

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för flukonazol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på tillgängliga data om läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) från litteraturen och spontana rapporter, inklusive fall med ett tidsmässigt nära samband, anser PRAC att ett orsakssamband mellan flukonazol och DRESS är möjligt. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller flukonazol ska ändras i enlighet med denna information.

Baserat på tillgängliga data om medfödda missbildningar från litteraturen anser PRAC att ett orsakssamband mellan flukonazol och medfödda missbildningar är möjligt. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller flukonazol ska ändras i enlighet med denna information.

Baserat på tillgängliga data om resistens mot flukonazol från litteraturen och spontana rapporter anser PRAC att ett orsakssamband mellan flukonazol och ökad resistens är möjligt. PRAC har dragit slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller flukonazol ska ändras i enlighet med denna information.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för flukonazol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller flukonazol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller flukonazol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Hudreaktioner

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats.

- Avsnitt 4.8

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats vid behandling med flukonazol (se avsnitt 4.4).

Biverkningar listade i tabellform

Följande biverkning ska läggas till under organsystemklassificeringen "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen "Ingen känd frekvens":

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du använder [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du <tar> <använder> [produktnamn]

- Om du någon gång har fått allvarliga hudutslag eller flagnande hud, blåsor och/eller sår i munnen efter att du <tagit><använt> [produktnamn]

Allvarliga hudreaktioner, däribland läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats i samband med behandling med [produktnamn]. Sluta att <ta><använda> [produktnamn] och uppsök omedelbart akutmottagning om du får något av de symtom på allvarliga hudreaktioner som beskrivs i avsnitt 4.

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Sluta att <ta><använda> [produktnamn] och uppsök omedelbart akutmottagning om du upplever något av följande symtom:

- utbredda utslag, feber eller svullna lymfkörtlar (DRESS eller överkänslighetsreaktion mot läkemedel).

Produktresumé

- Avsnitt 4.6

Data från flera hundra gravida kvinnor som behandlats med standarddoser (under 200 mg/dag) av flukonazol, administrerade som en engångsdos eller upprepad dosering under den första trimestern, talar inte för några skadliga effekter på fostret.

Data från flera tusen gravida kvinnor som behandlats med en ackumulerad dos på ≤ 150 mg flukonazol under den första trimestern visar ingen ökad total risk för missbildningar hos fostret. I en stor observationell kohortstudie sågs ett samband mellan exponering för oralt givet flukonazol under första trimestern och en liten förhöjd risk för muskuloskeletala missbildningar. Detta motsvarade cirka 1 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på ≤ 450 mg jämfört med kvinnor som behandlats med topiskt administrerade azoler och cirka 4 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlats med ackumulerade doser på över 450 mg. Den justerade relativa risken var 1,29 (95 % KI 1,05-1,58) för 150 mg oralt givet flukonazol och 1,98 (95 % KI 1,23-3,17) för doser över 450 mg flukonazol.

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du använder [produktnamn]

Graviditet <och> <, > amning <och> fertilitet

Du bör inte ta Diflucan om du är gravid eller ammar om inte din läkare har sagt åt dig att göra det. Du ska inte ta [produktnamn] om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn eller ammar, om inte din läkare har sagt åt dig att göra det.

Om flukonazol tas under den första trimestern av graviditeten kan risken för missfall öka. Om flukonazol tas i låga doser under den första trimestern kan risken för att ett barn föds med missbildningar som påverkar skelett och/eller muskler vara något ökad.

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

Candidainfektion:

Studier har visat en ökande förekomst av infektioner med andra *Candida*-arter än *C. albicans*. De är ofta naturligt resistenta (t.ex. *C. krusei* och *C. auris*) eller visar på minskad känslighet för flukonazol (*C. glabrata*). Vid sådana infektioner kan alternativ antimykotisk behandling krävas sekundärt vid behandlingssvikt. Därför rekommenderas att förskrivare överväger förekomsten av resistens mot flukonazol hos olika *Candida*-arter.

- Avsnitt 5.1

Susceptibilitet in vitro

C. glabrata* uppvisar en varierande känslighet medan *C. krusei* är resistent mot flukonazol. **minskad känslighet för flukonazol medan *C. krusei* och *C. auris* är resistenta mot flukonazol.*

Resistensmekanismer

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans*, vilka i sig ofta **har inte är känsliga för flukonazol (t.ex. *Candida krusei*) minskad känslighet för (*C. glabrata*) eller resistens mot flukonazol (t.ex. *C. krusei*, *C. auris*).** Vid sådana fall **infektioner** kan alternativ antimykotisk behandling krävas.

Bipacksedel

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du använder [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du <tar> <använder> [produktnamn]

- **om svampinfektionen inte blir bättre eftersom du kan behöva få en annan medicin mot svampinfektion.**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2020 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	27 december 2020
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	25 februari 2021