

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for fluconazol er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de tilgængelige data om lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng, vurderer PRAC, at der som minimum er en rimelig mulighed for en kausal sammenhæng mellem fluconazol og DRESS. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder fluconazol, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de tilgængelige data om medfødte misdannelser fra litteraturen vurderer PRAC, at der som minimum er en rimelig mulighed for en kausal sammenhæng mellem fluconazol og medfødte misdannelser. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder fluconazol, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af de tilgængelige data om fluconazolresistens fra litteraturen og spontane indberetninger vurderer PRAC, at der som minimum er en rimelig mulighed for en kausal sammenhæng mellem fluconazol og øget resistens. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for produkter, der indeholder fluconazol, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for fluconazol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder fluconazol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende fluconazol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med **gennemstregning**)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Dermatologiske reaktioner

Der er rapporteret om lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).

- Pkt. 4.8

Opsummering af sikkerhedsprofilen:

Der er rapporteret om lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) i forbindelse med fluconazolbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger bør tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden "Ikke kendt".

Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Indlægsseddel

Afsnit 2 – Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du <tager> <bruger> [produktnavn]

- **Hvis du nogensinde har fået alvorligt hududslæt eller hudafskalning, blisterdannelse og/eller sår i munden efter at have <taget> <brugt> [produktnavn].**

Der er indberettet alvorlige hudreaktioner, herunder en lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), i forbindelse med behandling med [produktnavn]. Du skal stoppe med at <tage> <bruge> [produktnavn] og søge læge med det samme, hvis du får et eller flere af de symptomer, der er forbundet med disse alvorlige hudreaktioner, og som er beskrevet i afsnit 4.

Afsnit 4 – Bivirkninger

Du skal stoppe med at <tage> <bruge> [produktnavn] og søge læge med det samme, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:

- **Udbredt udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfekirtler (DRESS-syndrom eller lægemiddeloverfølsomhedssyndrom).**

Produktresumé

- Pkt. 4.6

Data fra flere hundrede gravide kvinder, der blev behandlet med standarddoser (< 200 mg/dag) af fluconazol, der blev indgivet som enkelte eller gentagne doser i første trimester, viser ingen uønskede virkninger hos fosteret.

Data fra flere tusinde gravide kvinder, der blev behandlet med en kumulativ dosis ≤ 150 mg fluconazol, administreret i første trimester, viser ingen stigning i den samlede risiko for misdannelser hos fosteret. I et stort observations kohortestudie var eksponering for oralt fluconazol i første trimester forbundet med en let forøget risiko for muskuloskeletale misdannelser, svarende til cirka 1 yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der blev behandlet med kumulative doser ≤ 450 mg, sammenlignet med kvinder, der blev behandlet med topiske azoler, og til cirka 4 yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der blev behandlet med kumulative doser over 450 mg. Den justerede relative risiko var 1,29 (95 % CI 1,05 til 1,58) for 150 mg oralt fluconazol og 1,98 (95 % CI 1,23 til 3,17) for doser over 450 mg fluconazol.

Indlægsseddel

Afsnit 2 – Det skal du vide, før du begynder at bruge [produktnavn]

Graviditet <og> <, > amning <og frugtbarhed>

Du bør ikke tage Diflucan, mens du er gravid eller ammer, medmindre din læge har anvist det. Du må ikke tage [produktnavn], hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, eller hvis du ammer, medmindre lægen har anvist det.

Indtagelse af fluconazol i de første tre måneder af graviditeten kan øge risikoen for abort. Indtagelse af fluconazol i lave doser i de første tre måneder af graviditeten kan medføre en let forøget risiko for, at barnet bliver født med misdannelser, der berører knoglerne og/eller musklerne.

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Candidiasis:

I studier er der set en øget prævalens af infektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*. Disse er ofte naturligt resistente (f.eks. *C. krusei* og *C. auris*) eller udviser nedsat følsomhed over for fluconazol (*C. glabrata*). Sådanne infektioner kan nødvendiggøre anden antimykotisk behandling sekundært til behandlingssvigt. Derfor bør læger tage højde for prævalensen af resistens over for fluconazol i diverse *Candida*-arter.

- Pkt. 5.1

Følsomhed in vitro

***C. glabrata* udviser et bredt følsomhedsinterval, hvorimod *C. krusei* er resistent over for fluconazol. nedsat følsomhed over for fluconazol, hvorimod *C. krusei* og *C. auris* er resistente over for fluconazol.**

Resistensmekanismer

Der er rapporteret om superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte ikke er **har naturligt følsomme over for fluconazol (f.eks. *Candida krusei*) nedsat følsomhed (*C. glabrata*) eller resistens over for fluconazol (f.eks. *C. krusei*, *C. auris*).** Sådanne tilfælde **infektioner** kan nødvendiggøre anden antimykotisk behandling.

Indlægsseddel

Afsnit 2 – Det skal du vide, før du begynder at bruge [produkt navn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du <tager> <bruger> [produkt navn]

- **Hvis svampeinfektionen ikke bliver bedre, da det kan være nødvendigt med en anden svampebehandling.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Oktober 2020 CMDh-møde
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	27. december 2020
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	25. februar 2021