

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Fluconazol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zu unerwünschten Schwangerschaftsergebnissen aus Literatur und Fallberichten sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Fluconazol und unerwünschten Schwangerschaftsergebnissen zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluconazol enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Fluconazol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fluconazol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Fluconazol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Die Angaben in Bezug auf die Risiken des Arzneimittels bei Anwendung während der Schwangerschaft sollten dahingehend geändert werden, dass der Abschnitt wie folgt lautet:

Frauen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung sollte die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden.

Nach der Behandlung mit einer Einzeldosis wird eine Auswaschphase von 1 Woche (entsprechend 5-6 Halbwertszeiten) vor Schwangerschaftsbeginn empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Für längere Behandlungszyklen kann bei Frauen im gebärfähigen Alter während des gesamten Behandlungszeitraums und für 1 Woche nach der letzten Dosis gegebenenfalls eine Empfängnisverhütung in Erwägung gezogen werden.

Schwangerschaft

Eine Beobachtungsstudie weist darauf hin **Aus Beobachtungsstudien geht hervor**, dass bei Frauen, die während des ersten **und/oder zweiten** Trimenons mit Fluconazol behandelt wurden, **im Vergleich zu Frauen, die während desselben Zeitraums nicht mit Fluconazol oder aber mit topischen Azolen behandelt wurden**, ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte bestehen könnte.

Daten von mehreren tausend Schwangeren, die im ersten Trimenon eine kumulative Dosis von ≤ 150 mg Fluconazol erhalten hatten, zeigen keinen Anstieg des Gesamtrisikos von Fehlbildungen beim Fötus. In einer großen Beobachtungskohortenstudie war die Exposition gegenüber oralem Fluconazol im ersten Trimenon mit einem leicht erhöhten Risiko für Fehlbildungen im Bewegungsapparat verbunden; dies entsprach etwa 1 zusätzlichen Fall pro 1 000 Frauen, die mit kumulativen Dosen ≤ 450 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die mit topischen Azolen behandelt wurden, und etwa 4 zusätzlichen Fällen pro 1 000 Frauen, die mit kumulativen Dosen über 450 mg behandelt wurden. Das angepasste relative Risiko betrug 1,29 (95 %-KI: 1,05 bis 1,58) für 150 mg orales Fluconazol und 1,98 (95 %-KI: 1,23 bis 3,17) für Dosen über 450 mg Fluconazol.

~~Es gab Meldungen über mehrere angeborene Anomalien (einschließlich Brachycephalie, Ohrmuscheldysplasie, vergrößerter vorderer Fontanelle, gebogenen Femurs und radiohumeraler Synostose) bei Säuglingen, deren Mütter mindestens drei Monate lang hohe Dosen (täglich 400–800 mg) von Fluconazol zur Behandlung von Kokzidioidomykose erhalten hatten. Der Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fluconazol und diesen Ereignissen ist unklar.~~

Verfügbare epidemiologische Studien zu kardialen Fehlbildungen bei Anwendung von Fluconazol während der Schwangerschaft liefern inkonsistente Ergebnisse. Eine Metaanalyse von 5 Beobachtungsstudien, an denen mehrere Tausend Schwangere teilnahmen, die im ersten Trimenon Fluconazol erhalten hatten, ergab jedoch ein 1,8- bis 2-fach erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen im Vergleich zu keiner Anwendung von Fluconazol und/oder der Anwendung von topischen Azolen.

Fallberichte beschreiben ein Muster von Fehlbildungen bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft 3 Monate oder länger hoch dosiertes Fluconazol (400 - 800 mg/Tag) zur Behandlung einer Kokzidioidomykose erhielten. Die Fehlbildungen, die bei diesen Säuglingen gesehen wurden, beinhalteten Brachycephalie, Dysplasien des Ohres, stark vergrößerte anteriore Fontanellen, Femurkurvaturen und radiohumerales Synostosen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fluconazol und dem Auftreten dieser Fehlbildungen ist ungewiss.

~~Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).~~

~~Vor der Schwangerschaft wird nach einer Einzeldosis oder dem Absetzen einer Behandlung eine Auswaschzeit von etwa 1 Woche (entspricht 5-6 Halbwertszeiten) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).~~

Fluconazol in Standarddosierungen und kurzzeitige Behandlungen sollten nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern es nicht eindeutig erforderlich ist.

Fluconazol in hohen Dosen und/oder eine verlängerte Behandlung sollten nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern es sich nicht um potenziell lebensbedrohliche Infektionen handelt.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Wenn Sie planen schwanger zu werden, wird empfohlen, dass Sie nach der Anwendung einer Einzeldosis Fluconazol eine Woche abwarten, bevor Sie schwanger werden.

Bei längeren Behandlungszyklen mit Fluconazol sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Notwendigkeit einer angemessenen Empfängnisverhütung während der Behandlung, welche nach der letzten Dosis noch eine Woche lang fortgesetzt werden sollte.

Sie sollten Fluconazol nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen dies mitgeteilt. Wenn Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels oder innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis schwanger werden, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Bei Einnahme von Fluconazol während des ersten **oder zweiten** Schwangerschaftsdrittels kann sich das Risiko einer Fehlgeburt erhöhen. Bei Einnahme von Fluconazol ~~in niedrigen Dosen~~ während des ersten Schwangerschaftsdrittels kann das Risiko, dass das Baby mit Geburtsfehlern **des Herzens**, der Knochen und/oder der Muskeln zur Welt kommt, ~~leicht~~ erhöht sein.

Bei Frauen, die drei Monate oder länger hohe Dosen (400 - 800 mg pro Tag) Fluconazol zur Behandlung einer Kokzidioidomykose erhielten, liegen Berichte über Babys vor, die mit Geburtsfehlern geboren wurden, die den Schädel, die Ohren sowie die Knochen des Oberschenkels und des Ellbogens betreffen. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fluconazol und dem Auftreten dieser Geburtsfehler ist unklar.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	24. Dezember 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	22. Februar 2024