

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:

Ņemot vērā zinātniskajās publikācijās pieejamos datus par nevēlamām grūtniecības iznākumiem, gadījumu ziņojumiem un ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp flukonazolu un nelabvēlīgiem grūtniecības iznākumiem ir vismaz pamatota iespējamība. Tāpēc *PRAC* secināja, ka flukonazolu saturošo zāļu informācijā jāveic atbilstoši grozījumi.

CMDh ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

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

CMDh iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

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

- 4.6. apakšpunkts

Informācija par zāļu riskiem, lietojot tās grūtniecības laikā, ir jāgroza, lai apakšpunkta teksts būtu šāds:

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pirms ārstēšanas uzsākšanas paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Pēc vienreizējas devas lietošanas, ieteicams vienu nedēļu ilgs zāļu izvadišanas periods (kas atbilst 5–6 pusperiodiem) pirms grūtniecības iestāšanās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ilgstošāku ārstēšanas kursu gadījumos sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas periodā un vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas var apsvērt kontracepcijas lietošanu, ja tas ir nepieciešams.

Grūtniecība

Novērošanas pētījumātika norādīts **Novērojuma pētījumi liecina, ka** sievietēm, kuras saņēmušas ārstēšanu ar flukonazolu grūtniecības pirmajā **un/vai otrajā** trimestrī, ir paaugstināts spontānā aborta risks **salīdzinājumā ar sievietēm, kuras šajā pašā periodā nav ārstētas ar flukonazolu vai ārstētas ar lokāli lietojamiem azolu grupas līdzekļiem.**

Dati par vairākiem tūkstošiem grūtnieču, kas grūtniecības pirmajā trimestrī saņēmušas kumulatīvo flukonazola devu ≤ 150 mg, neliecina par augļa anomāliju kopējā riska pieaugumu. Vienā lielā novērojuma kohortas pētījumā perorāla flukonazola iedarbība pirmajā trimestrī bija saistīta ar nelielu skeleta-muskuļu sistēmas anomāliju riska pieaugumu, kas atbilst aptuveni 1 papildu gadījumam uz 1000 sievietēm, kuras ārstēja ar kumulatīvām devām ≤ 450 mg, salīdzinot ar sievietēm, kuras ārstēja ar lokālajiem azolu grupas līdzekļiem, un aptuveni 4 papildu gadījumiem uz 1000 sievietēm, kuras saņēma kumulatīvās devas virs 450 mg. Pielāgotais relatīvais risks bija 1,29 (95 % TI no 1,05 līdz 1,58) 150 mg perorālās flukonazola devas gadījumā un 1,98 (95 % TI no 1,23 līdz 3,17) devām virs 450 mg flukonazola.

Ir bijuši ziņojumi par multiplām iedzimtām anomālijām zīdaiņiem (ieskaitot brahicefāliju, ausu displāziju, lielo avotīņu, augšstilbu deformāciju un radiohumerālu sinostozi), kuru mātēm ārstēja kokcidioidomikozi (~~{27}~~coccidioidomycosis~~{28}~~) 3 vai vairāk mēnešus ar lielām (400–800 mg/dienā) flukonazola devām. Saistība starp flukonazola lietošanu un šīm parādībām nav skaidra.

Pieejamie epidemioloģiskie pētījumi par sirds anomālijām, lietojot flukonazolu grūtniecības laikā, sniedz pretrunīgus rezultātus. Tomēr metaanalīzē par pieciem novērojuma pētījumiem, kuros piedalījās vairāki tūkstoši grūtnieču, kas tika pakļautas flukonazola iedarbībai pirmajā trimestrī, konstatēja 1,8–2 reizes lielāku sirds anomāliju risku, salīdzinot ar flukonazola nelietošanu un/vai lokālu azolu grupas līdzekļu lietošanu.

Gadījumu ziņojumos aprakstīts jaundzimušo defektu veids zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā trīs mēnešus vai ilgāk saņēma lielas flukonazola devas (400–800 mg dienā) kokcidioidomikozes ārstēšanai. Šiem zīdaiņiem novērotie iedzimtie defekti ir brahicefālija, ausu displāzija, liels priekšējais avotīnš, augšstilba izliekums un radiohumerāla sinostoze. Cēlonsakarība starp flukonazola lietošanu un šiem iedzimtajiem defektiem nav skaidra.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms grūtniecības pārtraukšanas ieteicamais zāļu izdalīšanās periods ir aptuveni viena nedēļa (atbilst 5–6 pusperiodiem) pēc vienas devas lietošanas vai ārstēšanas kursa pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Flukonazolu parastajās devās un īstermiņa terapiju nedrīkst nozīmēt grūtniecības laikā, ja vien tas nav skaidri nepieciešams.

Lielas flukonazola devas un/vai ilgstošu terapiju grūtniecības laikā nozīmēt nedrīkst, izņemot tikai potenciāli dzīvību apdraudošu infekciju gadījumā.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja plānojat grūtniecību, pēc vienreizējas flukonazola devas lietošanas ieteicams nogaidīt nedēļu, pirms grūtniecības iestāšanās.

Ilgstošāku flukonazola ārstēšanas kursu gadījumos konsultējieties ar ārstu par piemērotas kontracepcijas nepieciešamību ārstēšanas laikā, kas jāturpina vienu nedēļu pēc pēdējās devas.

Ja esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, nelietojiet flukonazolu, ja vien ārsts Jums nav to teicis. Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā vai vienas nedēļas laikā pēc pēdējās devas lietošanas, sazinieties ar ārstu.

Flukonazols, lietots pirmajā **vai otrajā** grūtniecības trimestrī, var palielināt spontāna aborta risku. Flukonazols ~~lieto nelielās devās~~ pirmajā trimestrī var ~~nedaudz~~ palielināt risku, ka bērns piedzimst ar iedzimtiem defektiem, kas ietekmē **sirdi**, kaulus un/vai muskuļus.

Ir ziņots par zīdaiņiem ar iedzimtiem defektiem, kas skar galvaskausu, ausis, kā arī augšstilba un elkoņa kaulus, kas dzimuši sievietēm, kuras trīs mēnešus vai ilgāk lietojušas lielas flukonazola devas (400–800 mg dienā) kokcidioidomikozes ārstēšanai. Saistība starp flukonazolu un šiem gadījumiem nav skaidra.

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2023. gada novembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2023. gada 24. decembris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2024. gada 22. februāris