

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za flukonazol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki.

Odbor PRAC glede na razpoložljive podatke iz literature o neželenih izidih nosečnosti in predstavitve kliničnih primerov ter glede na verjeten mehanizem delovanja meni, da je vzročna povezava med flukonazolom in neželenimi izidi nosečnosti vsaj razumna možnost. Zaključil je, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo flukonazol.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s splošnimi zaključki odbora PRAC in podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za flukonazol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) flukonazol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4,6

Informacije o tveganjih, povezanih z zdravilom, kadar se uporablja med nosečnostjo, je treba spremeniti tako, da se poglavje glasi:

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja je treba bolnico obvestiti o morebitnem tveganju za plod.

Po zdravljenju z enkratnim odmerkom se priporoča enotedensko obdobje izpiranja (ki ustreza 5–6 razpolovnim dobam) pred zanositvijo (glejte poglavje 5.2).

Pri daljših ciklih zdravljenja je pri ženskah v rodni dobi smiselno razmisliti o ustrezni kontracepciji v celotnem obdobju zdravljenja in še en teden po zadnjem odmerku.

Nosečnost

~~Opazovalna študija je pokazala~~ **Opazovalne študije kažejo** na povečano tveganje spontanega splava pri ženskah, zdravljenih z flukonazolom v prvem **in/ali drugem** trimesečju, **v primerjavi z ženskami, ki niso bile zdravljene s flukonazolom ali so bile v istem obdobju zdravljene z azoli za lokalno uporabo.**

Podatki, pridobljeni pri več tisoč nosečnicah, zdravljenih s kumulativnim odmerkom flukonazola ≤ 150 mg, ki so ga dajali v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali nobenega povečanja splošnega tveganja za malformacije pri plodu. V eni veliki opazovalni kohortni študiji je bila izpostavljenost peroralnemu flukonazolu v prvem trimesečju povezana z majhnim povečanim tveganjem za mišično-skeletne malformacije, kar ustreza približno 1 dodatnemu primeru na 1000 žensk, zdravljenih s kumulativnimi odmerki ≤ 450 mg, v primerjavi z ženskami, zdravljenimi z azoli za lokalno uporabo, in približno 4 dodatnimi primeri na 1000 žensk, zdravljenih s kumulativnimi odmerki nad 450 mg. Prilagojeno relativno tveganje je bilo 1,29 (95-odstotni IZ 1,05 do 1,58) pri odmerkih 150 mg peroralnega flukonazola in 1,98 (95-odstotni IZ 1,23 do 3,17) za odmerke nad 450 mg flukonazola.

~~Poročali so o multiplih kongenitalnih anomalijah (vključno z brahicefalijo, displazijo ušes, veliko sprednjo fontanelo, upognjenostjo stegenice in radiohumeralno sinostozo) pri dojenčkih, katerih matere so najmanj tri mesece ali več dobivale velike odmerke (od 400 do 800 mg/dan) flukonazola za zdravljenje koccidiodomikoze. Povezava med flukonazolom in temi dogodki ni jasna.~~

Rezultati razpoložljivih epidemioloških študij o srčnih malformacijah pri uporabi flukonazola med nosečnostjo niso konsistentni. Vendar je pri metaanalizi petih opazovalnih študij, v katere je bilo vključenih več tisoč nosečnic, izpostavljenih flukonazolu v prvem trimesečju, ugotovljeno 1,8- do 2-kratno povečanje tveganja za srčne malformacije v primerjavi z neuporabo flukonazola in/ali lokalno uporabo azolov.

V poročilih o prijavljenih primerih je opisan vzorec prirojenih okvar pri dojenčkih, katerih matere so tri mesece ali več med nosečnostjo prejemale flukonazol v velikih odmerkih (od 400 do 800 mg/dan) pri zdravljenju koccidiodomikoze. Prirojene okvare pri teh dojenčkih vključujejo brahicefalijo, displazijo ušes, povečano sprednjo fontanelo, upognjenost stegenice in radiohumeralno sinostozo. Vzročna povezava med uporabo flukonazola in temi prirojenimi

okvarami je negotova.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

~~Pred nosečnostjo se priporoča približno enotedensko obdobje izpiranja (ki ustreza 5–6 razpolovnim dobam) po enkratnem odmerku ali prekinitev cikla zdravljenja (glejte poglavje 5.2).~~

Flukonazol se v običajnih odmerkih in pri kratkotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če to ni nujno potrebno.

Flukonazol se v velikih odmerkih in/ali pri dolgotrajnem zdravljenju ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen v primeru morebitnih smrtno nevarnih okužb.

Navodilo za uporabo

- Poglavje 2

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če načrtujete zanositev, je priporočljivo, da po enkratnem odmerku flukonazola z zanositvijo počakate en teden.

Med daljšim zdravljenjem s flukonazolom se posvetujte z zdravnikom o potrebi po ustrezni kontracepciji med zdravljenjem in še en teden po zadnjem odmerku.

Flukonazola ne smete jemati, če ste noseči, mislite, da bi lahko bili noseči, če poskušate zanositi, razen če vam je tako predpisal zdravnik. Če zanosite med jemanjem tega zdravila ali v enem tednu od zadnjega odmerka, se posvetujte z zdravnikom.

Flukonazol, ki se jemlje v prvem **ali drugem** trimesečju nosečnosti, lahko poveča tveganje za splav.

Flukonazol, ki se jemlje v ~~majhnih odmerkih~~ v prvem trimesečju, lahko ~~nekoliko~~ poveča tveganje, da se otrok rodi s prirojenimi okvarami, ki prizadenejo **srce**, kosti in/ali mišice.

Pri ženskah, ki so se tri mesece ali več zdravile z velikimi odmerki flukonazola (400–800 mg na dan) zaradi kokcidioidomikoze, so poročali o prirojenih okvarah, ki vplivajo na lobanjo, ušesa, kosti v stegnu in komolcu. Povezava med flukonazolom in temi primeri ni jasna.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Srečanje skupine CMDh novembra 2023
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	24. december 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	22. februar 2024