

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt flukonatsolia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) koskevista kirjallisuus- ja spontaaniraporteista saatavissa olevien tietojen sekä joidenkin tapausten läheisen ajallisen yhteyden perusteella, että syy-yhteys flukonatsolin ja yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän (DRESS) välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että flukonatsolia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo synnynnäisiä epämuodostumia koskevien kirjallisuudesta saatavissa olevien tietojen perusteella, että syy-yhteys flukonatsolin ja synnynnäisten epämuodostumien välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että flukonatsolia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo flukonatsoliresistenssiä koskevista kirjallisuus- ja spontaaniraporteista saatavissa olevien tietojen perusteella, että syy-yhteys flukonatsolin ja resistenssin lisääntymisen välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että flukonatsolia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Flukonatsolia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että flukonatsolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin flukonatsolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Ihoreaktiot

Yleisireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) on raportoitu.

- Kohta 4.8

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Flukonatsolihoidon yhteydessä on raportoitu yleisireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Seuraava haittavaikutus pitää lisätä elinjärjestelmään Iho ja ihonalainen kudos esiintymistiheyden tuntematon kohdalle:

Yleisireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Pakkausseloste

Kohta 2 – Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin <otat> <käytät> [valmisteen nimi] -valmistetta

- jos sinulle on joskus kehittynyt vaikea-asteista ihottumaa tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia [valmisteen nimi] -valmisteen <ottamisen><käyttämisen> jälkeen

[Valmisteen nimi] -valmisteen käytössä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien yleisireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS). Jos havaitset näihin vakaviin ihoreaktioihin liittyviä oireita, jotka kuvataan kohdassa 4, lopeta [valmisteen nimi] -valmisteen <ottaminen><käyttämisen> ja hakeudu heti lääkäriin.

Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset

Jos havaitset jonkin seuraavista oireista, lopeta [valmisteen nimi] -valmisteen <ottaminen><käyttämisen> ja hakeudu heti lääkäriin:

- laaja-alainen ihottuma, kuume ja suurentuneet imusolmukkeet (DRESS-oireyhtymä eli lääkeyliherkkysoireyhtymä).

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.6

Tiedot useista sadoista tavanomaisia flukonatsoliannoksia (<200 mg/vrk) kerta-annoksena tai toistuvina annoksina ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana saaneista raskaana olevista naisista eivät osoita sikiölle aiheutuneen haittavaikutuksia.

Tiedot useista tuhansista raskaana olevista naisista, jotka ovat saaneet ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana kumulatiivisen flukonatsoliannoksen ≤ 150 mg, eivät osoita sikiön epämuodostumia koskevan kokonaisriskin lisääntyvän. Yhdessä laajassa havainnoivassa kohorttitutkimuksessa altistumiseen suun kautta otettavalle flukonatsolille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana liittyi hieman suurentunut luuston ja lihasten epämuodostumien riski. Lisäys vastaa noin yhtä lisätapausta 1 000:tta enintään 450 mg kumulatiivisia annoksia saanutta naista kohden verrattuna atsoleja paikallisesti saaneisiin naisiin ja noin neljää lisätapausta 1 000:tta yli 450 mg:n kumulatiivisia annoksia saanutta naista kohden. Suun kautta otettavan 150 mg:n flukonatsoliannoksen korjattu suhteellinen riski oli 1,29 (95 %:n luottamusväli 1,05–1,58) ja yli 450 mg:n flukonatsoliannosten korjattu suhteellinen riski oli 1,98 (95 %:n luottamusväli 1,23–3,17).

Pakkausseloste

Kohta 2 - Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta

Raskaus<, >> ja imetys <ja hedelmällisyys>

Sinun ei tule käyttää Diflucania raskauden tai imetyksen aikana ellei lääkärisi ole sitä erityisesti määrännyt. **Älä ota [valmisteen nimi] -valmistetta, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät, ellei lääkärisi ole sitä erityisesti määrännyt.**

Flukonatsolin käyttö ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana voi lisätä keskenmenon riskiä. Flukonatsolin käyttö pieninä annoksina ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana voi lisätä hieman riskiä, että syntyvällä vauvalla on synnynnäisiä luiden ja/tai lihasten poikkeavuuksia.

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Kandidiaasi:

Tutkimukset ovat osoittaneet *Candida*-lajien, *C. albicans* -lajia lukuun ottamatta, aiheuttamien infektioiden esiintyvyyden lisääntyneen. Ne ovat usein luontaisesti resistenttejä flukonatsolille (esim. *C. krusei* ja *C. auris*) tai alentuneesti herkkiä flukonatsolille (*C. glabrata*). Tällaisiin infektioihin tarvitaan hoidon epäonnistumisen jälkeen muunlaista sienilääkehoitoa. Lääkettä määrääviä lääkäreitä kehoitetaan siksi ottamaan huomioon eri *Candida*-lajien flukonatsoliresistenssin esiintyvyys.

- Kohta 5.1.

Herkkyyys *in vitro*

C. glabrata osoittautui laajasti herkäksi, kun taas *C. krusei* on resistentti flukonatsolille. **alentuneesti herkäksi flukonatsolille, kun taas *C. krusei* ja *C. auris* ovat resistenttejä flukonatsolille.**

Resistenssimekanismi

Candida-lajien superinfektioita on raportoitu *C. albicans* -lajia lukuun ottamatta, ja ~~eivätkä~~ ne **ovat** usein ~~ole~~ luontaisesti herkkiä flukonatsolille (esim. *Candida krusei*) **alentuneesti herkkiä** (*C. glabrata*) tai resistenttejä flukonatsolille (esim. *C. krusei*, *C. auris*). Tällaisiin tapauksissa **infektioihin** tarvitaan muunlaista sienilääkehoitoa.

Pakkausseloste

Kohta 2 - Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin <otat> <käytät> [valmisteen nimi] -valmistetta

- **jos sieni-infektio ei parane, koska muunlainen sienilääkehoito voi olla tarpeen.**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen: | CMDh:n kokous lokakuu 2020 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille: | 27. joulukuuta 2020 |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 25. helmikuuta 2021 |