

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR(s) concernant le fluconazole, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) provenant de la littérature et de rapports spontanés incluant, dans certains cas, une relation temporelle étroite, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre le fluconazole et le syndrome DRESS constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC en a conclu que les informations sur le produit des produits contenant du fluconazole devraient être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur les malformations congénitales provenant de la littérature, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre le fluconazole et les malformations congénitales constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC en a conclu que les informations sur le produit des produits contenant du fluconazole devraient être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur la résistance au fluconazole provenant de la littérature et de rapports spontanés, le PRAC estime qu'un lien de causalité entre le fluconazole et une augmentation de la résistance constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC en a conclu que les informations sur le produit des produits contenant du fluconazole devraient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au fluconazole, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du fluconazole demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du fluconazole sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Réactions dermatologiques

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée.

- Rubrique 4.8

Résumé du profil de sécurité :

Une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) a été rapportée en association avec un traitement par fluconazole (voir rubrique 4.4).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la CSO Affections de la peau et du tissu sous-cutané, à la fréquence indéterminée :

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)

Notice

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit]

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant <de prendre> <d'utiliser> [nom du produit]

- **Si vous avez déjà présenté une éruption cutanée sévère ou une peau qui pèle, des cloques et/ou des lésions buccales après <la prise><l'utilisation> de [nom du produit]**

Des réactions cutanées graves, y compris une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), ont été rapportées en association avec le traitement par [nom du produit]. Arrêtez <de prendre><d'utiliser> [nom du produit] et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrites à la rubrique 4.

Rubrique 4 – Quels sont les effets indésirables éventuels

Arrêtez <de prendre><d'utiliser> [nom du produit] et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- **Éruption cutanée généralisée, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques enflés (syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).**

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

Des données sur quelques centaines de femmes enceintes traitées par des doses standard (< 200 mg/jour) de fluconazole, administré en une seule prise ou en prises répétées pendant le premier trimestre, n'ont pas montré d'effets indésirables sur le fœtus.

Les données sur quelques milliers de femmes enceintes traitées avec une dose cumulée ≤ 150 mg de fluconazole, administrée au cours du premier trimestre, n'ont montré aucune augmentation du risque global de malformations chez le fœtus. Au cours d'une vaste étude de cohorte observationnelle, l'exposition au fluconazole par voie orale au cours du premier trimestre a été associée à une légère augmentation du risque de malformations musculo-squelettiques, correspondant à environ 1 cas supplémentaire pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées ≤ 450 mg par rapport aux femmes traitées avec des azolés topiques et à environ 4 cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées supérieures à 450 mg. Le risque relatif ajusté était de 1,29 (IC à 95 % 1,05 à 1,58) pour 150 mg de fluconazole par voie orale et de 1,98 (IC à 95 % 1,23 à 3,17) pour les doses supérieures à 450 mg de fluconazole.

Notice

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit]

Grossesse<,><et> allaitement <et fertilité>

~~Vous ne devez pas prendre Diflucan pendant la grossesse ou l'allaitement sauf si votre médecin vous a autorisé à le faire.~~ **Vous ne devez pas prendre [nom du produit] si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte, si vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez, sauf si votre médecin vous a autorisée à le faire.**

Le fluconazole pris au cours du premier trimestre de la grossesse peut augmenter le risque de fausse couche. Le fluconazole pris à faibles doses au cours du premier trimestre peut légèrement augmenter le risque qu'un bébé naisse avec des malformations congénitales affectant les os et/ou les muscles.

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Candidose :

Des études ont montré une prévalence croissante des infections par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*. Celles-ci sont souvent intrinsèquement résistantes (par exemple, *C. krusei* et *C. auris*) ou présentent une sensibilité réduite au fluconazole (*C. glabrata*). Ces infections peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif en cas d'échec du traitement. Il est donc conseillé aux prescripteurs de tenir compte de la prévalence de la résistance au fluconazole chez diverses espèces de *Candida*.

- Rubrique 5.1.

Sensibilité *in vitro*

C. glabrata présente un large spectre de sensibilité tandis que *C. krusei* est résistant au fluconazole. **une sensibilité réduite au fluconazole tandis que *C. krusei* et *C. auris* sont résistants au fluconazole.**

Mécanismes de résistance

Des cas de surinfection par des espèces de *Candida* autres que *C. albicans*, **présentant** souvent intrinsèquement résistantes au fluconazole (ex. *Candida krusei*), ont été rapportés **une sensibilité intrinsèquement réduite (*C. glabrata*) ou une résistance au fluconazole (par exemple, *C. krusei*,**

C. auris) ont été rapportés. Ces infections peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

Notice

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit]

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant <de prendre> <d'utiliser> [nom du produit]

- **si l'infection fongique ne s'améliore pas, car un traitement antifongique alternatif peut être nécessaire.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh d'octobre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	27 décembre 2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	25 février 2021