

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη φλουκοναζόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις δυσμενείς επιδράσεις στην κύηση από τη βιβλιογραφία, τις αναφορές περιστατικών και ενόψει ενός ευλογοφανούς μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της φλουκοναζόλης και των δυσμενών επιδράσεων στην κύηση αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν φλουκοναζόλη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφωνεί με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη φλουκοναζόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) φλουκοναζόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.6

Οι πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους του προϊόντος όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να τροποποιηθούν έτσι ώστε η παράγραφος να έχει ως εξής:

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Μετά τη θεραπεία με εφάπαξ δόση, συνιστάται περίοδος έκπλυσης διάρκειας 1 εβδομάδας (που αντιστοιχεί σε 5-6 ημίσεις ζωές) πριν από την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 5.2).

Για μεγαλύτερους κύκλους θεραπείας, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αντισύλληψης, κατά περίπτωση, σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 εβδομάδα μετά τη χορήγηση της τελικής δόσης.

Κύηση

Μια μελέτη παρατήρησης έχει προτείνει **Οι μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν** αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φλουκοναζόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου **ή/και του δεύτερου** τριμήνου **σε σύγκριση με γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με φλουκοναζόλη ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπικές αζόλες κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου.**

Τα δεδομένα από αρκετές χιλιάδες έγκυες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αθροιστική δόση ≤ 150 mg φλουκοναζόλης χορηγούμενη κατά το πρώτο τρίμηνο δεν έδειξαν αύξηση του συνολικού κινδύνου δυσπλασιών για το έμβρυο. Σε μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης κοόρτης, η έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο σε χορηγούμενη από το στόμα φλουκοναζόλη συσχετίστηκε με μικρό αυξημένο κίνδυνο μυοσκελετικών δυσπλασιών, που αντιστοιχούσε σε περίπου 1 επιπλέον περιστατικό ανά 1000 γυναίκες που έλαβαν αθροιστικές δόσεις ≤ 450 mg σε σύγκριση με γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τοπικές αζόλες και περίπου 4 επιπλέον περιστατικά ανά 1000 γυναίκες που έλαβαν αθροιστικές δόσεις άνω των 450 mg. Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος ήταν 1,29 (95% CI 1,05 έως 1,58) για τα 150 mg χορηγούμενης από το στόμα φλουκοναζόλης και 1,98 (95% CI 1,23 έως 3,17) για δόσεις άνω των 450 mg φλουκοναζόλης.

Υπάρχουν αναφορές πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών (συμπεριλαμβανομένων της βραχυκεφαλίας, της δυσπλασίας ώτων, των γιγαντιαίων πρόσθιων πηγών εμβρυακού κρανίου, της κύρτωσης του μηριαίου οστού και της συνόστωσης του βραχιόνιου οστού) σε βρέφη των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υψηλή δόση (400-800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης για τουλάχιστον τρεις ή περισσότερους μήνες για κοκκιδιοειδομυκητίαση. Η συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση φλουκοναζόλης και σε αυτά τα συμβάντα δεν είναι σαφής.

Οι διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες για καρδιακές δυσπλασίες με χρήση φλουκοναζόλης κατά την κύηση παρέχουν ασυνεπή αποτελέσματα. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση 5 μελετών παρατήρησης στις οποίες μετείχαν αρκετές χιλιάδες έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στη φλουκοναζόλη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου εντοπίζει αυξημένο κατά 1,8-2 φορές κίνδυνο καρδιακών

δυσπλασιών σε σύγκριση με τη μη χρήση φλουκοναζόλης ή/και χρήση τοπικών αζολών.

Στις αναφορές περιστατικών περιγράφεται ένα πρότυπο συγγενών διαμαρτιών σε βρέφη των οποίων οι μητέρες έλαβαν υψηλή δόση (400 έως 800 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης κατά τη διάρκεια της κύησης επί 3 μήνες ή περισσότερο, για τη θεραπεία της κοκκιδιοειδομυκητίασης. Στις συγγενείς διαμαρτίες που παρατηρήθηκαν σε αυτά τα βρέφη περιλαμβάνονται η βραχυκεφαλία, η δυσπλασία των ώτων, οι γιγαντιαίες πρόσθιες πηγές εμβρυακού κρανίου, η κύρτωση του μηριαίου οστού και η συνόστωση του βραχιόνιου οστού. Η αιτιώδης σχέση μεταξύ της χρήσης φλουκοναζόλης και των εν λόγω συγγενών διαμαρτιών είναι αβέβαιη.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Πριν από την εγκυμοσύνη συνιστάται περίοδος έκπλυσης διάρκειας περίπου 1 εβδομάδας (που αντιστοιχεί σε 5-6 ημίσεις ζωές) μετά από εφάπαξ δόση ή τη διακοπή ενός κύκλου θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε συνήθεις δόσεις και σε βραχυχρόνιες θεραπείες πρέπει να αποφεύγεται κατά την κύηση, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Η χρήση της φλουκοναζόλης σε υψηλές δόσεις ή/και σε παρατεταμένα δοσολογικά σχήματα θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την κύηση, εκτός από τους ασθενείς με δυνητικά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, συνιστάται να περιμένετε μια εβδομάδα μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης φλουκοναζόλης προτού μείνετε έγκυος.

Για μεγαλύτερους κύκλους θεραπείας με φλουκοναζόλη, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με την ανάγκη κατάλληλης αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οποία θα πρέπει να συνεχιστεί για μία εβδομάδα μετά την τελευταία δόση.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνετε φλουκοναζόλη εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος, εκτός εάν σας το έχει συστήσει ο γιατρός σας. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο ή εντός 1 εβδομάδας από την πιο πρόσφατη δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Η φλουκοναζόλη, η οποία λαμβάνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου **ή του δεύτερου** τριμήνου της κύησης ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολής. Η χορήγηση φλουκοναζόλης σε χαμηλές δόσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου ενδέχεται να αυξήσει ελαφρώς τον κίνδυνο γεννήσεως του βρέφους με συγγενείς διαμαρτίες που επηρεάζουν **την καρδιά**, τα οστά ή/και τους μύες.

Υπήρξαν αναφορές για βρέφη που γεννήθηκαν με συγγενείς διαμαρτίες που προσβάλλουν το κρανίο, τα ότα και τα οστά του μηρού και του αγκώνα σε γυναίκες που έλαβαν για τρεις μήνες ή περισσότερο θεραπεία με υψηλές δόσεις (400-800 mg ημερησίως) φλουκοναζόλης για κοκκιδιοειδομυκητίαση. Η σχέση μεταξύ της φλουκοναζόλης και των περιστατικών αυτών δεν είναι σαφής.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Νοέμβριο του 2023
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρχές:	24 Δεκεμβρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	22 Φεβρουαρίου 2024