

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor fluconazol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) uit de literatuur en spontane meldingen, waarbij in sommige gevallen sprake was van een nauwe temporele relatie, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen fluconazol en DRESS ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die fluconazol bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over congenitale misvormingen uit de literatuur is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen fluconazol en congenitale misvormingen ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die fluconazol bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over resistentie tegen fluconazol uit de literatuur en spontane meldingen is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen fluconazol en een toename van resistentie ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die fluconazol bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor fluconazol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) fluconazol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die fluconazol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Dermatologische reacties

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld.

- Rubriek 4.8

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld bij behandeling met fluconazol (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de SOC “Huid- en onderhuidaandoeningen” met als frequentie “Niet bekend”:

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Bijsluiter

Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende situaties contact op met uw arts voordat u dit middel <inneemt> <gebruikt>:

- U heeft ooit een ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of wondjes in de mond gehad na het <innemen> <gebruiken> van [productnaam]

Ernstige huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld bij behandeling met [productnaam]. Stop met het <innemen> <gebruiken> van [productnaam] en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de klachten opmerkt die verband houden met deze ernstige huidreacties die in rubriek 4 staan beschreven.

Rubriek 4 – Mogelijke bijwerkingen

Stop met het <innemen> <gebruiken> van [productnaam] en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende klachten opmerkt:

- Huiduitslag over een groot deel van het lichaam, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelen-overgevoeligheidssyndroom).

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

Gegevens afkomstig van enkele honderden zwangere vrouwen die werden behandeld met standaard doses fluconazol (<200 mg/dag), toegediend als enkelvoudige of herhaalde dosis in het eerste trimester, laten geen ongewenste effecten in de foetus zien.

Gegevens afkomstig van enkele duizenden zwangere vrouwen die werden behandeld met een cumulatieve dosis van <150 mg fluconazol, toegediend in het eerste trimester, laten geen stijging zien van het totale risico op misvormingen in de foetus. In één groot observationeel cohortonderzoek was de blootstelling aan oraal fluconazol in het eerste trimester geassocieerd met een licht gestegen risico op musculoskeletale misvormingen, overeenkomend met ongeveer 1 extra geval per 1.000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses <450 mg, vergeleken met vrouwen die werden behandeld met topische azolen, en met ongeveer 4 extra gevallen per 1.000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses die hoger waren dan 450 mg. Het gecorrigeerde relatieve risico was 1,29 (95%-BI: 1,05 tot 1,58) voor 150 mg oraal fluconazol en 1,98 (95%-BI: 1,23 tot 3,17) voor doses die hoger waren dan 450 mg fluconazol.

Bijsluiter

Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Zwangerschap <en> <, > borstvoeding <en vruchtbaarheid>

U mag Diflucan niet innemen als u zwanger bent of borstvoeding geeft, tenzij uw arts u heeft gezegd dat u dat wel moet doen. **Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Dan mag u dit middel niet gebruiken, behalve wanneer uw arts u heeft gezegd dat u het toch moet gebruiken.**

Als u fluconazol in de eerste drie maanden van de zwangerschap gebruikt, kunt u een grotere kans op een miskraam hebben. Als u in de eerste drie maanden van de zwangerschap lage doses fluconazol inneemt, kunt u een iets grotere kans hebben dat uw baby wordt geboren met afwijkingen van de botten en/of de spieren.

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Candidiasis:

Onderzoeken hebben een stijgende prevalentie laten zien van infecties met andere *Candida* species dan *C. albicans*. Deze species zijn vaak inherent resistent tegen fluconazol (bijv. *C. krusei* en *C. auris*), of ze vertonen een lagere gevoeligheid voor fluconazol (*C. glabrata*). Voor zulke infecties kan een andere antischimmelbehandeling nodig zijn, secundair aan falen van de behandeling. Daarom wordt voorschrijvers geadviseerd rekening te houden met de prevalentie van resistentie tegen fluconazol bij verschillende *Candida* species.

- Rubriek 5.1.

Gevoeligheid *in-vitro*

C. glabrata vertoont een brede spreiding in de gevoeligheid, terwijl *C. krusei* resistent is tegen fluconazol. **verlaagde gevoeligheid voor fluconazol, terwijl *C. krusei* en *C. auris* resistent zijn tegen fluconazol.**

Resistentiemechanismen

Er zijn meldingen geweest van superinfectie met andere *Candida* species dan *C. albicans*, die vaak inherent niet gevoelig zijn voor fluconazol (bijv. *Candida krusei*) **verminderd gevoelig zijn voor fluconazol (*C. glabrata*) of resistent zijn tegen fluconazol (bijv. *C. krusei*, *C. auris*).** Voor zulke gevallen **infecties** kan een andere antischimmelbehandeling nodig zijn.

Bijsluiter

Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende situaties contact op met uw arts voordat u dit middel <inneemt> <gebruikt>:

- **als de schimmelinfectie niet beter wordt, omdat mogelijk een andere behandeling tegen schimmels nodig is.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2020, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	27 december 2020
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	25 februari 2021