

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet flukonasooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Võttes arvesse saadaolevaid andmeid eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS) kohta kirjandusest ja spontaansetest teadetest (sh mõned lähedases ajalises seoses olevad juhud), on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et põhjuslik seos flukonasooli ja DRESS-i vahel on vähemalt tõenäoliselt võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et flukonasooli sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Võttes arvesse kirjandusest saadaolevaid andmeid kaasasündinud väärarengute kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et põhjuslik seos flukonasooli ja kaasasündinud väärarengute vahel on vähemalt tõenäoliselt võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et flukonasooli sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Võttes arvesse kirjandusest ja spontaansetest teadetest saadaolevaid andmeid flukonasooliresistentsuse kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et põhjuslik seos flukonasooli ja resistentsuse suurenemise vahel on vähemalt tõenäoliselt võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et flukonasooli sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Flukonasooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et flukonasooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele flukonasooli sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Dermatoloogilised kõrvaltoimed

Teatatud on eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*).

- Lõik 4.8

Ohutusprofili kokkuvõte

Flukonasool-raviga seoses on teatatud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ tuleb lisada järgmine teadmata esinemissagedusega kõrvaltoime.

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

Pakendi infoleht

Lõik 2 – Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [ravimi nimetus] <võtmist> <kasutamist> pidage nõu oma arstiga.

- **Kui teil on kunagi tekkinud pärast [ravimi nimetus] <võtmist> <kasutamist> raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või suuhaavandid.**

[Ravimi nimetus]'ga ravimisel on teatatud rasketest nahareaktsioonidest, sh eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist. Kui märkate lõigus 4 kirjeldatud raskete nahareaktsioonide mis tahes sümptomeid, lõpetage kohe [ravimi nimetus] võtmine ja pöörduge arsti poole.

Lõik 4 – Võimalikud kõrvaltoimed

Kui märkate mis tahes järgmisi sümptomeid, lõpetage kohe [ravimi nimetus] võtmine:

- **ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ja suurenenud lümfisõlmed (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ehk ravimi ülitundlikkussündroom).**

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.6

Andmed mitmesaja raseda kohta, keda raviti esimesel trimestril flukonasooli standardannusega (<200 mg ööpäevas), manustatuna ühe või mitme annusena, ei näita kahjulikku toimet lootele.

Andmed mitme tuhande raseda kohta, keda raviti esimesel trimestril flukonasooli kumulatiivse annusega ≤ 150 mg, ei näita loote väärarengute esinemissageduse üldise riski suurenemist. Ühes suures vaatlevas kohortuuringus seostati suukaudse flukonasooli ekspositsiooni esimese trimestri ajal lihaste ja luustiku väärarengute riski vähese suurenemisega, mis vastas ligikaudu 1 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega ≤ 450 mg, võrreldes naistega, keda raviti paiksete asoolidega, ja ligikaudu 4 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega üle 450 mg. Kohandatud suhteline risk oli flukonasooli suukaudse annuse 150 mg puhul 1,29 (95% CI 1,05...1,58) ja flukonasooli üle 450 mg annuse puhul 1,98 (95% CI 1,23...3,17).

Pakendi infoleht

Lõik 2 – Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] kasutamist

Rasedus <ja> <, > imetamine <ja viljakus>

Kui te olete rase või imetate, ei tohi te Diflucani võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst on seda teile määranud. Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda või imetada, ei tohi te seda ravimit võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst on seda teile määranud.

Flukonasooli võtmine raseduse esimese trimestri ajal võib suurendada nurisünnituse ohtu. Esimese trimestri ajal väikestes annuses võetav flukonasool võib veidi suurendada ohtu, et laps sünnib luude ja/või lihaste sünnidefektidega.

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Kandidiaas

Uuringud on näidanud muude *Candida* liikide kui *C. albicans*'i põhjustatud infektsioonide leviku suurenemist. Need on flukonasooli suhtes sageli loomupäraselt resistentsed (nt *C. krusei* ja *C. auris*) või väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*). Need infektsioonid võivad pärast ravi ebaõnnestumist vajada mõnda muud seenevastast ravi. Seetõttu soovitatakse ravimi määrajatel võtta arvesse erinevate *Candida* liikide resistentsuse levimust flukonasooli suhtes.

- Lõik 5.1

Tundlikkus *in vitro*

C. glabrata on flukonasooli suhtes tundlik, samas kui *C. krusei* on selle suhtes resistentne **on flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega ja *C. krusei* ja *C. auris* on flukonasooli suhtes resistentsed.**

Resistentsusmehhanismid

On registreeritud superinfektsioonide juhte mõnede teiste *Candida* liikidega peale *C. albicans*'i, mis **on sageli ei ole flukonasoolile tundlikud (nt *Candida krusei*) flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*) või resistentsed (nt *C. krusei*, *C. auris*).** Sellistel juhtudel **Selliste infektsioonide korral** võib osutuda vajalikuks mõni alternatiivne seenevastane ravi.

Pakendi infoleht

Lõik 2 – Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] kasutamist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [ravimi nimetus] <võtmist> <kasutamist> pidage nõu oma arstiga.

- **Kui seennakkus ei parane, võib vaja olla kasutada teistsugust seenevastast ravi.**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek, oktoober 2020
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	27. detsember 2020
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	25. veebruar 2021