

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren
för godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med beaktande av PRAC-bedömningen på PSUR för *Saccharomyces boulardii*, är de vetenskapliga slutsatserna följande:

Baserat på de data som presenteras i den periodiska säkerhetsrapport (PSUR) som granskas och baserat på data i EudraVigilance-databasen och tillgänglig litteratur, betraktas nytta-riskförhållandet för användning av produkter innehållande *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) till kritiskt sjuka patienter eller patienter med bristfälligt immunförsvar som förändrat, och en uppdatering av produktinformationen är nödvändig.

Det föreligger 19 rapporterade fall med, enligt föredragen term (preferred term, PT), fungemi under intervallperioden och 61 fall kumulativt. Sökning i EudraVigilance-databasen uppvisade totalt 10 dödliga fall av fungemi/svampinfektion och sepsis i samband med administrering av läkemedel innehållande *S. boulardii* där ett orsakssamband inte kunde uteslutas. Därtill förekom det även 1 dödligt fall av svampinfektion och sepsis hos en 48-årig patient, men eftersom ingen fallbeskrivning föreligger, kan något orsakssamband inte fastslås. Ungefär hälften av de dödliga fungemifallen rapporterades från patienter med central venkateter (CVK), som redan är kontraindicerad. I resten av fallen med dödlig utgång angavs emellertid ingen insättning av CVK. I 1 dödligt fall av fungemi var insättning av CVK uttryckligen utesluten av rapportören. Med beaktande av den kända risken för fungemi hos kritiskt sjuka patienter och rapporterade fall med dödlig utgång hos patienter utan insatt CVK skall användning av *S. boulardii* hos kritiskt sjuka patienter eller patienter med bristfälligt immunförsvar vara kontraindicerad och relevanta avsnitt av produktresumén (avsnitt 4.2, 4.3, 4.4 och 4.8) och bipacksedeln uppdateras i dessa avseenden. CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för *Saccharomyces boulardii* anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller *Saccharomyces boulardii* är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh ståndpunkt blir att godkännandet för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning skall ändras. I den mån ytterligare läkemedel innehållande *Saccharomyces boulardii* för närvarande godkänns inom EU eller är föremål för ansökan om framtida godkännande i EU, rekommenderar CMDh att berörda medlemsstater och de som ansöker om eller innehar godkännande för försäljning beaktar CMDh:s ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet

Ändringar som skall införas i relevanta avsnitt av produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, raderad text ~~överstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

På grund av risken för luftburen kontamination ska påsar eller kapslar inte öppnas i patienttrummen. Vårdpersonalen ska använda handskar när probiotika hanteras i samband med administrering. Handskarna ska sedan omedelbart kasseras och vårdgivaren ska tvätta sina händer noggrant (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation skall ändras enligt det följande:

Överkänslighet mot den aktiva substansen ~~eller jäst~~ eller mot något hjälpämne.

Allergi mot jäst, särskilt *Saccharomyces boulardii*. Patienter med central venkateter. Kritiskt sjuka patienter eller patienter med bristfälligt immunförsvar, på grund av risk för fungemi (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.4

Det har rapporterats ett mycket litet antal fall av fungemi (och blodkulturer positiva för *saccharomyces*-stammar) huvudsakligen avseende patienter som har central venkateter, är kritiskt sjuka eller med bristfälligt immunförsvar och det har vanligtvis lett till feber. I de flesta fall har utgången varit tillfredsställande efter att behandlingen med *Saccharomyces boulardii* har upphört, behandling mot svamp administrerats och, vid behov, avlägsnande av katetern. Utgången har dock varit dödlig för vissa kritiskt sjuka patienter (se avsnitten 4.3 och 4.8).

Precis som alla mediciner som tillverkats från levande mikroorganismer krävs särskild uppmärksamhet vid hantering av produkten i patienters närhet, särskilt om de har central venkateter men även perifer kateter, även utan behandling med *Saccharomyces boulardii*, för att undvika kontaminering med händer och/eller luftburen spridning av mikroorganismer (se avsnitt 4.2). Hos patienter med central venkateter vilka behandlas med Precosa har i sällsynta fall fungemi, med positiv blododling för *saccharomyces*, beskrivits. Kontaminationen är sannolikt av exogent ursprung, varför försiktighet bör iaktas vid hantering av Precosa i närheten av dessa patienter (se även avsnitt 4.3).

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning skall läggas till under kategorin ”Infektioner och infestationer” med frekvensen ”mycket sällsynta”.

<u>Organsystem</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Mycket sällsynta</u>
<u>Infektioner och infestationer</u>			<u>Fungemi hos patienter med central venkateter och patienter som är kritiskt sjuka eller med bristfälligt immunförsvar (se avsnitt 4.4)</u>

Bipacksedel

- Avsnitt 2
- Patienter med nedsatt immunförsvar eller patienter inlagda på sjukhus (på grund av allvarlig sjukdom eller förändrat/försvagat immunsystem).

- Avsnitt 4

Mycket sällsynta:

- Förekomst av jäst i blodet (fungemi).

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2017, CMDh-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	25.11.2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	24.1.2018