

## **II LISA**

**Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtete,  
pakendi märgistuste ja pakendite infolehtede muutmise alused**

## ***Teaduslikud järeldused***

### ***Diflucani ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte***

Flukonasool on aine, mis kuulub triasooli derivaatideks nimetatavasse keemiliste ühendite klassi. Flukonasool inhibeerib spetsiifiliselt seentel ergosterooli sünteesi ja mükootilisi tsütokroom P-450 vahendatavaid ensüüme. Flukonasoolil ilmneb seenevastane toime kliiniliselt kõige levinumate *Candida* tüvede vastu. Flukonasoolil on *in vitro* ka *Cryptococcus*'e tüvede vastane toime. Flukonasoolile, mis on kolmanda põlvkonna asool, on iseloomulik suur suukaudne biosaadavus, laiaulatuslik jaotumine kehavedelikes ja kudedes, ennustatav renaalne kliirens ning manustamine üks kord ööpäevas. Lahustuvusomadused võimaldavad nii suukaudset kui ka intravenooset manustamist. Et suukaudselt ja intravenooselt manustatud flukonasooli farmakokineetilised omadused on sarnased ning flukonasoolil on hea biosaadavus, kehtivad suukaudsel manustamisel saadud tulemused ka intravenoosse ravimvormi korral.

Suukaudseks kasutamiseks on flukonasool müügil 50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg kapslite, 5 mg/ml siirupi ning veega segamiseks mõeldud 50 mg või 200 mg / 5 ml pulbrina suukaudseks suspensiooniks. Et suguelundite kandidoosi raviks on vaja flukonasooli üksikannust koguses 150 mg, on mõnedes liikmesriikides kättesaadav üksik 150 mg flukonasoolikapsel ainult suguelundite kandidoosi näidustusel, täpsemalt ägeda vaginaalse kandidoosi ja kandidabalaniiidi raviks.

Flukonasool on kättesaadav ka intravenoosseks kasutamiseks mõeldud ravimvormina 2 mg/ml füsioloogilises lahuses.

Lisaks oli flukonasool kättesaadav ka paikseks kasutamiseks mõeldud 0,5% geelina. See ravim oli heakskiidetud ainult Itaalias ning oli näidustatud dermatofüütidest, pärmi- ja hallitusseentest tingitud dermatomükoside raviks. Hindamismenetluse ajal kõrvaldas müügiloa hoidja vabatahtlikult ravimi geelivormi Euroopa turult. Seetõttu ei puuduta esildismenetluse tulemus ravimi geelivormi hindamist.

Diflucan lisati ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustamist vajavate ravimite nimekirja muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 kohaselt. Tingituna liikmesriikide lahknevatest riigisisestest otsustest ülalmainitud ravimite (ja sarnaste nimetuste) heakskiitmise osas, tegi Euroopa Komisjon inimravimite komitee / Euroopa Raviameti sekretariaadile ametliku esildisest muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohaselt eesmärgiga lahendada vasturääkivused riigisisest heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja seega ühtlustada lahknevad ravimi omaduste kokkuvõtted kogu Euroopa Liidus.

### **Lõik 4.1 Näidustused**

**50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg kapslid, 5 mg/ml siirup, 50 mg / 5 ml või 200 mg / 5 ml suukaudse suspensiooni pulber, 2 mg/ml infusioonilahus.**

Inimravimite komitee hindas ravimi infolehte, võttes arvesse käibivaid siseriiklikke infolehti ja olemasolevaid teaduslikke andmeid, ning arutas näidustusi eraldi iga haigusseisundi kohta. Ravinäidustustest eraldiseisvana arutati ja põhjendati ka Diflucani kasutamist profülaktikaks. Peale selle selgitati pediatrilisi näidustusi.

Kõikides limaskestade kandidoosi uuringutes oli flukonasool nii täiskasvanud patsientidel kui ka lastel efektiivne ning tavapärase ravimitega ekvivalentne või neist parem. Samuti taluti ravimit üldiselt hästi ja kliiniline olulisus ei muutunud annuste juures, mis ulatusid 400 mg-ni ööpäevas. Tulemused toetavad flukonasooli kasutamist sobiva ravina limaskestade kandidoosi, sh orofarüingealse ja

söögitoru kandidoosi, kandiduuria ning kroonilise mukokutaanse kandidoosi korral. Inimravimite komitee nõustus, et flukonasool peab olema näidustatud suu kroonilise atroofilise kandidoosi (hambaproteeside tõttu valulik suu) raviks, kui ei piisa hammaste hügieenist või paiksest ravist.

Uuriti retsidiivide ennetamise näidustust immuunpuudulikkusega (HIV ja vähktõbi) patsientidel. Järgiti mitmeid erinevaid annustamisskeeme: 100 mg ööpäevas, 200 mg ööpäevas ja 200 mg kolm korda nädalas. Kõikides uuringutes oli flukonasool kliiniliste retsidiivide ennetamisel sama efektiivne või efektiivsem kui platseebo. Vähipatsientidel oli flukonasool seenhaiguste retsidiivide ärahoidmisel efektiivsem kui platseebo. Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et pidev ravi flukonasooliga annuses 100 mg ööpäevas ja pidev või hootine ravi annusega 200 mg ööpäevas ennetab immuunpuudulikkusega patsientidel efektiivselt orofarüngaalse või söögitoru kandidoosi retsidiive ning seda talutakse hästi. Inimravimite komitee otsustas üksmeelselt eristada orofarüngaalse kandidoosi retsidiivide ennetamist nende ravist ja esitada selle järgi annustamine.

Meeste ja naiste suguelundite piirkonnas on *Candida* infektsioon üsna levinud ning vastab hästi flukonasooli suukaudsele manustamisele. Flukonasool on heaks kiidetud ägeda või korduva vulvovaginaalse kandidoosi raviks naistel ja kandidabalaniiidi raviks meestel. Flukonasooli kasutatakse ka säilitusravina (profülaktikaks) vaginaalse kandidoosi kordumise vältimiseks. Suukaudne ühekordne flukonasooli annust on kasutatud vaginaalse kandidoosi ja kandidabalaniiidi raviks ligikaudu 30 aastat. Tõendid on saadud kliinilisest uuringuprogrammist, mis hõlmas kolme vulvovaginaalset kandidoosi uuringut ja üht kandidabalaniiidi uuringut. Tänu pikale eliminatsiooni poolväärtusajale (ligikaudu 36 tundi) ning selle jaotumisele vaginaalsetes kudedes ja eritistes, kus kontsentratsioon püsib vähemalt 72 tunni jooksul ülalpool *C. albicans*'i minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni, võimaldab flukonasooli farmakokineetiline profiil seda kasutada üksikannusena. Üldiselt aitab flukonasooli 150 mg üksikannus ohutult ja efektiivselt ravida vulvovaginaalset kandidoosi täiskasvanud naistel ning kandidabalaniiiti täiskasvanud meestel. Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et flukonasool oma *Candida* tüvede vastase toime ja farmakokineetikaga pakub üheannuselise raviskeemi juures paiksele ravile ohutut, efektiivset ning mugavat alternatiivi täiskasvanutele nii vaginaalse kandidoosi ja kandidabalaniiidi raviks kui ka vaginaalse kandidoosi kordumise ennetamiseks. Inimravimite komitee nõustus, et müügiloa hoidja esitatud andmed olid nende näidustuste jaoks piisavad.

Endeemilised seenhaigused on mitmes riigis endiselt oluline rahvatervise probleem ja HIV-nakkuse levikuga muutuvad haigused järjest sagedamaks. Koktsidioidmükoos on haigus, mille ilmingud on muutlikud. Seennakkuste endeemilistes piirkondades on haigusjuhtude esinemus suurenenas. Mõnedesse endeemilistesse piirkondadesse Ameerika Ühendriikides ja Lõuna-Ameerikas reisib üha rohkem inimesi. Ravi flukonasooliga on efektiivne mitme süvamükoosi korral. Seda toetavad kliiniliste uuringute andmed ja soovitatavad kliinilised juhised. Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et flukonasool annuses 400–800 mg ööpäevas on koktsidioidmükoosi esmase ravina ohutu ja efektiivne. Samuti oli inimravimite komitee nõus, et müügiloa hoidja esitas piisavalt andmeid flukonasooli efektiivsuse ja ohutuse kohta invasiivsete seennakkuste (krüptokokoos, invasiivne kandidoos) ravis võrreldes teiste ravimeetoditega ning näitas soodsat kasulikkuse ja riski suhet. Ameerika nakkushaiguste ühingu (IDSA) juhised toetavad samuti flukonasooli kasutamist ülaltoodud näidustustel. Parakoktsidioidmükoosi, histoplasmoosi ja lümfokutaanse sporotrihhoosi korral, kui muudel ravimitel puudus toime või neid ei talutud, leidis inimravimite komitee, et *mainitud näidustuste jaoks* ei ole efektiivsuse kohta esitatud piisavalt andmeid. Seega ei tooda neid näidustusi enam ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1 ja vastavasse lõiku on lisatud hoiatus.

Dermatomükoosid on *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, *tinea unguinum* (onühhomükoos) ja *Candida* nahainfektsioonid. Flukonasooli kasutamist naha seeninfektsioonide raviks uuriti mitmes võrdlevas ja muus uuringus. Need uuringud näitasid, et suukaudne flukonasool on efektiivne ja hästi talutav seenevastane aine *tinea corporis*'e, *tinea cruris*'e, *tinea pedis*'e, *tinea versicolor*'i ja onühhomükoosi vastu. *Tinea unguinum*'i (onühhomükoos) osas jõuti järeldusele, et

flukonasool on näidustatud üksnes siis, kui muid ravimeid ei peeta sobivaks. Inimravimite komitee nõustus selle näidustuse lõpliku sõnastusega.

Krüptokokkmeniingiiti tekitab seen *Cryptococcus neoformans*. Ehkki tavaliselt nakatab *C. neoformans* immuunpuudulikkusega inimesi, võib krüptokokoos tekkida ka patsientidel, kellel puuduvad ilmsed immuunsüsteemi häired. Flukonasooli efektiivsust *Cryptococcus neoformans*'i vastu on näidatud *in vitro* ja *in vivo* katsetes. See pakub arstidele ravivõimalust, mis on vähem toksiline kui amfoteritsiin B. On tehtud kindlaks, et flukonasool on tervetel ja immuunpuudulikkusega patsientidel ohutu ning efektiivne seenevastane krüptokokkmeniingiidi ravimeetod. Kliinilised andmed toetavad flukonasooli kasutamist laste ja täiskasvanute raviks. Inimravimite komitee nõustus, et andmed toetasid kasutamist üksnes krüptokokkmeniingiidi näidustusel, mis lisati ka ravimi omaduste kokkuvõttesse, aga mitte üldisel krüptokokoosi näidustusel.

On tõestatud, et flukonasool on invasiivse kandidoosi raviks ohutu ja efektiivne. Kandidateemia ravis olid flukonasooli ja amfoteritsiin B ravivastuse määrad ning elulemus sarnased, kuid ravimiga seotud kõrvalnähte esines amfoteritsiin B kasutamisel sagedamini. Inimravimite komitee jõudis järeldusele, et võrreldes muude ravimeetoditega on flukonasool ohutu ja efektiivne ravimpreparaat invasiivse kandidoosi profülaktikaks või raviks. Selle näidustuse juures puuduvad edasised viited invasiivsete *Candida* infektsioonide üksikutele vormidele.

Invasiivsed *Candida* infektsioonid on muutunud sagedasteks ja eluohtlikeks tüsistusteks patsientidel, kellel on leukeemia, vähktõbi, hematoloogilised pahaloomulised haigused või kellele on siiratud luuüdi. Neutropeeniaga patsientidel on kandidateemia risk eriti suur. Seenevastaseid aineid kasutatakse profülaktikaks paljudes olukordades, kuid nende efektiivsust on korralikult hinnatud vaid vähestes uuringutes. Algses taotluses oli seeninfektsioonide ennetamise näidustuseks seitse võrdlevat kliinilist uuringut, milles 755 patsienti said suukaudset flukonasooli, 383 patsienti platseebot ja 374 patsienti suukaudseid võrdlusravimeid. Enamik patsiente alustas seenevastast profülaktikat enne pahaloomulise haiguse raviks või luuüdi transplantatsiooniks tehtava keemia- või kiiritusravist tingitud neutropeenit. Algses taotluses oli kokkuvõttes tõendatud, et flukonasooli kasutamine profülaktilise vahendina ennetab neutropeeniaga patsientidel seeninfektsioonide tekkimist.

Lisaks on flukonasooli tunnustatud ka kasutamisel tavapärase ravina infektsioonide tekke vältimiseks neutropeeniaga patsientidel. Hiljuti avaldas Ameerika nakkushaiguste ühing (IDSA: *Pappas jt 2009*) kaasajastatud juhised seenevastaste ainete kasutamiseks, sealhulgas ka ennetamise näidustusel, kus flukonasooli soovitati kasutada ennetuseks. Inimravimite komitee tunnustas esitatud andmeid ja nõustus, et flukonasool on efektiivne ravim *Candida* infektsioonide profülaktikaks pikaleveninud neutropeeniaga patsientidel.

## Lapsed

2005. kuni 2006. aastal leidis aset Euroopa Liidu pediaatriliste andmete koostöövormis hindamine. Hinnati 113 lapse farmakokineetilisi andmeid, mis olid saadud viiest uuringust: kahest üksikannuse uuringust, kahest mitme annusega uuringust ja enneaegsete vastsündinute uuringust. Lisateave saadi uuringust, mille käigus ravimit oli kasutatud eriloo alusel (EL, 2006). Laste farmakokineetika kohta esitatud tekst sisaldas sõnastust, mis oli kokku lepitud Euroopa Liidu koostöövormis hindamise ajal.

Riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes soovitatud annusevahemikus (50–400 mg ööpäevas) on flukonasool täiskasvanutel efektiivne ravim seeninfektsioonide vastu. Lastel kasutatakse flukonasooli limaskestade kandidoosi (orofarüingeaalne, söögitoru), süsteemse kandidoosi ja krüptokokkinfektsioonide raviks ning seeninfektsioonide ärahoidmiseks ohustatud immuunpuudulikkusega lastel pärast tsütotoksilist keemia- või kiiritusravi.

*Limaskestade kandidoos (orofarüingeaalne ja söögitoru) lastel*

Äge suu kandidoos võib esineda kuni 5%-l vastsündinud imikutest. Kõige sagedamini on see seotud suhkurtõvest, leukeemiast, lümfoomist, pahaloomulisest kasvajast, neutropeeniast või HIV-nakkusest tingitud raske immuunpuudulikkusega, mis võib progresseeruda AIDSiks. Laia toimespektriga antibiootikumide, kortikosteroidide ja tsütotoksiliste ravimite kasutamine ning kiiritusravi on samuti soodustavad tegurid. Orofarüngeaalne kandidoos on endiselt üks kõige sagedamatest oportunistlikest infektsioonidest HIV-nakkusega lastel suure aktiivsusega antiretroviirusravi (HAART) ajal (28%-l lastest), mille haigestumuskordaja 100 lapseaasta kohta on 0,93.

Söögitoru kandidoos on peamiselt seotud HIV-infektsiooniga või muude lastel esinevate immuunpuudulikkuse vormidega. Pärast HAART kasutuselevõttu 2001. aasta paiku on söögitoru kandidoosi esinemus 100 lapseaasta kohta umbes 0,08. *Candida* ösofagiit ilmneb üha lastel, kellel puudub ravivastus antiretroviirusravile. HIV-nakkusega lastel on söögitoru kandidoosi riskitegurid väike CD4 rakkude arv ( $< 100$  rakku/mm<sup>3</sup>), suur viiruskoormus ja neutropeenia ( $< 500$  rakku/mm<sup>3</sup>). Söögitoru haiguse korral on süsteemne ravi hädavajalik. HIV-nakkusega lastel, kellel on orofarüngeaalne kandidoos ja söögitoruga seotud sümptomid, peab seda alustama empiirilisel. Enamikul patsientidest kaovad sümptomid mõne päeva jooksul pärast efektiivse ravi alustamist. Suukaudsed või intravenoossed flukonasoolilahused on 14–21 päeva jooksul manustatuna väga efektiivsed *Candida* ösofagiidi ravis.

Inimravimite komitee nõustus, et olemasolevatest andmetest piisab flukonasooli ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks lastel limaskestade (orofarüngeaalne ja söögitoru) kandidoosi raviks ning enntuseks.

#### *Invasiivne kandidoos lastel*

HIV-nakkusega lastel esineb edasilevinud kandidoosi harva, kuid *Candida* võib söögitorust kaugemale levida, eriti kui kaasneva infektsioonina esineb *herpes simplex*'i viirus või tsütomegaloviirus. Kandidoos esineb kuni 12%-l HIV-nakkusega lastest, kellel on pikaajalised seesmised tsentraalveeni kanüülid täieliku parenteraalse toitmise või antibiootikumide intravenoosse manustamise jaoks. Flukonasooli on kasutatud invasiivse *Candida* infektsiooni raviks lastel. Invasiivse kandidoosi raviks on vaja suuremaid flukonasooli annuseid kui mukokutaanse haiguse raviks. Alternatiivina võib algul teha ravikuuri amfoteritsiin B-ga ja seejärel viia ravi hoolikalt lõpule flukonasoolikuuriga. Manustamisel lastele annuses 12 mg/kg ööpäevas on flukonasooli ekspositsioon samasugune kui täiskasvanutel tavalise ööpäevase 400 mg annuse manustamisel. Suuremaid annuseid lastele ei soovitata. Inimravimite komitee leidis, et invasiivse kandidoosi ravi lastel on piisavalt kirjeldatud.

#### *Krüptokokkinfektsioonid lastel*

Krüptokokoos on aidi määratlemiseks kasutatav oportunistlik infektsioon. Muud ohtu suurendavad seisundid on teatud lümfoomid (nt Hodgkini lümfoom), sarkoidoos ja pikaajaline ravi kortikosteroididega. Krüptokokkinfektsioonid esinevad sagedamini koos HIV-ga, kuid HIV-nakkusega lastel esineb neid palju harvem kui täiskasvanutel. Flukonasooli kasutatakse krüptokokoosi raviks lastel. Nagu täiskasvanute näidustuse korral, nõustus inimravimite komitee, et tõenditest piisab näidustuseks krüptokokkmeningiidi retsidiivide raviks ja ennetuseks lastel.

#### *Candida infektsioonide profülaktika immuunpuudulikkusega lastel*

Laste rahvusvahelises registreerimistoimikus (1993) olnud andmed, mis toetasid flukonasooli näidustamist seennakkuste ärahoidmiseks immuunpuudulikkusega patsientidel, olid saadud kolmest lastel tehtud uuringust: flukonasooli efektiivsust võrreldi ühes uuringus ainult nüstatiiinraviga, teises

uuringus suukaudsete polüeenidega (nüstatiin või amfoteritsiin B) ja kolmandas uurings ketokonasooliga. Manustatuna annustes 1 mg/kg ööpäevas ja 3 mg/kg ööpäevas oli flukonasool seennakkuste ärahoidmisel efektiivsem kui aktiivne võrdlusravim. Flukonasooli soovitatav annus seennakkuste ärahoidmiseks on täiskasvanutel 50–400 mg ja ülaltoodud algoritmi kasutamine annab lastele soovitatavaks annuseks 3–12 mg/kg. Inimravimite komitee nõustus, et flukonasool on näidustatud *Candida* infektsioonide profülaktikaks immuunpuudulikkusega lastel.

Lõpetuseks võttis inimravimite komitee kasutusele siin kokkuvõetud näidustused Diflucani ja sarnaste nimetuste kapslite (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), infusioonilahuse (intravenoosse), siirupi ja suukaudse suspensiooni pulbri jaoks.

*Diflucan (flukonasool) on näidustatud järgmiste seennakkuste korral (vt lõik 5.1).*

***Diflucan on näidustatud täiskasvanutele järgmiste haiguste raviks.***

- *Krüptokokkmeningiit (vt lõik 4.4).*
- *Koktsiidoidmükoos (vt lõik 4.4).*
- *Invasiivne kandidoos.*
- *Limaskestade kandidoos, sh orofariingeaalne ja söögitoru kandidoos, kandiduuria ning krooniline mukokutaanne kandidoos.*
- *Krooniline suu atroofiline kandidoos (hambaproteeside tõttu valulik suu), kui ei piisa hammaste hügieenist või paiksest ravist.*
- *Äge või korduv vaginaalne kandidoos, kui paikne ravi ei ole sobiv.*
- *Kandidabalaniiit, kui paikne ravi ei ole sobiv.*
- *Dermatomükoos, sh tinea pedis'e, tinea corporis'e, tinea cruris'e, tinea versicolor'i ja Candida nahainfektsioon, kui süsteemne ravi ei ole näidustatud.*
- *Tinea unguium (onühhomükoos), kui muid ravimeid peetakse ebasobivaks.*

***Diflucan on näidustatud täiskasvanutele järgmiste haiguste profülaktikaks.***

- *Krüptokokkmeningiidi retsidiivide vältimiseks patsientidel, kellel on suur kordumise risk.*
- *Orofariingeaalse või söögitoru kandidoosi retsidiivide vältimiseks HIV-nakkusega patsientidel, kellel on suur retsidiivide risk.*
- *Korduva vaginaalse kandidoosi esinemuse vähendamiseks (4 või rohkem episoodi aastas).*
- *Candida infektsioonide profülaktikaks patsientidel, kellel on pikaajaline neutropeenia [nt hematoloogiliste pahaloomuliste haigustega patsiendid, kes saavad keemiaravi, või patsiendid, kellele tehakse hematopoeetilist tüvirakkude transplantatsiooni (vt lõik 5.1)].*

***Diflucan on näidustatud ajalistele vastsündinutele, imikutele, väikelastele ja noorukitele vanuses 0–17 aastat.***

*Diflucani kasutatakse limaskestade kandidoosi (orofariingeaalne, söögitoru), invasiivse kandidoosi ja krüptokokkmeningiidi raviks ning Candida infektsioonide profülaktikaks immuunpuudulikkusega patsientidel. Diflucani võib kasutada säilitusravina, et vältida krüptokokkmeningiidi retsidiive lastel, kellel on suur risk haiguse taastekkimiseks (vt lõik 4.4).*

*Raviga võib alustada enne, kui külvide ja muude laboratoorsete uuringute tulemused on selgunud, ent kui need tulemused on kätte saadud, tuleb infektsioonivastast ravi kohandada.*

*Tähelepanu tuleb pöörata ametlikele juhiste seenevastaste ravimite õigeks kasutamiseks.*

**Üks 150 mg kapsel**

Näidustused suguelundite kandidoosi, täpsemalt vulvovaginaalse kandidoosi raviks täiskasvanud naistel ja kandidabalaaniidi raviks täiskasvanud meestel kinnitati mõnedes liikmesriikides 150 mg üksikkapsli ravimvormi jaoks tingituna üheannuselise ravi mugavusest. Inimravimite komitee nõustus, et müügiloa hoidja esitatud andmed olid nende näidustuste jaoks piisavad. Kuid et sellise kandidoosi esmavaliku ravi on paikne ravimvorm, on 150 mg üksikkapsel spetsiaalselt näidustatud kõnesoleva suguelundite kandidoosi raviks täiskasvanutel, kui paikne ravi ei ole sobiv.

150 mg üksikkapsli ravimvormi jaoks nõustus inimravimite komitee ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.1 järgmise sõnastusega:

*Diflucan (flukonasool) on täiskasvanutel näidustatud järgmiste seennakkuste korral (vt lõik 5.1):*

- äge vaginaalne kandidoos, kui paikne ravi ei ole sobiv;
- kandidabalaaniit, kui paikne ravi ei ole sobiv.

*Raviga võib alustada enne, kui külvide ja muude laboratoorsete uuringute tulemused on selgunud, ent kui need tulemused on kätte saadud, tuleb infektsioonivastast ravi kohandada.*

*Tähelepanu tuleb pöörata ametlikele juhiste seenevastaste ravimite õige kasutamiseks.*

#### **Lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Liikmesriikides oli erinevusi annustamises erinevate infektsioonide korral, nt konkreetsete limaskestast *Candida* infektsioonide korral. Sama olukord ilmnes ka krüptokokoosi korral ja krüptokokkinfektsioonide ävältimisel, invasiivse kandidoosi ja vaginaalse kandidoosi korral. Noorukite ja lastele antud annustamissoovituste sõnastuses oli erinevusi kõikides näidustustes.

Annustamise ühtlustamiseks nõuti müügiloa hoidjalt annustamist puudutava osa juurde tabeli lisamist, kus oleksid eraldi ravi ja ennetamise jaoks toodud soovitatavad annused iga näidustuse korral. Et suukaudne imendumine on kiire ja peaaegu täielik, on erinevate näidustuste korral raviks ja/või profülaktikaks soovitatavad flukonasooli annused ühesugused nii suukaudse (kapslid, suukaudne suspensioon ja siirup) kui ka intravenoosse manustamise korral. Esitatud andmetele tuginedes nõustus inimravimite komitee annustamissoovitustega iga näidustuse korral.

#### *Kasutamine lastel*

Flukonasooli farmakokineetiline profiil lastel on seotud vastava profiiliga täiskasvanutel eelkõige jaotusruumala ja kliirensi osas. Selle tagajärjel on laste annustamisskeem ekvivalentne täiskasvanute annustamisskeemiga. Annused 3 mg/kg on olnud efektiivsed seennakkuste vastu immuunpuudulikkusega lastel ja ka raskete seennakkuste, nt krüptokokkmeningiidi raviks lastel.

Inimravimite komitee märkis, et annustamine noorukitel oli jäetud välja; ükski riiklik ravimi omaduste kokkuvõtte ei kirjeldanud annustamist selle vanuserühma jaoks. Pärast inimravimite komitee küsimusi esitas müügiloa hoidja selle vanuserühma jaoks annustamisõpetuse, tuginedes väljaandele „Juhised farmakokineetika osa kohta lastel ravimi väljatöötamisel, 2006”.

Lisaks on inimravimite komitee seisukohal, et lastel ei ole suguelundite kandidoosi näidustuse ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud, sest kõik andmed laste ning teismeliste kohta on saadud uuringutest, mille käigus on uuritud muid haigusi, mitte suguelundite kandidoosi. Väga harvadel juhtudel on noorukite ravi siiski hädavajalik (st muid sobivaid ravivõimalusi, eriti paikseid, ei ole) ja sellistel juhtudel ei saa ravi täielikult välistada. Seega on ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2 antud

näidustust puudutavas lõplikus sõnastuses kõikide ravimvormide, sh 150 mg üksikkapsli korral võetud arvesse inimravimite komitee seisukohti.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.2 lõplikus heakskiidetud sõnastuses on laste annused jagatud vanuserühmadesse: imikud, väikelapsed ja lapsed (28 päeva kuni 11 aastat vanad), noorukid (12–17 aastat vanad) ja ajalised vastsündinud (0– 27 päeva vanad).

#### **Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Selle osa üksikute lõikude osas ilmnes erinevusi kõikide liikmesriikide vahel.

Üldiselt hinnati kesket ohutusprofiili kuupäevaga 2. aprill 2009.

Lisati hoiatus *tinea capitis*'e kohta ja tõik, et seda ei tohi lastel kasutada.

Tõendid flukonasooli efektiivsuse kohta muudes piirkondades asuva krüptokokoosi (nt kopsu ja kutaanse krüptokokoosi) ravis on piiratud.

Endeemiliste süvamükooside osas oli piiratult tõendeid flukonasooli efektiivsuse kohta teiste endeemilise mükoosi vormide, näiteks parakoktsidioidmükoosi, lümfokutaanse sporotrihhoosi ja histoplasmoosi ravis ning neid ei mainita enam patsiendi infolehe lõigus 4.1. Seega on sellesse lõiku lisatud hoiatus.

Neerukahjustusega patsientidele on lisatud hoiatus viitega lõigule 4.2, mis käsitleb annustamist selles patsientide rühmas.

Rõhutatud on hoiatust toime kohta kardiovaskulaarsele süsteemile ja seose kohta QT-intervalli pikenedamisega elektrokardiogrammil. Vastunäidustatud on manustamine koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ja mida metaboliseeritakse tsütokroom P450 (CYP) 3A4 abil. Lisaks on näidatud, et halofantriin pikendab soovitatavate raviannuste juures QTc-intervalli ja on CYP3A4 substraat. Seetõttu ei ole flukonasooli ja halofantriini kooskasutamine soovitatav. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5 on lisatud täpsem teave.

Nagu teiste asoolide korral, on lisatud hoiatus ülitundlikkusreaktsioonide kohta.

Et flukonasool on tugev CYP2C9 inhibiitor ja mõõdukas CYP3A4 inhibiitor, aga ka CYP2C19 inhibiitor, tuleb jälgida patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise aknaga ravimitega, mida metaboliseeritakse CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 kaudu.

Inimravimite komitee nõustus kõikide ülaltoodud muudatustega ja need käivad kõikide ravimvormide kohta.

#### **Lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Inimravimite komitee märkis ära müügiloa hoidja ettepaneku ja võttis selle lõigu jaoks kasutusele ühtlustatud teksti. Õigustatud on selliste ainete lisamine, mis on teadaolevalt seotud CYP 3A4-ga ja millel on lisanduvad negatiivsed mõjud QT-intervalli pikenedamisele (näiteks halofantriin, midasolaam ja triasolaam).

Parandusena on sakvinaaviiri patsiendi infolehte viidud sisse märkus koostoimete kohta itrakonasooliga (üks teine triasool) ja hiljutistes muutustes sakvinaaviiri märgistuses on seda arvesse võetud (lisati vastunäidustus samaaegseks manustamiseks teiste QTc-intervalli pikendavate ravimitega).

Flukonasooli kasutamine samal ajal sakvinaaviiriga esitati vastunäidustusena koos ristviitega patsiendi infolehe lõiku 4.3. Flukonasooli kasutamine koos sakvinaaviiriga esitati vastunäidustusena koos ristviitega patsiendi infolehe lõiku 4.3. Inimravimite komitee nõustus kõikide ülaltoodud muudatustega ja need käivad kõikide ravimvormide kohta.

#### **Lõik 4.8 Kõrvaltoimed**

Inimravimite komitee märkis ära müügiloa hoidja ettepaneku ja võttis selle lõigu jaoks kasutusele ühtlustatud teksti, mis kehtib kõikide Diflucani ravimvormide korral. Diflucani riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes loetletud kõrvaltoimete ühtlustamisel võeti arvesse kesksel ohutusprofiilil. Toodi selgust üldisesse teksti esinemissageduse klassifitseerimise kohta ja müügiletuleku järel selgunud kõrvaltoimetes ning vaadati üle mitmete kõrvalnähtude esinemissagedus. Vaadati üle meetod ja statistiline lähenemine koos esitatud andmetega. Inimravimite komitee tunnistas hinnatud sagedused õigeks.

#### **Lõik 5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Selle lõigu ülesehituses tehti juhiste kohaselt osalisi muudatusi. Võeti kasutusele alapealkirjad, nagu toimemehhanism, farmakokineetika/farmakodünaamika seos, ravimresistentsuse mehhanismid ja piirväärtused (kooskõlas Antimikroobse Tundlikkuse Euroopa Analüüsikomiteega, EUCAST).

#### **Ravimi omaduste kokkuvõtte muud lõigud**

Müügiloa hoidjal paluti hinnata kõiki muid lõike riiklikult heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja soovitada sobilikke muudatusi kohtades, kus tekstides esines lahknevusi. Peale selle parandati vähemolulised trükivead. Inimravimite komitee nõustus kõikide nende muudatustega.

#### **Pakendi infoleht**

Pärast kõiki neid muudatusi ravimi omaduste kokkuvõttes tehti mitmed vastavad muudatused pakendi infolehes. Pärast parandusi kasutati loetavuskatseid, mida esitati ja hinnati esildismenetluse jooksul. Inimravimite komitee võttis kasutusele lõpliku pakendi infolehe sõnastuse.

#### **KVALITEET – MOODUL 3**

Müügiloa hoidja esitas taotluse kvaliteedimooduli ühtlustamiseks. Kapslite, suukaudse suspensiooni pulbri, siirupi ja infusioonilahuse väljatöötamist, tootmist ning kontrolli puudutav teave on esitatud rahuldaval moel. Testide tulemused viitavad ravimi oluliste kvaliteediomaduste rahuldavale järjekindlusele ja samalaadsusele, millest omakorda jäeldub, et ravimitel on haiglas rahuldav ja ühesugune toime.

Ülevaadatud andmetele tuginedes võttis inimravimite komitee kasutusele ühtsustatud mooduli 3.

## ***Ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused***

Müügiloa hoidja ettepaneku ja vastuste hindamise tulemustest lähtudes ning pärast inimravimite komitee arutelusid kiitis komitee Diflucani ja sarnaste nimetuste mitmesuguste ravimvormide korral heaks ravimiteabe ühtlustatud dokumendid. Eelkõige ühtlustati näidustuste ja annustamise jaotisi. Samuti kiitis inimravimite komitee heaks ühtlustatud 3. mooduli. Eespool kirjeldatust lähtudes leiab inimravimite komitee, et Diflucani ja sarnaste nimetuste kasulikkus on suurem kui kaasnevad riskid ning et ravimiteabe ühtlustatud dokumendid võib heaks kiita.

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine,
- müügiloa hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal,

soovitas inimravimite komitee muuta Diflucani ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.