

## **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:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zum Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich einiger Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Fluconazol und dem DRESS-Syndrom zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluconazol enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur zu angeborenen Fehlbildungen hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Fluconazol und angeborenen Fehlbildungen zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Fluconazol enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten zu einer Fluconazol-Resistenz hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Fluconazol und dem erhöhten Auftreten von Resistenzen zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, 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 4.4

### Dermatologische Reaktionen

**Über ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde berichtet.**

- Abschnitt 4.8

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

**Über ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).**

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

**Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)**

### Packungsbeilage

Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Produktbezeichnung] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie [Produktbezeichnung] <einnehmen><anwenden>,

- **wenn es bei Ihnen nach der <Einnahme><Anwendung> von [Produktbezeichnung] jemals zu einem schweren Hautausschlag, Abschälen der Haut, Blasenbildung und/oder wunden Stellen im Mund gekommen ist**

**Schwerwiegende Hautreaktionen, einschließlich des Arzneimittelexanthems mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom), wurden in Verbindung mit einer Behandlung mit [Produktbezeichnung] berichtet. Beenden Sie die <Einnahme><Anwendung> von [Produktbezeichnung], und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der Symptome solcher schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken, die in Abschnitt 4 beschrieben werden.**

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

**Beenden Sie die <Einnahme><Anwendung> von [Produktbezeichnung], und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:**

- **ausgedehnter Hautausschlag, erhöhte Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeits-Syndrom)**

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.6

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit Fluconazol-Standarddosen (<200 mg/Tag) als Einmal- oder Mehrfachgabe behandelt wurden, zeigen keine Nebenwirkungen beim Feten.

**Daten von mehreren tausend schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit einer kumulativen Dosis von ≤ 150 mg Fluconazol behandelt wurden, zeigten keinen Anstieg des Gesamtrisikos für Fehlbildungen beim Fötus. In einer groß angelegten Kohorten-Beobachtungsstudie wurde eine Exposition gegenüber oralem Fluconazol im 1. Trimenon mit einem leicht erhöhten Risiko für muskuloskeletale Fehlbildungen in Verbindung gebracht, entsprechend etwa 1 zusätzlichen Fall pro 1.000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis ≤ 450 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die topisch applizierte Azole erhielten, sowie entsprechend etwa 4 zusätzlichen Fällen pro 1.000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis über 450 mg behandelt wurden. Das adjustierte relative Risiko lag bei 1,29 (95% KI: 1,05 bis 1,58) für 150 mg oral appliziertes Fluconazol und bei 1,98 (95% KI: 1,23 bis 3,17) für Dosen über 450 mg Fluconazol.**

## Packungsbeilage

Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Produktbezeichnung] beachten?

Schwangerschaft <und> <, > Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>

Sie sollten [Produktbezeichnung] in der Schwangerschaft oder Stillzeit nur dann einnehmen, wenn Ihr Arzt es Ihnen ausdrücklich gesagt hat. **Sie sollten [Produktbezeichnung] nicht <einnehmen> <anwenden>, wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, außer Ihr Arzt hat es Ihnen ausdrücklich gesagt.**

**Die <Einnahme> <Anwendung> von Fluconazol im 1. Trimenon der Schwangerschaft kann das Risiko einer Fehlgeburt erhöhen. Die <Einnahme> <Anwendung> von niedrigen Dosen Fluconazol im 1. Trimenon kann das Risiko, dass das Baby mit einer Fehlbildung der Knochen und/oder Muskeln geboren wird, leicht erhöhen.**

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

### **Candida-Infektionen:**

**In Studien zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Infektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans*. Diese sind häufig von Natur aus resistent (z.B. *C. krusei* und *C. auris*) oder zeigen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol (*C. glabrata*). Solche Infektionen können nach einem Therapieversagen eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen. Verordnenden Ärzten wird somit geraten, die Prävalenz einer Resistenz verschiedener *Candida*-Spezies gegenüber Fluconazol zu berücksichtigen.**

- Abschnitt 5.1.

Empfindlichkeit in vitro

**C. glabrata zeigt ein breites Empfindlichkeitsspektrum und C. krusei ist gegen Fluconazol resistent eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol, während C. krusei und C. auris gegen Fluconazol resistent sind.**

## Resistenzmechanismen

Es gibt Berichte über Superinfektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans*, die oft eine von Natur aus verminderte Empfindlichkeit (*C. glabrata*) oder Resistenz (z.B. *C. krusei*, *C. auris*) nicht für gegenüber Fluconazol empfindlich sind (z. B. *Candida krusei*) aufweisen. Solche Infektionen können~~In diesen Fällen kann~~ eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen~~notwendig sein~~.

## Packungsbeilage

Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Produktbezeichnung] beachten?

### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie [Produktbezeichnung] <einnehmen><anwenden>,

- wenn die Pilzinfektion nicht besser wird, da eine andere Therapie gegen Pilzinfektionen erforderlich sein könnte

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	27. Dezember 2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	25. Februar 2021