

**Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt flukonatsolia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon kirjallisuudesta ja tapauselostuksista saatavilla olevat tiedot flukonatsolin haitoista raskaudenaikaisessa käytössä ja todennäköisen vaikutusmekanismin PRAC katsoo, että flukonatsolin ja raskaudenaikaisen käytön aiheuttamien haittojen välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRAC katsoi, että flukonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CMDh hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Flukonatsolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että flukonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

## **Valmisteyhteenvedo**

- Kohta 4.6

Valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyviä riskejä koskevia tietoja on muutettava siten, että kohta kuuluu seuraavasti:

**Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi**

**Ennen hoidon aloittamista potilaalle on ilmoitettava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.**

**Kerta-annoshoidon jälkeen suositellaan yhden viikon lääkkeetöntä odotusjaksoa (vastaa 5–6 puoliintumisaikaa) ennen raskaaksi tuloa (ks. kohta 5.2).**

**Pidemmissä hoitojaksoissa ehkäisyä voidaan harkita tarpeen mukaan naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, koko hoitojakson ajan ja viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.**

Raskaus

Havainnoivassa tutkimuksessa ehdotettiin **Havainnoivien tutkimusten mukaan** spontaanin keskenmenon riski on suurentunut naisilla, joita on hoidettu flukonatsolilla raskauden ensimmäisen **ja/tai toisen** kolmanneksen aikana **verrattuna naisiin, joita ei ole hoidettu flukonatsolilla tai joita on hoidettu paikallisesti atsoleilla saman ajanjakson aikana.**

Tiedot useista tuhansista raskaana olevista naisista, jotka ovat saaneet ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana kumulatiivisen flukonatsoliannoksen  $\leq 150$  mg, eivät osoita sikiön epämuodostumia koskevan kokonaisriskin lisääntyvän. Yhdessä laajassa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa altistumiseen suun kautta otettavalle flukonatsolille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana liittyi hieman suurentunut luuston ja lihasten epämuodostumien riski. Lisäys vastaa noin yhtä lisätapausta 1 000:tta enintään 450 mg kumulatiivisia annoksia saanutta naista kohden verrattuna atsoleja paikallisesti saaneisiin naisiin ja noin neljää lisätapausta 1 000:tta yli 450 mg:n kumulatiivisia annoksia saanutta naista kohden. Suun kautta otettavan 150 mg:n flukonatsoliannoksen korjattu suhteellinen riski oli 1,29 (95 %:n luottamusväli 1,05–1,58) ja yli 450 mg:n flukonatsoliannosten korjattu suhteellinen riski oli 1,98 (95 %:n luottamusväli 1,23–3,17). ~~Pikkulapsilta, joiden äidit saivat~~ ~~koksidioidomykoosin hoitoon suurta flukonatsoliannosta~~ (400–800 mg/vrk) vähintään 3 kuukauden ajan, on ilmoitettu monia synnynnäisiä poikkeavuuksia (mukaan lukien lyhytkalloisuus, korvien kehityshäiriö, iso etuaukile, reisiluun käyristyminen ja varttinä ja olkaluun-yhteenluutuma). Flukonatsolin käytön ja näiden tapahtumien välinen yhteys on epäselvä.

**Saatavilla olevat epidemiologiset tutkimukset sydämen epämuodostumista flukonatsolin raskaudenaikaisen käytön yhteydessä antavat epäjohtonmukaisia tuloksia. Viiden havainnoivan tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin kuitenkin, että sydämen epämuodostumien riski on 1,8–2-kertainen verrattuna siihen, ettei flukonatsolia ollut käytetty ja/tai kun atsoleja oli käytetty paikallisesti. Havainnoivissa tutkimuksissa tutkittiin useita tuhansia raskaana olevia naisia, jotka altistuivat flukonatsolille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.**

**Tapausilmoituksissa kuvataan synnynnäisiä epämuodostumia vauvoilla, joiden äidit saivat**

**suuria annoksia (400–800 mg/vrk) flukonatsolia raskauden aikana vähintään kolmen kuukauden ajan koksidioidomykoosin hoidossa. Näillä vauvoilla havaittuja synnynnäisiä epämuodostumia ovat mm. lyhytkalloisuus, korvien kehityshäiriö, iso etuaukile, reisiluun käyristyminen sekä varttinä- ja olkaluun yhteenluutuma. Flukonatsolin käytön ja näiden synnynnäisten epämuodostumien välinen syy-seuraussuhde on epävarma.**

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Ennen raskaaksi tuloa suositellaan noin yhden viikon lääkkeetöntä odotusjaksoa (vastaa 5–6-puoliintumisaikaa) kerta-annoksen tai hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana normaaliannoksien eikä lyhytaikaisesti ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa.

Flukonatsolia ei pidä käyttää raskauden aikana suurina annoksina ja/tai pitkäaikaisesti ellei potilaalla ole henkeä uhkaava infektiota.

### **Pakkausseloste**

- Kohta 2

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

**Jos suunnittelet raskaaksi tulemistä, on suositeltavaa odottaa viikko yksittäisen flukonatsoliannoksen jälkeen ennen raskaaksi tulemistä.**

**Jos kyseessä on pidempiaikainen flukonatsolihoito, keskustele lääkärin kanssa siitä, tarvitaanko hoidon aikana asianmukaista ehkäisyä, jonka on jatkuttava viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.**

Älä ota Diflucan-valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai yrität tulla raskaaksi, ellei lääkäri ole sitä erityisesti määrännyt. Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana tai 1 viikon kuluessa viimeisimmästä annoksesta, ota yhteyttä lääkäriin.

Flukonatsolin käyttö raskauden ensimmäisen **tai toisen** kolmanneksen aikana voi lisätä keskenmenon riskiä.

Flukonatsolin käyttö ~~pieninä annoksina~~ ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana voi lisätä ~~hieman~~ riskiä, että syntyvällä vauvalla on synnynnäisiä **sydämen**, luiden ja/tai lihasten poikkeavuuksia.

**Vauvoista, joiden synnynnäiset epämuodostumat vaikuttavat kalloon, korviin sekä reisiluiden ja kyynärpään luihin on ilmoitettu naisilla, joita on hoidettu vähintään kolme kuukautta suurilla flukonatsoliannoksilla (400–800 mg vuorokaudessa) koksidioidomykoosin vuoksi. Flukonatsolin ja näiden tapausten välinen yhteys on epäselvä.**

**Liite III**

**Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous marraskuussa 2023
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	24. joulukuuta 2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	22. helmikuuta 2024