

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para fluconazol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) obtenidos a partir de la literatura científica y las notificaciones espontáneas, incluida en algunos casos una estrecha relación temporal, el PRAC considera que una relación causal entre fluconazol y DRESS es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen fluconazol se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre las anomalías congénitas obtenidos a partir de la literatura científica, el PRAC considera que una relación causal entre fluconazol y las anomalías congénitas es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen fluconazol se debe modificar en consecuencia.

En vista de los datos disponibles sobre la resistencia a fluconazol obtenidos a partir de la literatura científica y las notificaciones espontáneas, el PRAC considera que una relación causal entre fluconazol y un aumento en la resistencia es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen fluconazol se debe modificar en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para fluconazol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) fluconazol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen fluconazol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Reacciones dermatológicas

Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

- Sección 4.8

Resumen del perfil de seguridad:

Se ha notificado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en relación con el tratamiento con fluconazol (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la sección “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” del sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) con una “frecuencia no conocida”:

Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Prospecto

Sección 2 - Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a <tomar> <usar> [nombre del producto].

- **Si alguna vez ha presentado una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y/o llagas en la boca después de <tomar> <usar> [nombre del producto].**

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluida la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en relación con el tratamiento con [nombre del producto]. Deje de <tomar> <usar> [nombre del producto] y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves que se describen en la sección 4.

Section 4 – Posibles efectos adversos

Deje de <tomar> <usar> [nombre del producto] y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas:

- **Erupción generalizada, temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados (síndrome de DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos).**

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.6

Los datos de varios cientos de mujeres embarazadas tratadas con una dosis estándar (<200 mg/día) de fluconazol, administrado como dosis única o repetida en el primer trimestre, no muestran reacciones adversas en el feto.

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de ≤150 mg de fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento en el riesgo general de anomalías en el feto. En un gran estudio de cohortes observacional, la exposición a fluconazol oral durante el primer trimestre se relacionó con un pequeño aumento del riesgo de anomalías musculoesqueléticas, que corresponde a aproximadamente 1 caso adicional por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas ≤450 mg en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos y a aproximadamente 4 casos adicionales por cada 1000 mujeres tratadas con dosis acumuladas superiores a 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue 1,29 (IC del 95 %: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral y 1,98 (IC del 95 %: 1,23 a 3,17) para dosis superiores a 450 mg de fluconazol.

Prospecto

Section 2 - Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

Embarazo <y> <, > lactancia <y fertilidad>

No debe tomar Diflucan si está embarazada o en periodo de lactancia a menos que su médico se lo haya indicado. **No debe tomar [nombre del producto] si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada o de dar el pecho, a menos que su médico se lo haya indicado.**

Fluconazol tomado durante el primer trimestre del embarazo puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo. Fluconazol tomado en dosis bajas durante el primer trimestre puede aumentar ligeramente el riesgo de que un bebé nazca con anomalías congénitas que afecten a los huesos y/o músculos.

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Candidiasis:

Los estudios han demostrado una prevalencia creciente de infecciones por especies de *Candida* distintas de *C. albicans*. Estas a menudo son resistentes de forma inherente (por ejemplo, *C. krusei* y *C. auris*) o muestran una sensibilidad reducida a fluconazol (*C. glabrata*). Estas infecciones pueden requerir un tratamiento antifúngico alternativo secundario al fracaso del tratamiento. Por tanto, se aconseja a los médicos prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de la resistencia en varias especies de *Candida* al fluconazol.

- Sección 5.1.

Sensibilidad *in vitro*

C. glabrata muestra una amplia gama de sensibilidad, mientras que *C. krusei* es resistente a fluconazol. **una sensibilidad reducida a fluconazol, mientras que *C. krusei* y *C. auris* son resistentes a fluconazol.**

Mecanismos de resistencia

Se han notificado casos de sobreinfección con especies de *Candida* distintas de *C. albicans*, que a menudo son **tienen** no sensibles de forma inherente a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei*) **una**

sensibilidad reducida (*C. glabrata*) o resistencia a fluconazol (por ejemplo, *C. krusei*, *C. auris*).
Tales ~~casos~~**infecciones** pueden requerir un tratamiento antifúngico alternativo.

Prospecto

Section 2 - Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a <tomar> <usar> [nombre del producto].

- **si la infección por hongos no mejora, puede ser necesario un tratamiento antifúngico alternativo.**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de octubre de 2020
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	27 de diciembre de 2020
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	25 de febrero de 2021