

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących flukonazolu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych literaturowych oraz opisów przypadków dotyczących niepożądanego wpływu na ciążę i płód, a także w związku z wiarygodnym mechanizmem działania, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem flukonazolu a niepożądanym wpływem na ciążę i płód jest co najmniej prawdopodobny. Dlatego komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających flukonazol należy odpowiednio zmodyfikować.

Grupa koordynacyjna CMDh po zapoznaniu się z zaleceniem komitetu PRAC zgodziła się z jego ogólnymi wnioskami i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących flukonazolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną flukonazol pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst **jest podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest przekreślony)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

Informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem produktu w okresie ciąży należy zmienić w taki sposób, aby punkt miał następujące brzmienie:

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentkę o zagrożeniu dla płodu.

Po podaniu pojedynczej dawki, a przed zejściem w ciążę, zaleca się co najmniej tygodniowy (odpowiadający 5–6 okresom półtrwania) okres wyplukiwania leku (patrz punkt 5.2).

Podczas dłuższej terapii u kobiet w wieku rozrodczym można rozważyć stosowanie antykoncepcji w okresie leczenia i przez tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

Ciąża

Badanie obserwacyjne zasugerowało **Badania obserwacyjne świadczą o** zwiększonym ryzyku poronienia samoistnego w pierwszym **i (lub) drugim** trymestrze ciąży **u kobiet leczonych flukonazolem w porównaniu z kobietami niestosującymi takiego leczenia lub stosującymi w tym samym okresie leki azolowe miejscowo.**

Dane pochodzące od kilku tysięcy ciężarnych kobiet, którym w pierwszym trymestrze ciąży podawano flukonazol w łącznej dawce ≤ 150 mg, nie wskazują na zwiększenie ogólnego ryzyka wad rozwojowych u płodu. W jednym zakrojonym na szeroką skalę obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze powiązane z niewielkim zwiększonym ryzykiem wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, co odpowiadało mniej więcej jednemu dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych skumulowanymi dawkami wynoszącymi ≤ 450 mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo oraz mniej więcej czterem dodatkowym przypadkom na 1000 kobiet leczonych skumulowanymi dawkami powyżej 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wynosiło 1,29 (95% CI 1,05–1,58) dla 150 mg flukonazolu podawanego doustnie oraz 1,98 (95% CI 1,23–3,17) dla dawek flukonazolu przekraczających 450 mg.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym krótkogłowia, dysplazji uszu, dużego ciemiączka przedniego, wygięcia kości udowej oraz zrostu ramiennie-promieniowego) u dzieci, których matki były leczone z powodu kokcydiodomikozы dużymi dawkami flukonazolu (400–800 mg na dobę) przez co najmniej 3 miesiące. Zależność pomiędzy stosowaniem flukonazolu a występowaniem tych zdarzeń jest nieznana.

Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące malformacji serca związanych ze stosowaniem flukonazolu w okresie ciąży, dostarczają niejednoznacznych wyników. Metaanaliza pięciu badań obserwacyjnych obejmujących kilka tysięcy kobiet w ciąży narażonych na działanie flukonazolu w pierwszym trymestrze wskazuje jednak na 1,8 do 2-krotnego zwiększenie ryzyka malformacji serca w porównaniu z niestosowaniem flukonazolu i (lub) miejscowym stosowaniem leków azolowych.

W opisach przypadków podawano schemat wad wrodzonych u niemowląt, których matki otrzymywały w ciąży – w ramach leczenia kokcydiodomykozy – flukonazol w dużych

dawkach (400–800 mg na dobe) przez co najmniej 3 miesiące. Wady wrodzone zaobserwowane u tych niemowląt obejmują krótkogłowie, dysplazję uszu, duże ciemiączko przednie, wygięcie kości udowej oraz zrost ramiennie-promieniowy. Związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem flukonazolu a występowaniem wad wrodzonych jest niepewny.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Po przyjęciu pojedynczej dawki produktu bądź po zakończeniu cyklu leczenia, a przed zajściem w ciążę zaleca się co najmniej tygodniowy (odpowiadający 5–6 okresom półtrwania) okres wyplukiwania leku (patrz punkt 5.2).

Flukonazolu w standardowych dawkach i w ramach krótkiego leczenia nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza w długich schematach leczenia, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka zamierza zajść w ciążę, zaleca się, aby po przyjęciu pojedynczej dawki flukonazolu, a przed zajściem w ciążę, odczekała tydzień.

W razie dłuższych cykli leczenia flukonazolem należy porozmawiać z lekarzem o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub stara się o dziecko, nie powinna przyjmować flukonazolu, chyba że lekarz zalecił inaczej. W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania tego leku lub w ciągu tygodnia od przyjęcia ostatniej dawki, należy skontaktować się z lekarzem.

Flukonazol przyjmowany w pierwszym **lub drugim** trymestrze ciąży może zwiększyć ryzyko poronienia. Flukonazol przyjmowany ~~w niskich dawkach~~ w pierwszym trymestrze ciąży może ~~nieznacznie~~ zwiększyć ryzyko urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi **serca**, kości i (lub) mięśni.

Notowano przypadki dzieci z wadami wrodzonymi czaszki, uszu oraz kości udowej i łokciowej, urodzonych przez matki leczone z powodu kokcydioidomykozy przez co najmniej 3 miesiące dużymi dawkami flukonazolu (400–800 mg na dobe). Związek między stosowaniem flukonazolu a tymi przypadkami nie jest jasny.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w listopadzie 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	24. grudnia 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	22. lutego 2024 r.