

## **I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par *Saccharomyces boulardii* periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz pārskatāmajiem datiem, kas sniegti periodiski atjaunojamā drošuma ziņojumā (PADZ) un datiem EudraVigilance datubāzē un pieejamā literatūrā, *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) saturošu zāļu lietošanas ieguvumu un riska līdzsvars kritiski slimiem pacientiem vai pacientiem ar traucētu imūnsistēmu tiek uzskatīts par izmainītu un zāļu informācijas papildināšana ir pamatota.

Intervāla laikā ziņots par 19 fungēmijas (ieteiktais termins (IT)) gadījumiem un 61 gadījumu kumulatīvi. Meklēšana EudraVigilance datubāzē kopumā atklāja 10 letālus fungēmijas / sēnīšu infekcijas un sepses gadījumus, kas saistīti ar *S. boulardii* saturošu zāļu lietošanu, kur nevar izslēgt cēloņsakarību. Turklāt tika arī ziņots par vienu letālu sēnīšu infekcijas un sepses gadījumu 48 gadus vecam pacientam, taču nebija sniegts gadījuma izklāsts, tādēļ nevarēja pareizi noteikt cēloņsakarību. Aptuveni puse no letālajiem fungēmijas gadījumiem tika ziņoti pacientiem ar centrālo vēnas katetru (CVK), kas jau bija kontrindicēts. Tomēr pārējos letālos gadījumos netika ziņots par ievadītu CVK. Vienā letālā fungēmijas gadījumā ziņotājs viennozīmīgi izslēdza aizdomas par ievadīto CVK. Ņemot vērā zināmo potenciālo fungēmijas risku kritiski slimiem pacientiem un ziņojumus par letāliem gadījumiem pacientiem, kuriem netika ievadīts CVK, *S. boulardii* lietošana kritiski slimiem pacientiem vai pacientiem ar traucētu imūnsistēmu ir kontrindicēta un nepieciešams atbilstoši papildināt zāļu apraksta (4.2., 4.3., 4.4. un 4.8. apakšpunktus) un lietošanas instrukcijas attiecīgos punktus.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

## Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par *Saccharomyces boulardii*, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu *Saccharomyces boulardii*, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur *Saccharomyces boulardii*, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

## Zāļu apraksts

- 4.2. apakšpunkts

**Gaisa piesārņojuma riska dēļ paciņas vai kapsulas nedrīkst atvērt pacientu palātās. Sagatavojot probiotiskos līdzekļus lietošanai, veselības aprūpes speciālistiem jālieto cimdi, pēc tam tie nekavējoties jāizmet un jānomazgā rokas (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

- 4.3. apakšpunkts

Kontrindikācija jāmaina sekojoši:

Zināma paaugstināta jutība pret jebkuru no sastāvdaļām; alerģija pret rauga sēnītēm, jo īpaši *Saccharomyces boulardii*; pacienti ar centrālo vēnu katetru; **kritiski slimi pacienti vai pacienti ar imūnās sistēmas traucējumiem fungēmijas riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

- 4.4. apakšpunkts

Neviecinieties atvērt kapsulas vai paciņas centrā esošo pacientu tuvumā! katetru, lai izvairītos no katetru kolonizācijas, īpaši ar roku. Ir ziņojumi pacientiem ar centru! *Saccharomyces boulardii*, ļoti reti sastopami fungēmijas gadījumi (rauga iesūkšanās asinīs), lielākā daļa laika tiek ārstēti ar pireksiju un *Saccharomyces* celmu pozitīvajām asiņu kultūrām. Rezultāts visos šajos gadījumos ir bijis apmierinošs pēc pretsēnīšu ārstēšanas un, ja nepieciešams, katetru noņemšana.

**Ļoti reti tika ziņots par fungēmiju (un asins kultūrām, kas pozitīvas pret *Saccharomyces* celmiem), pārsvarā pacientiem ar centrālo vēnu katetru, kritiski slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem, kas visbiežāk izraisa drudzi. Lielākajā daļā gadījumu pēc ārstēšanas ar *Saccharomyces boulardii* pārtraukšanas, pretsēnīšu terapijas lietošanas un, nepieciešamības gadījumā, katetra izņemšanas iznākums bija apmierinošs. Tomēr dažiem kritiski slimiem pacientiem iznākums bija letāls (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).**

**Kā jebkuru zāļu, kas izgatavotas no dzīviem mikroorganismiem, gadījumā, īpaša uzmanība jāpievērš rīcībai ar zālēm atrodoties pacientu ar centrālās vēnas katetru, kā arī pacientu ar perifērās vēnas katetru klātbūtnē, pat tad, ja tie netiek ārstēti ar *Saccharomyces boulardii*, lai nepieļautu kontamināciju ar rokām un/vai mikroorganismu izplatīšanos pa gaisu (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

- 4.8. apakšpunkts

OSK "Infekcijas un infestācijas" jāpievieno šāda blakusparādība ar biežumu „ļoti reti”:

| Orgānu sistēmu klase       | Reti | Ļoti reti                                                                                                                                                           |
|----------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijas un infestācijas |      | Fungēmija pacientiem ar centrālo vēnu katetru <b><u>un kritiski slimiem pacientiem vai pacientiem ar imūnās sistēmas traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)</u></b> |

## Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

- **Pacienti ar imūnās sistēmas traucējumiem vai hospitalizēti pacienti (smagas slimības vai izmainītas/novājinātas imūnās sistēmas dēļ).**

- 4. punkts

Ļoti retas blakusparādības:

- **Rauga sēnīšu iekļūšana asinīs (fungēmija).**

### **III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

|                                                                                                              |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:                                                                           | 2017. gada oktobra <i>CMDh</i> sanāksme |
| Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:                                     | 2017. gada 25. novembris                |
| Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu): | 2018. gada 24. janvāris                 |