

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru fluconazol, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind efectele nocive asupra sarcinii menționate în literatura de specialitate, din rapoartele de caz și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între fluconazol și efectele nocive asupra sarcinii este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin fluconazol trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru fluconazol, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin fluconazol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.6

Informațiile cu privire la riscurile produsului când este utilizat în timpul sarcinii trebuie modificate pentru a fi formulate după cum urmează:

Femei aflate la vârsta fertilă

Înainte de inițierea tratamentului, pacienta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

Înainte de a rămâne gravidă, se recomandă o perioadă de eliminare a medicamentului timp de 1 săptămână (corespunzând la 5-6 timpi de înjumătățire) după administrarea unei doze unice (vezi punctul 5.2).

Pentru ciclurile de tratament mai lungi, se poate lua în considerare folosirea metodelor contraceptive, după caz, la femeile aflate la vârstă fertilă, pe parcursul perioadei de tratament și timp de 1 săptămână după administrarea ultimei doze.

Sarcină

Un studiu observațional a sugerat **Studiile observationale sugerează** un risc crescut de avort spontan la femeile tratate cu fluconazol în timpul primului trimestru **și/sau celui de-al doilea** trimestru de sarcină **comparativ cu femeile care nu au fost tratate cu fluconazol sau au fost tratate cu azoli topici în aceeași perioadă.**

Datele provenite de la câteva mii de femei gravide tratate cu o doză cumulativă de fluconazol ≤ 150 mg, administrată în primul trimestru de sarcină, nu indică o creștere a riscului global de malformații la făt. Într-un studiu de cohortă observațional de amploare, expunerea la fluconazol oral în primul trimestru de sarcină a fost asociată cu o ușoară creștere a riscului de malformații musculoscheletice, corespunzând cu aproximativ 1 caz suplimentar la 1 000 de femei tratate cu doze cumulative ≤ 450 mg, în comparație cu femeile tratate cu azoli topici și cu aproximativ 4 cazuri suplimentare la 1 000 de femei tratate cu doze cumulative de peste 450 mg. Riscul relativ ajustat a fost de 1,29 (interval de încredere 95 % între 1,05 și 1,58) pentru 150 mg fluconazol administrat oral și de 1,98 (interval de încredere 95 % între 1,23 și 3,17) pentru doze de fluconazol de peste 450 mg.

Au fost raportate anomalii congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazia urechilor, fontanelă anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoza radiohumerală) la sugarii ale căror mame au fost tratate cu fluconazol în doze mari (400-800 mg pe zi), timp de trei luni sau mai mult, pentru coccidioidomicoze. Legătura dintre aceste anomalii și tratamentul cu fluconazol este neclară.

Studiile epidemiologice disponibile privind malformațiile cardiace asociate cu utilizarea fluconazolului în timpul sarcinii oferă rezultate inconsecvente. Cu toate acestea, o metaanaliză efectuată pe 5 studii observationale la care au participat câteva mii de femei gravide expuse la fluconazol în timpul primului trimestru de sarcină constată o creștere de 1,8-2 ori a riscului de malformații cardiace în comparație cu absența utilizării fluconazolului și/sau utilizarea azolilor topici.

Rapoartele de caz descriu un model de malformații la sugarii ale căror mame au primit fluconazol

în doză mare (400-800 mg/zi) în timpul sarcinii timp de 3 luni sau mai mult, în tratamentul coccidioidomicozei. Printre malformațiile observate la acești sugari se numără brahicefalia, displazia urechilor, fontanela anterioară gigantică, curbarea femurului și sinostoza radiohumerală. Relația cauzală dintre utilizarea fluconazolului și aceste malformații este incertă.

Studiile la animale au evidențiat toxicitatea pentru reproducere (vezi pct. 5.3).

Înainte de a rămâne gravidă, se recomandă o perioadă de eliminare a medicamentului timp de aproximativ 1 săptămână (corespunzătoare a 5-6 timpi de înjumătățire) după administrarea unei doze unice sau întreruperea tratamentului (vezi punctul 5.2).

Folosirea fluconazolului în doze standard și pe termen scurt în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Folosirea fluconazolului în doze mari și/sau pe termen lung în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția infecțiilor cu potențial letal.

Prospect

- Secțiunea 2

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă, se recomandă să așteptați o săptămână după o doză unică de fluconazol înainte de a rămâne gravidă.

Pentru tratament cu fluconazol pe termen mai lung, discutați cu medicul dumneavoastră despre necesitatea folosirii unei metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului, care trebuie folosită timp de o săptămână după ultima doză.

Nu trebuie să luați fluconazol dacă sunteți gravidă, credeți că este posibil să fiți gravidă, încercați să rămâneți gravidă, decât dacă v-a recomandat medicul. Dacă rămâneți gravidă în timpul administrării acestui medicament sau în termen de 1 săptămână de la cea mai recentă doză, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Administrarea fluconazolului în primul **sau al doilea** trimestru de sarcină poate crește riscul de avort. Fluconazolul administrat în doze mici în timpul primului trimestru de sarcină poate crește ușor riscul de naștere a unui copil cu malformații care afectează **inima**, oasele și/sau mușchii.

Au fost raportate cazuri de copii născuți cu malformații care afectează craniul, urechile și oasele coapsei și cotului la femeile tratate timp de trei luni sau mai mult cu doze mari de fluconazol (400-800 mg pe zi) pentru coccidioidomicoză. Legătura dintre fluconazol și aceste cazuri nu este clară.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din noiembrie 2023
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	24 decembrie 2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	22 februarie 2024