

## **Anness I**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal fluconazole skont id-daħla fil-lista tal-EURD, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar ir-reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u sintomi sistemici (DRESS, *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) mil-letteratura u rapporti spontanji inkluż, f'xi każijiet, relazzjoni temporali mill-qrib, il-PRAC jikkunsidra li tal-inqas relazzjoni kawżali bejn fluconazole u DRESS hija possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom fluconazole għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar malformazzjonijiet kongenitali mil-letteratura, il-PRAC jikkunsidra li tal-inqas relazzjoni kawżali bejn fluconazole u malformazzjonijiet kongenitali hija possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom fluconazole għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar reżistenza għal fluconazole mil-letteratura u rapporti spontanji, il-PRAC jikkunsidra li tal-inqas relazzjoni kawżali bejn fluconazole u żieda fir-reżistenza hija possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom fluconazole għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal fluconazole is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) medicinali li fih/fihom fluconazole mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti medicinali addizzjonali li fihom fluconazole huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-**Informazzjoni** dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

#### Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

#### Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Ġiet irrappurtata reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u sintomi sistemici (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

- Sezzjoni 4.8

Sommarju tal-profil tas-sigurtà:

Ġiet irrappurtata reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u sintomi sistemici (DRESS) b'rabta mat-trattament bi fluconazole (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tizzied taħt I-SOC Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda bi frekwenza mhux magħrufa:

#### Reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u sintomi sistemici (DRESS)

#### Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 - X'għandek tkun taf qabel ma tuża [isem tal-prodott mediċinali]

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel <tieħu> <tuża> [isem tal-prodott mediċinali]

- Jekk qatt żviluppajt raxx tal-ġilda sever jew tqaxxir tal-ġilda, infafet u/jew feriti fil-halq wara li <hadt> <użajt> [isem tal-prodott mediċinali]

Ġew irrappurtati reazzjonijiet tal-ġilda serji inkluż reazzjoni tal-medicina b'eożinofilja u sintomi sistemici (DRESS) b'rabta mat-trattament b'[isem tal-prodott mediċinali]. Ieqaf <hu> <uża> [isem tal-prodott mediċinali] u ikseb attenzjoni medika immedjatement jekk tinnota kwalunkwe mis-sintomi relatati ma' dawn ir-reazzjonijiet tal-ġilda serji deskritti f'sezzjoni 4.

Sezzjoni 4 - Effetti sekondarji possibbli

Ieqaf <hu> <uża> [isem tal-prodott mediċinali] u ikseb attenzjoni medika immedjatement jekk tinnota kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin:

- Raxx mifruħ hafna, temperatura tal-ġisem għolja u noduli limfatiċi mkabbrin (is-sindrome DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina).

#### Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.6

Data minn diversi mijiet ta' nisa tqal trattati b' dozi standard (< 200 mg/jum) ta' fluconazole, mogħtija bhala doża singola jew ripetuta fl-ewwel trimestru, ma turi l-ebda effett mhux mixtieq fil-fetu.

Data minn diversi eluf ta' nisa tqal ittrattati b' doża kumulattiva ta' ≤ 150 mg ta' fluconazole, mogħtija fl-ewwel trimestru, ma turi l-ebda żieda fir-riskju globali ta' malformazzjonijiet fil-fetu. Fi studju wiehed ta' osservazzjoni ta' koort kbir, l-esponiment fl-ewwel trimestru għal fluconazole mill-halq kien assoċjat ma' żieda żgħira fir-riskju ta' malformazzjonijiet muskoluskelettriċi, li tikkorrispondi għal madwar każ wiehed aktar f'kull 1000 mara ttrattata b' dozi kumulattivi ta' ≤ 450 mg meta mqabbla ma' nisa ttrattati b' azoles topiċi u għal madwar 4 każijiet addizzjonali għal kull 1000 mara ttrattata b' dozi kumulattivi oghla minn 450 mg. Ir-riskju relattiv aġġustat kien ta' 1.29 (CI ta' 95%, 1.05 sa 1.58) għal 150 mg fluconazole mill-halq u 1.98 (CI ta' 95%, 1.23 sa 3.17) għal dozi ta' fluconazole oghla minn 450 mg.

## Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 - X'għandek tkun taf qabel ma tuża [isem tal-prodott mediċinali]

Tqala<,><u> treddiġh <u fertilità>

M'għandekx tiehu Diflucan waqt li inti tqila jew qed tredda' sakemm it tabib tiegħek ma qallekx tagħmel dan. M'għandekx tiehu [isem tal-prodott mediċinali] jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, qed tippjana li jkollok tarbija jew qed tredda', sakemm ma qallekx it-tabib tiegħek.

It-tehid ta' fluconazole matul l-ewwel trimestru tat-tqala jista' jżid ir-riskju ta' korriment. It-tehid ta' fluconazole f' dozi baxxi matul l-ewwel trimestru jista' jżid ftit ir-riskju li tarbija titwieled b' difetti tat-twelid li jaffettwaw l-għadam u/jew il-muskoli.

## Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

## Kandidjażi:

L-istudji wrew żieda fil-prevalenza ta' infezzjonijiet bi speċi *Candida* li mhumiex *C. albicans*. Dawn spiss ikunu essenzjalment reżistenti (eż. *C. krusei* u *C. auris*) jew juru suxxettibbiltà mnaqqsa għal fluconazole (*C. glabrata*). Tali infezzjonijiet jistgħu jirrikjedu terapija antifungali alternattiva sekondarja għal falliment tat-trattament. Għalhekk, min jikteb ir-riċetta jingħata parir li jqis il-prevalenza tar-reżistenza f' diversi speċi ta' *Candida* għal fluconazole.

- Sezzjoni 5.1.

Suxxettibbiltà in vitro

*C. glabrata* turi firxa wiesgħa ta' suxxettibbiltà fil-waqt li *C. krusei* hija reżistenti għal fluconazole. suxxettibbiltà mnaqqsa għal fluconazole fil-waqt li *C. krusei* u *C. auris* huma reżistenti għal fluconazole.

Mekkaniżmi ta' reżistenza

Kien hemm rapporti ta' superinfezzjoni bi speċi ta' *Candida* differenti minn *C. albicans*, li spiss essenzjalment ikunu ikollhom mhux suxxettibbli għal fluconazole (eż. *Candida krusei*) suxxettibbiltà mnaqqsa (*C. glabrata*) jew reżistenza għal fluconazole (eż. *C. krusei*, *C. auris*). Każijiet Infezzjonijiet bhala dawn jistgħu jirrikjedu terapija antifungali alternattiva.

## **Fuljett ta' Tagħrif**

Sezzjoni 2 - X'għandek tkun taf qabel ma tuża [isem tal-prodott mediċinali]

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel <tieħu> <tuża> [isem tal-prodott mediċinali]

- **jekk l-infezzjoni fungali ma titjiebx, tista' tkun meħtieġa terapija antifungali alternattiva.**

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

### Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ottubru 2020
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	27 ta' Diċembru 2020
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq):	25 ta' Frar 2021