

LIITE II

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon,
myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä Diflucan-valmisteen ja muiden kaupanimien tieteellisestä arvioinnista (katso liite I)

Flukonatsoli on aine, joka kuuluu triatsolijohdosten kemikaaliluokkaan. Flukonatsoli on etenkin sienten ergosterolisynteesin ja mykoottisen sytokromi P-450:n välittämien entsyymien estäjä. Flukonatsoli tehoaa sienilääkkeenä useimpiin kliinisesti yleisiin *Candida*-lajeihin. Lisäksi flukonatsolilla on *Cryptococcus*-lajien vastainen vaikutus *in vitro*. Kolmannen sukupolven atsolina flukonatsolin oraalinen hyötyosuus on suuri, ja se jakaantuu laajalti elimistön nesteisiin ja kudoksiin. Munuaisten puhdistuma on ennustettavissa, ja lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Valmisteen liukoisuuden vuoksi sitä voidaan antaa sekä suun kautta että laskimonsisäisesti. Koska suun kautta ja laskimonsisäisesti annetun flukonatsolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset, ja flukonatsolin hyötyosuus on hyvä, suun kautta otettavan valmisteen tulokset ovat sovellettavissa myös laskimonsisäisesti käytettävään valmisteeseen.

Flukonatsolia on saatavilla suun kautta 50 mg:n, 100 mg:n, 150 mg:n ja 200 mg:n vahvuisina kapseleina, 5 mg/ml vahvuisena siirappina sekä 50 mg tai 200 mg/ml vahvuisena jauheena oraalisuspension valmistamiseksi veden kanssa. Koska sukupuolielinten kandidiaasin hoitoon tarvitaan 150 mg:n kerta-annos flukonatsolia, joissakin jäsenvaltioissa on saatavana myös 150 mg:n flukonatsolikapseli, joka on tarkoitettu ainoastaan sukupuolielinten eli emättimen ja terskan akuutin kandidiaasin hoitoon.

Flukonatsolia on saatavana myös 2 mg/ml vahvuisena infuusioliuoksena laskimonsisäiseen käyttöön keittosuolaliuoksessa annettavaksi.

Flukonatsolia sai myös 0,5 prosentin vahvuisena geelinä, joka oli tarkoitettu paikallishoitoon. Lääkemuoto oli hyväksytty vain Italiassa, ja se oli tarkoitettu dermatofyyttien, hiivojen ja homeiden aiheuttamien ihon sienitautien hoitoon. Arviointimenettelyn aikana myyntiluvan haltija poisti geelivalmisteen vapaaehtoisesti myynnistä Euroopassa. Tässä lausuntomenettelyssä ei siis arvioida geelivalmistetta.

Diflucan on lisätty luetteloon valmisteista, joiden valmisteyhteenvetoja on yhtenäistettävä muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti. Koska jäsenvaltioissa oli tehty erilaisia päätöksiä edellä lueteltujen valmisteiden (ja niiden muiden kaupanimien) hyväksymisestä, Euroopan komissio ilmoitti lääkevalmistekomitean ja Euroopan lääkeviraston sihteeristölle muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen virallisen lausuntomenettelyn aloittamisesta, jotta kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvetojen eroavuudet voitaisiin poistaa ja jotta valmisteiden erilaiset valmisteyhteenvedot voitaisiin yhtenäistää Euroopan unionissa.

Kohta 4.1 – Käyttöaiheet

Kapseli 50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg; siirappi 5 mg/ml; jauhe oraalisuspensiota varten 50 mg/5 ml tai 200 mg/5 ml; infuusioneste, liuos 2 mg/ml

Lääkevalmistekomitea arvioi valmisteen tuotetiedot huomioon ottaen nykyiset kansalliset tuotetiedot ja käytettävissä olevat tieteelliset tiedot sekä keskusteli käyttöaiheista kunkin yksittäisen sairauden osalta. Käyttöaiheiden lisäksi keskusteltiin myös Diflucanin käytöstä sienitautien ehkäisyssä ja perusteltiin sitä. Myös lapsia koskevia käyttöaiheita on selvennetty.

Kaikissa limakalvojen kandidiaaseja käsittelevissä tutkimuksissa flukonatsoli oli tehokas ja yhtä hyvä tai parempi kuin vakiolääkkeet sekä aikuisten että lasten hoidossa. Lisäksi sitä siedettiin yleensä hyvin, eikä kliinisesti merkitseviä muutoksia esiintynyt edes 400 mg:n suuruisilla päiväannoksilla. Tulokset

puoltavat flukonatsolin käyttöä asianmukaisena hoitona limakalvokandidiaasien hoidossa, mukaan lukien suun ja nielun sekä ruokatorven kandidiaasi, kandiduria sekä krooninen limakalvojen ja ihon kandidiaasi. Lääkevalmistekomitea katsoi, että flukonatsoli on aiheenmukaista myös suun kroonisen atrofisen kandidiaasin (hammasproteesin herkistämä suu) hoidossa, jos hammashygienia tai paikallishoito ei riitä.

Lääkkeen käyttöaihetta sienitaudin relapsien ehkäisyssä tutkittiin potilailla, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (HIV- ja syöpäpotilaat). Tutkimuksissa käytettiin erilaisia annostuksia: 100 mg/päivä, 200 mg/päivä ja 200 mg kolme kertaa viikossa. Kaikissa tutkimuksissa flukonatsoli osoittautui yhtä tehokkaaksi tai tehokkaammaksi kuin lumelääke kliinisten relapsien ehkäisemisessä. Syöpäpotilailla flukonatsoli oli lumelääkettä tehokkaampi sienitaudin relapsien ehkäisyssä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että jatkuva hoito (100 mg vuorokaudessa) tai jaksoittainen hoito (200 mg vuorokaudessa) flukonatsolilla ovat tehokkaita relapsien ehkäisyssä suun ja nielun tai ruokatorven kandidiaasissa potilailla, joiden immuunijärjestelmän toiminta on heikentynyt, ja että nämä annokset ovat hyvin siedettyjä. Lääkevalmistekomitea on yhtä mieltä siitä, että suun ja nielun kandidiaasin osalta varsinainen hoito on erotettava relapsien ehkäisystä, ja komitea on määrittänyt annostuksen tätä vastaavasti.

Miesten ja naisten sukupuolielinten kandidiaasi on suhteellisen yleinen, ja se reagoi hyvin suun kautta annettuun flukonatsoliin. Se on hyväksytty naisilla akuutin tai uusiutuvan vulvovaginaalisen kandidiaasin sekä miehillä terskan kandidiaasin hoitoon. Flukonatsolia käytetään myös ylläpitohoitona (estohoitoa) emättimen kandidiaasin uusiutumisen ehkäisemiseksi. Flukonatsolia kerta-annoksena emättimen ja terskan kandidiaasissa on käytetty hoitomuotona jo noin 30 vuotta. Näyttö perustuu kliiniseen tutkimusohjelmaan, joka sisälsi kolme tutkimusta vulvovaginaalisesta kandidiaasista ja yhden tutkimuksen terskan kandidiaasista. Myös flukonatsolin farmakokineettinen profiili puoltaa sen käyttöä yksilääkehoitona, koska sen eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt (noin 36 tuntia) ja koska se jakautuu emättimen kudoksiin ja nesteisiin *C. albicansin* osalta pienintä kasvua estävää lääkepitoisuutta suurempina pitoisuuksina, jotka säilyvät vähintään 72 tunnin ajan. Näin ollen 150 mg:n kerta-annos flukonatsolia on turvallinen ja tehokas hoito vulvovaginaaliseen kandidiaasiin aikuisilla naisilla tai terskan kandidiaasiin aikuisilla miehillä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että koska flukonatsoli tehoaa *Candida*-lajeihin ja koska sen farmakokinetiikka on suotuisa, se on kerta-annoksena turvallinen, tehokas ja helppokäyttöinen vaihtoehto paikallishoitoon verrattuna aikuisten emättimen kandidiaasin ja terskan kandidiaasin hoidossa sekä emättimen kandidiaasin uusiutumisen ehkäisemisessä. Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot olivat hyväksyttäviä näiden käyttöaiheiden osalta.

Joissakin maissa endeemiset sienitaudit ovat edelleen merkittävä kansanterveydellinen ongelma, ja ne yleistyvät koko ajan HIV-infektion leviämisen myötä. Koksidiodomykoosi on monimuotoisesti ilmenevä sienitauti. Näiden sieni-infektioiden ilmaantuvuus niiden endeemisillä alueilla lisääntyy, ja näille maantieteellisille alueille Yhdysvalloissa ja Etelä-Amerikassa matkustavien ihmisten määrä on kasvussa. Flukonatsolihoito tehoaa useisiin syviin sieni-infektioihin, mitä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot puoltavat. Sitä suositellaan myös kliinisissä ohjeistuksissa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että flukonatsoli on 400–800 mg:n suuruisena päivittäisannoksena turvallinen ja tehokas ensisijainen lääke koksidiodomykoosin hoitoon. Komitea hyväksyi myös myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot flukonatsolin tehokkuudesta ja turvallisuudesta invasiivisten sieni-infektioiden (kryptokokkoosi, invasiivinen kandidiaasi) hoidossa verrattuna muihin hoitovaihtoehtoihin. Lisäksi sen hyöty-riskisuhde osoittautui suotuisaksi. Myös Infectious Diseases Society of America (IDSA) -yhdistys suosittelee ohjeissaan flukonatsolia edellä mainittuihin käyttöaiheisiin. Lääkevalmistekomitea ei pitänyt toimitettuja tietoja tehosta riittävinä parakoksidiodomykoosin, histoplasmoosin ja lymfokutaanisen sporotrikoosin käyttöaiheisiin silloin, kun muut lääkkeet eivät ole tehonneet tai niitä ei ole siedetty. Näin ollen näitä käyttöaiheita ei mainita enää valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1, ja vastaavaan kohtaan on lisätty varoitus.

Ihon sienitauteja ovat *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguinum* (kynsien sienitauti) sekä ihon *Candida*-infektiot. Flukonatsolin käyttöä ihon sieni-infektioiden hoidossa on tutkittu useissa vertailevissa ja ei-vertailevissa tutkimuksissa. Nämä tutkimukset osoittivat, että suun kautta otettu flukonatsoli tehoaa ja on hyvin siedetty sienilääke lääke *Tinea corporis*, *Tinea cruris*-, *Tinea pedis*- ja *Tinea versicolor* -infektioissa sekä kynsien sienitaudeissa. *Tinea unguinum*in (kynsien sienitaudin) osalta flukonatsolin käyttö katsottiin aiheenmukaiseksi vain silloin, kun muita lääkkeitä ei pidetä sopivina. Lääkevalmistekomitea on yksimielinen käyttöaiheen lopullisesta sanamuodosta.

Kryptokokin aiheuttaman aivokalvotulehduksen syynä on *Cryptococcus neoformans* -sieni. Vaikka *C. neoformans* tarttuu yleensä henkilöihin, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt, kryptokokkoosia voi esiintyä myös henkilöillä, joilla ei ole ilmeisiä immuunijärjestelmään liittyviä ongelmia. Flukonatsolin on osoitettu tehoavan *Cryptococcus neoformans*in *in vitro* ja *in vivo*, ja kliinikoiden kannalta se on myrkyttömämpi hoitovaihtoehto kuin amfoterisiini B. Flukonatsolin on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas sienilääke kryptokokin aiheuttamaa aivokalvotulehdusta sairastavien terveiden ja heikentyneestä immuunivasteesta kärsivien potilaiden hoidossa. Saatavilla on myös flukonatsolin käyttöä lasten ja aikuisten hoidossa puoltavia kliinisiä tietoja. Lääkevalmistekomitea hyväksyi sen, että ainoastaan kryptokokin aiheuttamasta aivokalvotulehduksesta oli toimitettu lääkkeen käyttöä puoltavia tietoja. Tämä käyttöaihe lisättiin valmisteyhteenvedon, mutta käyttöaiheeksi ei siis hyväksytty kryptokokkoosia yleisesti.

Flukonatsolin on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas invasiivisen kandidiaasin hoidossa. Flukonatsoli ja amfoterisiini B olivat toisiinsa verrattavia kliinisen hoitovasteen ja eloonjäämisen osalta kandidemian hoidossa, mutta amfoterisiini B aiheutti enemmän lääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia. Lääkevalmistekomitea katsoi, että flukonatsoli on turvallinen ja tehokas lääkevalmiste invasiivisen kandidiaasin ehkäisyssä tai hoidossa muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Tässä käyttöaiheessa ei viitata enää invasiivisten sieni-infektioiden yksittäisiin muotoihin.

Invasiivisista *Candida*-infektioista on tullut yleisiä ja hengenvaarallisia komplikaatioita leukemiaa, syöpää ja pahanlaatuisia verisairauksia sairastavilla potilailla sekä potilailla, joille on tehty luuydinsiirto. Neutropeniapotilaat ovat erityisen suuressa riskissä saada kandidemia. Monissa tapauksissa sienilääkkeitä käytetään infektioiden ehkäisemiseen, mutta niiden tehokkuutta on arvioitu asianmukaisesti vain muutamissa tutkimuksissa. Sieni-infektioiden ehkäisemisen osalta alkuperäisissä hakemuksissa oli seitsemän vertailevaa kliinistä tutkimusta, joissa 755 potilasta sai flukonatsolia suun kautta, 383 potilasta sai lumelääkettä suun kautta ja 374 potilasta vertailulääkkeitä suun kautta. Valtaosa potilaista aloitti ehkäisevän sienilääkityksen ennen pahanlaatuisen sairauden vuoksi annettavasta kemoterapia- tai sädehoitajaksosta johtuvaa neutropeniaa tai luuydinsiirtoa. Flukonatsolin käyttö estolääkkeenä sieni-infektioiden puhkeamisen estämiseen neutropeniapotilailla mainittiin alkuperäisessä myyntilupahakemuksessa.

Flukonatsolista on tullut vakiohoito myös neutropeniapotilaiden infektioiden puhkeamisen ehkäisyyn. Infectious Diseases Society of America -yhdistys (IDSA: *Pappas et al. 2009*) julkaisi hiljattain ajantasaistetun ohjeiston sienilääkkeiden käytöstä ja käyttöaiheista, joissa flukonatsolia suositellaan estolääkkeeksi. Lääkevalmistekomitea hyväksyi toimitetut tiedot ja katsoi, että flukonatsoli on tehokas sieni-infektioiden ehkäisemisessä potilailla, jotka sairastavat pitkittynyttä neutropeniaa.

Pediatrinen käyttö

EU:n työnjakohanke pediatristen tietojen arvioinnista toteutettiin vuosina 2005–2006. Farmakokineettisiä tietoja arvioitiin 113 lapsipotilaan osalta yhteensä viidessä tutkimuksessa, joista kaksi oli kerta-annostutkimuksia, kaksi moniannostutkimuksia ja yksi oli keskosina syntyneitä vastasyntyneitä käsittelevä tutkimus. Lisäksi käytettävissä oli tietoja myös erityiskäyttöohjelmaan

liittyvästä tutkimuksesta (EU, 2006). Tekstiehdotus valmisteen farmakokinetiikasta lapsilla laadittiin EU:n työnjakohankkeen aikana.

Flukonatsoli hoitaa tehokkaasti aikuisten sieni-infektioita kaikilla kansallisten valmisteyhteenvetojen suositusannoksilla (50–400 mg vuorokaudessa). Lapsipotilailla flukonatsolia käytetään limakalvojen (suu ja nielu, ruokatorvi) kandidiaasin, systeemisen kandidiaasin sekä kryptokokki-infektioiden hoitoon. Lisäksi sitä käytetään sieni-infektioiden ehkäisyyn lapsilla, joilla on immuunijärjestelmän heikkenemisen riski solunsalpaajilla annettavan kemoterapian tai sädehoidon vuoksi.

Limakalvojen (suu ja nielu sekä ruokatorvi) kandidiaasi lapsilla

Noin viidellä prosentilla vastasyntyneistä voi ilmetä akuutti suun kandidiaasi. Se liittyy useimmiten vakavaan immunologiseen sairauteen, joka voi johtua diabetes mellituksesta, leukemiasta, lymfoomasta, pahanlaatuisista kasvaimista, neutropeniasta ja HIV-infektiosta, jonka osalta kyse on tällöin siitä, että sairaus on kliinisesti etenemässä AIDSiksi. Myös laajakirjoisten antibioottien, kortikosteroidien ja solunsalpaajien käyttö sekä sädehoito ovat altistavia tekijöitä. Suun ja nielun kandidiaasi on yhä yleisin HAART-hoidon aikana HIV-infektiota sairastavilla lapsilla tavattava opportunisti-infektio (28 prosenttia lapsista), ja ilmaantuvuusaste on 0,93 sataa lapsivuotta kohti.

Lasten ruokatorven kandidiaasi liittyy pääasiassa HIV-infektioon tai muihin lasten immunosuppression muotoihin. Ruokatorven kandidiaasin ilmaantuvuusaste on ollut noin 0,08 sataa lapsivuotta kohti vuonna 2001 aloitetun HAART-hoidon jälkeen. *Candida oesophagitis* tavataan edelleen lapsilla, joihin retroviruslääkitys ei tehoa. Ruokatorven kandidiaasille altistavia riskitekijöitä HIV-infektiota sairastavilla lapsilla ovat CD4-solujen niukkuus (< 100 solua/mm³), suuri viruskuormitus ja neutropenia (< 500 solua/mm³). Systeeminen hoito on tärkeää ruokatorven sairauksissa, ja se tulisi aloittaa empiirisesti HIV-infektiota sairastavilla lapsilla, joilla on suun ja nielun kandidiaasi ja oireita ruokatorvessa. Valtaosalla potilaista oireiden tulisi hävitä muutaman päivän kuluessa tehokkaan hoidon aloittamisesta. Suun kautta tai laskimonsisäisesti annosteltavat flukonatsoliliuokset ovat hyvin tehokkaita *Candida oesophagitis*en hoidossa 14–21 päivän ajan käytettynä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettävissä olevat tiedot riittävät osoittamaan, että flukonatsolin käyttö on turvallista ja tehokasta lasten limakalvojen (suun ja nielun sekä ruokatorven) kandidiaasin hoidossa ja ehkäisyssä.

Lasten invasiivinen kandidiaasi

Laajalle levinnyt kandidiaasi on epätavallinen HIV-infektioita sairastavilla lapsilla, mutta *Candida* saattaa levitä ruokatorvesta etenkin, jos lapsella on samaan aikaan herpes simplex -viruksen (HSV) tai sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttama infektio. Sienitauteja esiintyy noin 12 prosentilla HIV-infektiota sairastavista lapsista, joilla on jatkuvasti keskuslaskimokatetri parenteraalisesti annettavan ravinnon tai laskimonsisäisen antibioottilääkityksen vuoksi. Flukonatsolia on käytetty lasten invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon. Invasiivisen kandidiaasin hoito edellyttää limakalvojen ja ihon sairauksissa käytettäviä annoksia suurempia flukonatsoliannoksia. Vaihtoehtoisesti hoito voidaan aloittaa amfoterisiini B:llä, jota voidaan täydentää varovasti flukonatsolilla. Lapsille annos, jonka suuruus on 12 mg painokiloa kohti vuorokaudessa, vastaa samanlaista altistusta kuin aikuisten vakioannos 400 mg vuorokaudessa, eikä tätä suurempia annoksia suositella lapsille. Lääkevalmistekomitea katsoi, että lasten invasiivisen kandidiaasin hoitoa on perusteltu riittävästi.

Lasten kryptokokki-infektiot

Kryptokokkoosi on keskeinen opportunisti-infektio AIDSissa. Riskiä lisäävät myös tietyt lymfoomat (esimerkiksi Hodgkinin tauti), sarkoidoosi ja pitkäaikainen kortikosteroidihoito. Kryptokokki-

infektioita esiintyy todennäköisimmin HIV-infektion yhteydessä, mutta HIV-infektiota sairastavilla lapsilla niitä esiintyy kuitenkin aikuisia vähemmän. Flukonatsolia käytetään kryptokokkisairauksista kärsivien lasten hoidossa. Kuten aikuisia koskevan käyttöaiheenkin osalta, lääkevalmistekomitea katsoi, että näyttöä on riittävästi kryptokokin aiheuttaman lasten aivokalvotulehduksen hoidosta sekä sen relapsien ehkäisyä koskevasta käyttöaiheesta.

Sieni-infektioiden ehkäiseminen lapsilla, joiden immuunivaste on heikentynyt

Lapsipotilaita koskevasta International Registration Dossier -aineiston tiedot (1993), jotka puoltavat flukonatsolin käyttöaihetta sieni-infektioiden ehkäisemisessä potilailla, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt, ovat peräisin kolmesta lapsilla tehdystä tutkimuksesta. Yhdessä tutkimuksessa määritettiin flukonatsolin teho pelkkään nystatiiniin verrattuna ja toisessa tutkimuksessa suun kautta otettaviin polyeeneihin (nystatiini tai amfoterisiini B) verrattuna ja kolmannessa tutkimuksessa ketokonatsoliin verrattuna. Flukonatsoli (annokset 1 mg painokiloa kohti vuorokaudessa ja 3 mg painokiloa kohti vuorokaudessa) oli tehokkaampi kuin aktiivinen vertailulääke sieni-infektioiden ehkäisemisessä. Sieni-infektioiden ehkäisyyn suositeltu flukonatsoliannos aikuisille on 50–400 mg. Edellä esitettyä algoritmia käyttäen lasten suositusannokseksi saadaan 3–12 mg painokiloa kohti. Lääkevalmistekomitea katsoi, että flukonatsolin käyttö on aiheenmukaista sieni-infektioiden ehkäisyssä lapsilla, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt.

Näin ollen lääkevalmistekomitea hyväksyi jäljempänä luetellut käyttöaiheet Diflucanille ja muille kauppanimille. Käyttöaiheet koskevat seuraavia lääkemuotoja: kapselit (50 mg, 100 mg, 150 mg ja 200 mg), liuos infuusionestettä varten, siirappi sekä jauhe oraalisuspensiota varten.

Diflucan (flukonatsoli) on tarkoitettu seuraavien sieni-infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1):

Aikuisilla potilailla Diflucanin käyttö on aiheenmukaista seuraavien sairauksien hoidossa:

- *kryptokokin aiheuttama aivokalvotulehdus (ks. kohta 4.4)*
- *koksidioidomykoosi (ks. kohta 4.4).*
- *invasiivinen kandidiaasi*
- *limakalvojen kandidiaasi, mukaan luettuna suun ja nielun sekä ruokatorven kandidiaasi, kandiduria sekä krooninen limakalvojen ja ihon kandidiaasi*
- *krooninen suun atrofisen kandidiaasi (hammasproteesin aiheuttama suuvaurio), jos suun hygienia tai paikallishoito eivät tehoa*
- *emättimen kandidiaasi, akuutti tai uusiutunut, kun paikallishoito ei sovi*
- *terskan sieni-infektio, kun paikallishoito ei ole sovi*
- *ihon sienitaudit, kuten Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor ja ihon Candida-infektiot, kun systeeminen hoito on aiheenmukaista.*
- *Tinea unguinum (kynsien sienitauti), kun muut lääkkeet eivät sovi.*

Aikuisilla potilailla Diflucanin käyttö on aiheenmukaista seuraavien sairauksien ehkäisyssä:

- *Kryptokokin aiheuttaman aivokalvotulehduksen relapsit potilailla, joilla uusiutumisen riski on suuri*
- *Suun ja nielun tai ruokatorven kandidiaasin relapsit HIV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla relapsien riski on suuri.*
- *Emättimen kandidiaasin uusiutumisen vähentäminen (vähintään neljä infektiota vuodessa).*
- *Sieni-infektioiden ehkäisy potilailla, joilla on pitkäkestoinen neutropenia (esimerkiksi pahanlaatuisista verisairauksista kärsivät potilaat, joita hoidetaan kemoterapialla, tai potilailla, joille tehdään hematopoieettinen kantasolusiirto (ks. kohta 5.1)).*

Vastasyntyneillä, vauvoilla, pikkulapsilla sekä 0–17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla Diflucanin käyttö on aiheenmukaista seuraavasti:

Diflucania käytetään limakalvojen (suun ja nielun sekä ruokatorven) kandidiaasin, invasiivisen kandidiaasin ja kryptokokin aiheuttaman aivokalvotulehduksen hoitoon sekä sieni-infektioiden ehkäisyyn potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt. Diflucania voidaan käyttää ylläpitohoitona kryptokokin aiheuttaman aivokalvotulehduksen uusiutumisen ehkäisyyn lapsilla, joilla uusiutumisriski on suuri (ks. kohta 4.4).

Hoito voidaan aloittaa ennen viljely- ja laboratoriotutkimusten tulosten saamista, mutta tulosten valmistettua infektiolääkitystä muutetaan tarvittaessa tuloksia vastaavaksi.

Myös viralliset ohjeet sienilääkkeiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

Yhden 150 mg:n kapselin kertahoito

Käyttöaiheisiin sukupuolielinten kandidiaasi ja etenkin aikuisten naisten ulkoisten sukupuolielinten ja emättimen kandidiaasi ja aikuisten miesten terskan kandidiaasi hyväksyttiin joissakin jäsenvaltioissa hoidoksi yksi 150 mg:n vahvuinen kapseli, koska kerta-annoshoito on helppo. Lääkevalmistekomitea katsoi, että myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot olivat hyväksyttäviä näiden käyttöaiheiden osalta. Tämän kandidiaasin ensisijainen hoitomuoto on kuitenkin paikallishoito, ja hoito yhdellä 150 mg:n kapselilla on aiheenmukaista edellä mainittujen sukupuolielinten kandidiaasien hoitoon aikuisilla nimenomaan silloin, kun paikallishoito ei ole sovi.

Yhden 150 mg:n kapselin osalta lääkevalmistekomitea hyväksyi valmisteyhteenvedon kohtaan 4.1 seuraavan sanamuodon:

Diflucan (flukonatsoli) on tarkoitettu seuraavien sieni-infektioiden hoitoon aikuisilla (ks. kohta 5.1):

- *emättimen akuutti kandidiaasi, kun paikallishoito ei sovi*
- *terskan sieni-infektio, kun paikallishoito ei sovi*

Hoito voidaan aloittaa ennen viljely- ja laboratoriotutkimusten tulosten saamista, mutta tulosten valmistettua infektiolääkitystä muutetaan tarvittaessa tuloksia vastaavaksi.

Myös viralliset ohjeet sienilääkkeiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

Kohta 4.2 - Annostus ja antotapa

Jäsenvaltioissa eri infektioiden osalta oli eroja annostuksessa, esimerkiksi limakalvojen eri sieni-infektioiden hoidossa. Tämä koski myös kryptokokkoosia ja kryptokokki-infektioiden ehkäisemistä, invasiivista kandidiaasin ja emättimen kandidiaasin kohdalla. Kaikissa käyttöaiheissa oli eroja myös annossuosituksen sanamuodossa nuorten ja lasten osalta.

Annostuksen yhtenäistämiseksi myyntiluvan haltijaa pyydettiin lisäämään annostusta koskevaan kohtaan taulukko, jossa on kunkin käyttöaiheen suositukset siten esitettyinä, että hoito ja infektioiden ehkäisy on erotettu toisistaan. Koska oraalinen imeytyminen on nopeaa ja lähes täydellistä, hoitoon ja/tai ehkäisyyn suositellut flukonatsoliannokset eri käyttöaiheissa ovat samat suun kautta (kapselit, oraalisuspensio ja siirappi) ja laskimonsisäisesti annettuna. Toimitettujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi kutakin käyttöaihetta koskevat annostussuositukset.

Lapsilla flukonatsolin farmakokineettinen profiili vastaa aikuisilla tunnettua profiilia, kun otetaan huomioon jakaantumistilavuus ja puhdistuma. Näin ollen lasten annostus vastaa aikuisten annostusta. Annos, jonka suuruus on 3 mg painokiloa kohti, on osoittautunut tehokkaaksi sieni-infektioiden hoidossa lapsilla, joiden immuunivaste on heikentynyt, sekä kryptokokin aiheuttaman aivokalvotulehduksen kaltaisia vakavia sieni-infektioita sairastavilla lapsilla.

Lääkevalmistekomitea totesi, että nuoria koskeva annostus oli jäänyt pois; missään kansallisessa valmisteyhteenvedossa ei nimittäin ollut annostusta tälle ikäryhmälle. Komitean esittämien kysymysten perusteella myyntiluvan haltija toimitti tätä nimenomaista ikäryhmää koskevan annostustiedot, jotka perustuivat ohjeeseen ”Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal product in the paediatric population” (2006).

Lisäksi komitea katsoo, että lapsipotilaiden osalta lääkkeen turvallisuutta ja tehokkuutta sukupuolielinten kandidiaasin hoidossa ei ole osoitettu, sillä kaikki lapsia ja nuoria koskevat tiedot ovat peräisin tutkimuksista, joissa on tutkittu muita käyttöaiheita kuin sukupuolielinten kandidiaasia. Joissakin hyvin harvoissa tapauksissa nuorten hoito on kuitenkin välttämätöntä (esimerkiksi kun mikään muu, etenkin paikallinen, hoitovaihtoehto ei sovi), joten näitä tapauksia ei tule sulkea kokonaan hoidosta pois. Näin ollen valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 lopullisessa sanamuodossa on otettu huomioon komiteassa käyty keskustelu kaikkien valmisteiden, myös yhden 150 mg:n kapselin osalta.

Valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 lopullisessa hyväksytyssä tekstissä lapsipotilaiden annokset on jaettu ikäryhmittäin: vauvat, pikkulapset ja lapset (28 päivän ikäisestä 11 vuoden ikäisiin), nuoret (12–17-vuotiaat) ja vastasyntyneet (0–27 päivän ikäiset).

Kohta 4.4 - Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa oli eroja tämän kohdan yksittäisissä kappaleissa. Arviointimenettelyssä keskityttiin etenkin keskeiseen turvallisuusprofiiliin, joka oli päivätty 2. huhtikuuta 2009.

Kohtaan lisättiin *Tinea capitis*ta koskeva varoitus sekä varoitus siitä, ettei valmistetta tule käyttää lapsilla tässä käyttöaiheessa.

Kryptokokkoosin osalta näyttö flukonatsolin tehokkuudesta muualla (esimerkiksi keuhkoissa tai iholla) ilmenevän kryptokokkoosin hoidossa on rajallista.

Syvien endeemisten sienitautien osalta näyttö flukonatsolin tehokkuudesta muiden endeemisten sienitautien, kuten *parakoksidioidimykoosin*, *lymfokutaanisen sporotrikoosin* ja *histoplasmoosin*, hoidossa oli rajallista, eikä niitä näin ollen mainita valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1. Tähän kohtaan on lisätty tätä koskeva varoitus.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskeva varoitus ja ristiviittaus on lisätty annostusta koskevaan kohtaan 4.2.

Varoitusta, joka koskee sydämeen ja verisuoniin kohdistuvaa vaikutusta sekä QT-ajan pitenemistä sydänsähkökäyrässä, on vahvistettu. Muiden tunnetusti QT-aikaa pidentävien ja sytokromi P450 (CYP) 3A4:n kautta metaboloituvien lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Lisäksi halofantriinin on todettu pidentävän QTc-aikaa suositellulla hoitavalla annoksella. Se on myös CYP3A4:n substraatti. Tämän vuoksi flukonatsolin ja halofantriinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5 on lisätty tarkempaa tietoa tästä.

Yliherkkyysoireista lisättiin varoitus, kuten muiden atsoleiden kohdalla on tehty.

Koska flukonatsoli on potentti CYP2C9:n estäjä ja kohtalainen CYP3A4:n estäjä ja koska se on myös CYP2C19:n estäjä, potilaita, joita hoidetaan samanaikaisesti CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n kautta metaboloituvilla lääkkeillä, joiden terapeutinen leveys on kapea, on seurattava.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi kaikki edellä esitetyt muutokset kaikkia lääkemuotoja varten.

Kohta 4.5 - Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmistekomitea merkitsi myyntiluvan haltijan ehdotuksen tiedoksi ja hyväksyi tätä kohtaa koskevan yhtenäistetyt teksti. Niiden aineiden, joiden toimintaan CYP3A4 osallistuu ja joilla tiedetään olevan QT-ajan pidentymiseen liittyviä kielteisiä vaikutuksia (kuten halofantriini, midatsolaami ja triatsolaami), lisääminen tähän kohtaan on perusteltua.

Tekstiin lisättiin maininta itrakonatsolin (toinen triatsoli) ja sakinaviirin yhteisvaikutuksista (samanaikainen käyttö muiden QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa on vasta-aiheista), joka on jo sakinaviirin tuotetiedoissa ja otettu huomioon sakinaviirin muutetuissa myyntipäällysymerkinnöissä. Flukonatsolin samanaikainen käyttö sakinaviirin kanssa oli vasta-aiheista valmisteyhteenvedon kohtaa 4.3 koskevan ristiviittauksen mukaisesti. Flukonatsolin samanaikainen käyttö sakinaviirin kanssa oli vasta-aiheista valmisteyhteenvedon kohtaa 4.3 koskevan ristiviittauksen mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi kaikki edellä esitetyt muutokset kaikkia lääkemuotoja varten.

Kohta 4.8 - Haittavaikutukset

Lääkevalmistekomitea merkitsi myyntiluvan haltijan ehdotuksen tiedoksi ja hyväksyi tätä kohtaa koskevan yhtenäistetyt teksti, jota sovelletaan kaikkiin Diflucan-valmisteisiin. Yhtenäistettäessä Diflucanin kansallisissa valmisteyhteenvedoissa mainittuja haittavaikutuksia otettiin huomioon myös keskeinen turvallisuusprofiili. Haittavaikutusten yleisyyden luokittelua koskevaa yleistä tekstiä sekä haittavaikutuksista markkinoille tulon jälkeen saatuja kokemuksia koskevaa tekstiä selvennettiin, ja tapahtumien määrän yleisyyttä tarkistettiin. Menetelmää, tilastollista lähestymistapaa sekä toimitettuja tietoja arvioitiin, ja lääkevalmistekomitea piti arvioitua yleisyyttä asianmukaisena.

Kohta 5.1 - Farmakodynamiikka

Tätä kohtaa jäsennettiin osittain uudestaan ohjeiden mukaisesti, ja siihen lisättiin alaotsikoita, kuten vaikutustapa, farmakokineettinen ja farmakodynaaminen suhde, vastustuskykyyn liittyvät mekanismit ja raja-arvot (EUCASTin suositusten mukaisesti).

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin arvioimaan kaikki muut kansallisesti hyväksytyt valmisteyhteenvedojen kohdat ja ehdottamaan muutoksia niihin tekstikohtiin, joissa oli eroja. Lisäksi korjattiin pieniä typografisia virheitä. Lääkevalmistekomitea hyväksyi kaikki nämä muutokset.

Pakkausseloste

Kaikkien valmisteyhteenvedon tehtyjen muutoksen vuoksi pakkausselosteeseen oli tehtävä useita vastaavia muutoksia. Kun korjaukset oli tehty, toteutettiin luettavuudesta, joka toimitettiin komitealle arvioitavaksi lausuntomenettelyn aikana. Lääkevalmistekomitea hyväksyi lopullisen pakkausselosteen.

LAATU – MODUULI 3

Myyntiluvan haltija esitti laatumuodulin yhtenäistämistä. Kapseleiden, oraalisuspension valmistamiseen tarkoitetun jauheen, siirapin sekä infuusionestettä varten tarkoitetun liuoksen kehittämistä, valmistusta ja valvontaa koskevat tiedot on esitetty hyväksyttävästi. Tehtyjen testien tulokset täyttävät keskeiset laatuvaatimukset riittävän yhtenäisesti ja yhdenmukaisesti, minkä perusteella voidaan päätellä, että valmisteet toimivat hyväksyttävästi ja yhtenäisesti kliinisessä käytännössä.

Tietojen arvioinnin perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi yhtenäistetyn moduulin 3.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Myyntiluvan haltijan ehdotuksen ja vastausten arvioinnin sekä komiteassa käytyjen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea hyväksyi Diflucanin ja muiden kauppanimien eri pakkaustyyppien yhtenäistetyt tuotetietoasiakirjat, joissa huomioidaan eri lääke muodot. Erityisesti käyttöaiheet ja niihin liittyvät annostussuositukset yhtenäistettiin. Lisäksi hyväksyttiin yhtenäistetty moduuli 3. Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea pitää Diflucanin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta suotuisana ja yhtenäistettyjä tuotetietoasiakirjoja hyväksyttävänä.

Ottaen huomioon, että

- menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta,

lääkevalmistekomitea suosittelee niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Diflucania ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.