

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s)
de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le fluconazole, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Étant donné les données disponibles sur les issues indésirables de la grossesse dans la littérature et les rapports de cas, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le fluconazole et les issues indésirables de la grossesse est au minimum une possibilité raisonnable. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur les produits contenant du fluconazole doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au fluconazole, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du fluconazole demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

Les informations relatives aux risques du produit lorsqu'il est administré pendant la grossesse doivent être modifiées de manière à ce que la rubrique soit libellée comme suit:

Femmes en âge de procréer

Avant de débuter le traitement, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Après un traitement à dose unique, une période de sevrage d'une semaine (correspondant à 5 à 6 demi-vies) est recommandée avant une éventuelle grossesse (voir rubrique 5.2).

Pour des cycles de traitement plus longs, une contraception peut être envisagée, le cas échéant, chez les femmes en âge de procréer tout au long de la période de traitement et pendant une semaine après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Une étude observationnelle a suggéré **Les études observationnelles suggèrent** un risque accru d'avortement spontané chez les femmes traitées par fluconazole au cours du premier **et/ou du deuxième trimestre** **par rapport aux femmes non traitées par fluconazole ou traitées par des azolés topiques au cours de la même période.**

Les données provenant de plusieurs milliers de femmes enceintes traitées avec une dose cumulée ≤ 150 mg de fluconazole, administrée au cours du premier trimestre, ne montrent aucune augmentation du risque global de malformations chez le fœtus. Dans une vaste étude de cohorte observationnelle, l'exposition au fluconazole par voie orale durant le premier trimestre a été associée à une légère augmentation du risque de malformations musculo-squelettiques, correspondant à environ 1 cas supplémentaire pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées ≤ 450 mg par rapport aux femmes traitées avec des azolés topiques, et à environ 4 cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées avec des doses cumulées supérieures à 450 mg. Le risque relatif ajusté était de 1,29 (IC à 95 %: 1,05 à 1,58) pour 150 mg de fluconazole par voie orale et de 1,98 (IC à 95 %: 1,23 à 3,17) pour les doses supérieures à 450 mg de fluconazole.

Des cas d'anomalies congénitales multiples (brachycéphalie, dysplasies auriculaires, fontanelles antérieures géantes, fémurs arqués, synostoses radio-humérales) ont été signalés chez des nourrissons dont les mères avaient été traitées par fortes doses de fluconazole (400-800 mg/jour) pendant 3 mois ou plus, dans le traitement des coccidioidomycoses. La relation entre l'administration de fluconazole et ces effets n'est pas prouvée.

Les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques associées à l'utilisation du fluconazole pendant la grossesse fournissent des résultats contradictoires. Cependant, une méta-analyse de 5 études observationnelles portant sur plusieurs milliers de femmes enceintes exposées au fluconazole au cours du premier trimestre met en évidence une multiplication du risque de malformations cardiaques comprise entre 1,8 et 2 par rapport à l'absence d'utilisation de fluconazole et/ou d'azolés topiques.

Des cas décrivent un schéma d'anomalies congénitales chez les nourrissons dont les mères ont reçu une dose élevée (400 à 800 mg/jour) de fluconazole au cours de la grossesse pendant 3 mois ou plus, dans le traitement de la coccidioïdomycose. Les anomalies congénitales observées chez ces nourrissons sont notamment la brachycéphalie, la dysplasie auriculaire, les fontanelles antérieures géantes, les fémurs arqués et les synostoses radio-humérales. L'existence d'un lien de causalité entre l'utilisation de fluconazole et ces anomalies congénitales n'est pas certaine.

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Avant une éventuelle grossesse, une période de sevrage d'environ une semaine (correspondant à 5 à 6 demi-vies) est recommandée après l'administration d'une dose unique ou l'arrêt d'un cycle de traitement (voir rubrique 5.2).

Le fluconazole administré à des doses standard et les traitements à court terme ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse sauf nécessité absolue.

L'administration de fluconazole à fortes doses et/ou en traitement prolongé doit être réservée, au cours de la grossesse, aux cas mettant potentiellement en jeu le pronostic vital.

Notice

- Section 2

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous planifiez une grossesse, il est recommandé d'attendre une semaine après l'administration d'une dose unique de fluconazole.

Pour des cycles de traitement plus longs par fluconazole, parlez à votre médecin de la nécessité d'une contraception appropriée pendant le traitement, qui doit être poursuivie pendant une semaine après l'administration de la dernière dose.

Vous ne devez pas prendre de fluconazole si vous êtes enceinte, pensez l'être ou essayez de tomber enceinte, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous tombez enceinte pendant la prise de ce médicament ou dans un délai de 1 semaine à compter de l'administration de la dose la plus récente, contactez votre médecin.

Le fluconazole pris au cours du premier **ou du deuxième** trimestre de la grossesse peut augmenter le risque de fausse couche. Le fluconazole pris à de faibles doses au cours du premier trimestre peut augmenter légèrement le risque de naissance d'un bébé présentant des anomalies congénitales affectant **le cœur, les os et/ou les muscles.**

Des cas de nouveau-nés présentant des anomalies congénitales affectant le crâne, les oreilles et les os de la cuisse et du coude ont été rapportés chez des femmes traitées pendant trois mois ou plus par de fortes doses de fluconazole (400-800 mg par jour) dans le traitement de la coccidioïdomycose. Le lien entre le fluconazole et ces cas n'est pas clair.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de novembre 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	24 décembre 2023
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	22 février 2024