

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.

Atsižvelgdamas į turimus moksliniuose straipsniuose pateiktus duomenis apie nepageidaujamas pasekmes nėštumui, taip pat į pranešimus apie individualius atvejus ir į galimą veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis flukonazolo ryšys su nepageidaujamomis pasekmėmis nėštumui yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* priėjo išvados, kad reikia atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra flukonazolo, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjusi *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

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, tačiau turi būti padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

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

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

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius

Informacija apie nėštumo laikotarpiu vartojamo vaistinio preparato keliamą riziką turi būti iš dalies pakeista taip, kad šis skyrius būtų išdėstytas taip:

Vaisingos moterys

Prieš pradėdant gydymą, pacientės turėtų būti informuojamos apie galimą pavojų vaisiui.

Išgėrus vieną vaistinio preparato dozę, prieš pastojant rekomenduojamas 1 savaitės trukmės „išplovimo“ laikotarpis (5–6 pusinės eliminacijos laikotarpiai) (žr. 5.2 skyrių).

Jei gydymas tęsiamas ilgesnį laiką, vaisingoms moterims galima apsvarstyti galimybę visa gydymo laikotarpį ir 1 savaitę po paskutinės dozės naudoti atitinkamas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Kaip rodo ~~stebimojo tyrimo~~ **stebimųjų tyrimu** duomenys, pirmą **ir (arba) antra** trimestrą flukonazolu gydomoms moterims yra didesnė spontaninio aborto rizika, **palyginti su moterimis, kurios tuo pačiu laikotarpiu negydomos flukonazolu arba gydomos išviršinio vartojimo azolais.**

Kelių tūkstančių nėščiųjų, kurios pirmą nėštumo trimestrą buvo gydomos sukauptaja ≤ 150 mg flukonazolo doze, duomenys nerodo padidėjusios bendros vaisiaus formavimosi ydų rizikos. Atliekant vieną didelės apimties stebimąjį kohortinį tyrimą, pirmą trimestrą vartojamo geriamojo flukonazolo poveikis buvo susietas su šiek tiek padidėjusia raumenų ir kaulų sistemos formavimosi ydų rizika, kuri atitinka maždaug 1 papildomą atvejį 1 000 moterų, gydytų sukauptosiomis ≤ 450 mg dozėmis, palyginti su išviršinio vartojimo azolais, ir maždaug 4 papildomus atvejus 1 000 moterų, gydytų sukauptosiomis didesnėmis nei 450 mg dozėmis. Pakoreguota santykinė rizika vartojant 150 mg geriamojo flukonazolo buvo 1,29 (95 proc. PI: 1,05–1,58), o vartojant didesnes nei 450 mg flukonazolo dozes – 1,98 (95 proc. PI: 1,23–3,17).

~~Gauta pranešimų apie moterų, kurios dėl kokcidioidomikozės bent 3 mėnesius ar ilgiau buvo gydomos didelėmis flukonazolo dozėmis (400–800 mg per parą), naujagimiams diagnozuotus daugybinius sklaidos trūkumus (įskaitant brachicefaliją, ausų displaziją, gigantišką priekinį momenėlį, šlaunikaulio išlinkimą bei stipinkaulio ir žastikaulio sinostozę). Ryšys tarp flukonazolo vartojimo ir šių reiškinių nėra aiškus.~~

Atliktų epidemiologinių širdies formavimosi ydų vartojant flukonazolo nėštumo metu tyrimų rezultatai nenuoseklūs. Tačiau atlikus penkių stebimųjų tyrimų, kuriuose dalyvavo keli tūkstančiai nėščiųjų, pirmą nėštumo trimestrą vartojusių flukonazolo, metaanalizę, nustatyta, kad vartojant flukonazolo širdies formavimosi ydų rizika yra 1,8–2 kartus didesnė, nei nevartojant flukonazolo ir (arba) vartojant išviršinio vartojimo azolų.

Pranešimuose apie individualius atvejus aprašomas tam tikras kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu gydant kokcidioidomikozę tris mėnesius ar ilgiau vartojo dideles flukonazolo dozes (400–800 mg per parą), nustatytą apsigimimų dėsningumas. Šiems kūdikiams nustatyti šie apsigimimai: brachicefalija, ausų displazija, gigantiškas priekinis momenėlis, šlaunikaulio išlinkimas bei stipinkaulio ir žastikaulio sinostožė. Priežastinis flukonazolo vartojimo ryšys su

šiais apsigimimais nėra aiškus.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Prieš pastojant, išgėrus vieną vaisto dozę arba nutraukus gydymo kursą, rekomenduojamas maždaug 1 savaitės trukmės „išplovimo“ laikotarpis (žr. 5.2 skyrių).

Nėštumo metu negalima taikyti gydymo standartinėmis flukonazolo dozėmis ir taikyti trumpalaikio gydymo šiuo vaistiniu preparatu, išskyrus tuos atvejus, kai tai yra neabejotinai būtina.

Nėštumo metu negalima taikyti gydymo didelėmis flukonazolo dozėmis ir (arba) taikyti ilgalaikio gydymo šiuo vaistiniu preparatu, išskyrus tuos atvejus, kai diagnozuojamos infekcijos, kurios gali būti pavojingos gyvybei.

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu planuojate nėštumą, išgėrus vieną flukonazolo dozę, prieš pastojant rekomenduojama palaukti vieną savaitę.

Jei gydymo flukonazolu kursas tęsiamas ilgesnį laiką, pasitarkite su gydytoju dėl poreikio naudoti atitinkamas kontracepcijos priemones; jas reikia naudoti savaitę po paskutinės dozės išgėrimo.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, mėginate pastoti, Jums negalima vartoti flukonazolo, nebent Jūsų gydytojas Jums taip nurodė. Jeigu Jūs pastotumėte vartodama šį vaistą arba per savaitę nuo paskutinės vaisto dozės išgėrimo, kreipkitės į savo gydytoją.

Flukonazolo vartojant pirmą **arba antrą** nėštumo trimestrą, gali padidėti persileidimo rizika. Flukonazolą vartojant pirmą trimestrą mažomis dozėmis, gali šiek tiek padidėti rizika, kad kūdikis gims su **širdies**, kaulų ir (arba) raumenų ydomis.

Gauta pranešimų apie moterims, kurios tris mėnesius ar ilgiau didelėmis (400–800 mg per parą) flukonazolo dozėmis buvo gydomos nuo kokcidioidomikozės, gimusius kūdikius su kaukolės, ausų ir šlaunų bei alkūnių kaulų ydomis. Sasaja tarp flukonazolo ir šių atvejų nėra aiški.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. lapkričio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023 m. gruodžio 24 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024 m. vasario 22 d.