

DODATEK II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Diflucan in povezanih imen (glejte Dodatek I)

Flukonazol je snov, ki spada v kemijsko skupino derivatov triazola. Flukonazol specifično zavira sintezo glivičnega ergosterola in encimov, ki presnavljajo mikotični citokrom P-450. Flukonazol deluje antimikotično proti večini klinično običajnih vrst *Candida*. Flukonazol deluje tudi *in vitro* proti vrstam *Cryptococcus*. Flukonazol je tretja generacija azolov, zanj pa je značilna visoka peroralna biološka uporabnost, razširjena distribucija v telesne tekočine in tkiva, predvidljiv ledvični očistek in uporaba enkrat na dan. Njegova topnost omogoča tako peroralno kot intravensko uporabo. Ker so farmakokinetične lastnosti peroralne in intravenske uporabe flukozanola podobne in ker je flukozanol dobro biološko uporaben, se lahko rezultati, pridobljeni pri peroralnem odmerjanju, uporabljajo tudi za intravensko formulacijo.

Flukozanol je na voljo za peroralno uporabo v obliki 50-, 100-, 150- in 200-miligramskih kapsul, v obliki sirupa 5 mg/ml ter v obliki praška za peroralno suspenzijo, ki se pripravi z rekonstitucijo z vodo. Zdravljenje genitalne kandidiaze poteka z enojnim 150-miligramskim odmerkom flukonazola in v nekaterih državah članicah je na voljo priročna oblika kapsule, ki vsebuje 150-miligramski odmerek, samo za indikacijo genitalne kandidiaze, natančneje za zdravljenje akutne vaginalne kandidiaze in kandidnega balanitisa.

Flukonazol je na voljo tudi za intravensko uporabo (i.v.) v obliki 2 mg/ml solne raztopine.

Flukonazol je bil na voljo tudi za lokalno uporabo v obliki gela 0,5 %. Ta formulacija je bila odobrena samo v Italiji in je bila indicirana za zdravljenje dermatomikoze zaradi dermatofitov, kvasovk in plesni. Med postopkom ocenjevanja je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prostovoljno umaknil formulacijo gela z evropskega tržišča. Tako izid tega napotitvenega postopka na vključuje ocene formulacije gela.

Zdravilo Diflucan je bilo vključeno na seznam zdravil za uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila (SPC) v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena. Zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic o odobritvi dovoljenj za promet z zgoraj navedenim zdravilom (in povezanih imen) je Evropska komisija obvestila sekretariat CHMP/EMA o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, z namenom razrešitve nesoglasij med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila in s tem uskladitve različnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila v EU.

Poglavje 4.1 - Terapevtske indikacije

Kapsule 50 mg, 100 mg, 150 mg in 200 mg, sirup 5 mg/ml, prašek za peroralno suspenzijo 50 mg/5ml ali 200 mg/5 ml, raztopina za infundiranje 2 mg/ml.

CHMP je ocenil informacije o zdravilu, pri čemer je upošteval veljavne nacionalne informacije o zdravilu in obstoječe strokovno znanje ter preučil indikacije za vsako posamezno zdravstveno stanje. Razpravljali in utemeljevali so tudi profilaktično uporabo zdravila Diflucan, kakor se razlikuje od indikacij za zdravljenje. Poleg tega so pojasnili tudi pediatrične indikacije.

V vseh študijah mikozne kandidiaze je bil flukonazol učinkovit in enakovreden ali boljši v primerjavi z drugimi običajnimi zdravili tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih. Na splošno se je zdravilo dobro prenašalo in ni bilo nobene klinično pomembne razlike pri odmerkih do (in vključno s) 400 mg/dan. Rezultati podpirajo flukonazol kot primerno zdravljenje za kandidiazo sluznic, vključno z

orofaringealno in ezofagealno kandidiazo, kandidurijo in kronično mukokutano kandidiazo. CHMP se je strinjal z indikacijo flukonazola za zdravljenje kronične oralne atrofične kandidiaze (razjede v ustih), kadar zobna higiena ali topično zdravljenje ne zadostujeta.

Preučevali so tudi indikacijo za preprečevanje ponovitev pri imunsko oslabilih (HIV in rakavih) bolnikih. Uporabljenih je bilo več različnih načinov odmerjanja, in sicer 100 mg/dan, 200 mg/dan in 200 mg trikrat/teden. V vseh študijah je bil flukonazol enako ali bolj učinkovit kot placebo pri preprečevanju kliničnih ponovitev. Pri bolnikih z rakom je bil boljši kot placebo pri preprečevanju ponovitve glivične okužbe. CHMP je ugotovil, da sta neprekinjeno zdravljenje z flukonazolom z odmerkom 100 mg/dan in neprekinjeno ali občasno zdravljenje z odmerkom 200 mg/dan učinkovita pri preprečevanju ponovitve orofaringealne ali ezofagealne kandidiaze pri imunsko oslabiljenih bolnikih, ki so zdravljenje tudi dobro prenašali. CHMP se je strinjal z ločitvijo zdravljenja in profilakso ponovitev pri orofaringealni kandidiazi ter v skladu s tem tudi z navedbo odmerjanja.

Okužbe moških in ženskih spolnih organov s kandido so relativno pogoste in se dobro odzivajo na peroralno uporabo flukozanola. Flukozanol je odobren za zdravljenje akutne ali ponavljajoče se vulvovaginalne kandidiaze pri ženskah in kandidnega balanitisa pri moških. Flukonazol se uporablja tudi kot vzdrževalno zdravljenje (profilaksa) za preprečevanje ponovitve vaginalne kandidiaze. Peroralno zdravljenje z enojnim odmerkom flukonazola pri vaginalni kandidiazi in kandidnem balanitisu je kot možnost zdravljenja na voljo že okoli 30 let. Dokazi temeljijo na programu kliničnih preskušanj treh študij, v katerih so preučevali vulvovaginalno kandidiazo, in ene študije kandidnega balanitisa. Poleg tega pa farmakokinetični profil flukonazola omogoča njegovo samostojno uporabo zaradi podaljšanega razpolovnega časa izločanja, ki traja okoli 36 ur, in njegove porazdelitve v vaginalna tkiva in izločke, pri čemer ostajajo koncentracije nad minimalno inhibitorno koncentracijo za *C.albicans* vsaj 72 ur. Tako enojni odmerek 150 mg flukonazola zagotavlja varno in učinkovito zdravljenje vulvovaginalne kandidiaze pri odraslih ženskah ali kandidnega balanitisa pri odraslih moških. CHMP je ugotovil, da delovanje flukonazola proti vrstam *Candida* in njegov farmakokinetični profil zagotavljata varno, učinkovito in primerno nadomestno možnost zdravljenja namesto topičnega zdravljenja, in sicer z enojnim odmerkom tako za kandidni vaginitis in kandidni balanitis pri odraslih kot za preprečevanje ponovitev vaginalne kandidiaze. CHMP je potrdil, da so podatki, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, za te indikacije zadovoljivi.

Endemične mikoze ostajajo velika težava za javno zdravje v več državah in so s širjenjem okužb s HIV vedno pogostejše. Kokcidioidomikoza je bolezen z različnimi manifestacijami. Pojavnost na območjih, ogroženih s temi glivičnimi okužbami, je naraščajoča in vedno več je ljudi, ki potujejo v te endemične regije v Združenih državah Amerike in v Južni Ameriki. Zdravljenje s flukonazolom je učinkovito pri več globokih mikozah, kar potrjujejo tudi podatki iz kliničnih preskušanj in priporočajo klinične smernice. CHMP je sklenil, da je zdravljenje s flukonazolom, z odmerkom od 400 mg do 800 mg na dan, varno in učinkovito primarno zdravljenje kokcidioidomikoze. CHMP se je strinjal, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil zadostne podatke o učinkovitosti in varnosti flukonazola pri zdravljenju invazivnih glivičnih okužb (kriptokokoza, invazivna kandidiaza) v primerjavi z drugimi možnostmi zdravljenja ter dokazal pozitivno razmerje med koristmi in tveganjem. Uporabo flukonazola pri zgoraj navedenih indikacijah podpirajo tudi smernice Ameriškega združenja za infekcijske bolezni (IDSA). Za indikacije parakokcidioidomikoza, histoplazmoza, limfokutana sporotrihoza, pri katerih so druga zdravila neuspešna ali jih bolniki niso prenašali, je CHMP ocenil, da predloženi podatki o učinkovitosti niso zadostni. Zato te indikacije niso več navedene v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila, v ustrezna poglavja pa so bila dodana opozorila.

Dermatomikoze vključujejo tinea pedis, tinea cruris, tinea versicolor, tinea unguium (onikomikoza) in kožne okužbe s *Candido*. Uporabo flukonazola pri zdravljenju glivičnih okužb kože so preučevali v več primerjalnih in neprimerjalnih študijah. Te študije so pokazale, da je peroralna uporaba flukonazola učinkovita in da se flukonazol kot antimikotik pri tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis,

tinea versicolor in onikomikozi dobro prenaša. Dogovorjeno je bilo, da se pri tinea unguinum (onikomikoza) flukozanol uporablja samo, kadar druga zdravila niso primerna. CHMP je potrdil končno besedilo za indikacijo.

Kriptokokni meningitis povzroča gliva *Cryptococcus neoformans*. Čeprav gliva *C. neoformans* običajno prizadene imunsko oslabele, pa se tudi pri bolnikih, pri katerih se ne kažejo težave z imunskim sistemom lahko razvije kriptokokoza. Pri flucozanolu je bila dokazana *in vitro* in *in vivo* učinkovitost proti *Cryptococcus neoformans*, kar zdravnikom ponuja možnost zdravljenja z zdravilom, ki je manj toksično kot amfotericin B. Flukonazol je dokazano varno in učinkovito protiglivično zdravilo pri zdravljenju zdravih in imunsko oslabljenih bolnikov s kriptokoknim meningitisom, obstajajo pa tudi klinični podatki, ki podpirajo uporabo flukonazola za zdravljenje otrok in odraslih. CHMP je potrdil, da podatki podpirajo samo indikacijo kriptokokni meningitis, kar je tudi navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ne pa tudi splošne indikacije kriptokokoze.

Flukozanol je dokazano varen in učinkovit pri invazivni kandidiazi. Flukonazol in amfotericin B sta povezana s podobnim kliničnim odzivom in preživetjem pri zdravljenju kandidemije. Vendar pa so bili neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila, pogostejši pri amfotericinu B. CHMP je sklenil, da je flukonazol varno in učinkovito zdravilo za preprečevanje ali zdravljenje invazivne kandidiaze v primerjavi z drugimi zdravili. Ta indikacija se ne nanaša na posamezne oblike invazivnih kandidnih okužb.

Invazivne okužbe s *Candido* so postale običajne in življenjsko ogrožajoče za bolnike z levkemijo, rakom, hematološkimi oblikami raka in bolnike s presajenim kostnim mozgom. Nevtropenični bolniki so še posebej ogroženi s kandidemijo. Antimikotiki se uporabljajo za več namenov preprečevanja, njihova učinkovitost pa je bila ustrezno ocenjena le v majhnem številu študij. Izvirnim vlogam za indikacijo za preprečevanje glivičnih okužb je bilo priloženih sedem primerjalnih kliničnih študij, v katerih je sodelovalo 755 bolnikov, ki so prejeli peroralni flukonazol, 383 bolnikov je prejelo placebo in 374 bolnikov primerjalna peroralna zdravila. Večina bolnikov je začela s protiglivično profilakso pred obdobjem nevtropenije zaradi kemoterapije ali radioterapije za maligne bolezni ali presaditve kostnega mozga. Na splošno je bila uporaba flukonazola kot profilaktičnega zdravila za preprečevanje izbruhov glivičnih okužb pri nevtropeničnih bolnikih dokazana pri prvotni vlogi.

Flukonazol je tako postal uveljavljen kot običajno zdravilo za preprečevanje izbruhov okužb pri nevtropeničnih bolnikih. Nedavno je Ameriško združenje za infekcijske bolezni (ISDA: *Pappas et al 2009*) objavilo posodobljeno smernico za uporabo antimikotikov, vključno z indikacijo za preprečevanje, pri čemer je flukozanol priporočen za preprečevanje. CHMP se je strinjal s predloženimi podatki in potrdil, da je flukonazol učinkovit pri preprečevanju kandidnih okužb pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo.

Pediatrična uporaba

Med letoma 2005–2006 je potekal skupni delovni projekt EU – Ocena pediatričnih podatkov. Ocenjevali so farmakokinetične podatke za 113 pediatričnih bolnikov iz 5 študij, dveh študij z enojnim odmerkom, 2 z različnimi odmerki in študijo pri nedonošenih novorojenčkih. Na voljo so bili tudi dodatni podatki iz študije sočutne uporabe (EU, 2006). Predlagano besedilo za farmakokinetiko pri otrocih je besedilo, ki je bilo dogovorjeno v skupnem delovnem projektu EU.

Flukonazol je učinkovit pri zdravljenju glivičnih okužb pri odraslih z različnimi odmerki, priporočenimi v nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila (50–400 mg). Pri pediatrični populaciji se flukonazol uporablja za zdravljenje mukozne kandidiaze (orofaringealna, ezofagealna), sistemske kandidiaze in kriptokoknih okužb ter za preprečevanje glivičnih okužb pri ogroženih, imunsko oslabljenih otrocih po citotoksični kemoterapiji ali radioterapiji.

Mukozna kandidiaza (orofaringealna in ezofagealna) pri otrocih

Akutna oralna kandidiaza se lahko pojavi pri do 5 % novorojenčkov. Najpogosteje je povezana s hudimi imunskimi okvarami zaradi sladkorne bolezni, levkemije, limfoma, rakavih obolenj, nevtropenije in okužb z virusom HIV, pri čemer predstavlja napovednik za klinično napredovanje bolezni v AIDS. Uporaba antibiotikov širokega spektra, kortikosteroidov, citotoksičnih zdravil in radioterapije so prav tako predispozicijski dejavniki. Orofaringealna kandidiaza (OPC) je še vedno ena najpogostejših oportunističnih okužb pri otrocih, okuženih z virusom HIV, v času prejemanja močno aktivne protivirusne terapije (Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART)) (28 % otrok), s stopnjo pojavnosti 0,93 na 100 otrok/leto.

Ezofagealna kandidiaza se primarno povezuje z okužbami s HIV ali drugimi oblikami imunske oslabilnosti pri otrocih. Pojavnost ezofagealne kandidiaze je okoli 0,08 na 100 otrok/leto po začetku zdravljenja po režimu HAART okoli leta 2001. *Candida oesophagitis* je še vedno prisotna pri otrocih, ki se ne odzivajo na protivirusno zdravljenje. Dejavniki tveganja za ezofagealno kandidiazo pri otrocih z okužbo HIV so nizko število CD4 (<100 celic/mm³), visoko virusno breme in nevtropenijo (<500 celic/mm³). Sistemska terapija je pri ezofagealni bolezni nujna in jo je treba empirično izvajati pri otrocih, ki so okuženi z virusom HIV ter imajo orofaringealno kandidiazo in ezofagealne simptome. Pri večini bolnikov naj bi simptomi izginili v nekaj dneh po začetku učinkovitega zdravljenja. Peroralne ali intravensko raztopine flukonazola, ki se uporabljajo 14–21 dni, so zelo učinkovite za zdravljenje *Candida oesophagitis*.

CHMP je potrdil, da razpoložljivi podatki ustrezno potrjujejo varno in učinkovito uporabo flukonazola pri zdravljenju in preprečevanju mikozne (orofaringealne in ezofagealne) kandidiaze pri otrocih.

Invazivna kandidiaza pri otrocih

Diseminirana kandidiaza med otroci, okuženimi s HIV, ni pogosta, vendar se *Candida* lahko razširja iz požiralnika, še zlasti pri sočasni okužbi z virusom herpes simpleks (HSV) ali citomegalovirusom (CMV). Kandidemija se pojavlja pri do 12 % otrok, okuženih z virusom HIV, s stalno vstavljenim centralnim venskim katetrom za celovito prehranjevanje ali intravensko dajanje antibiotikov. Flukonazol se je uporabljal za zdravljenje invazivnih okužb s kandido pri otrocih. Zdravljenje invazivne kandidiaze zahteva večje odmerke flukonazola, kot se uporabljajo pri mukokutani bolezni. Zdravljenje se lahko prične tudi z amfotericinom B, potek zdravljenja pa se nato previdno nadaljuje s flukonazolom. Uporaba flukonazola pri otrocih z odmerkom 12 mg/kg/dan zagotavlja izpostavljenost, ki je podobna odmerku 400 mg na dan pri odraslih, večji odmerki pa se pri otrocih ne priporočajo. CHMP je menil, da je zdravljenje invazivne kandidiaze pri otrocih ustrezno dokazano.

Kriptokokne okužbe pri otrocih

Kriptokokoza je tipična oportunistična okužba za AIDS. Druga stanja, ki predstavljajo povečano tveganje, so nekateri limfomi (npr. Hodgkinov limfom) in sarkoidoza ter bolniki z dolgotrajnim zdravljenjem s kortikosteroidi. Kriptokokne okužbe se pogosteje pojavljajo v povezavi z boleznijo HIV, vendar pa se kriptokokne okužbe pojavljajo redkeje pri otrocih, okuženih s HIV, kot pri odraslih. Flukonazol se uporablja za zdravljenje pediatričnih bolnikov s kriptokokno boleznijo. Kot pri indikaciji za odrasle se je CHMP strinjal, da obstajajo zadostni dokazi za indikacijo za zdravljenje in tudi za preprečevanje ponovitev kriptokoknega meningitisa pri otrocih.

Preprečevanja kandidnih okužb pri imunsko oslabljenih otrocih

Podatki v podporo flukonazolu pri indikaciji za preprečevanje glivičnih okužb pri imunsko oslabljenih bolnikih v pediatrični Dokumentaciji za registracijo zdravil (1993) so bili pridobljeni iz treh študij z otroki. V eni študiji so dokazovali učinkovitost flukonazola v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z nistatinom, v drugi študiji v primerjavi s peroralnimi polieni (nistatin ali amfotericin B), v tretji pa v primerjavi s ketokonazolom. Flukonazol z odmerkom 1 mg/kg/dan in 3 mg/kg/dan je bil pri preprečevanju glivičnih okužb bolj učinkovit kot primerjalno zdravilo. Priporočen odmerek flukonazola za preprečevanje glivičnih okužb pri odraslih je 50–400 mg in z uporabo zgornjega algoritma je bilo ugotovljeno, da je priporočen odmerek pri otrocih 3–12 mg/kg. CHMP je potrdil, da se flukonazol indicira za preprečevanje kandidnih okužb pri imunsko oslabljenih otrocih.

CHMP je tako sprejel naslednje sklope indikacij za zdravilo Diflucan in povezana imena za kapsule (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), raztopino za infundiranje (i.v.), sirup, prašek za peroralno suspenzijo.

Zdravilo Diflucan (flukonazol) je indicirano za naslednje glivične okužbe (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Diflucan je indicirano za zdravljenje:

- *kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4);*
- *kokcidioidomikoze (glejte poglavje 4.4);*
- *invazivne kandidiaze;*
- *mukozne kandidiaze, vključno z orofaringealno in ezofagealno kandidiazo, kandidurijo ter kronično mukokutano kandidiazo;*
- *kronične oralne atrofične kandidiaze (razjede v ustih), kadar zobna higiena ali topično zdravljenje ne zadostujeta;*
- *vaginalne kandidiaze, akutne ali ponavljajoče se, kadar lokalno zdravljenje ni primerno;*
- *kandidnega balanitisa, kadar lokalno zdravljenje ni primerno;*
- *dermatomikoze, vključno s tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor in kožne kandidne okužbe, kadar je potrebno sistematsko zdravljenje;*
- *tinea unguium (onikomikoza), kadar zdravljenje z drugimi zdravili ni primerno.*

Zdravilo Diflucan je indicirano pri odraslih za preprečevanje:

- *ponovitve kriptokoknega meningitisa pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitve;*
- *ponovitve orofaringealne ali ezofagealne kandidiaze pri bolnikih, ki so okuženih z HIV in pri katerih obstaja visoko tveganje za ponovitev;*
- *zmanjševanja pojavnosti ponavljajoče se vaginalne kandidiaze (4 ali več epizod na leto);*
- *kandidnih okužb pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo (kot so bolniki s hematološkimi malignimi boleznimi, ki prejemajo kemoterapijo, ali pri prejemnikih transplantata krvotvornih matičnih celic (glejte poglavje 5.1)).*

Zdravilo Diflucan je pri novorojenčkih, dojenčkih, malčkih, otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, indicirano za:

Zdravilo Diflucan se uporablja za zdravljenje mukozne kandidiaze (orofaringealne, ezofagealne), invazivne kandidiaze, kriptokoknega meningitisa in za preprečevanje kandidnih okužb pri imunsko oslabljenih bolnikih. Zdravilo Diflucan se lahko uporablja kot vzdrževalno zdravljenje za preprečevanje ponovitev kriptokoknega meningitisa pri otrocih z visokim tveganjem za ponovitve (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje se lahko začne, preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih študij; ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi .

Upoštevajte tudi uradne smernice za ustrezno uporabo antimikotikov.

Ena kapsula, 150 mg

V nekaterih državah članicah je za indikacijo genitalne kandidiaze, in sicer natančneje vulvovaginalne kandidiaze pri odraslih ženskah in kandidnega balanitisa pri odraslih moških, odobreno zdravljenje s 150-miligramsko kapsulo zaradi prikladnosti zdravljenja z enim odmerkom. CHMP je potrdil, da so podatki, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, za te indikacije zadovoljivi. Kljub temu pa je zdravilo prvega izbora te kandidiaze topična uporaba zdravila in ena kapsula 150 mg flukonazola je posebej indicirana za prej navedene indikacije genitalne kandidiaze pri odraslih, kadar lokalno zdravljenje ni primerno.

Za obliko 150-miligramskih kapsul je CHMP potrdil naslednje besedilo v poglavju 4.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila:

Zdravilo Diflucan (flukonazol) je indicirano za naslednje glivične okužbe (glejte poglavje 5.1):

- *akutna vaginalna kandidiaza, kadar lokalno zdravljenje ni primerno;*
- *kandidni balanitis, kadar lokalno zdravljenje ni primerno.*

Zdravljenje se lahko začne, preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih študij; ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi .

Upoštevajte tudi uradne smernice za ustrezno uporabo antimikotikov .

Poglavje 4.2 - Odmerjanje in način uporabe

Med državami članicami so obstajale razlike v odmerjanju pri različnih okužbah, na primer za posamezne mukozne kandidne okužbe. Enako je bilo za kriptokokoza/preprečevanje kriptokoknih okužb, za invazivno kandidiazo ali vaginalno kandidiazo. Razlike so se pojavljale tudi v besedilih priporočil za odmerjanje pri mladostnikih in otrocih, in sicer pri vseh indikacijah.

Za uskladitev odmerjanja je bil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pozvan, naj v poglavje o odmerjanju doda razpredelnico s priporočenimi odmerki za vsako indikacijo ter naj loči med odmerjanjem za zdravljenje in za preprečevanje. Ker je peroralna absorpcija hitra in skoraj popolna, so odmerki flukonazola, priporočeni za zdravljenje in/ali preprečevanje različnih indikacij, enaki za peroralne oblike (kapsule, peroralna suspenzija in sirup) in za intravensko uporabo. Na podlagi predloženih podatkov je CHMP potrdil priporočila za odmerjanje za vsako indikacijo.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični profil flukonazola je glede volumna porazdelitve in očistka pri otrocih razumljen podobno kot pri odraslih. Zaradi tega je režim odmerjanja pri otrocih enak kakor pri odraslih. Odmerek 3 mg/kg se je pokazal učinkovit pri zdravljenju glivičnih okužb pri imunsko oslabljenih otrocih in pri zdravljenju pediatričnih bolnikov s hudimi glivičnimi okužbami, kot je na primer kriptokokni meningitis.

CHMP je menil, da odmerjanje pri mladostnikih manjka, saj v nobenem nacionalnem povzetku glavnih značilnosti zdravila ni bilo opisano odmerjanje za to starostno skupino. Po zastavljenih vprašanjih CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil način odmerjanja za to starostno skupino, ki ga je oblikoval na podlagi „Smernice o vlogi farmakokinetike pri razvoju zdravila pri pediatrični populaciji, 2006“.

CHMP je menil tudi, da varnost in učinkovitost za indikacijo genitalna kandidiaza pri pediatrični populaciji nista bili dokazani, saj vsi razpoložljivi podatki za otroke in mladostnike izhajajo iz študij o drugih indikacijah, in ne za genitalno kandidiazo. Vendar pa je v zelo redkih primerih zdravljenje pri mladostnikih nujno (npr. na voljno ni druge primerne možnosti (še posebej lokalnega) zdravljenja) in v teh primerih zdravljenje ne sme biti popolnoma izključeno. Tako končno besedilo v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila glede te indikacije odraža razpravo v CHMP o vseh formulacijah, vključno z obliko ene 150-miligramske kapsule.

V končnem odobrenem besedilu v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila so bili odmerki za pediatrično populacijo ločeni glede na starostno skupino dojenčkov, malčkov in otrok (28 dni do 11 let), mladostnikov (12 let do 17 let) in novorojenčkov (0 do 27 dni).

Poglavje 4.4 - Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med državami članicami obstajajo razlike med posameznimi odstavki v tem poglavju. Na splošno je bil upoštevan Glavni varnostni profil z dne 2. aprila 2009.

Dodano je bilo opozorilo za tinea capitis in dejstvo, da se ne sme uporabljati pri otrocih.

Glede kriptokokoze pa so dokazi o učinkovitosti flukonazola pri zdravljenju kriptokokoze na drugih mestih (npr. pljučna in kožna kriptokokoza) omejeni.

V primeru globoke endemične mikoze so dokazi o učinkovitosti flukonazola pri zdravljenju drugih oblik endemične mikoze, kot so na primer *parakoccidiodomikoza*, *limfokutana sporotrihoza* in *histoplazmoza* omejeni, in te indikacije niso več navedene v poglavju 4.1 informacij o zdravilu. Zato je bilo v to poglavje dodano opozorilo.

Za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic je bilo dodano opozorilo s sklicem na poglavje o odmerjanju 4.2 za to skupino bolnikov.

Opozorilo o učinku na srčno-žilni sistem in povezava s podaljšanjem intervala QT na elektrokardiogramu je bilo ponovno poudarjeno. Sočasna uporaba drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT in ki jih presnavlja citokrom P450 (CYP) 3A4 je kontraindicirana. Poleg tega je bilo za halofantrin dokazano, da priporočeni terapevtski odmerek podaljšuje interval QTc in je substrat CYP3A4. Sočasna uporaba flukonazola in halofantrina se zato ne priporoča. Obsežnejše informacije so bile vključene v poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Podobno kot pri drugih azolih je bilo vključeno opozorilo glede preobčutljivostnih reakcij.

Ker je flukonazol močan zaviralec CYP2C9, zmerni zaviralec CYP3A4 in tudi zaviralec CYP2C19, je treba posebej nadzorovati bolnike, ki se sočasno zdravijo z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo z CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4.

Vse navedene spremembe je CHMP potrdil in veljajo za vse formulacije.

Poglavje 4.5 - Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo za to poglavje. Vključitev snovi, za katere je znano, da nanje vpliva CYP3A4 ter da negativno učinkujejo na podaljšanje intervala QT (kot so halofantrin, midazolam in triazolam) je utemeljena.

Ob upoštevanju nedavnih sprememb označevanja za sakvinavir (kontraindicirana sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki podaljšujejo interval QTc) je bila v informacije o zdravilni učinkovini sakvinavir dopolnjena vključitev besedila o medsebojnem delovanju z itrakonazolom (drugi triazol). Sočasna uporaba flukonazola s sakvinavirjem je bila kontraindicirana v skladu s sklicem na poglavje 4.3

informacij o zdravilu. Sočasna uporaba flukonazola s sakvinavirjem je bila kontraindicirana v skladu s sklicem na poglavje 4.3 informacij o zdravilu. Vse navedene spremembe je CHMP potrdil in veljajo za vse formulacije.

Poglavje 4.8 - Neželeni učinki

CHMP je upošteval predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in sprejel usklajeno besedilo za to poglavje, ki velja za vse formulacije zdravila Diflucan. Pri usklajevanju navedenih neželenih učinkov med nacionalnimi povzetki glavnih značilnosti zdravila Diflucan se je upošteval Glavni varnostni profil. Splošno besedilo o razvrstitvi pogostnosti in opis neželene reakcije, pridobljen iz obdobja trženja zdravila, sta bila preoblikovana v jasnejšo obliko in popravljene so bile pogostnosti več reakcij. Pregledani so bili metoda, statistični pristop in predloženi podatki. CHMP je menil, da so ocenjene pogostnosti primerne.

Poglavje 5.1 - Farmakodinamične lastnosti

To poglavje je bilo v skladu s smernicami deloma spremenjeno. Dodana so bila podpoglavja, kot so način delovanja, odnos med farmakokinetiko/farmakodinamiko, mehanizem(-mi) odpornosti in mejne vrednosti (v skladu z Evropskim odborom za testiranje protimikrobne občutljivosti – EUCAST).

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil pozvan, naj oceni vsa ostala poglavja nacionalno odobrenih povzetkov glavnih značilnosti zdravila in v primerih razlik med besedili predlaga potrebne spremembe. Poleg tega so bile popravljene tudi manjše tipografske napake. Vse te spremembe je CHMP potrdil.

Navodilo za uporabo

Po sprejetju vseh dopolnil povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo treba zadevne spremembe vnesti tudi v navodila za uporabo. Po vnosu popravkov je bil izveden tudi test berljivosti, ki je bil nato predložen in ocenjen v napotitvenem postopku. Končno besedilo navodila za uporabo je sprejel CHMP.

KAKOVOST – MODUL 3

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil predlog za uskladitev modula za kakovost. Informacije o razvoju, izdelovanju in kontroli kapsul, praška za peroralno suspenzijo, sirupa in raztopine za infundiranje so bile predstavljene na zadovoljiv način. Rezultati izvedenega testa kažejo zadovoljivo doslednost in enotnost pomembnih značilnosti kakovosti zdravila, zato se sklepa, da ima zdravilo lahko zadovoljiv in enoten kliničen učinek.

Na podlagi pregleda podatkov je CHMP sprejel usklajen Modul 3.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

CHMP je na osnovi ocene predlogov in odgovorov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter po razpravi znotraj Odbora ob upoštevanju farmacevtskih oblik sprejel usklajene sklope dokumentacije informacij o zdravilu za različne oblike zdravila Diflucan in povezanih imen. Še posebej so bile usklajene indikacije in z njimi povezana priporočila za odmerjanje. Sprejet je bil tudi usklajen modul 3. Na osnovi navedenega je CHMP menil, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Diflucan in povezana imena ugodno ter da se dokumentacija usklajenih informacij o zdravilu lahko odobri.

Ob upoštevanju naslednjega,

- obseg napotitve je bil uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, so bili ocenjeni na osnovi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v Odboru;

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Diflucan in povezanih imen (glejte Dodatek I), za katere so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo navedeni v Dodatku III.