

19. desember 2023

<Mottaker>,
< Adresse>

FLUKONAZOL - ADVARSLER OM BRUK UNDER GRAVIDITET

Kjære helsepersonell,

I samråd med Statens legemiddelverk ønsker innehavere av markedsføringstillatelser for flukonazol å informere om følgende:

SAMMENDRAG

I forbindelse med en periodisk gjennomgang av sikkerhetsinformasjonen for flukonazol, anbefaler EMAs sikkerhetskomite (PRAC) en oppdatering av preparatomtalen med en endring i advarselen om bruk av flukonazol under graviditet. Data tyder på at risikoen for spontanabort og medfødte misdannelser også omfatter bruk av flukonazol i lavere doser. Dette inkluderer også en engangsdose flukonazol på 150 mg.

Produktinformasjonen for legemidler som inneholder flukonazol vil bli revidert for å oppdatere advarslene om bruk under graviditet. Vennligst se vedlegget for ytterligere informasjon.

VEILEDNING TIL HELSEPERSONELL

- Flukonazol skal ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Kvinner som er gravide, som tror de kan være gravide eller som planlegger å bli gravide skal snakke med lege før behandling med flukonazol.
- Kvinner i fertil alder må informeres om den potensielle risikoen for fosteret ved bruk av flukonazol under graviditetens første og andre trimester.
- Det er en risiko ved både enkeltdoser og lengre behandlingsvarighet.
 - Ved bruk av en enkeltdose anbefales kvinner i fertil alder å vente 1 uke før de blir gravide.
 - Ved behandling over lengre tid hos fertile kvinner skal prevensjon vurderes gjennom hele behandlingsperioden, og i 1 uke etter siste dose.

BIVIRKNINGSRAPPORTERING

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig.

Helsepersonell oppfordres til å melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

KONTAKTINFORMASJON

Pfizer AS
P.O. Box 3
1324 Lysaker

Norway@pfizer.com
Tel.: 67 52 61 00

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Stockholm, Sverige

Info.se@krka.biz
Tel.: +46 8 643 67 66

B. Braun Medical AS
Mathilde Henriksens vei 1
3142 Vestskogen

Bente.westrum@bbraun.com
Tel.: 92 83 41 00

Med vennlig hilsen

DocuSigned by:

7B82B919051F427...
Erik Hjelvin
Country Medical Director
Pfizer AS

DocuSigned by:

5B6B0CC0D80F448...
Hedvig Maripuu
Regulatory Affairs Manager
KRKA Sverige AB

DocuSigned by:

681F239598414C0...
Bente Westrum
Business Unit Manager HC,
Pharm. Sol.
B. Braun Medical AS

Vedlegg: Endringer til produktinformasjonen for legemidler som inneholder flukonazol
(oversettelsen er godkjent av Statens legemiddelverk).

VEDLEGG – Endringer til produktinformasjonen for legemidler som inneholder flukonazol.
(oversettelsen er godkjent av Statens legemiddelverk)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket)

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 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 ~~lave doser~~ i løpet av første trimester, kan det ~~lettere~~ 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.