

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za flukonazol, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o nepovoljnim ishodima trudnoće iz literature i prijava slučajeva te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da postoji razumna mogućnost uzročno-posljedične povezanosti između flukonazola i nepovoljnih ishoda trudnoće. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže flukonazol.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za flukonazol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) flukonazol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

## Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6

Potrebno je izmijeniti informacije u vezi s rizicima lijeka kada se primjenjuje tijekom trudnoće tako da dio glasi kako slijedi:

### Žene u reproduktivnoj dobi

Prije početka liječenja bolesnicu je potrebno obavijestiti o mogućem riziku za fetus.

Nakon primjene jednokratne doze, preporučuje se period ispiranja lijeka u trajanju od 1 tjedna (što odgovara 5 do 6 poluvremena eliminacije) prije trudnoće (vidjeti dio 5.2).

Kod duljih ciklusa liječenja može se, prema potrebi, razmotriti primjena kontracepcije u žena u reproduktivnoj dobi tijekom čitavog razdoblja liječenja i tjedan dana nakon primjene posljednje doze.

### Trudnoća

Opservacijsko ispitivanje ukazalo je Opservacijska ispitivanja ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja kod žena liječenih flukonazolom tijekom prvog i/ili drugog tromjesečja u usporedbi sa ženama koje nisu liječene flukonazolom ili su liječene topikalnim azolima tijekom istog razdoblja.

Podaci dobiveni od nekoliko tisuća trudnica liječenih kumulativnom dozom od  $\leq 150$  mg flukonazola, primijenjenom u prvom tromjesečju, nisu pokazali povećanje ukupnog rizika od pojave malformacija kod fetusa. U jednom velikom opservacijskom kohortnom ispitivanju izlaganje peroralno primijenjenom flukonazolu u prvom tromjesečju bilo je povezano s malim povećanim rizikom od mišićno-koštanih malformacija, što odgovara približno 1 dodatnom slučaju na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama  $\leq 450$  mg, u usporedbi sa ženama liječenim topikalnim azolima i približno 4 dodatna slučaja na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama većim od 450 mg. Prilagođeni relativni rizik iznosio je 1,29 (95 % CI 1,05 do 1,58) za 150 mg peroralno primijenjenog flukonazola i 1,98 (95 % CI 1,23 do 3,17) za doze veće od 450 mg flukonazola.

~~Postoje izvješća o višestrukim kongenitalnim anomalijama (uključujući brahicefaliju, displaziju uha, golemu prednju fontanelu, iskrivljenje femura i sinostozu ramene i palčane kosti) u novorođenčadi čije su majke liječene visokim dozama flukonazola (400—800 mg dnevno) tijekom najmanje tri ili više mjeseci zbog kokcidioidomikoze. Nije jasna povezanost između primjene flukonazola i tih anomalija.~~

Dostupna epidemiološka ispitivanja o srčanim malformacijama kod primjene flukonazola tijekom trudnoće pružaju nedosljedne rezultate. Međutim, metaanaliza pet opservacijskih ispitivanja, uključujući nekoliko tisuća trudnica izloženih flukonazolu tijekom prvog tromjesečja, pokazala je 1,8 – 2 puta veći rizik od srčanih malformacija u usporedbi s rizikom u trudnica koje nisu primjenjivale flukonazol i/ili su primjenjivale topikalne azole.

Prijave slučajeva opisuju obrazac urođenih mana kod dojenčadi čije su majke primale visoku dozu (400 do 800 mg/dan) flukonazola tijekom trudnoće u razdoblju od tri mjeseca ili dulje za liječenje kokcidioidomikoze. Urođene mane uočene u te novorođenčadi uključuju brahicefaliju, displaziju uha, divovsku prednju fontanelu, iskrivljenje femura i sinostozu ramene i palčane kosti. Uzročno-posljedična povezanost između primjene flukonazola i tih urođenih mana nije jasna.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Prije trudnoće preporučuje se razdoblje ispiranja lijeka od približno 1 tjedna (što odgovara 5–6 poluvremena eliminacije) nakon jednokratne doze ili prekida liječenja (vidjeti dio 5.2).

Flukonazol se u standardnim dozama i za kratkotrajno liječenje ne smije se koristiti u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

Flukonazol u visokim dozama i/ili za dugotrajno liječenje ne smije se koristiti u trudnoći, osim za infekcije koje mogu biti opasne po život.

## Uputa o lijeku

- Dio 2.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

**Ako planirate trudnoću, prije nego što zatrudnite preporučuje se čekati tjedan dana nakon uzimanja jednokratne doze flukonazola.**

**Kod duljih ciklusa liječenja flukonazolom, razgovarajte sa svojim liječnikom o potrebi za primjenom odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja, koju treba nastaviti primjenjivati sve do tjedan dana nakon primjene posljednje doze.**

Ne smijete uzimati flukonazol ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili pokušavate zatrudnjeti, osim ako Vam je liječnik savjetovao drugačije. Ako zatrudnite tijekom uzimanja ovog lijeka ili u roku od tjedan dana od posljednje doze, obratite se svojem liječniku.

Uzimanje flukonazola tijekom prvog **ili drugog** tromjesečja trudnoće može povećati rizik od spontanog pobačaja. Uzimanje ~~niskih doza~~ flukonazola tijekom prvog tromjesečja može ~~neznatno~~ povećati rizik od rađanja djeteta s urođenim manama koje zahvaćaju **srce**, kosti i/ili mišiće.

**Prijavljeni su slučajevi djece rođene s urođenim manama koje zahvaćaju lubanju, uši te kosti bedra i lakta u žena liječenih visokim dozama (400 – 800 mg dnevno) flukonazola zbog kokcidioidomikoze u razdoblju od tri mjeseca ili dulje. Nije jasna povezanost između flukonazola i tih slučajeva.**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenom 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	24. prosinca 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	22. veljače 2024.