

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för flukonazol dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på tillgängliga uppgifter om graviditetskomplikationer från litteraturen och fallrapporterna samt med tanke på en rimlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan flukonazol och graviditetskomplikationer åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller flukonazol bör ändras i enlighet med detta.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för flukonazol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller flukonazol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar att villkoren för godkännandet/godkännandena för försäljning ska ändras.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.6

Informationen om riskerna med produkten vid användning under graviditet ska ändras så att avsnittet lyder enligt följande:

Fertila kvinnor

Innan behandling inleds ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Efter behandling med en enkeldos rekommenderas en läkemedelsfri period på 1 vecka (motsvarande 5–6 halveringstider) innan man blir gravid (se avsnitt 5.2.).

Vid längre behandlingsskurer kan preventivmedel övervägas, beroende på vad som är lämpligt, hos fertila kvinnor under hela behandlingsperioden och under 1 vecka efter den slutliga dosen.

Graviditet

~~En observationsstudie har antytt~~ **Observationsstudier tyder på** en ökad risk för spontan abort hos kvinnor som behandlas med flukonazol under första **och/eller andra** trimestern **jämfört med kvinnor som inte behandlas med flukonazol eller som behandlas med topikala azoler under samma period.**

Data från flera tusen gravida kvinnor som behandlats med en kumulativ dos på ≤ 150 mg flukonazol, administrerat under första trimestern, visar inte på någon ökning av den totala risken för missbildningar hos fostret. I en stor observationell kohortstudie var exponering för oralt flukonazol under första trimestern förknippad med en liten ökad risk för muskuloskeletala missbildningar, motsvarande cirka 1 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlades med kumulativa doser ≤ 450 mg, jämfört med kvinnor som behandlades med topikala azoler, och cirka 4 ytterligare fall per 1 000 kvinnor som behandlades med kumulativa doser över 450 mg. Den justerade relativa risken var 1,29 (95 % KI 1,05–1,58) för 150 mg oralt flukonazol och 1,98 (95 % KI 1,23–3,17) för doser över 450 mg flukonazol.

~~Flera medfödda missbildningar har rapporterats (innefattande brakycefali, örondysplasi, förstörade främre fontaneller, lårbenspåverkan och radio-humoral bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre eller fler månader med höga doser (400–800 mg dagligen) av flukonazol för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är oklart.~~

Tillgängliga epidemiologiska studier av hjärtmissbildningar vid användning av flukonazol under graviditet ger motstridiga resultat. Vid en metaanalys av 5 observationsstudier omfattande flera tusen gravida kvinnor som exponerats för flukonazol under första trimestern fann man dock en 1,8–2 gånger så stor risk för hjärtmissbildningar, jämfört med ingen användning av flukonazol och/eller användning av topikala azoler.

I fallrapporter beskrivs ett mönster av medfödda missbildningar hos barn vars mödrar fick flukonazol i hög dos (400–800 mg/dag) under graviditeten under minst 3 månader vid behandling av koccidioidomykos. De medfödda missbildningar som observerats hos dessa barn innefattar brakycefali, örondysplasi, förstörade främre fontaneller, lårbenspåverkan och radio-humoral bensammansmältning. Ett orsakssamband mellan användningen av flukonazol och dessa medfödda missbildningar är oklart.

Djurförsök har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

~~Innan man blir gravid rekommenderas en läkemedelsfri period på cirka 1 vecka (motsvarande 5–6 halveringstider) efter en enkeldos eller utsättning av en behandlingskur (se avsnitt 5.2).~~

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Flukonazol i högdos och/eller under förlängd tid bör inte användas under graviditet förutom vid potentiellt livshotande infektioner.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du planerar att bli gravid rekommenderas det att du väntar en vecka efter en enkeldos med flukonazol innan du blir gravid.

Vid längre behandlingsskurer med flukonazol, tala med din läkare om behovet av att använda lämpliga preventivmedel under behandlingen, vilket bör fortsätta under en vecka efter den sista dosen.

Du ska inte ta flukonazol om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller försöker bli gravid, såvida inte läkaren har meddelat dig detta. Om du blir gravid medan du tar detta läkemedel eller inom 1 vecka efter den senaste dosen ska du kontakta din läkare.

Om flukonazol tas under graviditetens första **eller andra** trimester kan risken för missfall öka. Flukonazol som tas vid låga doser under första trimestern kan öka risken något för att ett barn föds med medfödda missbildningar som påverkar **hjärtat**, skelettet och/eller musklerna.

Det har förekommit rapporter om spädbarn med medfödda missbildningar som påverkar skallen, öronen och skelettet i låret och armbågen hos kvinnor som behandlats i tre månader eller längre med höga doser (400–800 mg dagligen) av flukonazol för koccidiodomykos. Sambandet mellan flukonazol och dessa fall är oklart.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	november 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	24 december 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	22 februari 2024