

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за флуконазол, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни от литературата за неблагоприятни резултати от бременността, съобщенията за случаи и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между флуконазол и неблагоприятни резултати от бременността най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи флуконазол, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за флуконазол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) флуконазол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктовата информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Информацията относно рисковете от употребата на продукта по време на бременност трябва да бъде изменена така, че тази точка да гласи следното:

Жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса.

След лечение с единична доза се препоръчва период на очистване от 1 седмица (съответстващ на 5–6 полуживота) преди забременяване (вж. точка 5.2).

При по-дълги курсове на лечение може да се обмисли подходяща контрацепция при жени с детероден потенциал през целия период на лечение и в продължение на 1 седмица след последната доза.

Бременност

Едно-обсервационно проучване предполага **Обсервационни проучвания предполагат** повишен риск от спонтанен аборт при жени, лекувани с флуконазол през първия **и/или втория** триместър **в сравнение с жени, които не са лекувани с флуконазол или са лекувани с азоли за локално приложение през същия период.**

Данните от няколко хиляди бременни жени, лекувани с кумулативна доза ≤ 150 mg флуконазол, приложен през първия триместър, не показват повишаване на общия риск от малформации при фетуса. В едно голямо обсервационно кохортно проучване експозицията на перорален флуконазол през първия триместър е свързана с малък повишен риск от мускулно-скелетни малформации, което съответства на приблизително 1 допълнителен случай на 1000 жени, лекувани с кумулативни дози ≤ 450 mg, в сравнение с жени, лекувани с азоли за локално приложение, и на приблизително 4 допълнителни случая на 1000 жени, лекувани с кумулативни дози над 450 mg. Коригираният относителен риск е 1,29 (95 % CI 1,05–1,58) за 150 mg перорален флуконазол и 1,98 (95 % CI между 1,23 и 3,17) за дози над 450 mg флуконазол.

Има съобщения за многобройни вродени аномалии (включително брахицефалия, дисплазия на ушите, голяма предна фонтанела, феморално изкривяване и радио хумерална синостоза) при деца, чиито майки са лекувани най-малко три или повече месеца с високи дози (400–800 mg дневно) флуконазол за кокцидиоидомикоза. Връзката между употребата на флуконазол (flucanazole) и тези събития не е ясна.

Наличните епидемиологични проучвания на сърдечни малформации при използване на флуконазол по време на бременност дават противоречиви резултати. Въпреки това метаанализ на 5 обсервационни проучвания, включващи няколко хиляди бременни жени с експозиция на флуконазол през първия триместър, установява 1,8–2 пъти повишен риск от сърдечни малформации в сравнение с липсата на употреба на флуконазол и/или употребата на азоли за локално приложение.

Съобщения на случаи описват модел на вродени дефекти при деца, чиито майки са

приемали високи дози (400 до 800 mg/ден) флуконазол по време на бременността в продължение на 3 месеца или повече при лечението на кокцидиоидомикоза. Вродените дефекти, наблюдавани при тези деца, включват брахицефалия, дисплазия на ушите, голяма предна фонтанела, феморално изкривяване и радио-хумерална синостоза. Причинно-следствена връзка между употребата на флуконазол и тези вродени дефекти не е установена.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Преди забременяване се препоръчва период на очистване от приблизително 1 седмица (съответстващ на 5–6 полуживота) след еднократна доза или след прекратяване на курса на лечение (вж. точка 5.2).

По време на бременност не трябва да се използва флуконазол в стандартни дози и за краткосрочно лечение, освен ако не е абсолютно необходимо.

По време на бременност не трябва да се използва флуконазол във висока доза и/или за продължителен период, освен при потенциално животозастрашаващи инфекции.

Листовка

- Точка 2

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако планирате бременност, се препоръчва да изчакате една седмица след приема на единична доза флуконазол, преди да забременеете.

За по-дълги курсове на лечение с флуконазол говорете с Вашия лекар за необходимостта от подходяща контрацепция по време на лечението, която трябва да продължи една седмица след последната доза.

Не трябва да приемате флуконазол, ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна, опитвате се да забременеете, освен ако Вашият лекар не Ви е казал това. Ако забременеете, докато приемате това лекарство или в рамките на 1 седмица от последната доза, свържете се с Вашия лекар.

Флуконазол, приеман по време на първия **или втория** триместър на бременността, може да увеличи риска от спонтанен аборт. Флуконазол, приеман в ниски дози през първия триместър, може да увеличи риска бебето да бъде родено с вродени дефекти, засягащи **сърцето**, костите и/или мускулите.

Има съобщения за бебета, родени с вродени дефекти, засягащи черепа, ушите и костите на бедрото и лакътя, при жени, лекувани в продължение на три месеца или повече с високи дози (400–800 mg дневно) флуконазол за кокцидиоидомикоза. Връзката между флуконазол и тези случаи не е изяснена.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	ноември 2023 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	24 декември 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	22 февруари 2024 г.