

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per fluconazolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) emersi dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, il PRAC considera che una relazione causale tra fluconazolo e DRESS sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni dei medicinali contenenti fluconazolo debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sulle malformazioni congenite emersi dalla letteratura, il PRAC considera che una relazione causale tra fluconazolo e malformazioni congenite sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni dei medicinali contenenti fluconazolo debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sulla resistenza al fluconazolo emersi dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, il PRAC considera che una relazione causale tra fluconazolo e incremento della resistenza sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni dei medicinali contenenti fluconazolo debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su fluconazolo il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i fluconazolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che i termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR debbano essere modificati. Nella misura in cui altri medicinali contenenti fluconazolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Reazioni dermatologiche

Sono stati segnalati casi di reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

- Paragrafo 4.8

Riassunto del profilo di sicurezza:

E' stata segnalata una reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) correlata al trattamento con fluconazolo (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con frequenza "Non nota":

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di usare [nome del prodotto]

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di <prendere> <usare> [nome del prodotto]

- **Se ha mai sviluppato un'eruzione cutanea grave o un'esfoliazione della cute, vescicole e/o ulcere in bocca dopo aver <preso><usato> [nome del prodotto]**

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi inclusa la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) correlati al trattamento con [nome del prodotto]. Interrompa l'assunzione di [nome del prodotto] e si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati alle reazioni cutanee gravi descritte al paragrafo 4.

Paragrafo 4 - Possibili effetti indesiderati

Interrompa l'assunzione di [nome del prodotto] e si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- **Eruzione cutanea estesa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (sindrome DRESS o da ipersensibilità al farmaco).**

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

I dati relativi a centinaia di donne in stato di gravidanza trattate con dosi standard (<200 mg/die) di fluconazolo, somministrato come dose singola o ripetuta nel primo trimestre, non mostrano effetti indesiderati nel feto.

I dati relativi a diverse migliaia di donne in gravidanza trattate con una dose cumulativa ≤150 mg di fluconazolo, somministrato nel primo trimestre, non mostrano alcun aumento del rischio complessivo di malformazioni del feto. In un ampio studio osservazionale di coorte, l'esposizione nel primo trimestre a fluconazolo orale era associata a un piccolo incremento del rischio di malformazioni muscoloscheletriche, corrispondente a circa 1 caso in più su 1000 donne trattate con dosi cumulative ≤450 mg rispetto a donne trattate con azoli topici e a circa 4 casi in più su 1000 donne trattate con dosi cumulative superiori a 450 mg. Il rischio relativo aggiustato era pari a 1,29 (IC al 95%: da 1,05 a 1,58) per 150 mg di fluconazolo orale e 1,98 (IC al 95%: da 1,23 a 3,17) per dosi superiori a 450 mg di fluconazolo.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di usare [nome del prodotto]

Gravidanza<,><e> allattamento <e fertilità>

~~Non prenda Diflucan se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno a meno che non lo dica il medico.~~ **Non prenda [nome del prodotto] se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando al seno, a meno che non lo dica il medico.**

Fluconazolo assunto durante il primo trimestre di gravidanza potrebbe aumentare il rischio di aborto. Fluconazolo assunto a basse dosi durante il primo trimestre potrebbe aumentare leggermente il rischio che il bambino alla nascita presenti malformazioni a carico di ossa e/o muscoli.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Candidiasi:

Gli studi hanno mostrato un aumento della prevalenza di infezioni da specie di *Candida* diverse da *C. albicans*, le quali spesso sono intrinsecamente resistenti (ad es., *C. krusei* e *C. auris*) o mostrano una sensibilità ridotta a fluconazolo (*C. glabrata*). Tali infezioni potrebbero richiedere una terapia antifungina alternativa secondaria al fallimento del trattamento. Pertanto, si raccomanda ai medici prescrittori di tenere in considerazione la prevalenza della resistenza a fluconazolo in diverse specie di *Candida*.

- Paragrafo 5.1.

Sensibilità *in vitro*

~~*C. glabrata* mostra un ampio intervallo di sensibilità mentre *C. krusei* è resistente a fluconazolo.~~ **una sensibilità ridotta a fluconazolo mentre *C. krusei* e *C. auris* sono resistenti a fluconazolo.**

Meccanismi di resistenza

Sono stati segnalati casi di superinfezione da specie di *Candida* diverse da *C. albicans*, le quali spesso non sono sensibili ~~hanno~~ a fluconazolo (ad es., *Candida krusei*) **una sensibilità intrinsecamente ridotta (*C. glabrata*) o sono resistenti a fluconazolo (ad es., *C. krusei*, *C. auris*).** Tali casi ~~infezioni~~ potrebbero richiedere una terapia antifungina alternativa.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 - Cosa deve sapere prima di usare [nome del prodotto]

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di <prendere> <usare> [nome del prodotto]

- **se l'infezione fungina non migliora, potrebbe essere necessaria una terapia antifungina alternativa.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di ottobre 2020
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	27 dicembre 2020
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	25 febbraio 2021