

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:

På bakgrunn av tilgjengelige data om uønskede graviditetsutfall fra litteraturen, kasusrapporter og i lys av en plausibel virkningsmekanisme mener PRAC at det minst er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom flukonazol og uønskede graviditetsutfall. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder flukonazol, bør endres i samsvar med dette.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling sier CMDh seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

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

CMDh anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).

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 gjennomstreknet)

Preparatomtale

- Pkt. 4.6

Informasjonen om risiko ved bruk av produktet under graviditet bør endres slik at punktet lyder som følger:

Fertile kvinner

Før behandlingen starter, må pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Etter behandling med 1 engangsdose anbefales det en utvaskingsperiode på 1 uke (tilsvarende 5–6 halveringstider) før pasienten blir gravid (se pkt. 5.2).

Ved behandling over lengre tid hos fertile kvinner, skal prevensjon vurderes gjennom hele behandlingsperioden og i 1 uke etter siste dose.

Graviditet

En observasjonsstudie antyder **Observasjonsstudier antyder** en økt risiko for spontanabort hos kvinner som behandles med flukonazol i første **og/eller andre** trimester **sammenlignet med kvinner som ikke behandles med flukonazol, eller som behandles med topikale azoler i samme periode.**

Data fra flere tusen gravide kvinner behandlet med en kumulativ dose på ≤ 150 mg flukonazol, administrert i første trimester, viser ingen økning i den totale risikoen for misdannelser hos fosteret. I en stor observasjonskohortstudie var eksponering for oral flukonazol i første trimester forbundet med en liten økt risiko for misdannelser i muskel- og skjelettsystemet, tilsvarende ca. 1 ekstra tilfelle per 1000 kvinner behandlet med kumulative doser ≤ 450 mg sammenlignet med kvinner behandlet med topikale azoler, og ca. 4 ekstra tilfeller per 1000 kvinner behandlet med kumulative doser over 450 mg. Den justerte relative risikoen var 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.

~~Det er meldt om flere medfødte misdannelser (herunder brakycefali, øredysplasi, gigantisk fremre fontanelle, buing av lårbein og synostose mellom radius og humerus) hos spedbarn der mødre ble behandlet i minst tre måneder eller mer med høye doser (400–800 mg daglig) flukonazol for koksidioidomykose. Sammenhengen mellom bruk av flukonazol og disse hendelsene er uklar.~~

Tilgjengelige epidemiologiske studier om hjertemisdannelser ved bruk av flukonazol under graviditet gir motstridende resultater. En metaanalyse av fem observasjonsstudier som inkluderte flere tusen gravide kvinner som ble eksponert for flukonazol i løpet av første trimester, viser imidlertid en 1,8–2 ganger større risiko for hjertemisdannelser sammenlignet med ingen bruk av flukonazol og/eller bruk av topikale azoler.

Kasusrapporter beskriver et mønster med misdannelser hos spedbarn der mødre fikk en høy dose (400–800 mg/dag) flukonazol under graviditeten i minst tre måneder ved behandling for koksidioidomykose. De misdannelsene som ses hos disse spedbarna, omfatter brakycefali, øredysplasi, gigantiske fremre fontanelle, krumning av femur og radiohumoral synostose. Det er usikker årsakssammenheng mellom bruk av flukonazol og disse misdannelsene.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

~~Før pasienten blir gravid, anbefales det en utvaskingsperiode på ca. 1 uke (tilsvarende 5-6 halveringstider) etter en engangsdose eller seponering av et behandlingsforløp (se pkt. 5.2).~~

Flukonazol i standarddoser og korttidsbehandlinger bør ikke brukes under graviditet med mindre det er klart nødvendig.

Flukonazol i høy dose og/eller ved langtidsregimer bør ikke brukes under graviditet med unntak av potensielt livstruende infeksjoner.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 2

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du planlegger å bli gravid, anbefales du å vente en uke etter en engangsdose med flukonazol før du blir gravid.

Snakk med lege, ved behandling over lengre tid med flukonazol om behovet for egnet prevensjon under behandlingen. Fortsett med prevensjon i én uke etter siste dose.

Du bør ikke ta flukonazol dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller prøver å bli gravid, med mindre legen din har bedt deg gjøre det. Snakk med lege dersom du blir gravid mens du tar dette legemidlet eller innen 1 uke etter den siste dosen.

Dersom flukonazol tas i løpet av første **eller andre** trimester av graviditeten, kan det øke risikoen for abort. Dersom flukonazol tas i ~~høye doser~~ i løpet av første trimester, kan det ~~ettere~~ øke risikoen for at barnet blir født med misdannelser som påvirker **hjerte**, bein og/eller muskler.

Det har vært rapportert om at kvinner som har blitt behandlet i tre måneder eller mer med høye doser (400–800 mg daglig) flukonazol for koksidioidomykose har født barn med misdannelser. Misdannelsene påvirket skallen, ørene og beina i låret og albuen. Sammenhengen mellom flukonazol og disse tilfellene er ikke klar.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

| | |
|---|-------------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak: | CMDh-møte november 2023 |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 24. desember 2023 |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 22. februar 2024 |