

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto flukonazolo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgiant į turimus mokslinės literatūros ir spontaninių pranešimų duomenis, įskaitant laiko prasme glaudžiai susijusį ryšį, susijusius su vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp flukonazolo ir *DRESS* galimybė. *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flukonazolo, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros duomenis, susijusius su įgimtomis formavimosi ydomis, *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįsta flukonazolo ir įgimtų formavimosi ydų priežastinio ryšio galimybė. *PRAC* nusprendė, kad atitinkamai turi būti atnaujinta vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flukonazolo, informacija.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinės literatūros ir savanoriškų pranešimų duomenis, susijusius su atsparumu flukonazolui, *PRAC* mano, kad flukonazolo ir atsparumo didėjimo priežastinis ryšys yra bent jau pagrįsta tikimybė. *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flukonazolo, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl flukonazolo, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra flukonazolo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flukonazolo, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

## **II priedas**

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)  
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)

#### Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

#### Dermatologinės reakcijos

**Gauta pranešimų apie vaistinio preparato sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*).**

- 4.8 skyrius

Saugumo duomenų santrauka:

**Gauta pranešimų apie vartojant flukonazolą pasireiškusią vaistinio preparato sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (žr. 4.4 skyrių).**

Nepageidaujamų reakcijų lentelė

Į organų sistemų klasę „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ reikia įtraukti toliau nurodytą nepageidaujamą reakciją, jos dažnį nurodant kaip nežinomą:

**Vaistinio preparato sukelta reakcija, pasireiškianti eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)**

#### Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [Vaistinio preparato pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti [Vaistinio preparato pavadinimas]

- **Jeigu kada nors pavartojus [Vaistinio preparato pavadinimas] Jums išsivystė sunkus odos išbėrimas, oda ėmė luptis, atsirado pūslių ir (arba) opų burnoje.**

**Gauta pranešimų apie su gydymu [Vaistinio preparato pavadinimas] susijusias sunkias odos reakcijas, įskaitant vaisto sukeltą reakciją kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*). Jeigu pastebėjote bet kokių simptomų, susijusių su tokiomis sunkiomis odos reakcijomis, aprašytomis 4 skyriuje, nustokite vartoti [Vaistinio preparato pavadinimas] ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

**Nustokite vartoti [Vaistinio preparato pavadinimas] ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau išvardytų simptomų:**

- **Išplitęs išbėrimas, aukšta kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (DRESS sindromas arba padidėjusio jautrumo į vaistą sindromas).**

#### Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius

Kelių šimtų nėščiųjų, vartojusių standartines flukonazolo dozes (<200 mg per parą), skiriamas pavieniškai ar kartotinėmis dozėmis per pirmąjį nėštumo trimestrą, duomenys nepageidaujamo poveikio vaisiui nerodo.

**Kelių tūkstančių nėščiųjų, vartojusių kaupiamąją ne didesnę kaip 150 mg flukonazolo dozę per pirmąjį nėštumo trimestrą, duomenys bendrosios vaisiaus formavimosi vėlyvą rizikos padidėjimo nerodo. Vieno didelio stebėjimo tyrimo metu per burną vartojamo flukonazolo ekspozicija pirmąjį nėštumo trimestrą buvo susijusi su mažu skeleto ir raumenų formavimosi vėlyvą rizikos padidėjimu, atitinkusiu maždaug 1 papildomą atvejį 1 000 moterų, gydytų kaupiamosiomis ne didesnėmis kaip 450 mg dozėmis, palyginti su moterimis, gydytomis lokaliai vartojamais azolais, ir maždaug 4 papildomus atvejus 1 000 moterų, gydytų kaupiamosiomis dozėmis, didesnėmis kaip 450 mg. Koreguotoji santykinė rizika siekė 1,29 (95 % PI nuo 1,05 iki 1,58) vartojant 150 mg flukonazolo per burną ir 1,98 (95 % PI nuo 1,23 iki 3,17) vartojant didesnes kaip 450 mg flukonazolo dozes.**

## Pakuotės lapelis

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [Vaistinio preparato pavadinimas]

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, Diflucan vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai liepė gydytojas. **Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, [Vaistinio preparato pavadinimas] vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai nurodė gydytojas.**

**Pirmuosius tris nėštumo mėnesius vartojamas flukonazolas gali padidinti persileidimo riziką. Mažos flukonazolo dozės, vartojamos pirmuosius tris nėštumo mėnesius, gali šiek tiek padidinti naujagimio kaulų ir (arba) raumenų formavimosi vėlyvą atsiradimo riziką.**

## Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

## Kandidozė

**Tyrimai parodė, kad didėja sergamumas infekcinėmis ligomis, sukeltomis kitų *Candida* rūšių nei *C. albicans*. Joms dažnai būdingas prigimtinis atsparumas (pvz., *C. krusei* ir *C. auris*) arba sumažėjęs jautrumas (*C. glabrata*) flukonazolui. Jei gydymas nuo tokių infekcijų neveiksmingas, gali reikėti alternatyvaus gydymo nuo grybelių, todėl vaistinį preparatą skiriantiems specialistams reikia atsižvelgti į įvairioms *Candida* rūšims būdingą atsparumo flukonazolui paplitimą.**

- 5.1 skyrius.

Jautrumas *in vitro*

***C. glabrata* nustatytas plataus masto jautrumas, o *C. krusei* flukonazolui atsparios. mažesnis jautrumas flukonazolui, o *C. krusei* ir *C. auris* flukonazolui yra atsparūs.**

Atsparumo atsiradimo mechanizmas (-ai)

Gauta pranešimų apie superinfekcijas, kurias sukėlė kitokios nei *C. albicans* *Candida* rūšys, kurioms dažnai būna būdingas natūraliai atsparios flukonazolo poveikiui (pvz., *Candida krusei*) mažesnis jautrumas (*C. glabrata*) arba atsparumas (pvz., *C. krusei*, *C. auris*) flukonazolui. Tokiais atvejais **Gydant nuo tokių infekcijų gali reikėti skirti alternatyvų priešgrybelinį gydymą.**

## **Pakuotės lapelis**

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant [Vaistinio preparato pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti [Vaistinio preparato pavadinimas]

- **Jeigu gydant grybelinę infekciją būklė negerėja, gali būti reikalingas alternatyvus (kitais vaistais) priešgrybelinis gydymas.**

### **III priedas**

#### **Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2020 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2020-12-27
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021-02-25