

## **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:

I lyset af de foreliggende data fra faglitteraturen og case-rapporter om bivirkninger ved graviditet og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem fluconazol og bivirkninger i forbindelse med graviditet i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder fluconazol, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

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

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.

## **Bilag II**

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

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

## Produktresumé

- Pkt. 4.6

Oplysningerne om risiciene ved anvendelse af lægemidlet under graviditet bør ændres, så punktet affattes således:

### **Kvinder, der kan blive gravide**

**Før behandling indledes, bør patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.**

**Efter behandling med en enkelt dosis anbefales en udvaskningsperiode på en uge (svarende til 5-6 halveringstider), før patienten bliver gravid (se pkt. 5.2).**

**Ved længere behandlingsforløb kan antikonception i givet fald overvejes hos kvinder, der kan blive gravide, i hele behandlingsperioden og i 1 uge efter den sidste dosis.**

Graviditet

Et observationsstudie har peget på **Observationsstudier tyder på** en øget risiko for spontanabort hos kvinder, der er behandlet med fluconazol i første **og/eller andet** trimester, **i forhold til kvinder, der ikke er behandlet med fluconazol, eller er behandlet med topiske azoler i samme periode.**

Data fra flere tusinde gravide kvinder, der er behandlet med en kumulativ dosis på  $\leq 150$  mg fluconazol, administreret i første trimester, viser ingen stigning i den overordnede risiko for misdannelser hos fostret. I et stort observationsbaseret kohortestudie var eksponering for oralt fluconazol i første trimester forbundet med en lille øget risiko for misdannelser i bevægeapparatet, svarende til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 1 000 kvinder, der var behandlet med kumulative doser  $\leq 450$  mg, i forhold til kvinder, der var behandlet med topiske azoler, og til ca. 4 yderligere tilfælde pr. 1 000 kvinder, der var behandlet med kumulative doser på over 450 mg. Den justerede relative risiko var 1,29 (95 % KI 1,05-1,58) for 150 mg oralt fluconazol, og 1,98 (95 % KI 1,23-3,17) for doser på over 450 mg fluconazol.

Der har været indberetninger om flere medfødte abnormiteter (heriblandt brachycephali, øredysplasi, forstørret forreste fontanelle, femoral bøjning og radio-humeral synostose) blandt spædbørn, hvis mødre blev behandlet i tre eller flere måneder med høje doser (400-800 mg dagligt) af fluconazol mod kokcidioidomykose. Sammenhængen mellem brug af fluconazol og disse bivirkninger er endnu uklar.

**De tilgængelige epidemiologiske studier af kardiale misdannelser ved brug af fluconazol under graviditet giver usammenhængende resultater. En metaanalyse af fem observationsstudier, herunder flere tusinde gravide kvinder, som blev eksponeret for fluconazol i første trimester, peger imidlertid på en 1,8-2 gange øget risiko for kardiale misdannelser i forhold til ingen brug af fluconazol, og/eller topiske azoler.**

**Case-rapporter tegner et mønster af fødselsdefekter hos spædbørn, hvis mødre fik fluconazol i høje doser (400-800 mg/dag) under graviditeten i 3 måneder eller derover til behandling af kokcidioidomykose. Fødselsdefekterne hos disse spædbørn omfatter brachycephali, øredysplasi, forstørrede forreste fontaneller, krumning af femur og radio-humeral synostose. Det er usikkert, om der er en kausal sammenhæng mellem anvendelsen af fluconazol og disse fødselsdefekter.**

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Før man bliver gravid, anbefales en udvaskningsperiode på ca. 1 uge (svarende til 5-6 halveringstider) efter en enkelt dosis eller indstilling af behandlingen (se pkt. 5.2).

Fluconazol i standarddoser ved kortvarig behandling bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det vurderes klart nødvendigt.

Fluconazol i høje doser og/eller længerevarende behandlingsforløb bør ikke anvendes under graviditet undtagen ved potentielt livstruende infektioner.

## **Indlægsseddel**

- Punkt 2

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

**Hvis du planlægger at blive gravid, anbefales det at vente en uge efter en enkelt dosis fluconazol, før du bliver gravid.**

**Ved længere behandlingsforløb med fluconazol skal du tale med lægen om behovet for at bruge passende prævention under behandlingen og i en uge efter den sidste dosis.**

Du bør ikke tage fluconazol, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller forsøger at blive gravid, medmindre lægen har sagt, at du skal. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, eller inden for 1 uge efter den seneste dosis, skal du kontakte lægen.

Fluconazol, der tages i første **eller anden** trimester af graviditeten, kan øge risikoen for abort.

Fluconazol, der tages i ~~lave doser~~ første trimester, kan øge risikoen for medfødte misdannelser, der berører **hjertet**, knoglerne og/eller musklerne ~~en smule~~.

**Der har været indberetninger om spædbørn med medfødte misdannelser, som berører kraniet, ørerne og knoglerne i lår og albuer, hvor kvinden var behandlet i tre måneder eller mere med høje doser (400-800 mg dagligt) fluconazol mod kokcidioidomykose. Sammenhængen mellem fluconazol og disse tilfælde er ikke klar.**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

### Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde i november 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	24. december 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	22. februar 2024