

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali 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:

A nemkívánatos terhességi kimenetekre vonatkozóan a szakirodalom és az esetjelentések alapján rendelkezésre álló adatokra, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmusra tekintettel a PRAC úgy véli, hogy a flukonazol alkalmazása és a nemkívánatos terhességi kimenetek közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a flukonazol tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és ajánlásának indoklásával.

A forgalombahozatali 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 a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.

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

- 4.6 pont

A terhesség alatt történő alkalmazás esetén a készítmény kockázataira vonatkozó információkat úgy kell módosítani, hogy a pont szövege a következő legyen:

Fogamzóképes nők

A kezelés megkezdése előtt a beteget tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatról.

Egyszeri dózissal végzett kezelést követően 1 hetes kiürülési időszak (ami 5–6 felezési időnek felel meg) javasolt a teherbeesés előtt (lásd 5.2 pont).

Hosszabb kezelés esetén adott esetben a fogamzóképes nőknél fontolóra vehető fogamzásgátlás alkalmazása a kezelés teljes időtartama alatt és az utolsó dózis alkalmazását követően még 1 hétig.

Terhesség

Egy megfigyeléses vizsgálat arra utalt **A megfigyeléses vizsgálatok arra utalnak**, hogy az első **és/vagy második** trimeszterben flukonazollal kezelt nőknél fokozott a spontán vetélés kockázata **az ugyanezen időszak alatt flukonazollal nem kezelt vagy topikális azokkal kezelt nőknél megfigyelhető képest.**

Több ezer, a terhesség első trimeszterében ≤ 150 mg kumulatív dózissal flukonazollal kezelt terhes nő adatai alapján a flukonazol nem növeli a magzat fejlődési rendellenességeinek kumulatív kockázatát. Egy nagy volumenű megfigyeléses kohorszvizsgálatban, az első trimeszterben per os alkalmazott 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 korrigált relatív kockázat értéke 1,29 (95%-os CI: 1,05–1,58) 150 mg-os per os flukonazol-dózis, illetve 1,98 (95%-os CI: 1,23–3,17) 450 mg-ot meghaladó flukonazol-dózis esetén.

Azon terhes nők csecsemőinél, akiket 3 hónapig vagy ennél hosszabb ideig kezeltek coccidioidomycosis miatt nagy dózissal (400–800 mg/nap) flukonazollal, többszörös congenitalis fejlődési rendellenességről (köztük brachycephaliáról, füldiszpláziáról, óriás elülső kutacsról, femurmeghajlásról és radio-humeralis synostosisról) számoltak be. Az összefüggés ezen esetek és a flukonazol alkalmazása között nem egyértelmű.

A flukonazol terhesség alatt történő alkalmazása mellett a szív fejlődési rendellenességeire vonatkozóan rendelkezésre álló epidemiológiai vizsgálatok inkonzisztens eredményeket mutatnak. Ugyanakkor öt megfigyeléses vizsgálat – amelyekben az első trimeszterben flukonazol-expozíciónak kitett, több ezer terhes nő vett részt – metaanalízise a szívet érintő fejlődési rendellenességek 1,8–2-szeres kockázatát állapította meg a flukonazol alkalmazásának mellőzéséhez és/vagy a topikális azolok alkalmazásához képest.

Az esetjelentések veleszületett rendellenességek mintázatát írják le olyan csecsemőknél,

akiknek az anyját a terhesség alatt coccidioidomycosis miatt legalább 3 hónapon át nagy dózisu (napi 400–800 mg) flukonazzal kezelték. Ezeknél a csecsemőknél olyan veleszületett rendellenességeket tapasztaltak, mint a brachycephalia, a fül-dysplasia, az óriás elülső kutacs, a femur-meghajlás, illetve a radiohumeralis synostosis. A flukonazol alkalmazása és ezen veleszületett rendellenességek kialakulása közötti ok-okozati összefüggés bizonytalan.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Teherbe esés előtt körülbelül 1 hetes (5-6 felezési időnek megfelelő) kimosódási időt javasolt hagyni egyetlen dózis gyógyszer bevétele vagy a teljes kezelés leállítása után (lásd 5.2 pont).

Szokásos dózisu és rövid távú flukonazol-kezelést a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van.

A flukonazol nagy dózisokban és/vagy elnyújtott adagolási rend szerint a terhesség alatt nem alkalmazható, kivéve a potenciálisan életet veszélyeztető fertőzéseknel.

Betegtájékoztató

- 2. pont

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Ön gyermekvállalást tervez, a flukonazol egyszeri adagjának alkalmazását követően egy hét várakozási idő javasolt a teherbeesés előtt.

Hosszabb ideig tartó flukonazol-kezelés esetén beszéljen kezelőorvosával arról, hogy szükséges-e megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása a kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazását követően még egy hétig.

Ne alkalmazzon flukonazolt, ha terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, kivéve ha kezelőorvosa erre utasította. Ha teherbe esik a gyógyszer alkalmazása alatt vagy az utolsó adag alkalmazását követő 1 hétben, forduljon kezelőorvosához.

A terhesség első **vagy második** harmada (trimesztere) alatt alkalmazott flukonazol növelheti a vetélés kockázatát. Az első trimeszterben ~~kis adagban~~ alkalmazott flukonazol ~~kis mértékben~~ növelheti annak kockázatát, hogy az újszülött a **szívet**, a csontokat és/vagy az izmokat érintő fejlődési rendellenességekkel jön világra.

Az úgynevezett kokcidioidomikózis miatt legalább három hónapon át nagy adagban (napi 400–800 mg) alkalmazott flukonazzal kezelt nők csecsemőinél a koponyát, a füleket, valamint a comb és a könyök csontjait érintő fejlődési rendellenességekről számoltak be. A flukonazol alkalmazása és ezen esetek közötti összefüggés nem egyértelmű.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. novemberi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. december 24.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2024. február 22.