

**Anness I**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)  
għat-Tqeghid fis-Suq**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal fluconazole, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar riżultati ta' tqala avversi mil-letteratura, rapporti tal-każijiet u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn fluconazole u riżultati ta' tqala avversi hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodotti li fihom fluconazole għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet generali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal fluconazole, is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom fluconazole ma nbidilx sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom jiġu varjati.

## **Anness II**

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

**Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott** (test ġdid sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa imgassat)

## **Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

- Sezzjoni 4.6

L-informazzjoni fir-rigward tar-riskji tal-prodott meta jintuża waqt it-tqala għandha tiġi emendata sabiex is-sezzjoni taqra kif ġej:

### **Nisa li jista' jkollhom it-tfal**

**Qabel jinbeda t-trattament, il-pazjent għandu jkun infurmat dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.**

**Wara trattament b'doża waħda, huwa rakkomandat perijodu ta' eliminazzjoni ta' ġimgħa (li jikkorrispondi għal half-lives ta' 5-6) qabel ma tingabad tqila (ara sezzjoni 5.2).**

**Għal korsijiet itwal ta' trattament, il-kontraċezzjoni tista' tiġi kkunsidrata, kif xieraq, f'nisa li jista' jkollhom it-tfal matul il-perjodu ta' trattament u għal ġimgħa wara d-doża finali.**

Tqala

~~Studju ta' osservazzjoni~~ ~~suġġerixxa~~ **Studji ta' osservazzjoni jissuġġerixxu** riskju akbar ta' abort spontanju f'nisa ttrattati bi fluconazole matul l-ewwel u/jew it-tieni trimestru **meta mqabbel ma' nisa li ma ġewx ittrattati bi fluconazole jew ittrattati b'azoles topiċi matul l-istess perijodu.**

Id-*data* minn diversi eluf ta' nisa tqal ittrattati b'doża kumulattiva ta'  $\leq 150$  mg ta' fluconazole, mogħtija fl-ewwel trimestru, ma turi l-ebda zieda fir-riskju ġenerali ta' malformazzjonijiet fil-fetu. Fi studju kbir tal-koorti ta' osservazzjoni, l-ewwel trimestru ta' esponiment għal fluconazole orali kien assoċjat ma' zieda żgħira fir-riskju ta' malformazzjonijiet muskuloskeletal, li tikkorrispondi għal madwar każ 1 addizzjonali għal kull 1 000 mara ttrattati b'doži kumulattivi ta'  $\leq 450$  mg meta mqabbla ma' nisa ttrattati b'azoles topiċi u ma' madwar 4 każijiet addizzjonali għal kull 1 000 mara ttrattati b'doži kumulattivi ta' aktar minn 450 mg. Ir-riskju relattiv aġġustat kien ta' 1.29 (95 % CI 1.05 sa 1.58) għal 150 mg fluconazole orali u 1.98 (95 % CI 1.23 sa 3.17) għal doži ta' aktar minn 450 mg fluconazole.

~~Kien hemm rapporti ta' diversi anomalitajiet konġenitali (inklużi brakiċefaleja, displasija tal-widnejn, fontanelle anterjuri ġganti, tgħawwiġ femorali u sinostozi radjo umerali) fi trabi li l-ommijiet taġħhom kienu ġew ittrattati għal mill-inqas tliet xhur jew iktar b'doži għoljin (400-800 mg kuljum) ta' fluconazole għal coccidioidomycosis. Ir-relazzjoni bejn l-użu ta' fluconazole u dawn l-avvenimenti mhijiex ċara.~~

**L-istudji epidemjoloġiċi disponibbli dwar malformazzjonijiet tal-qalb bl-użu ta' fluconazole matul it-tqala jipprovdu riżultati inkonsistenti. Madankollu, meta-analiżi ta' 5 studji ta' osservazzjoni li tinkludi diversi eluf ta' nisa tqal esposti għal fluconazole matul l-ewwel trimestru ssib riskju miżjud ta' 1.8-2 darbiet ta' malformazzjonijiet tal-qalb meta mqabbel mal-ebda użu ta' fluconazole u/jew użu ta' azoles topikali.**

**Ir-rapporti tal-każijiet jiddeskrivu mudell ta' difetti fit-twelid fost it-trabi li l-ommijiet taġħhom irċevew doża għolja (400 sa 800 mg/kuljum) ta' fluconazole matul it-tqala għal 3 xhur jew aktar, fit-trattament tal-coccidioidomycosis. Id-difetti fit-twelid li dehru f'dawn it-trabi jinkludu brakiċefaliya, displasija tal-widnejn, fontanelli anterjuri ġganti, tgħawwiġ femorali u sinostozi radjo-umerali. Relazzjoni kawżali bejn l-użu ta' fluconazole u dawn id-difetti fit-twelid hija**

## **inċerta.**

Studji f'animali wrew tossiċità riproduttiva (ara s-sezzjoni 5.3).

Qabel ma jkun hemm tqala, huwa rakkomandat perjodu ta' washout ta' madwar 1 ġimgħa (li jikkorrispondi għal 5-6 nofs ħajja) wara doża waħda jew waqfien ta' kors ta' trattament (ara sezzjoni 5.2).

Fluconazole f'doži standard u fi trattamenti fuq perjodu qasir m'għandux jintuża fit-tqala sakemm dan ma jkunx neċessarju b'mod ċar.

Fluconazole f'doži għoljin u/jew f'reġimi mtawla m'għandux jintuża matul it-tqala minbarra għal infezzjonijiet li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja.

### **Fuljett ta' Tagħrif**

- Taqsima 2

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

**Jekk qed tippjana biex toħroġ tqila, huwa rakkomandat li tistenna ġimgħa wara doża waħda ta' fluconazole qabel ma toħroġ tqila.**

**Għal korsijiet itwal ta' trattament bi fluconazole, kellek lit-tabib tiegħek dwar il-ħtieġa għal kontraċezzjoni xierga matul it-trattament li għandha titkompla għal ġimgħa wara l-aħħar doża.**

M'għandekx tieħu fluconazole jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, qed tippjona tinqabad tqila, sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx dan. Jekk toħroġ tqila waqt li qed tieħu din il-medicina jew fi żmien 1 ġimgħa mid-doża l-aktar riċenti, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Fluconazole meħud waqt l-ewwel **jew it-tieni** trimestru tat-tqala tista' jżid ir-riskju ta' korrimment. Fluconazole meħud f'~~doži baxxi~~ matul l-ewwel trimestru jista' jżid ~~kanxejn~~ ir-riskju li tarbija titwieled b'difetti fit-twelid li jaffettwaw **il-qalb**, l-għadam u/jew il-muskoli.

**Kien hemm rapporti ta' trabi li twieldu b'difetti fit-twelid li jaffettwaw il-kranju, il-widnejn u l-għadam tal-koxxa u tal-minkeb f'nisa ttrattati għal tliet xhur jew aktar b'doži għoljin (400-800 mg kuljum) ta' fluconazole għall-coccidioidomycosis. Ir-rabta bejn fluconazole u dawn il-kazijiet mhijiex ċara.**

### **Anness III**

**Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

**Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni**

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Novembru 2023
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	24 ta' Diċembru 2023
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	22 ta' Frar 2024