

## **I pielikums**

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

## Zinātniskie secinājumi

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

Pamatojoties uz literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamo informāciju par zāļu izraisītu ādas reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms — DRESS sindromu*), ieskaitot dažus gadījumus ar ciešu saistību laikā attiecībā uz simptomu rašanos, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp flukonazola lietošanu un DRESS sindromu ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka nepieciešams veikt attiecīgos grozījumus flukonazolu saturošo zāļu informācijā.

Pamatojoties uz literatūrā pieejamo informāciju par iedzimtām anomālijām, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp flukonazola lietošanu un iedzimtām anomālijām ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka nepieciešams veikt attiecīgos grozījumus flukonazolu saturošo zāļu informācijā.

Pamatojoties uz literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamo informāciju par rezistenci pret flukonazolu, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp flukonazola lietošanu un rezistences pieaugumu ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka nepieciešams veikt attiecīgos grozījumus flukonazolu saturošo zāļu informācijā.

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

## Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par flukonazolu, CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu flukonazolu, 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 flukonazolu, 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

- 4.4. apakšpunkts

## Dermatoloģiskas reakcijas

**Ņemti ziņojumi par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* — DRESS sindromu).**

- 4.8. apakšpunkts

Drošuma profila kopsavilkums:

**Ņemti ziņojumi par zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindromu) saistībā ar flukonazola lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Minētā nevēlamā blakusparādība ir jānorāda pie OSK “Ādas un zemādas audu bojājumi” ar sastopamības biežumu “nav zināmi”:

**Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms)**

## Lietošanas instrukcija

2. punkts - Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu

- **ja Jums jebkad ir radušies smagi ādas izsitumi vai ādas lobīšanās, pūšļu veidošanās un/vai čūlas mutes dobumā pēc [zāļu nosaukums] lietošanas**

**Ņemti ziņojumi par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot zāļu izraisītu ādas reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* — DRESS sindromu), saistībā ar [zāļu nosaukums] lietošanu. Pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt kādu no simptomiem, kas atbilst 4. punktā aprakstītajām nopietnajām ādas nevēlamajām blakusparādībām.**

4. punkts – Iespējamās blakusparādības

**Pārtrauciet [zāļu nosaukums] lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem:**

- **plaši izplatīti izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms jeb zāļu paaugstinātas jutības sindroms).**

## Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

Dati par vairākiem simptiem grūtnieču, kas grūtniecības pirmā trimestra laikā saņēmušas vienu vai atkārtotas flukonazola standarta devas (<200 mg/dienā), neuzrāda nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz augli.

**Dati par vairākiem tūkstošiem grūtnieču, kas grūtniecības pirmā trimestra laikā saņēmušas kumulatīvo flukonazola devu ≤ 150 mg, neliecina par lielāku vispārējo iedzimtu anomāliju risku auglim. Lielā novērojuma kohortas pētījumā iekšķīgi lietota flukonazola iedarbība grūtniecības pirmā trimestra laikā tika saistīta ar nelielu skeleta-muskuļu sistēmas anomāliju riska pieaugumu, kas atbilst aptuveni 1 papildu gadījumam uz 1000 sievietēm, lietojot kumulatīvās devas ≤ 450 mg, un aptuveni 4 papildu gadījumiem uz 1000 sievietēm, lietojot kumulatīvās devas virs 450 mg, salīdzinājumā ar lokāli lietoto azolu grupas līdzekļu iedarbību sievietēm. Pielāgotais relatīvais risks bija 1,29 (95% TI 1,05 līdz 1,58) iekšķīgi lietotai flukonazola 150 mg devai un 1,98 (95% TI 1,23 līdz 3,17) flukonazola devām virs 450 mg flukonazola.**

## Lietošanas instrukcija

2. punkts - Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Grūtniecība, <un> <, > barošana ar krūti <un fertilitāte>

Jūs nedrīkstat lietot Diflucan grūtniecības laikā vai laikā, kad barojat bērnu ar krūti, ja vien ārsts nav lieis to darīt. **Jūs nedrīkstat lietot [zāļu nosaukums], ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt.**

**Lietojo pirmajā grūtniecības trimestrī, flukonazols var palielināt spontānā aborta risku. Flukonazola lietošana mazās devās grūtniecības pirmā trimestra laikā var nedaudz palielināt iedzimtu skeleta un/vai muskuļu defektu risku bērnam.**

## Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

## Kandidoze

**Pētījumi ir pierādījuši pieaugošu Candida sugu, izņemot C. albicans, izraisītu infekciju izplatību. Tām bieži piemīt dabiska rezistence (piemēram, C. krusei un C. auris) vai samazināta jutība pret flukonazolu (C. glabrata). Šādu infekciju gadījumā var būt nepieciešama alternatīva pretsēnīšu terapija pēc ārstēšanas neveiksmes. Šī iemesla dēļ zāļu parakstītājiem ir ieteicams ņemt vērā rezistences pret flukonazolu izplatību dažādām Candida sugām.**

- 5.1. apakšpunkts

Jutība *in vitro*

**C. glabrata uzrāda plašas jutības robežas, bet C. krusei piemīt rezistence pret flukonazolu. samazinātu jutību pret flukonazolu, bet C. krusei un C. auris piemīt rezistence pret flukonazolu.**

Rezistences mehānismi

Ir saņemti ziņojumi par superinfekciju ar *Candida* sugām, kas nav *C. albicans* un kam kas bieži **piemīt** dabiska nav jutīgas pret flukonazolu (piem., *Candida krusei*) **samazināta jutība (C. glabrata) vai rezistence pret flukonazolu (piemēram, C. krusei, C. auris).** Šādu šādos gadījumos **infekciju gadījumā** var būt nepieciešama alternatīva pretsēnīšu terapija.

## **Lietošanas instrukcija**

2. punkts - Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu

- **ja sēnīšu infekcija nesamazinās, var būt nepieciešama cita pretsēnīšu terapija.**

### **III pielikums**

**Šīs vienošanās ieviešanas grafiks**

### Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2020. gada oktobra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2020. gada 27. decembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2021. gada 25. februāris