

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za flukonazol, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o reakciji na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) dobivene iz literature i putem spontanog prijavljivanja, a koja u nekim slučajevima uključuje blisku vremensku povezanost, PRAC smatra da je uzročna povezanost između flukonazola i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima u najmanju ruku razumnomogućnost. Shodno tome, PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže flukonazol potrebno izmijeniti.

S obzirom na dostupne podatke o urođenim malformacijama dobivene iz literature, PRAC smatra da je uzročna povezanost između flukonazola i urođenih malformacija u najmanju ruku razumna mogućnost. Shodno tome, PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže flukonazol potrebno izmijeniti.

S obzirom na dostupne podatke o rezistenciji na flukonazol dobivene iz literature i putem spontanog prijavljivanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između flukonazola i porasta rezistencije u najmanju ruku razumna mogućnost. Shodno tome, PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže flukonazol potrebno izmijeniti.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za flukonazol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) flukonazol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže flukonazol trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Dermatološke reakcije

Prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima.

- Dio 4.8

Sažetak sigurnosnog profila:

Prijavljena je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima povezana s liječenjem flukonazolom (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeću nuspojavu treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalošću „nepoznato“:

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima

Uputa o lijeku

Dio 2 – Što morate znati prije nego počnete primjenjivati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego <uzmete> <primijenite> [naziv lijeka]

- ako se ikad prije u Vas javio težak kožni osip ili ljuštenje kože, stvaranje mjehurića i/ili ranice u ustima nakon što ste <uzeli><primijenili> [naziv lijeka]

Prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, povezane s liječenjem lijekom [naziv lijeka]. Prestanite <uzimati><primjenjivati> [naziv lijeka] i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite neki od simptoma povezan s navedenim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4.

Dio 4 – Moguće nuspojave

Prestanite <uzimati><primjenjivati> [naziv lijeka] i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite neki od sljedećih simptoma:

- prošireni osip, visoka tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (sindrom reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima ili sindrom preosjetljivosti na lijek).

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6

~~Podaci dobiveni od nekoliko stotina trudnica liječenih standardnim dozama (<200 mg/dan) flukonazola, primijenjenim u obliku jednokratne ili ponovljene doze u prvom tromjesečju, nisu pokazali pojavu nuspojava kod fetusa.~~

Podaci dobiveni od nekoliko tisuća trudnica liječenih kumulativnom dozom od ≤ 150 mg flukonazola, primijenjenom u prvom tromjesečju, nisu pokazali povećanje ukupnog rizika od pojave malformacija kod fetusa. U jednom velikom opservacijskom kohortnom ispitivanju izlaganje peroralno primijenjenom flukonazolu u prvom tromjesečju bilo je povezano s malim povećanim rizikom od mišićno-koštanih malformacija, što odgovara približno 1 dodatnom slučaju na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama ≤ 450 mg, u usporedbi sa ženama liječenim topikalnim azolima i približno 4 dodatna slučaja na 1000 žena liječenih kumulativnim dozama većim od 450 mg. Prilagođen relativni rizik iznosio je 1,29 (95% CI 1,05 do 1,58) za 150 mg peroralno primijenjenog flukonazola i 1,98 (95% CI 1,23 do 3,17) za doze veće od 450 mg flukonazola.

Uputa o lijeku

Dio 2 – Što morate znati prije nego počnete primjenjivati [naziv lijeka]

Trudnoća <, > i> dojenje <i plodnost>

~~Ne smijete uzimati lijek Diflucan tijekom trudnoće ili dojenja, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.~~ **Ne smijete uzimati [naziv lijeka] ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili pokušavate zatrudnjeti ili dojite, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.**

Uzimanje flukonazola tijekom prvog tromjesečja trudnoće može povećati rizik od pobačaja. Uzimanje niskih doza flukonazola tijekom prvog tromjesečja može neznatno povećati rizik rađanja bebe s urođenim manama koje zahvaćaju kosti i/ili mišiće.

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Kandidijaza:

Ispitivanja su pokazala povećanje prevalencije infekcija prouzročenih vrstama iz roda *Candida*, isključujući *C. albicans*. One su često inherentno rezistentne (npr. *C. krusei* i *C. auris*) ili pokazuju smanjenu osjetljivost na flukonazol (*C. glabrata*). Takve infekcije mogu zahtijevati drugu antifungalnu terapiju zbog neuspjeha u liječenju. Stoga se propisivačima savjetuje da uzmu u obzir prevalenciju rezistencije raznih vrsta iz roda *Candida* na flukonazol.

- Dio 5.1.

In vitro osjetljivost

~~*C. glabrata* pokazuje širok raspon osjetljivosti, dok je *C. krusei* rezistentan na flukonazol.~~ **smanjenu osjetljivost na flukonazol, dok su *C. krusei* i *C. auris* rezistentni na flukonazol.**

Mehanizmi rezistencije

Zabilježene susuperinfekcije vrstama roda *Candida*, isključujući *C. albicans*, koje su često **imaju inherentno osjetljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*) smanjenu osjetljivost (*C. glabrata*) ili rezistenciju na flukonazol (npr. *C. krusei*, *C. auris*).** Takve slučajevi **infekcije** mogu zahtijevati primjenu druge antifungalne terapije.

Uputa o lijeku

Dio 2 – Što morate znati prije nego počnete primjenjivati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego <uzmete> <primijenite> [naziv lijeka]

- **ako se gljivična infekcija ne povuče, jer će možda biti potrebno primijeniti drugu antifungalnu terapiju.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2020.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	27. prosinca 2020.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	25. veljače 2021.