

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matskýrslu PRAC um PSUR fyrir flúkónasól eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna um aukaverkanir á meðgöngu úr fræðiritum og tilfellarannsóknnum og einnig í ljósi líklegs verkunarháttar, álitur PRAC að það sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki á orsakasambandi milli flúkónasóls og aukaverkana á meðgöngu. PRAC komst þar af leiðandi að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda flúkónasól.

Eftir að hafa farið yfir tilmæli PRAC, samþykkir CMDh heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

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

CMDh mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna skuli breytt.

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 4.6

Breyta skal upplýsingum um áhættu af völdum lyfsins þegar það er notað á meðgöngu þannig að kaflarnir verði svohljóðandi:

Konur sem geta orðið þungar

Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Eftir meðferð með stökum skammti er mælt með einnar viku útskolunartímabili (samsvarar 5-6 helmingunartímum) áður en þungun verður (sjá kafla 5.2).

Við lengri meðferðarlötu má íhuga getnaðarvarnir, eftir því sem við á, hjá konum sem geta orðið þungar meðan á meðferð stendur og í eina viku eftir síðasta skammt.

Meðganga

Áhorfsrannsókn hefur bent til **Áhorfsrannsóknir benda til** aukinnar hættu á sjálfkrafa fósturláti hjá konum sem fengu flúkónasól á fyrsta **og/eða öðrum** þriðjungi meðgöngu **samanborið við konur sem ekki fengu flúkónasól eða fengu meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar á sama tímabili.**

Upplýsingar frá nokkur þúsund þunguðum konum sem fengu meðferð með skömmtum sem námu samanlagt ≤ 150 mg af flúkónasóli á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sýna enga aukningu á heildaráhættu á vansköpun fósurs. Í einni stórrí áhorfsrannsókn var útsetning fyrir flúkónasóli til inntöku á fyrsta þriðjungi meðgöngu talin tengjast lítilliga aukinni hættu á vansköpunum í stoðkerfi, sem svarar til u.þ.b. 1 viðbótartilfells á hverjar 1000 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 viðbótartilvika á hverjar 1000 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 af flúkónasóli til inntöku og 1,98 (95 % CI 1,23 til 3,17) fyrir skammta af flúkónasóli sem námu meira en 450 mg.

Tilkynnt hefur verið um fjölda fæðingargalla (þ.m.t. stutthöfuð, rangvöxtur eyrna, vansköpun hausamóta (giant anterior fontanelle), bögin lærbein og samvöxtur beina í upphandlegg og framhandlegg (radio humeral synostosis)) hjá ungbörnum mæðra sem fengu meðferð í a.m.k. þrjá mánuði eða lengur með stórum skömmtum (400-800 mg á dag) af flúkónasóli við þekjumyglu (coccidioidomycosis). Samband á milli flúkónasóls og þessara tilvika eru óljós.

Fyrirliggjandi faraldsfræðilegar rannsóknir á vansköpunum á hjarta við notkun flúkónasóls á meðgöngu gefa mótsagnarkenndar niðurstöður. Samt sem áður sýnir niðurstaða safngreiningar úr 5 áhorfsrannsóknum, þ.m.t. hjá nokkur þúsund þunguðum konum sem útsettar voru fyrir flúkónasóli á fyrsta þriðjungi meðgöngu, 1,8-2 falda aukna hættu á vansköpun á hjarta samanborið við enga notkun flúkónasóls og/eða meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar.

Tilfellarannsóknir lýsa mynstri fæðingargalla hjá ungbörnum mæðra sem fengu stóra skammta (400 til 800 mg/dag) af flúkónasóli á meðgöngu í 3 mánuði eða lengur til meðferðar við þekjumyglu (coccidioidomycosis). Fæðingargallar sem komu fram hjá þessum ungbörnum fela í

sér stutthöfuð, rangvöxt eyrna, vansköpun hausamóta (giant anterior fontanelle), bogin lærbein og samvöxt beina í upphandlegg og framhandlegg (radio-humeral synostosis). Orsakatengsl milli notkunar flúkónasóls og þessara fæðingargalla eru óljós.

Þýraránnsóknir hafa sýnt eiturveirkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Áður en þungun verður er mælt með útskolunartímabili sem nemur u.þ.b. 1 viku (samsvarar 5-6 helmingunartíma) eftir stakan skammt eða meðferð er hætt (sjá kafla 5.2).

Ekki á að gefa flúkónasól í venjulegum skömmtum í skemmri tíma á meðgöngu nema ljóst sé að það sé nauðsynlegt.

Ekki á að gefa flúkónasól í stórum skömmtum og/eða til lengri tíma á meðgöngu nema við sýkingum sem geta verið lífshættulegar.

Fylgiseðill

- Kafli 2

Þungun, brjóstagjöf og frjósemi

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, grunur leikur á þungun, eða ef þungun er fyrirhuguð, skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðinginn ráða áður en lyfið er notað.

Ef þú ráðgerir að verða þunguð er mælt með því að bíða í eina viku eftir stakan skammt af flúkónasóli áður en þú verður þunguð.

Í lengri meðferðarlotum með flúkónasóli skaltu ráðfæra þig við lækinn um þörfina á viðeigandi getnaðarvörn meðan á meðferð stendur, sem á að halda áfram í eina viku eftir síðasta skammt.

Þú átt ekki nota flúkónasól ef þú ert þunguð, grunar að þú sért þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð, nema lækinn mæli svo fyrir. Ef þú verður þunguð meðan þú tekur lyfið eða innan 1 viku eftir að þú tókst síðasta skammt skaltu hafa samband við lækinn.

Flúkónasól sem tekið er á fyrsta **eða öðrum þriðjungi** meðgöngu getur aukið hættu á fósturláti.

Flúkónasól sem er tekið er í litlum skömmtum á fyrsta þriðjungi meðgöngu getur aukið lítillega hættuna á að barn fæðist með fæðingargalla **í hjarta**, beinum og/eða vöðvum.

Tilkynnt hefur verið um börn sem fæddust með fæðingargalla á höfuðkúpu, eyrum og beinum í læri og olnboga hjá konum sem fengu meðferð í þrjá mánuði eða lengur með stórum skömmtum (400-800 mg á dag) af flúkónasóli við þekjumyglu (coccidioomycosis). Tengslin milli flúkónasóls og þessara tilvika eru óljós.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Fundur CMDh í nóvember 2023
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	24. desember 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	22. febrúar 2024