

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za flukonazol so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) iz literature in spontanih poročil, vključno s primeri s tesno časovno povezavo, odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med flukonazolom in DRESS. Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo flukonazol.

Glede na razpoložljive podatke o kongenitalnih malformacijah iz literature odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med flukonazolom in kongenitalnimi malformacijami. Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo flukonazol.

Glede na razpoložljive podatke o odpornosti na flukonazol iz literature in spontanih poročil odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med flukonazolom in zvečanjem odpornosti. Odbor PRAC je zaključil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo flukonazol.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za flukonazol skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) flukonazol, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo flukonazol, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.4

#### **Dermatološke reakcije**

**Poročali so o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).**

- Poglavlje 4.8

Povzetek varnostnega profila:

**V povezavi z zdravljenjem s flukonazolom so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).**

Preglednica neželenih učinkov

Pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" je treba pri pogostnosti "neznana" dodati naslednji neželeni učinek:

**reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)**

#### **Navodilo za uporabo**

Poglavlje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom <jemanja> <uporabe> zdravila [ime zdravila] se posvetujte z zdravnikom:

- **če so se vam po <jemanju><uporabi> zdravila [ime zdravila] kdaj pojavili hudi kožni izpuščaji ali luščenje kože, mehurji na koži in/ali razjede v ustih.**

**V povezavi z zdravljenjem z zdravilom [ime zdravila] so poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno z reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS). Če opazite kateregakoli izmed simptomov, ki so v povezavi s temi resnimi kožnimi reakcijami opisani v poglavju 4, prenehajte <jemati><uporabljati> zdravilo [ime zdravila] in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.**

Poglavlje 4 – Možni neželeni učinki

**Prenehajte <jemati><uporabljati> zdravilo [ime zdravila] in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite kateregakoli izmed naslednjih simptomov:**

- **razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo).**

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- Poglavlje 4.6

Podatki, dobljeni pri več sto nosečnicah, zdravljenih z običajnimi odmerki flukonazola (< 200 mg/dan) v enkratnem ali večkratnih odmerkih v prvem trimesečju nosečnosti, niso pokazali nobenih neželenih učinkov pri plodu.

**Podatki pri več tisoč nosečnicah, zdravljenih s kumulativnim odmerkom ≤ 150 mg flukonazola v prvem trimesečju nosečnosti, ne kažejo zvečanja celokupnega tveganja za malformacije ploda. V eni obsežni opazovalni kohortni študiji je bila izpostavljenost peroralnemu flukonazolu v prvem trimesečju povezana z majhnim zvečanjem tveganja za malformacije mišično-skeletnega sistema, ki je ustrezalo približno 1 dodatnemu primeru na 1.000 žensk, ki so se zdravile s kumulativnimi odmerki ≤ 450 mg, v primerjavi z ženskami, ki so se zdravile s topikalnimi azoli, in približno 4 dodatnim primerom na 1.000 žensk, ki so se zdravile s kumulativnimi odmerki nad 450 mg. Prilagojeno relativno tveganje je znašalo 1,29 (95 % IZ od 1,05 do 1,58) za 150 mg peroralni odmerek flukonazola in 1,98 (95 % IZ od 1,23 do 3,17) za odmerke flukonazola, večje od 450 mg.**

## Navodilo za uporabo

Poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo [ime zdravila]

Nosečnost<, >< in> dojenje <in plodnost>

Zdravila Diflucan ne smete jemati med nosečnostjo ali obdobjem dojenja, razen če vam tega ni naročil zdravnik. **Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, zdravila [ime zdravila] ne smete jemati, razen če vam je tako naročil zdravnik.**

**Jemanje flukonazola v prvem trimesečju nosečnosti lahko poveča tveganje za splav. Jemanje majhnih odmerkov flukonazola v prvem trimesečju nosečnosti lahko nekoliko poveča tveganje za rojstvo otroka s prirojenimi napakami, ki prizadenejo kosti in/ali mišice.**

## Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

## **Kandidoza:**

**Študije so pokazale naraščajočo prevalenco okužb z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. albicans*. Te so pogosto naravno odporne (npr. *C. krusei* in *C. auris*) ali kažejo zmanjšano občutljivost na flukonazol (*C. glabrata*). Pri takih okužbah bo v primeru neučinkovitosti zdravljenja morda potrebno drugačno protiglivično zdravljenje. Zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, zato svetujemo, naj upoštevajo prevalenco odpornosti na flukonazol pri različnih vrstah *Candida*.**

- Poglavje 5.1.

## Občutljivost *in vitro*

*C. glabrata* izkazuje široko območje občutljivosti, medtem ko je *C. krusei* odporna na flukonazol. **zmanjšano občutljivost na flukonazol, medtem ko sta *C. krusei* in *C. auris* odporni na flukonazol.**

## Mehanizem odpornosti

Poročali so o superinfekciji z vrstami *Candida*, ki ne sodijo med *C. Albicans*, ki **in so imajo pogosto naravno neobčutljive na flukonazol (npr. *Candida krusei*) zmanjšano občutljivost na flukonazol (*C. glabrata*) ali so odporne nanj (npr. *C. krusei*, *C. auris*).** **¶Pri takih primerih okužbah je morda potrebno drugačno protiglivično zdravljenje.**

## Navodilo za uporabo

Poglavje 2 – Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom <jemanja> <uporabe> zdravila [ime zdravila] se posvetujte z zdravnikom:

- **če se glivična okužba ne izboljša, saj bo morda potrebno drugačno protiglivično zdravljenje.**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

## Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2020
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	27. december 2020
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	25. februar 2021