

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for flukonazol er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på tilgjengelige data om legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hentet fra litteraturen og spontane rapporter som i enkelte tilfeller inkluderer et nært tidsmessig forhold, vurderer PRAC det slik at det i det minste er en rimelig mulighet for at det er en årsakssammenheng mellom flukonazol og DRESS. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til preparater som inneholder flukonazol må endres i samsvar med dette.

Basert på tilgjengelige data fra litteraturen om medfødte misdannelser, vurderer PRAC det slik at det i det minste er en rimelig mulighet for at det er en årsakssammenheng mellom flukonazol og medfødte misdannelser. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til preparater som inneholder flukonazol må endres i samsvar med dette.

Basert på tilgjengelige data om flukonazolresistens fra litteraturen og spontane rapporter, vurderer PRAC det slik at det i det minste er en rimelig mulighet for at det er en årsakssammenheng mellom flukonazol og en økt resistens. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til preparater som inneholder flukonazol må endres i samsvar med dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for flukonazol mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder flukonazol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder flukonazol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelseter tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Hudreaksjoner

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert.

- Pkt. 4.8

Sammendrag av sikkerhetsprofilen:

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert i forbindelse med flukonazolbehandling (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger skal legges til under Hud- og underhudssykdommer i organklasser-systemet, med frekvens ikke kjent:

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 – Hva du må vite før du bruker [produktnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du <tar> <bruker> [produktnavn]

- **dersom du tidligere har fått alvorlig hudutslett eller flassing, fått blemmer og/eller munnsår etter å ha <tatt> <brukt> [produktnavn]**

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert i forbindelse med [produktnavn]-behandling. Slutt å <ta> <bruke> [produktnavn], og oppsøk lege umiddelbart dersom du får noen av symptomene knyttet til de alvorlige hudreaksjonene som er beskrevet i avsnitt 4.

Avsnitt 4 – Mulige bivirkninger

Slutt å <ta><bruke> [produktnavn], og oppsøk lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende symptomene:

- **utbredt utslett, høy feber og forstørrede lymfeknuter (DRESS-syndrom eller legemiddeloverfølsomhetssyndrom)**

Preparatomtale

- Pkt. 4.6

~~Data fra flere hundre gravide kvinner behandlet med flukonazol i standarddoser (<200 mg/dag), administrert som en enkelt dose eller gjentatt dose under første trimester, viser ingen bivirkninger hos fosteret.~~

Data fra flere tusen gravide kvinner behandlet med en akkumulert dose på ≤150 mg flukonazol, administrert i første trimester, viser ingen økning i den generelle risikoen for misdannelser hos fosteret. I én stor observerende kohortstudie ble eksponering overfor oral flukonazol i første trimester forbundet med en liten økt risiko for misdannelser i muskel- og skjelettsystemet, noe som tilsvarte cirka 1 ekstra tilfelle per 1000 kvinner behandlet med akkumulerte doser 450 mg, sammenlignet med kvinner som fikk topikal azolbehandling, og cirka 4 ekstra tilfeller per 1000 kvinner behandlet med akkumulerte doser over 450 mg. Den justerte relative risikoen var på 1,29 (95 % KI 1,05 til 1,58) for 150 mg oral flukonazol, og 1,98 (95 % KI 1,23 til 3,17) for doser over 450 mg flukonazol.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 – Hva du må vite før du bruker [produktnavn]

Graviditet<,> og amming <og fertilitet>

Du bør ikke bruke Diflucan dersom du er gravid eller ammer, med mindre legen din har sagt at du kan gjøre det. Du skal ikke bruke [produktnavn] dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, med mindre legen din har sagt at du kan gjøre det.

Det kan være økt risiko for abort dersom man tar flukonazol under første trimester i svangerskapet. Hvis man tar flukonazol i lave doser under første trimester kan det gi en liten økning i risikoen for at barnet blir født med misdannelser i skjelett og/eller muskler.

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Candidiasis:

Studier har vist en økende forekomst av infeksjoner med andre arter av *Candida* enn *C. albicans*. Disse er ofte naturlig resistente (f.eks. *C. krusei* og *C. auris*) eller viser redusert følsomhet overfor flukonazol (*C. glabrata*). Slike infeksjoner kan kreve alternativ antimykotisk behandling som følge av behandlingssvikt. Forskrivende lege må derfor ta i betraktning forekomsten av resistens som ulike *Candida*-arter har mot flukonazol.

- Pkt. 5.1.

Følsomhet *in vitro*

***C. glabrata* viser høy grad av følsomhet, mens *C. krusei* er resistent overfor flukonazol. ~~redusert følsomhet overfor flukonazol, mens *C. krusei* og *C. auris* er resistente overfor flukonazol.~~**

Virkningsmekanisme

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjon med andre *Candida*-arter enn *C. albicans*, som ofte ~~er~~ **har naturlig ikke er følsomme for flukonazol (f.eks. *Candida krusei*) redusert følsomhet (*C. glabrata*) eller resistens mot flukonazol (f.eks. *C. krusei*, *C. auris*).** Slike ~~tilfeller~~ **infeksjoner** kan kreve annen alternativ antimykotisk behandling.

Pakningsvedlegg

Avsnitt 2 – Hva du må vite før du bruker [produktnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker [produktnavn]

- **dersom soppinfeksjonen ikke blir bedre, da det kan være nødvendig med en annen type soppbehandling**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Oktober 2020 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	27. desember 2020
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	25. februar 2021