

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru fluconazol, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile în literatură și în raportările spontane despre Reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), incluzând în câteva cazuri o relație temporală strânsă, PRAC consideră că o relație cauzală între fluconazol și DRESS este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin fluconazol trebuie să fie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile în literatură despre malformații congenitale, PRAC consideră că o relație cauzală între fluconazol și malformațiile congenitale este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin fluconazol trebuie să fie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile în literatură și în raportările spontane despre rezistența la fluconazol, PRAC consideră că o relație cauzală între fluconazol și o creștere a rezistenței este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin fluconazol trebuie să fie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru fluconazol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin fluconazol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin fluconazol sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Reacții dermatologice

Au fost raportate reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

- Pct.4.8

Rezumatul profilului de siguranță:

Au fost raportate reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) în asociere cu tratamentul cu fluconazol (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse trebuie să fie adăugate în Clasificarea pe aparate, sisteme și organe la categoria Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, cu frecvență necunoscută:

Reacții la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

Prospect

Pct. 2 – Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea medicamentului]

Atenționări și precauții

Înainte să <luați> <utilizați> [denumirea medicamentului] adresați-vă medicului dumneavoastră

- **Dacă ați prezentat vreodată o erupție trecătoare severă pe piele sau descumare a pielii, formarea de vezicule și/sau inflamații ale gurii după ce ați <luat><utilizat> [denumirea medicamentului]**

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii, inclusiv reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) în asociere cu tratamentul cu [denumirea medicamentului].
Întrerupeți <administrarea><utilizarea> [denumirea medicamentului] și solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre simptomele legate de aceste reacții grave la nivelul pielii descrise la pct. 4.

Pct. 4 – Reacții adverse posibile

Întrerupeți <administrarea><utilizarea> [denumirea medicamentului] și solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- **Erupție extinsă trecătoare pe piele, temperatură corporală ridicată și ganglioni limfatici măriți de volum (sindromul DRESS sau sindromul de hipersensibilitate la medicament).**

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.6

Datele de la câteva sute de femei gravide tratate cu dozele standard (<200 mg/zi) de fluconazol, administrat ca doză unică sau repetată în primul trimestru, nu au arătat efecte nedorite asupra fătului.

Datele de la câteva mii de femei gravide tratate cu o doză cumulativă de ≤ 150 mg de fluconazol, administrată în primul trimestru, nu demonstrează o creștere a riscului global al malformațiilor la făt. Într-un studiu observațional de cohortă de mari dimensiuni, expunerea la fluconazol oral în primul trimestru a fost asociată cu un risc ușor crescut al malformațiilor musculo-scheletice, care corespunde la aproximativ 1 caz suplimentar la 1000 de femei tratate cu doze cumulative ≤ 450 mg, comparativ cu femeile tratate topic cu azoli, și cu aproximativ 4 cazuri suplimentare la 1000 de femei tratate cu doze cumulative de peste 450 mg. Riscul relativ ajustat a fost de 1,29 (II 95% 1,05 până la 1,58) pentru fluconazol oral 150 mg și 1,98 (II 95% 1,23 până la 3,17) pentru doze de fluconazol de peste 450 mg.

Prospect

Pct. 2 – Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea medicamentului]

Sarcina<, > și> alăptarea <și fertilitatea>

Nu trebuie să luați Diflucan în timp ce sunteți gravidă sau alăptați, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră v-a spus să o faceți. **Nu trebuie să luați [denumirea medicamentului] dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră v-a spus să o faceți.**

Fluconazolul luat în timpul primului trimestru de sarcină poate crește riscul de avort spontan. Fluconazolul luat în doze reduse în timpul primului trimestru de sarcină poate crește ușor riscul ca un copil să se nască având defecte congenitale care afectează oasele și/sau mușchii.

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Candidoză:

Studiile au arătat o prevalență crescută a infecțiilor cu specii de *Candida* altele decât *C. albicans*. Acestea sunt adesea rezistente în mod inerent (de exemplu, *C. krusei* și *C. auris*) sau prezintă sensibilitate redusă la fluconazol (*C. glabrata*). Asemenea infecții pot necesita tratament antifungic alternativ secundar eșecului terapeutic. Prin urmare, cei care prescriu sunt sfătuiți să ia în considerare prevalența rezistenței la fluconazol a diferitelor specii de *Candida*.

- Pct. 5.1.

Sensibilitatea *in vitro*

C. glabrata prezintă un interval amplu de sensibilitate în timp ce C. krusei este rezistentă la fluconazol. Sensibilitate redusă la fluconazol, în timp ce C. krusei și C. auris sunt rezistente la fluconazol.

Mecanisme de rezistență

Au existat raportări de superinfecție cu specii de *Candida* altele decât *C. albicans*, care nu sunt adesea **au** în mod inerent sensibile la fluconazol (de exemplu, *Candida krusei*) **sensibilitate redusă (C. glabrata) sau rezistentă la fluconazol (de exemplu, C. krusei, C. auris).** Asemenea cazuri **infecții** pot necesita tratament antifungic alternativ.

Prospect

Pct. 2 – Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea medicamentului]

Atenționări și precauții

Înainte să <luați> <utilizați> [denumirea medicamentului] adresați-vă medicului dumneavoastră

- **dacă infecția fungică nu se ameliorează, deoarece poate să fie necesară o terapie antifungică alternativă.**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din octombrie 2020
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	27 decembrie 2020
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	25 februarie 2021