

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre flukonazol sú vedecké závery:

vzhľadom na dostupné údaje o nepriaznivých výsledkoch gravidity z literatúry, kazuistik a vzhľadom na hodnoverný mechanizmus účinku sa výbor PRAC domnieva, že príčinná súvislosť medzi flukonazolom a nepriaznivými výsledkami gravidity je prinajmenšom odôvodnená. Výbor PRAC preto dospel k názoru, že informácie o liekoch obsahujúcich flukonazol sa majú náležite zmeniť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre flukonazol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) flukonazol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6

Informácie týkajúce sa rizík lieku pri použití počas gravidity sa majú zmeniť takto:

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby musí byť pacientka informovaná o možnom riziku pre plod.

Po liečbe jednorazovou dávkou sa pred otehotnením odporúča obdobie na vyplavenie liečiva (wash-out) v trvaní 1 týždňa (čo zodpovedá 5 – 6 polčasom) (pozri časť 5.2).

Pri dlhšie trvajúcej liečbe sa u žien vo fertilnom veku má podľa potreby zvážiť antikoncepcia počas celého obdobia liečby a počas jedného týždňa po poslednej dávke.

Gravidita

Z observačnej štúdie vyplynulo **Observačné štúdie naznačujú** zvýšené riziko spontánneho potratu u žien, ktoré boli liečené flukonazolom počas prvého **a/alebo druhého** trimestra **v porovnaní so ženami, ktoré neboli liečené flukonazolom ani topickými azolmi počas rovnakého obdobia.**

Údaje získané od niekoľkých tisícok tehotných žien liečených kumulatívnou dávkou flukonazolu ≤ 150 mg podávanou v prvom trimestri nepreukázali zvýšenie celkového rizika malformácií plodu. V jednej veľkej observačnej kohortovej štúdii bola expozícia perorálnemu flukonazolom v prvom trimestri spojená s mierne zvýšeným rizikom muskuloskeletálnych malformácií zodpovedajúcim približne 1 ďalšiemu prípadu na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami ≤ 450 mg v porovnaní so ženami liečenými topickými azolmi a približne 4 ďalším prípadom na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami vyššími ako 450 mg. Adjustované relatívne riziko bolo 1,29 (95 % IS: 1,05 až 1,58) pre 150 mg perorálneho flukonazolu a 1,98 (95 % IS: 1,23 až 3,17) pre dávky vyššie ako 450 mg flukonazolu.

U dojčiat, ktorých matky boli liečené aspoň tri mesiace vysokými dávkami (400 – 800 mg denne) flukonazolu na kokcidioidomykózu, boli hlásené prípady početných vrodených chýb (vrátane brachycefálie, ušnej dysplázie, obrovskej prednej fontanely, ohnutia femuru a radio-humerálnej synostózy). Vzťah medzi použitím flukonazolu a týmito udalosťami nie je jasný.

Dostupné epidemiologické štúdie skúmajúce srdcové malformácie pri použití flukonazolu počas gravidity poskytujú nekonzistentné výsledky. Pri metaanalýze 5 observačných štúdií zahŕňajúcich niekoľko tisíc gravidných žien vystavených flukonazolom počas prvého trimestra sa však zistilo 1,8 až 2-násobné zvýšenie rizika srdcových malformácií v porovnaní s nepoužitím flukonazolu a/alebo použitím topických azolov.

Kazuistiky opisujú výskyt vrodených chýb u dojčiat, ktorých matky počas gravidity dostávali vysokú dávku (400 až 800 mg/deň) flukonazolu počas troch mesiacov alebo dlhšie pri liečbe kokcidioidomykózy. Vrodené chyby pozorované u týchto dojčiat zahŕňajú brachycefáliu, ušnú dyspláziu, obrovskú prednú fontanelu, ohnutie femuru a radio-humerálnu synostózu. Kauzálny vzťah medzi použitím flukonazolu a týmito vrodenými chybami nie je jasný.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

~~Pred otehotnením sa odporúča vymývacie obdobie v trvaní približne 1 týždňa (čo zodpovedá 5 – 6 polčasom) po jednej dávke alebo po prerušení liečby (pozri časť 5.2).~~

Flukonazol v štandardných dávkach a krátkodobá liečba sa nemajú používať v gravidite, ak to nie je zjavne nevyhnutné.

Flukonazol vo vysokej dávke a/alebo v prípade dlhodobej liečby sa nemá používať počas gravidity s výnimkou život ohrozujúcich infekcií.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak plánujete otehotnieť, pred otehotnením sa odporúča počkať týždeň po jednorazovej dávke flukonazolu.

Pri dlhšie trvajúcej liečbe flukonazolom sa poraďte so svojím lekárom o potrebe vhodnej antikoncepcie počas liečby, ktorej používanie má pokračovať jeden týždeň po poslednej dávke.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, ak sa snažíte otehotnieť, nesmiete užívať flukonazol, pokiaľ vám to neodporučil váš lekár. Ak otehotniete počas užívania tohto lieku alebo do jedného týždňa od poslednej dávky, obráťte sa na svojho lekára.

Flukonazol užívaný počas prvého **alebo druhého** trimestra tehotenstva môže zvýšiť riziko potratu. Flukonazol užívaný ~~pri nízkych dávkach~~ počas prvého trimestra môže mierne zvýšiť riziko narodenia dieťaťa s vrodenými chybami postihujúcimi **srdce**, kosti a/alebo svaly.

Boli hlásené prípady detí narodených s vrodenými chybami postihujúcimi lebku, uši a stehenné a laktóvé kosti u žien, ktoré sa liečili počas troch mesiacov alebo dlhšie vysokými dávkami (400 – 800 mg denne) flukonazolu na kokcidioidomykózu. Súvislosť medzi flukonazolom a týmito prípadmi nie je jasná.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v novembri 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	24. december 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	22. február 2024