Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących flukonazolu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), pochodzących z piśmiennictwa oraz ze zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach mających na bliski związek czasowy, komitet PRAC uważa, że występuje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem flukonazolu a zespołem DRESS. W związku z tym komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających flukonazol.

W świetle dostępnych danych dotyczących wrodzonych wad rozwojowych, pochodzących z piśmiennictwa, komitet PRAC uważa, że występuje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem flukonazolu a wadami wrodzonymi. W związku z tym komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających flukonazol.

W świetle dostępnych danych dotyczących oporności na flukonazol, pochodzących z piśmiennictwa oraz ze zgłoszeń spontanicznych, komitet PRAC uważa, że występuje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem flukonazolu a zwiększeniem oporności. W związku z tym komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających flukonazol.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących flukonazolu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną flukonazol pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające flukonazol są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **<u>podkreślony i pogrubiony</u>**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

<u>Reakcje skórne</u>

<u>Notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)</u>.

- Punkt 4.8

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
<u>U pacjentów leczonych flukonazolem notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4).</u>

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania: „częstość nieznana”:

<u>reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)</u>

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 — Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> <leku> [nazwa własna] należy omówić to z lekarzem

- **<u>jeśli u pacjenta po <przyjęciu> <zastosowaniu> leku [nazwa własna] kiedykolwiek wystąpiła ciężka wysypka skórna lub złuszczanie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenia jamy ustnej</u>**

<u>U pacjentów leczonych lekiem [nazwa własna] występowały przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów ciężkich reakcji skórnych opisanych w punkcie 4, należy przerwać <przyjmowanie> <stosowanie> leku [nazwa własna] i niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.</u>

Punkt 4 — Możliwe działania niepożądane

<u>Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy przerwać <przyjmowanie> <stosowanie> leku [nazwa własna] i niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną:</u>

- **<u>rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększenie węzłów chłonnych (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).</u>**

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

~~Dane uzyskane od kilkuset kobiet w ciąży leczonych standardowymi pojedynczymi lub wielokrotnymi dawkami (< 200 mg/dobę) flukonazolu w pierwszym trymestrze ciąży nie wykazują występowania działań niepożądanych u płodu.~~

Dane uzyskane od kilku tysięcy kobiet w ciąży leczonych flukonazolem w skumulowanej dawce ⩽ 150 mg, podawanym w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują zwiększonego ogólnego ryzyka wad rozwojowych płodu. W jednym dużym, obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, odpowiadające około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi wynoszącymi ⩽ 450 mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo i około 4 dodatkowym przypadkom na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi większymi niż 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wyniosło 1,29 (95% CI: od 1,05 do 1,58) w przypadku flukonazolu podawanego doustnie w dawce 150 mg i 1,98 (95% CI: od 1,23 do 3,17) w przypadku dawek flukonazolu większych niż 450 mg.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 — Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Ciąża<,>< i> karmienie piersią <i wpływ na płodność>

~~Kobiety w ciąży nie powinny stosować leku Diflucan, chyba że lekarz zaleci jego stosowanie.~~**Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie powinna przyjmować leku [nazwa własna], chyba że lekarz zalecił inaczej.**

Flukonazol przyjmowany w pierwszym trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko poronienia. Flukonazol przyjmowany w małych dawkach w pierwszym trymestrze ciąży może nieznacznie zwiększać ryzyko wad wrodzonych kości i (lub) mięśni narodzonego dziecka.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Kandydoza

Badania wykazały zwiększoną częstość zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*. Szczepy te są często z natury oporne (np. *C. krusei* i *C. auris*) lub wykazują zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) na flukonazol. W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innego leczenia przeciwgrzybiczego, jeśli wcześniejsze leczenie było nieskuteczne. Dlatego zaleca się, aby lekarze przepisujący produkty lecznicze brali pod uwagę częstość występowania oporności na flukonazol u różnych gatunków z rodzaju *Candida*.

- Punkt 5.1

Wrażliwość *in vitro*

C. glabrata wykazuje ~~szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* są oporne na działanie flukonazolu.~~**zmniejszoną wrażliwość na działanie flukonazolu, natomiast *C. krusei* i *C. auris* są oporne na flukonazol.**

Mechanizmy oporności

Zgłaszano przypadki nadkażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans,* **które** często ~~o naturalnej oporności na flukonazol (np. *Candida krusei*)~~**wykazują naturalną zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) lub oporność na flukonazol (np. *C. krusei, C. auris*)**. W takich ~~przypadki~~**zakażeniach** może być konieczne zastosowanie innej metody leczenia przeciwgrzybiczego.

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2 — Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> <leku> [nazwa własna] należy omówić to z lekarzem

- **jeśli zakażenie grzybicze nie ustępuje, konieczne może być zastosowanie innego leczenia przeciwgrzybiczego.**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2020 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	27. grudnia 2020 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	25. lutego 2021 r.