

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor fluconazool, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In het licht van de beschikbare gegevens over ongunstige zwangerschapsuitkomsten uit de literatuur, casusverslagen en gelet op een plausibel werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaliteit tussen fluconazool en ongunstige zwangerschapsuitkomsten op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die fluconazool bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor fluconazool is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) fluconazool bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) adviseert de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

## **Bijlage II**

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)**

**Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie** (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

## **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.6

De informatie met betrekking tot de risico's van het product bij gebruik tijdens de zwangerschap dient te worden gewijzigd, zodat de rubriek als volgt luidt:

### **Vrouwen die zwanger kunnen worden**

**Alvorens de behandeling te starten moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.**

**Na een behandeling met een enkelvoudige dosis wordt voorafgaand aan een zwangerschap een wash-outperiode van één week (overeenkomend met 5-6 halfwaardetijden) aanbevolen (zie rubriek 5.2).**

**Bij langere behandelingskuren kan bij vrouwen die zwanger kunnen worden zo nodig anticonceptie worden overwogen, te gebruiken gedurende de hele behandelingsperiode en één week na de laatste dosis.**

### Zwangerschap

~~Een observationeel onderzoek wees~~ **Observationele onderzoeken wijzen** op een verhoogd risico op spontane abortus bij vrouwen die werden behandeld met fluconazool tijdens het eerste **en/of tweede** trimester **in vergelijking met vrouwen die niet werden behandeld met fluconazool of die tijdens dezelfde periode werden behandeld met topische azolen.**

Gegevens afkomstig van enkele duizenden zwangere vrouwen die werden behandeld met een cumulatieve dosis van  $\leq 150$  mg fluconazool, toegediend in het eerste trimester, laten geen stijging zien van het algehele risico op misvormingen bij de foetus. In één groot observationeel cohortonderzoek ging blootstelling aan oraal fluconazool gedurende het eerste trimester gepaard met een licht gestegen risico op skeletspierstelselmisvormingen, overeenkomend met ongeveer één extra geval per duizend vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses  $\leq 450$  mg in vergelijking met vrouwen die werden behandeld met topische azolen en met ongeveer vier extra gevallen per duizend vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses die hoger waren dan 450 mg. Het gecorrigeerde relatieve risico was 1,29 (95 %-BI: 1,05 tot 1,58) voor 150 mg oraal fluconazool en 1,98 (95 %-BI: 1,23 tot 3,17) voor doses die hoger waren dan 450 mg fluconazool.

~~Er zijn meldingen geweest van meervoudige aangeboren afwijkingen (waaronder brachycefalie, oordysplasie, grote fonticulus anterior, gebogen femur en radio-humerale synostose) bij zuigelingen van wie de moeder gedurende ten minste drie of meer maanden werd behandeld met hoge doses fluconazool (400-800 mg per dag) voor coccidioïdomycose. Het verband tussen het gebruik van fluconazool en deze voorvallen is onduidelijk.~~

**Uit de beschikbare epidemiologische onderzoeken naar cardiale misvormingen bij gebruik van fluconazool tijdens de zwangerschap komen inconsistente resultaten. Een meta-analyse van vijf observationele onderzoeken waarbij enkele duizenden zwangere vrouwen betrokken waren die tijdens het eerste trimester aan fluconazool werden blootgesteld, wijst echter uit dat het risico op cardiale misvormingen 1,8 tot 2 keer zo hoog is dan wanneer er geen fluconazool en/of topische azolen werden gebruikt.**

**Casusverslagen beschrijven een patroon van geboortedefecten bij zuigelingen van wie de moeder gedurende drie maanden of langer een hoge dosis (400 tot 800 mg/dag) fluconazool kreeg tijdens de zwangerschap, ter behandeling van coccidioïdomycose. De geboortedefecten die bij deze zuigelingen werden gezien zijn brachycefalie, oordysplasie, grote fonticulus anterior, gebogen femur en radio-humerale synostose. Het is onzeker of sprake is van een causaliteit tussen het gebruik van fluconazool en deze geboortedefecten.**

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Voorafgaand aan een zwangerschap wordt een wash-outperiode van ongeveer één week (overeenkomend met 5-6 halveringstijden) aanbevolen na een enkelvoudige dosis of stopzetting van een behandelingskuur (zie rubriek 5.2).

Fluconazool in standaarddoses en kortdurende behandelingen mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Fluconazool in hoge doses en/of bij langdurige behandelingen mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, behalve voor potentieel levensbedreigende infecties.

## **Bijsluiter**

- Rubriek 2

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Als u van plan bent zwanger te worden, wordt aanbevolen na een enkelvoudige dosis fluconazool een week te wachten voordat u zwanger wordt.**

**Heeft u een langere behandelingskuur met fluconazool voorgeschreven gekregen? Dan is het nodig passende anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en vervolgens gedurende één week na de laatste dosis. Neem daarover contact op met uw arts.**

U mag fluconazool niet gebruiken als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent, of zwanger probeert te worden, tenzij uw arts zegt dat u dat moet doen. Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt of binnen één week na de laatste dosis, neem dan contact op met uw arts.

Als u fluconazool tijdens de eerste **of tweede** drie maanden van de zwangerschap gebruikt, kan het risico op een miskraam groter worden. Als u tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap ~~lage~~ **hogere** doseringen fluconazool inneemt, kan het risico ~~iets~~ **iets** groter worden dat uw baby een aangeboren afwijking krijgt aan **het hart**, de botten en/of spieren.

**Er zijn meldingen van baby's die zijn geboren met aangeboren afwijkingen aan de schedel, oren en botten van de dij en de elleboog. Dit was bij vrouwen die drie maanden of langer hoge doses fluconazool (400-800 mg per dag) hebben gekregen voor coccidioïdomycose. Het verband tussen fluconazool en deze gevallen is niet duidelijk.**

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2023, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	24 december 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	22 februari 2024