

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/delle
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per fluconazolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti.

Alla luce dei dati disponibili sugli esiti avversi in gravidanza tratti dalla letteratura e dai *case report* nonché ai fini di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra fluconazolo e gli esiti avversi in gravidanza sia quanto meno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti fluconazolo debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative a fluconazolo il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i fluconazolo sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

Le informazioni riguardanti i rischi del prodotto in caso di utilizzo durante la gravidanza devono essere modificate come segue:

Donne in età fertile

Prima di iniziare il trattamento, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Dopo il trattamento in singola dose si raccomanda un periodo di sospensione di 1 settimana (corrispondente a 5-6 emivite) prima di provare a iniziare una gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

Per cicli di trattamento più lunghi, nelle donne in età fertile si possono prendere in considerazione misure contraccettive, se del caso, per tutto il periodo di trattamento e per 1 settimana dopo l'ultima dose.

Gravidanza

~~Uno studio osservazionale ha indicato~~ **Studi osservazionali indicano** un aumento del rischio di aborto spontaneo nelle donne trattate con fluconazolo durante il primo **e/o secondo** trimestre **rispetto alle donne non trattate con fluconazolo o trattate con azoli topici durante lo stesso periodo.**

I dati relativi a diverse migliaia di donne in gravidanza trattate con una dose cumulativa di ≤ 150 mg di fluconazolo, somministrata nel primo trimestre, non evidenziano alcun aumento del rischio complessivo di malformazioni nel feto. In un ampio studio osservazionale di coorte, l'esposizione nel primo trimestre a fluconazolo per via orale è stata associata a un lieve aumento del rischio di malformazioni muscolo-scheletriche, corrispondente a circa 1 ulteriore caso ogni 1 000 donne trattate con dosi cumulative di ≤ 450 mg rispetto a donne trattate con azoli topici e a circa 4 ulteriori casi ogni 1 000 donne trattate con dosi cumulative superiori a 450 mg. Il rischio relativo aggiustato è risultato essere di 1,29 (IC 95 % da 1,05 a 1,58) per 150 mg di fluconazolo per via orale e 1,98 (IC 95% da 1,23 a 3,17) per dosi superiori a 450 mg di fluconazolo.

~~Ci sono state segnalazioni di anomalie congenite multiple (comprese brachicefalia, displasia auricolare, fontanella anteriore gigante, osteocampsia femorale e sinostosi radio omerale) in neonati le cui madri sono state trattate per almeno tre mesi o più con dosi elevate (400-800 mg al giorno) di fluconazolo per coccidioidomicosi. La relazione tra l'uso di fluconazolo e questi eventi non è chiara.~~

I risultati degli studi epidemiologici disponibili sulle malformazioni cardiache con l'uso di fluconazolo durante la gravidanza non sono coerenti. Tuttavia una meta-analisi di cinque studi osservazionali condotti su diverse migliaia di donne in gravidanza esposte a fluconazolo durante il primo trimestre ha riscontrato un aumento di 1,8-2 volte del rischio di malformazioni cardiache rispetto al trattamento senza uso di fluconazolo e/o all'uso di azoli topici.

I case report descrivono un quadro ricorrente di difetti alla nascita tra i neonati le cui madri avevano assunto una dose elevata (da 400 a 800 mg/die) di fluconazolo durante la gravidanza per 3 mesi o più nel trattamento della coccidioidomicosi. I difetti alla nascita osservati in questi

neonati includono brachicefalia, displasia delle orecchie, fontanella anteriore gigante, curvatura congenita del femore e sinostosi radio-omerale. Non è certa la relazione causale tra l'uso di fluconazolo e questi difetti alla nascita.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Prima di iniziare una gravidanza, si raccomanda un periodo di washout di circa 1 settimana (corrispondente a 5-6 emivite) dopo una dose singola o dopo l'interruzione di un ciclo di trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Fluconazolo a dosi standard e in trattamenti di breve durata non deve essere utilizzato in gravidanza se non strettamente necessario.

Fluconazolo a dosi elevate e/o in regimi prolungati non deve essere utilizzato durante la gravidanza tranne che per le infezioni potenzialmente letali.

Foglietto illustrativo

- Sezione 2

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se sta pianificando una gravidanza deve attendere una settimana dopo una singola dose di fluconazolo prima di provare a iniziare la gravidanza.

Per cicli più lunghi di terapia con fluconazolo si rivolga al medico per valutare la necessità di un'adeguata contraccezione durante il trattamento, che dovrebbe proseguire per una settimana dopo l'ultima dose.

Non prenda fluconazolo se è o pensa di essere in gravidanza o se sta cercando di iniziare una gravidanza, a meno che non glielo abbia indicato il medico. Se inizia una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale o entro 1 settimana dalla dose più recente, si rivolga al medico.

Fluconazolo assunto durante il primo **o il secondo** trimestre di gravidanza può aumentare il rischio di aborto spontaneo. Fluconazolo assunto ~~a basse dosi~~ durante il primo trimestre di gravidanza può ~~leggermente~~ aumentare il rischio che il neonato presenti difetti alla nascita che interessano **il cuore**, le ossa e/o i muscoli.

Sono stati segnalati casi di bambini con difetti alla nascita che interessano il cranio, le orecchie e le ossa della coscia e del gomito in donne trattate per tre mesi o più con dosi elevate (400-800 mg al giorno) di fluconazolo per coccidioidomicosi. Il legame tra fluconazolo e questi casi non è chiaro.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di novembre 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	24 dicembre 2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	22 febbraio 2024