasjonen er nødvendig.

Det ble rapportert 19 tilfeller med foretrukket term (PT) fungemi i løpet av intervallperioden og 61 tilfeller kumulativt. Søket i EudraVigilance-databasen avslørte 10 dødelige tilfeller med fungemi/soppinfeksjon og sepsis tilknyttet administrasjonen av *S. boulardii* som inneholder legemidler der en årsakssammenheng ikke kunne utelukkes. Videre var det også rapportert ett dødelig tilfelle med soppinfeksjon og sepsis hos en 48 år gammel pasient, men ingen case-rapport ble levert, derfor kunne ikke årsakssammenheng fastslås tilstrekkelig. Ca. halvparten av de dødelige fungemi-tilfellene ble rapportert hos pasienter med sentralt venøst kateter (CVC), som allerede var kontraindiserte. I de andre dødelige tilfellene var det ikke lagt CVC. I ett av de dødelige tilfellene av fungemi, ble innlegging av CVC uttrykkelig utelukket av rapportøren. Når man tar med i betraktningen den potensielle risikoen for fungemi hos alvorlig syke pasienter og rapporterte dødelige tilfeller hos pasienter uten innlagt CVC, er bruk av *S. boulardii* hos alvorlig syke pasienter kontraindisert og relevante deler av SmPC (avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 og 4.8) og pakningsvedlegget (PIL) må oppdateres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for *Saccharomyces boulardii* mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder *Saccharomyces boulardii* er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder *Saccharomyces boulardii* er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen til nasjonalt autorisert legemiddel (er)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Punkt 4.2

Doseposer eller kapsler skal ikke åpnes på pasientens rom ettersom lufta kan kontamineres. Helsepersonell skal bruke hansker under håndtering av probiotika til administrering. Hanskene kastes straks og hendene vaske grundig (se pkt. 4.4).

- Punkt 4.3

Kontraindikasjoner skal endres som følger:

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Allergi mot gjærsopp, spesielt *Saccharomyces boulardii*; pasienter med sentralt venekateter; alvorlig syke pasienter eller immunsviktpasienter på grunn av fare for fungemi (se pkt. 4.4).

- Punkt 4.4

Hos pasienter med sentralt venekateter, alvorlig syke pasienter eller pasienter med immunsvikt, er i svært sjeldne tilfeller fungemi (positive blodprøver for *Saccharomyces*) blitt beskrevet. Utfallet er vanligvis pyreksi. I de fleste tilfellene har utfallet vært tilfredsstillende etter avsluttet behandling med *Saccharomyces boulardii*, samt administrering av et fungicid og dersom nødvendig fjerning av kateter. Enkelte alvorlige syke pasienter døde (se pkt. 4.3 og 4.8).

Som for alle legemidler som fremstilles av levende mikroorganismer må det tas særskilte hensyn når legemidlet skal håndteres i nærvær av pasienter, hovedsakelig pasienter med sentralt venekateter, men også hos de med perifert kateter, selv om de ikke behandles med *Saccharomyces boulardii*, for å unngå kontaminering fra hendene og/eller at mikroorganismene spres gjennom lufta (se pkt 4.2).

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under SOC infeksjøs og parasittære sykdommer med frekvens "svært sjeldne":

Organklasser	Sjeldne	Svært sjeldne
Infeksjøs og parasittære sykdommer		Fungemi hos pasienter med sentralt venekateter eller hos pasienter som har alvorlig sykdom eller immunsvikt (se pkt. 4.4)

Pakningsvedlegg

- Punkt 2

- Pasienter som har immunsvikt eller er lagt inn på sykehus (på grunn av alvorlig sykdom eller svekket immunsystem)

- Punkt 4

Svært sjeldne bivirkninger:

- **Gjærsopp som går over i blodet (fungemi).**

Vedlegg III

Tidstabell for implementering av dette standpunktet

Tidstabell for implementering av dette standpunktet

Godkjenning av CMDh-standpunktet:	Oktober 2017 CMDh-møte
Overføring av oversettelsen av vedleggene til nasjonale kompetente myndigheter:	25. november 2017
Implementering av standpunktet av medlemsstatene (innsending av variasjonen av eieren av markedsføringsautorisasjonen): Holder):	24. januar 2018