

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre flukonazol sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na údaje o liekovej reakcii s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) dostupné z literatúry a spontánnych hlásení, zahŕňajúcich v niektorých prípadoch úzku časovú súvislosť, považuje PRAC kauzálny vzťah medzi flukonazolom a DRESS prinajmenšom za opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky, ktoré obsahujú flukonazol sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť .

Vzhľadom na údaje o vrodených malformáciách dostupné z literatúry považuje PRAC kauzálny vzťah medzi flukonazolom a vrodenými malformáciami prinajmenšom za opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky, ktoré obsahujú flukonazol sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

Vzhľadom na údaje o flukonazolovej rezistencii dostupné z literatúry a spontánnych hlásení považuje PRAC kauzálny vzťah medzi flukonazolom a vznikom rezistencie prinajmenšom za opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky, ktoré obsahujú flukonazol sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutí o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre flukonazol je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) flukonazol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce flukonazol, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Dermatologické reakcie

Bola hlásená lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

- Časť 4.8

Zhrnutie bezpečnostného profilu:

V súvislosti s liečbou flukonazolom bola hlásená lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov „Poruchy kože a podkožného tkaniva“ s frekvenciou výskytu „neznáme“:

Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2 – Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete [názov lieku]

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> [názov lieku], obráťte sa na svojho lekára

- Ak sa u vás niekedy objavila závažná kožná vyrážka alebo olupovanie kože, pľuzgier a/alebo vredky v ústach po <užití> <použití> [názov lieku].

V súvislosti s liečbou [názov lieku] boli hlásené závažné kožné reakcie vrátane liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami, opísanými v časti 4, prestaňte <užívať> <používať> [názov lieku] a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Časť 4 – Možné vedľajšie účinky

Prestaňte <užívať> <používať> [názov lieku] a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- Rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (DRESS syndróm alebo syndróm precitlivenosti na liek).

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.6

Údaje, získané od niekoľkých stoviek tehotných žien, liečených v prvom trimestri štandardnými dávkami (<200 mg/deň) flukonazolu podávanými vo forme jednorázovej alebo opakovanej dávky nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na plod.

Údaje, získané od niekoľkých tisícok tehotných žien, ktoré boli liečené kumulovanou dávkou ≤ 150 mg flukonazolu podávanou v prvom trimestri, nepreukázali žiadne zvýšenie celkového rizika malformácií plodu. V jednej veľkej pozorovacej kohortovej štúdií bola expozícia perorálnemu flukonazolu v prvom trimestri spájaná s mierne zvýšeným rizikom muskuloskeletálnych malformácií zodpovedajúcim približne 1 ďalšiemu prípadu na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami ≤ 450 mg v porovnaní so ženami liečenými lokálne podávanými azolmi a približne 4 ďalšími prípadmi na 1 000 žien liečených kumulatívnymi dávkami vyššími ako 450 mg. Adjustované relatívne riziko bolo 1,29 (95 % IS 1,05 až 1,58) pre 150 mg perorálneho flukonazolu a 1,98 (95 % IS 1,23 až 3,17) pre dávky vyššie ako 450 mg flukonazolu.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2 – Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete [názov lieku]

Tehotenstvo<, > a > dočenie <a plodnosť>

Neužívajte Diflucan počas tehotenstva alebo dojčenia, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. **Nesmiete užívať [názov lieku], ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, alebo ak dojčíte, pokiaľ vám to neodporučil váš lekár.**

Užívanie flukonazolu počas prvého trimestra tehotenstva môže zvýšiť riziko spontánneho potratu. Užívanie nízkych dávok flukonazolu počas prvého trimestra môže mierne zvýšiť riziko, že sa dieťa narodí s vrodenými chybami postihujúcimi kosti a/alebo svaly.

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Kandidóza:

Štúdie preukázali zvyšujúcu sa prevalenciu infekcií druhmi *Candida* inými ako *C. albicans*. Tieto druhy sú často primárne rezistentné (napr. *C. krusei* a *C. auris*) alebo vykazujú zníženú citlivosť voči flukonazolu (*C. glabrata*). Takéto infekcie môžu po zlyhaní liečby sekundárne vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu. Preto sa predpisujúcim lekárom odporúča vziať do úvahy prevalenciu rezistencie rôznych druhov *Candida* voči flukonazolu.

- Časť 5.1.

Citlivosť *in vitro*

C. glabrata vykazuje široký rozsah citlivosti, zatiaľ čo *C. krusei* je voči flukonazolu rezistentná. **zníženú citlivosť voči flukonazolu, zatiaľ čo *C. krusei* a *C. auris* sú voči flukonazolu rezistentné.**

Mechanizmus rezistencie

Boli hlásené superinfekcie druhmi *Candida* inými ako *C. albicans*, ktoré sú často **vykazujú primárne necitlivé voči flukonazolu (napr. *Candida krusei*)zníženú citlivosť (*C. glabrata*) alebo rezistenciu na flukonazol (napr. *C. krusei*, *C. auris*).** Takéto prípady **infekcie** môžu vyžadovať alternatívnu antimykotickú liečbu.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 2 – Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete [názov lieku]

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> [názov lieku], obráťte sa na svojho lekára

- **ak sa váš zdravotný stav v súvislosti s mykotickou infekciou nezlepší, pretože môže byť potrebná iná antimykotická liečba.**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v októbri 2020
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	27. decembra 2020
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	25. februára 2021