

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за флуконазол, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) от литературата и спонтанни съобщения, включително в някои случаи с тясна времева връзка, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между флуконазол и DRESS най-малко е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи флуконазол, трябва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни от литературата относно вродени малформации, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между флуконазол и вродени малформации най-малко е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи флуконазол, трябва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни относно резистентност към флуконазол от литературата и спонтанни съобщения, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между флуконазол и повишаването на резистентността най-малко е възможно да съществува. PRAC заключи, че продуктовата информация за продукти, съдържащи флуконазол, трябва да бъде съответно изменена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за флуконазол CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) флуконазол, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи флуконазол, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Дерматологични реакции

Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

- Точка 4.8

Резюме на профила на безопасност:

Съобщава се за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) във връзка с лечението с флуконазол (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следната нежелана реакция трябва да бъде добавена в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с честота „с неизвестна честота“:

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Листовка

Точка 2 – Какво трябва да знаете, преди да използвате [име на продукта]

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да <приемете> <използвате> [име на продукта]

- Ако някога сте получили тежък кожен обрив или белене на кожата, образуване на мехури и/или язви в устата след <приемане><използване> на [име на продукта]

Сериозни кожни реакции, включително лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), се съобщават във връзка с лечението с [име на продукта]. Спрете <приема><употребата> на [име на продукта] и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, свързани с тези сериозни кожни реакции, описани в точка 4.

Точка 4 – Възможни нежелани реакции

Спрете <приема><употребата> на [име на продукта] и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- Обширен обрив, висока телесна температура и уголемени лимфни възли (синдром DRESS или синдром на лекарствена свръхчувствителност).

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Данните от няколко стотици бременни жени, лекувани със стандартни дози (<200 mg/ден) флуконазол, приложени като еднократни или многократни дози през първия триместър, не показват нежелани ефекти върху фетуса.

Данните от няколко хиляди бременни жени, лекувани с кумулативна доза ≤150 mg флуконазол, приложени през първия триместър, не показват повишение на общия риск от малформации на фетуса. В едно голямо обсервационно кохортно проучване експозицията на перорален флуконазол през първия триместър се свързва с леко повишен риск от мускулно-скелетни малформации, съответстващи на приблизително 1 допълнителен случай на 1 000 жени, лекувани с кумулативни дози ≤450 mg, в сравнение с жени, лекувани с азоли за локално приложение, и на приблизително 4 допълнителни случая на 1 000 жени, лекувани с кумулативни дози над 450 mg. Коригиращият относителен риск е 1,29 (95% CI 1,05 до 1,58) за 150 mg перорален флуконазол и 1,98 (95% CI 1,23 до 3,17) за дози над 450 mg флуконазол.

Листовка

Точка 2 – Какво трябва да знаете, преди да използвате [име на продукта]

Бременност<,><и> кърмене <и> фертилитет>

Не трябва да приемате Diflucan, докато сте бременна или кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това. **Не трябва да приемате [име на продукта], ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна, опитвате се да забременеете или кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.**

Флуконазол, приеман през първия триместър на бременността, може да повиши риска от спонтанен аборт. Флуконазол, приеман в ниски дози по време на първия триместър на бременността, може слабо да повиши риска от раждане на дете с вродени дефекти, засягащи костите и/или мускулите.

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Кандидоза:

Проучванията показват повишаване на честотата на инфекциите с видове *Candida*, различни от *C. albicans*. Те често са естествено резистентни (напр. *C. krusei* и *C. auris*) или показват намалена чувствителност към флуконазол (*C. glabrata*). При такива инфекции може да е необходима алтернативна противогъбична терапия вследствие на неуспешно лечение. Поради това предписващите лекари се съветват да вземат предвид честотата на резистентност към флуконазол при различни видове *Candida*.

- Точка 5.1.

Чувствителност *in vitro*

C. glabrata показва широки граници на чувствителност, докато *C. krusei* е резистентен към флуконазол. **намалена чувствителност към флуконазол, докато *C. krusei* и *C. auris* са резистентни към флуконазол.**

Механизми на резистентност

Има съобщения за суперинфекция, предизвикана от видове *Candida*, различни от *C. albicans*, които еачесто **имат** присъща линия на чувствителност към флуконазол (напр. *Candida krusei*) **намалена чувствителност (*C. glabrata*) или резистентност към флуконазол (напр.**

C. krusei, C. auris). При такива случаи инфекции може да е необходима алтернативна противогъбична терапия.

Листовка

Точка 2 – Какво трябва да знаете, преди да използвате [име на продукта]

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да <приемете> <използвате> [име на продукта]

- **ако гъбичната инфекция не се подобри, тъй като може да е необходима алтернативна противогъбична терапия.**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	октомври 2020 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	27 декември 2020 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	25 февруари 2021 г.