

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:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, όπου, σε ορισμένες περιπτώσεις, περιλαμβανόταν μια στενή χρονική σχέση, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική σχέση ανάμεσα στη φλουκοναζόλη και το DRESS αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος, των προϊόντων που περιέχουν φλουκοναζόλη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις συγγενείς δυσπλασίες από τη βιβλιογραφία, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική σχέση ανάμεσα στη φλουκοναζόλη και τις συγγενείς δυσπλασίες αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος, των προϊόντων που περιέχουν φλουκοναζόλη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αντοχή στη φλουκοναζόλη από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική σχέση ανάμεσα στη φλουκοναζόλη και την αύξηση της αντοχής αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος, των προϊόντων που περιέχουν φλουκοναζόλη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

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 καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φλουκοναζόλη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**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 διαγράμμιση)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Δερματολογικές αντιδράσεις

Έχει αναφερθεί φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

- Παράγραφος 4.8

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:

Έχει αναφερθεί φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε συσχέτιση με τη θεραπεία με φλουκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστεθεί στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, με συχνότητα «μη γνωστή»:

Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [όνομα προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το [όνομα προϊόντος]

- Εάν έχετε ποτέ αναπτύξει ένα σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση του δέρματος, φλύκταινες ή/και στοματικά έλκη μετά τη <λήψη><χρήση> του [όνομα προϊόντος]

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί σε συσχέτιση με τη θεραπεία με το [όνομα προϊόντος]. Σταματήστε να <πάρνετε> <χρησιμοποιείτε> το [όνομα προϊόντος] και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

Παράγραφος 4 – Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να <πάρνετε> <χρησιμοποιείτε> το [όνομα προϊόντος] και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- Εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένους λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακα).

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.6

Τα δεδομένα από αρκετές εκατοντάδες έγκυες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με τυπικές δόσεις (<200 mg/ημέρα) φλουκοναζόλης, χορηγούμενης ως μεμονωμένης ή επαναλαμβανόμενης δόσης στο πρώτο τρίμηνο, δεν καταδεικνύουν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια για το έμβρυο.

Τα δεδομένα από αρκετές χιλιάδες έγκυες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με αθροιστική δόση ≤ 150 mg φλουκοναζόλης, χορηγούμενης στο πρώτο τρίμηνο, δεν καταδεικνύουν καμία αύξηση στον συνολικό κίνδυνο δυσπλασιών στο έμβρυο. Σε μία μεγάλη προοπτική (cohort) μελέτη παρατήρησης, η έκθεση στη φλουκοναζόλη από του στόματος κατά το πρώτο τρίμηνο σχετίστηκε με μικρή αύξηση του κινδύνου μυοσκελετικών δυσπλασιών, που αντιστοιχεί σε περίπου 1 πρόσθετο περιστατικό ανά 1.000 γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με αθροιστικές δόσεις ≤ 450 mg συγκριτικά με γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με τοπικές αζόλες και σε περίπου 4 πρόσθετα περιστατικά ανά 1.000 γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με αθροιστικές δόσεις πάνω από 450 mg. Ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος ήταν 1,29 (95% CI 1,05 έως 1,58) για τα 150 mg από του στόματος φλουκοναζόλης και 1,98 (95% CI 1,23 έως 3,17) για δόσεις πάνω από 450 mg φλουκοναζόλης.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [όνομα προϊόντος]

Κύηση<, > <και> θηλασμός <και> γονιμότητα>

Δεν θα πρέπει να πάρετε το Diflucan ενώ είστε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Δεν θα πρέπει να πάρετε το [όνομα προϊόντος] εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή θηλάζετε, εκτός εάν σας το έχει πει ο γιατρός σας.

Η λήψη φλουκοναζόλης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αποβολής. Η λήψη φλουκοναζόλης σε χαμηλές δόσεις κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου μπορεί να αυξήσει ελαφρά τον κίνδυνο γέννησης ενός παιδιού με συγγενείς ανωμαλίες που επηρεάζουν τα οστά ή/και τους μύες.

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Καντιντίαση:

Μελέτες έχουν καταδείξει έναν αυξανόμενο επιπολασμό των λοιμώξεων από είδη *Candida*, εκτός της *C. albicans*. Αυτά συχνά έχουν εγγενώς αντοχή (π.χ. *C. krusei* και *C. auris*) ή εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στη φλουκοναζόλη (*C. glabrata*). Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να απαιτούν εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία, λόγω αποτυχίας της θεραπείας. Συνεπώς, συνιστάται στους συνταγογράφους να λαμβάνουν υπόψη τους τον επιπολασμό της αντοχής των διαφόρων ειδών *Candida* στη φλουκοναζόλη.

- Παράγραφος 5.1

Ευαισθησία in vitro

Η *C. glabrata* παρουσιάζει μεγάλο εύρος ευαισθησίας, ενώ το *C. krusei* είναι ανθεκτικό στη φλουκοναζόλη. μειωμένη ευαισθησία στη φλουκοναζόλη, ενώ η *C. krusei* και η *C. auris* έχουν αντοχή στη φλουκοναζόλη.

Μηχανισμοί αντοχής

Έχουν υπάρξει αναφορές επιλοίμωξης από είδη *Candida*, εκτός της *C. albicans*, τα οποία ~~δεν είναι~~ συχνά έχουν εγγενώς ευαίσθητες στη φλουκοναζόλη (π.χ. *Candida krusei*) μειωμένη ευαισθησία (*C. glabrata*) ή αντογή στη φλουκοναζόλη (π.χ. *C. krusei*, *C. auris*). Αυτές οι περιπτώσεις λοιμώξεις μπορεί να απαιτούν εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2 - Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [όνομα προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> το [όνομα προϊόντος]

- **εάν η μυκητιασική λοίμωξη δεν βελτιώνεται, καθώς μπορεί να χρειάζεται εναλλακτική αντιμυκητιασική θεραπεία.**

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Οκτώβριος 2020
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	27 Δεκεμβρίου 2020
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	25 Φεβρουαρίου 2021