

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) flukonazolu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě dostupných údajů o lékové reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) z literatury a ze spontánních hlášení, které v některých případech popisují úzkou časovou souvislost, rozhodl výbor PRAC, že kauzální vztah mezi flukonazolem a DRESS je přinejmenším možný. Výbor PRAC rozhodl, že údaje o přípravcích s obsahem flukonazolu mají být následujícím způsobem doplněny.

Na základě dostupných údajů z literatury o vrozených malformacích, rozhodl výbor PRAC, že kauzální vztah mezi flukonazolem a vrozenými malformacemi je přinejmenším možný. Výbor PRAC rozhodl, že údaje o přípravcích s obsahem flukonazolu mají být následujícím způsobem doplněny.

Na základě dostupných údajů z literatury o rezistenci vůči flukonazolu a ze spontánních hlášení rozhodl výbor PRAC, že kauzální vztah mezi flukonazolem a nárůstem rezistence je přinejmenším možný. Výbor PRAC rozhodl, že údaje o přípravcích s obsahem flukonazolu mají být následujícím způsobem doplněny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se flukonazolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících flukonazol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem flukonazolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Dermatologické reakce

Byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

- Bod 4.8

Souhrn bezpečnostního profilu:

V souvislosti s léčbou flukonazolem byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáň má být přidán následující nežádoucí účinek s frekvencí není známo:

Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Příbalová informace

Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> přípravku [název přípravku] se poraďte se svým lékařem.

- **Pokud se u Vás po <užití> <použití> přípravku [název přípravku] kdykoli objevila závažná kožní vyrážka nebo odlupování kůže, puchýře a/nebo bolestivé vřídky v ústech.**

V souvislosti s léčbou přípravkem [název přípravku] byly hlášeny závažné kožní reakce včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). Pokud zaznamenáte kterýkoli z příznaků těchto závažných kožních reakcí, které jsou popsány v bodě 4, přestaňte přípravek [název přípravku] <užívat> <používat> a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Bod 4 – Možné nežádoucí účinky

Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků, přestaňte přípravek [název přípravku] <užívat> <používat> a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc:

- **Rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota a zvětšené lymfatické uzliny (syndrom DRESS neboli syndrom lékem vyvolané přecitlivělosti).**

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Údaje od několika stovek těhotných žen, které byly léčeny standardními dávkami (< 200 mg/den) flukonazolu podávanými jednotlivě nebo opakovaně v prvním trimestru, neprokázaly žádné nežádoucí účinky na plod.

Údaje od několika tisíc těhotných žen, které byly léčeny kumulativní dávkou flukonazolu ≤ 150 mg podávanou v prvním trimestru, neprokázaly zvýšení celkového rizika malformací plodu. V jedné rozsáhlé observační kohortové studii byla expozice perorálně podávanému flukonazolu v prvním trimestru spojena s mírným zvýšením rizika muskuloskeletálních malformací, které odpovídalo přibližně 1 nadpočetnému případu na 1000 žen léčených kumulativními dávkami ≤ 450 mg a přibližně 4 nadpočetným případům na 1000 žen léčených kumulativními dávkami vyššími než 450 mg ve srovnání se ženami léčenými topicky podávanými azoly. Přizpůsobené relativní riziko bylo 1,29 (95% CI 1,05 až 1,58) pro perorální dávku flukonazolu 150 mg a 1,98 (95% CI 1,23 až 3,17) pro dávky flukonazolu vyšší než 450 mg.

Příbalová informace

Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat

Těhotenství <, > a kojení <a> plodnost<>

Pokud jste těhotná nebo kojíte, neužívejte přípravek Diflucan, pokud Vám to Váš lékař neřekne. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, plánujete otěhotnět nebo kojíte, neužívejte přípravek [název přípravku], pokud Vám to Váš lékař nedoporučí.

Užívání flukonazolu během prvního trimestru těhotenství může zvýšit riziko potratu. Užívání nízkých dávek flukonazolu během prvního trimestru těhotenství může u dítěte mírně zvýšit riziko vrozených vad postihujících kosti a/nebo svaly.

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Kandidóza:

Studie prokázaly zvyšující se prevalenci infekcí druhů rodu *Candida* jinými než *C. albicans*. Tyto jsou často přirozeně rezistentní (např. *C. krusei* a *C. auris*) k flukonazolu nebo k němu vykazují sníženou citlivost (*C. glabrata*). Takové infekce mohou po selhání léčby vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu. Proto je doporučeno při předepisování vzít v úvahu prevalenci rezistence různých druhů rodu *Candida* k flukonazolu.

- Bod 5.1.

Citlivost in vitro

***C. glabrata* vykazuje širokou citlivost, zatímco *C. krusei* je rezistentní k flukonazolu. sníženou citlivost k flukonazolu, zatímco *C. krusei* a *C. auris* jsou k flukonazolu rezistentní.**

Mechanismus rezistence

Byly hlášeny superinfekce druhů rodu *Candida* jinými než *C. albicans*, které jsou často **vykazují přirozeně necitlivé k flukonazolu (např. *C. krusei*) sníženou citlivost (*C. glabrata*) nebo jsou rezistentní k flukonazolu (např. *C. krusei*, *C. auris*).** Takové případy **infekce** mohou vyžadovat alternativní antimykotickou léčbu.

Příbalová informace

Bod 2 – Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> přípravku [název přípravku] se poraďte se svým lékařem.

- **Pokud se mykotická infekce (infekce vyvolaná houbami – plísněmi či kvasinkami) nezlepšuje, protože takový stav může vyžadovat jinou léčbu.**

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2020
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	27. prosince 2020
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	25. února 2021