

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) flukonazolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě dostupných údajů o nežádoucích výsledcích těhotenství pocházejících z literatury a kazuistik a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku se výbor PRAC domnívá, že existuje přinejmenším opodstatněná možnost příčinné souvislosti mezi flukonazolem a nežádoucími výsledky těhotenství. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících flukonazol mají být provedeny odpovídající změny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se flukonazolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících flukonazol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Informace týkající se rizik přípravku při užívání v těhotenství mají být změněny, aby bod zněl takto:

Ženy, které mohou otěhotnět

Před zahájením léčby má být pacientka informována o možném riziku pro plod.

Po léčbě jednotlivou dávkou se do otěhotnění doporučuje „vymývací období“ (wash-out period) v délce jednoho týdne (odpovídající 5–6 biologickým poločasům eliminace) (viz bod 5.2).

Při delší léčbě lze u žen, které mohou otěhotnět, zvážit antikoncepci po celou dobu léčby a po dobu jednoho týdne po poslední dávce, pokud je to vhodné.

Těhotenství

Z ~~observační studie~~ **Z observačních studií** vyplývá zvýšené riziko spontánního potratu u žen léčených flukonazolem během prvního **a/nebo druhého** trimestru **ve srovnání s ženami ve stejném období neléčenými flukonazolem nebo léčenými topicky podávanými azoly.**

Údaje od několika tisíc těhotných žen, které byly léčeny kumulativní dávkou flukonazolu ≤ 150 mg podávanou v prvním trimestru, neprokázaly zvýšení celkového rizika malformací plodu. V jedné rozsáhlé observační kohortové studii byla expozice perorálně podávanému flukonazolu v prvním trimestru spojena s mírným zvýšením rizika muskuloskeletálních malformací, které odpovídalo přibližně 1 nadpočetnému případu na 1 000 žen léčených kumulativními dávkami ≤ 450 mg a přibližně 4 nadpočetným případům na 1 000 žen léčených kumulativními dávkami vyššími než 450 mg ve srovnání se ženami léčenými topicky podávanými azoly. Přizpůsobené relativní riziko bylo 1,29 (95% CI 1,05 až 1,58) pro perorální dávku flukonazolu 150 mg a 1,98 (95% CI 1,23 až 3,17) pro dávky flukonazolu vyšší než 450 mg.

Vyskytly se zprávy o mnohočetných vrozených vadách u novorozenců (včetně brachycefalie, ušní dysplazie, velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radiohumerální synostózy), jejichž matky byly léčeny pro kokcidiodomykózu po 3 a více měsíců vysokými dávkami flukonazolu (400–800 mg/den). Vztah mezi užíváním flukonazolu a těmito příhodami není jasný.

Dostupné epidemiologické studie týkající se srdečních malformací při užívání flukonazolu během těhotenství poskytují nekonzistentní výsledky. Metaanalýza pěti observačních studií zahrnujících několik tisíc těhotných žen vystavených flukonazolu během prvního trimestru však zjistila 1,8 až 2násobné zvýšení rizika srdečních malformací ve srovnání s neužíváním flukonazolu a/nebo užíváním topicky podávaných azolů.

Kazuistiky popisují charakter vrozených vad u dětí, jejichž matky byly během těhotenství léčeny vysokými dávkami (400 až 800 mg/den) flukonazolu po dobu tří měsíců nebo delší v rámci léčby kokcidiodomykózy. K vrozeným vadám zjištěným u těchto dětí patří brachycefalie, ušní dysplazie, větší velikost velké fontanely, deformity femuru tvaru pastýřské hole a radiohumerální synostózy. Příčinná souvislost mezi užíváním flukonazolu a těmito vrozenými vadami není jasná.

~~Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).~~

~~Před otěhotněním se po podání jednorázové dávky nebo po ukončení léčby doporučuje vymývací doba v délce přibližně jednoho týdne (odpovídající 5–6 poločasům rozpadu) (viz bod 5.2).~~

Flukonazol ve standardních dávkách při krátkodobé léčbě nesmí být podáván těhotným, pokud to není nezbytně nutné.

Flukonazol ve vysokých dávkách a/nebo v prodlouženém režimu léčby se nesmí podávat těhotným s výjimkou u potenciálně život ohrožujících infekcí.

Příbalová informace

- Bod 2

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud plánujete otěhotnět, doporučuje se vyčkat týden po podání jednotlivé dávky flukonazolu, než otěhotníte.

Při delší léčbě flukonazolem se poraďte se svým lékařem o nutnosti používání vhodné metody antikoncepce během léčby. Používání vhodné metody antikoncepce má pokračovat ještě týden po poslední dávce flukonazolu.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, plánujete otěhotnět, neužívejte flukonazol, pokud Vám to lékař nedoporučí. Pokud otěhotníte během užívání tohoto přípravku nebo během jednoho týdne po poslední dávce, obraťte se na svého lékaře.

Užívání flukonazolu během prvního **až třetího nebo čtvrtého až šestého měsíce** trimestru těhotenství může zvýšit riziko potratu. Užívání ~~nízkých dávek~~ flukonazolu během prvního **až třetího měsíce** trimestru těhotenství může u dítěte mírně zvýšit riziko vrozených vad postihujících **srdce**, kosti a/nebo svaly.

Byly zaznamenány případy dětí narozených s vrozenými vadami postihujícími lebku, uši a kosti v oblasti stehna a lokte u žen léčených po dobu tří měsíců nebo delší vysokými dávkami flukonazolu (400–800 mg denně) z důvodu kokcidioidomykózy. Souvislost mezi flukonazolem a těmito případy není jasná.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	24. prosince 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	22. února 2024