

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o fluconazol, as conclusões científicas são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis sobre reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) da literatura e de notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita, o PRAC considera que uma relação causal entre o fluconazol e DRESS é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm fluconazol deve ser alterada em conformidade.

Considerando os dados disponíveis sobre malformações congénitas da literatura, o PRAC considera que uma relação causal entre o fluconazol e malformações congénitas é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm fluconazol deve ser alterada em conformidade.

Considerando os dados disponíveis sobre a resistência ao fluconazol na literatura e nas notificações espontâneas, o PRAC considera que uma relação causal entre o fluconazol e um aumento da resistência é, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento para os medicamentos que contêm fluconazol deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao fluconazol, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) fluconazol se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm fluconazol estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)**

## **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.4

### **Reações dermatológicas**

#### **Foram notificados casos de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).**

- Secção 4.8

Resumo do perfil de segurança:

#### **Foram notificados casos de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação com o tratamento com fluconazol (ver secção 4.4).**

Lista tabelar de reações adversas

A seguinte reação adversa deve ser adicionada à CSO “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” com a frequência “desconhecido”:

#### **Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)**

### **Folheto Informativo**

Secção 2 – O que precisa de saber antes de utilizar [nome do medicamento]

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de <tomar> <utilizar> [nome do medicamento]

- **Se alguma vez desenvolveu uma erupção na pele grave ou descamação da pele, formação de bolhas e/ou aftas após <tomar><utilizar> [nome do medicamento]**

**Foram notificadas reações da pele graves, incluindo casos de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação com o tratamento com [nome do medicamento]. Pare de <tomar><utilizar> [nome do medicamento] e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações da pele graves descritas na secção 4.**

Secção 4 – Efeitos indesejáveis possíveis

**Pare de <tomar><utilizar> [nome do medicamento] e procure assistência médica imediatamente se notar algum dos seguintes sintomas:**

- **Erupção na pele disseminada, febre alta e aumento do volume dos nódulos linfáticos (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a fármaco).**

## **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.6

Dados de várias centenas de mulheres grávidas tratadas com doses padrão (<200 mg/dia) de fluconazol, administradas sob a forma de doses únicas ou repetidas no primeiro trimestre, não revelam efeitos indesejáveis no feto.

**Dados de vários milhares de mulheres grávidas tratadas com uma dose cumulativa ≤ 150 mg de fluconazol, administrada no primeiro trimestre, não revelam qualquer aumento do risco global de malformações no feto. Num grande estudo observacional de coorte, a exposição durante o primeiro trimestre a fluconazol oral foi associada a um pequeno aumento do risco de malformações musculoesqueléticas, correspondendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1.000 mulheres tratadas com doses cumulativas ≤ 450 mg comparativamente a mulheres tratadas com azóis tópicos e a aproximadamente 4 casos adicionais por 1.000 mulheres tratadas com doses cumulativas superiores a 450 mg. O risco relativo ajustado foi de 1,29 (IC 95%: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral e de 1,98 (IC 95%: 1,23 a 3,17) para doses superiores a 450 mg de fluconazol.**

## Folheto Informativo

Secção 2 – O que precisa de saber antes de utilizar [nome do medicamento]

Gravidez <e> <, > amamentação <e fertilidade>

Não deve tomar Diflucan enquanto está grávida ou a amamentar, a menos que o seu médico o tenha indicado. **Não deve tomar [nome do medicamento] se está grávida, se pensa estar grávida, se planeia engravidar ou se está a amamentar, a menos que o seu médico lhe tenha dado essa indicação.**

**O fluconazol tomado durante o primeiro trimestre de gravidez pode aumentar o risco de aborto espontâneo. O fluconazol tomado em doses baixas durante o primeiro trimestre pode aumentar ligeiramente o risco do bebé nascer com defeitos congénitos afetando os ossos e/ou os músculos.**

## Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

### **Candidíase:**

**Estudos demonstraram uma prevalência aumentada de infeções com espécies de *Candida* que não a *C. albicans*. Estas são, com frequência, inerentemente resistentes (p. ex., *C. krusei* e *C. auris*) ou exibem uma suscetibilidade reduzida ao fluconazol (*C. glabrata*). Estas infeções podem exigir uma terapêutica antifúngica alternativa secundária à falha do tratamento. Por conseguinte, os prescritores são aconselhados a ter em conta a prevalência da resistência ao fluconazol em várias espécies de *Candida*.**

- Secção 5.1.

Suscetibilidade *in vitro*

A *C. glabrata* demonstra um amplo intervalo de suscetibilidade enquanto a *C. krusei* é resistente ao fluconazol. **suscetibilidade reduzida ao fluconazol, enquanto a *C. krusei* e a *C. auris* são resistentes ao fluconazol.**

Mecanismos de resistência

Há notificações de superinfeção com espécies de *Candida* exceto a *C. albicans*, que muitas vezes não são **tem** inerentemente suscetíveis ao fluconazol (por ex., *Candida krusei*) **uma suscetibilidade reduzida (*C. glabrata*) ou resistência ao fluconazol (p. ex., *C. krusei*, *C. auris*).** Estas ~~casos~~ **infeções** podem necessitar de tratamento antifúngico alternativo.

## **Folheto Informativo**

Secção 2 – O que precisa de saber antes de utilizar [nome do medicamento]

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de <tomar> <utilizar> [nome do medicamento]

- **se a infecção fúngica não melhorar, poderá ser necessário um tratamento antifúngico alternativo.**

**Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de outubro de 2020
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	27 de dezembro de 2020
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	25 de fevereiro de 2021