

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir flúkónazól eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra upplýsinga um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) sem birtar hafa verið og úr tilkynningum eftir markaðssetningu, meðal annars í sumum tilvikum nánin tímatengsl, telur PRAC að orsakasamhengi milli flúkónazóls og DRESS sé að minnsta kosti vel hugsanlegt. Niðurstaða PRAC er að breyta skuli upplýsingum um lyf sem innihalda flúkónazól.

Í ljósi tiltækra upplýsinga um fæðingargalla sem birtar hafa verið, telur PRAC að orsakasamhengi milli flúkónazóls og fæðingargalla sé að minnsta kosti vel hugsanlegt. Niðurstaða PRAC er að breyta skuli upplýsingum um lyf sem innihalda flúkónazól.

Í ljósi tiltækra upplýsinga um ónæmi fyrir flúkónazóli sem birtar hafa verið og úr tilkynningum eftir markaðssetningu, telur PRAC að orsakasamhengi milli flúkónazóls og aukins ónæmis sé að minnsta kosti vel hugsanlegt. Niðurstaða PRAC er að breyta skuli upplýsingum um lyf sem innihalda flúkónazól.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir flúkónazól telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda flúkónazól, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda flúkónazól og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Húðviðbrögð

Greint hefur verið frá lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS).

- Kafli 4.8

Samantekt á öryggisupplýsingum:

Tilkynnt hefur verið um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með flúkónazóli (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun undir líffæraflokknum Húð og undirhúð með tíðni ekki þekkt:

Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)

Fylgiseðill

Kafli 2 – Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en [heiti lyfs] er <tekið> <notað>

- **Ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg húðútbrot eða húðflögnun, blöðrur og/eða sár í munni eftir <töku><notkun> [heiti lyfs]**

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð þar með talin lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með [heiti lyfs]. Þú skalt hætta <töku><notkun> [heiti lyfs] tafarlaust og leita lækniástoðar ef þú tekur eftir einhverjum þeim einkennum sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum og lýst er í kafla 4.

Kafli 4 – Hugsanlegar aukaverkanir

Þú skalt hætta <töku><notkun> [heiti lyfs] tafarlaust og leita lækniástoðar ef þú tekur eftir einhverjum af eftirtöldum einkennum:

- **Útbreidd útbrot, hár líkamshiti og stækkaðir eitlar (DRESS heilkenni eða heilkenni lyfjaofnæmis).**

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.6

Upplýsingar frá nokkur hundruð konum á meðgöngu sem fengu meðferð með hefðbundnum skömmtum (<200 mg/dag) af flúkónazóli, gefið sem stakur eða endurtekinn skammtur á fyrsta þriðjungi meðgöngu sýna engin óæskileg áhrif á fóstur.

Upplýsingar frá nokkur þúsund þunguðum konum sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt ≤ 150 mg af flúkónazóli á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sýna enga aukningu á heildarhættu á vansköpun fósturs. Í einni stórra áhorfshóprannsókn var útsetning fyrir flúkónazóli til inntöku á fyrsta þriðjungi meðgöngu talin tengjast lítillega aukinni hættu á vansköpun í stoðkerfi, sem svarar til u.þ.b. 1 viðbótartilviks á hverjar 1.000 konur sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt ≤ 450 mg, samanborið við konur sem fengu meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar og til u.þ.b. 4 viðbótartilviks á hverjar 1.000 konur sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt meira en 450 mg. Leiðrétt hlutfallsleg áhætta var 1,29 (95% CI 1,05 til 1,58) fyrir 150 mg flúkónazól til inntöku og 1,98 (95% CI 1,23 til 3,17) fyrir skammta af flúkónazóli sem námu meira en 450 mg.

Fylgiseðill

Kaflí 2 – Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Meðganga<,> og brjóstagjöf <og frjósemi>

Þú átt ekki að taka Diflucan nema læknirinn mæli svo fyrir ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Þú átt ekki að nota [heiti lyfs] ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð, ef þungun er fyrirhuguð eða þú ert með barn á brjósti, nema læknirinn mæli svo fyrir.

Flúkónazól sem er tekið á fyrsta þriðjungi meðgöngu getur aukið hættuna á fósturláti. Flúkónazól sem er tekið í litlum skömmtum á fyrsta þriðjungi meðgöngu getur aukið lítillega hættuna á því að barnið fæðist með fæðingargalla í beinum og/eða vöðvum.

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kaflí 4.4

Hvítsveppasýking:

Rannsóknir hafa sýnt aukna tíðni sýkinga með *Candida* hvítsveppategundum öðrum en *C. albicans*. Þær eru gjarnan eðlislægt ónæmar (t.d. *C. krusei* og *C. auris*) eða með minna næmi gegn flúkónazóli (*C. glabrata*). Slíkar sýkingar geta krafist annarrar meðferðar gegn sveppasýkingum eftir meðferðarrest. Þess vegna er þeim sem ávísa flúkónazóli ráðlagt að taka tillit til algengi ónæmis hjá ýmsum *Candida* hvítsveppategundum.

- Kaflí 5.1.

Næmi *in vitro*

Hjá *C. glabrata* er næmi mjög breytilegt og *C. krusei* er ónæmur gegn flúkónazóli. næmi fyrir flúkónazóli minnkað og *C. krusei* og *C. auris* eru ónæmir fyrir flúkónazóli.

Leiðir til ónæmis

Tilkynnt hefur verið um ofaná sýkingar (superinfection) með *Candida* tegundum öðrum en *C. albicans*, sem oft eru hafa eðlislægt ekki næmar gegn flúkónazóli (t.d. *Candida krusei*) minna næmi (*C. glabrata*) eða eru ónæmar fyrir flúkónazóli (t.d. *C. krusei*, *C. auris*). Við slíkum tilfellum sýkingum getur þurft að beita öðrum sveppalyfjum.

Fylgiseðill

Kafli 2 – Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en [heiti lyfs] er <tekið> <notað>

- **ef sveppasýkingin batnar ekki vegna þess að nauðsynlegt getur verið að nota önnur sveppalyf.**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október 2020
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	27. desember 2020
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	25. febrúar 2021