

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a flukonazolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel az eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióval (DRESS) kapcsolatos, szakirodalomban elérhető adatokra, illetve az időnként szoros időbeli összefüggésről is beszámoló spontán jelentésekre, a PRAC álláspontja szerint a flukonazol és a DRESS közötti ok-okozati összefüggés legalább észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a flukonazol hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek terméktájékoztatóját módosítani kell ennek megfelelően.

Tekintettel a veleszületett rendellenességekkel kapcsolatos, szakirodalomban elérhető adatokra, a PRAC álláspontja szerint a flukonazol és a veleszületett rendellenességek közötti ok-okozati összefüggés legalább észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a flukonazol hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek terméktájékoztatóját módosítani kell ennek megfelelően.

Tekintettel a flukonazol-rezisztenciával kapcsolatos, szakirodalomban elérhető adatokra és spontán jelentésekre, a PRAC álláspontja szerint a flukonazol és a rezisztencia fokozódása közötti ok-okozati összefüggés legalább észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a flukonazol hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A flukonazolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a flukonazol hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, flukonazol tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Bőrreakciók

Eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek.

- 4.8 pont

A biztonságossági profil összefoglalása:

Eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek a flukonazol-kezeléssel összefüggésben (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A táblázatban „A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei” szervrendszeri kategóriát az alábbi mellékhatással kell kiegészíteni „nem ismert” gyakorisági kategóriával:

Eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)

Betegtájékoztató

2. pont – Tudnivalók a(z) [fantázianév] alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) [fantázianév] <szedése> <alkalmazása> előtt beszéljen kezelőorvosával

- Ha a(z) [fantázianév] <szedése><alkalmazása> után súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagosodás és/vagy szájsebesedés alakult ki Önnél

Súlyos bőrreakciókat, köztük eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) jelentettek a(z) [fantázianév]-kezeléssel összefüggésben. Hagyja abba a(z) [fantázianév] <szedését><alkalmazását>, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha 4. pontban leírt, súlyos bőrreakciókra utaló tünetek bármelyikét tapasztalja.

4. pont – Lehetséges mellékhatások

Hagyja abba a(z) [fantázianév] <szedését><alkalmazását>, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- Kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS tünetei vagy gyógyszer-túlérzékenység tünetei).

Alkalmazási előírás

- 4.6 pont

Több száz, a terhesség első trimeszterében egyetlen vagy ismételt adagban beadott standard dózisban (<200 mg/nap) alkalmazott flukonazzal kezelt nőkből származó adatok nem mutatnak nemkívánt mellékhatást a magzatra nézve.

Több ezer, a terhesség első trimeszterében ≤150 mg kumulatív dózisu flukonazzal kezelt terhes nő adatai alapján a flukonazol nem növeli a magzat fejlődési rendellenességeinek kumulatív kockázatát. Egy nagy volumenű megfigyeléses kohorszvizsgálatban, az első trimeszterben alkalmazott orális flukonazol expozícióját összefüggésbe hozták a vázizomrendszeri fejlődési rendellenességek kockázatának kismértékű emelkedésével, ami – a topikális azolkezelésben részesülő nőkhöz képest – körülbelül 1 további esetnek felel meg ≤450 mg kumulatív dózissal kezelt 1000 nőbetegenként, illetve körülbelül 4 további esetnek felel meg >450 mg kumulatív dózissal kezelt 1000 nőbetegenként. A módosított relatív kockázat értéke 1,29 (95%-os CI: 1,05–1,58) 150 mg per os flukonazol-dózis, illetve 1,98 (95%-os CI: 1,23–3,17) 450 mg-ot meghaladó flukonazol-dózis esetén.

Betegtájékoztató

2. pont – Tudnivalók a(z) [fantázianév] alkalmazása előtt

Terhesség <és><, > szoptatás <és termékenység>

Ne szedje a Diflucan-t, amíg terhes vagy szoptat, kivéve ha kezelőorvosa erre utasította. Ne szedje a(z) [fantázianév]-(o)t, ha terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, vagy szoptat, kivéve ha kezelőorvosa erre utasította.

A terhesség első trimesztere alatt szedett flukonazol fokozhatja a vetélés kockázatát. A terhesség első trimeszterében kis adagban szedett flukonazol kismértékben fokozhatja annak kockázatát, hogy az újszülött a csontokat és/vagy izmokat érintő születési rendellenességekkel jön világra.

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

Candidiasis:

A vizsgálatok a *Candida*-fajok (kivéve *Candida albicans*) általi fertőzések növekvő prevalenciájáról számoltak be. Ezek gyakran eredendően rezisztensek (pl. *C. krusei* és *C. auris*) vagy kisebb érzékenységet mutatnak a flukonazolra (*C. glabrata*). Az ilyen fertőzéseknel sikertelen kezelés esetén alternatív gombaellenes terápiára lehet szükség. Ezért javasolt, hogy a gyógyszert rendelők vegyék figyelembe az egyes *Candida*-speciések flukonazol-rezisztenciájának prevalenciáját.

- 5.1 pont

In vitro érzékenység

A *C. glabrata* széles körű érzékenységet mutat, míg a *C. krusei* rezisztens a flukonazolra. csökkent érzékenységet mutat a flukonazolra, míg a *C. krusei* és *C. auris* rezisztens a flukonazolra.

Rezisztenciamechanizmusok

Non-albicans *Candida* speciésekkel történt szuperinfekcióról szóló közlemények ismeretesek, amelyek gyakran eredendően nem érzékenyek a flukonazolra (pl. *Candida krusei*) **csökkent érzékenységet mutatnak (*C. glabrata*) vagy rezisztensek a flukonazolra (pl. *C. krusei*, *C. auris*).** Ilyen esetekben **infekciók esetében** alternatív gombaellenes terápiára lehet szükség.

Betegtájékoztató

2. pont – Tudnivalók a(z) [fantázianév] alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) [fantázianév] <szedése> <alkalmazása> előtt beszéljen kezelőorvosával

- **ha a gombás fertőzés nem javul, mert más gombaellenes kezelésre lehet szükség.**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2020. október CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2020. december 27.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. február 25.