

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Arvestades kirjandusest ja juhtumiaruannetest pärit olemasolevaid andmeid raseduse kõrvalnähtude kohta ja tõenäolist toimetehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et flukonasooli ja raseduse kõrvalnähtude põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et flukonasooli sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Müügiloo (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 komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.

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 4.6

Raseduse ajal kasutatava ravimiga seotud riske käsitlevat teavet tuleb muuta nii, et see lõik oleks järgmine.

Rasestumisvõimelised naised

Enne ravi alustamist tuleb patsienti teavitada võimalikust riskist lootele.

Pärast ühekordse annusega ravi soovitatakse enne rasestumist 1-nädalast väljauhtmisperioodi (5–6 poolväärtusaega) (vt lõik 5.2).

Pikemate ravikuuride korral võib rasestumisvõimelistel naistel vajadusel kaalutleda rasestumisvastaste vahendite kasutamist kogu raviperioodi vältel ja 1 nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist.

Rasedus

Vaatlusuuringu tulemuste kohaselt **Vaatlusuuringute kohaselt** on esimese **ja/või teise** trimestri ajal flukonasooliga ravitud naistel suurem raseduse katkemise risk **võrreldes naistega, kes ei saanud sama aja jooksul flukonasooli või paikseid asoole.**

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

~~Lastel, kelle emasid on koktsidioidmükoosi tõttu ravitud flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) 3 kuud või kauem, on täheldatud erinevaid kaasasündinud anomaaliaid (sh brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarлуу õlavarreluu sünostoos). Seos nende juhtumite ja flukonasoolravi vahel on ebaselge.~~

Olemasolevate epidemioloogiliste uuringute andmed raseduse ajal flukonasooli kasutamisega seotud südame väärarengute kohta on ebajärjekindlad. Viie vaatlusuuringu metaanalüüsis, kus osales esimese trimestri ajal flukonasooliga kokku puutunud mitu tuhat rasedat leiti, et südame väärarengute risk on 1,8...2 korda suurem võrreldes flukonasooli ja/või paiksete asoolide mittekasutamisega.

Juhtumiaruannetes kirjeldatakse kaasasündinud väärarendeid imikutel, kelle emad said flukonasooli suuri annuseid (400...800 mg ööpäevas) vähemalt 3 kuu jooksul raseduse ajal koktsidioidmükoosi raviks. Nendel imikutel täheldatud kaasasündinud väärarendid on muu hulgas brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarлуу-õlavarreluu sünostoos. Põhjuslik seos flukonasooli kasutamise ja kaasasündinud väärarendite vahel ei ole kindel.

~~Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).~~

~~Pärast ühekordse annusega ravi soovitatakse enne rasestumist 1 nädalast väljauhtmisperioodi (5–6 poolväärtusaega) (vt lõik 5.2).~~

Flukonasooli standardannuseid ja ka lühiajalist ravi ei tohi kasutada raseduse ajal ilma tungiva vajaduseta.

Flukonasooli suuri annuseid ja/või pikaajalisi raviskeeme ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a potentsiaalselt eluohtlike infektsioonide korral.

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui kavatsete rasestuda, on soovitatav oodata üks nädal pärast flukonasooli ühekordse annuse manustamist enne rasestumist.

Pikemate flukonasooli ravikuuride korral rääkige oma arstiga sobiva rasestumisvastase meetodi vajadusest ravi ajal, mis peab jätkuma ühe nädala jooksul pärast viimast annust.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, ei tohi te flukonasooli võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst on seda teile määranud. Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal või 1 nädala jooksul pärast viimase annuse võtmist, pöörduge oma arsti poole.

Flukonasooli võtmine raseduse esimese **või teise** trimestri ajal võib suurendada nurisünnituse riski. Esimese trimestri ajal ~~väikestes annustes~~ võetav flukonasool võib ~~veidi~~ suurendada riski, et laps sünnib **südame**, luude ja/või lihaste sünnidefektidega.

Koktsidioidmükoosi tõttu vähemalt 3 kuud flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) ravitud naistel on teatatud vastsündinutest, kellel on kolju, kõrvade, reie- ja küünarluude kaasasündinud väärarendid. Seos flukonasooli ja nende juhtumite vahel ei ole selge.

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, november 2023
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	24.12.2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	22.02.2024