

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Diflucan и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Флуконазол е вещество, което принадлежи към химичния клас на триазоловите производни. Флуконазол специфично инхибира ергостероловата синтеза при гъбите и микотичните ензими, използващи цитохром Р-450. Флуконазол демонстрира антигъбична активност срещу повечето клинично разпространени видове *Candida*. Флуконазол също проявява *in vitro* активност срещу *Cryptococcus sp.* Флуконазол, азол от трето поколение, се характеризира с висока орална бионаличност, широко разпределение в телесните течности и тъкани, предвидим бъбречен клирънс и приложение веднъж дневно. Разтворимостта позволява перорално, както и венозно приложение. Тъй като фармакокинетичните свойства на перорално и интравенозно приложения флуконазол са сходни и тъй като флуконазол има добра бионаличност, резултатите, получени с перорално дозиране, са приложими също към интравенозния състав.

Флуконазол е наличен за перорална употреба под формата на капсули от 50 mg, 100 mg, 150 mg и 200 mg, под формата на сироп 5 mg/ml и под формата на прах за перорална суспензия при разтваряне във вода от 50 mg или 200 mg/5 ml. Тъй като лечението на гениталната кандидоза изисква единична доза от 150 mg флуконазол, в някои държави-членки е налична удобна форма, съдържаща единична капсула флуконазол от 150 mg, само за показанието генитална кандидоза, и по-специално за лечение на остра вагинална кандидоза и кандидозен баланит.

Флуконазол се предлага също под формата на разтвор за интравенозно (IV) приложение с концентрация 2 mg/ml във физиологичен разтвор.

В допълнение, флуконазол се предлага и под формата на гел 0,5% за локална употреба. Тази лекарствена форма е одобрена само в Италия и е показана за лечение на дерматомикози, причинени от дерматофити, дрожди и плесенни гъби. В хода на процедурата по оценяване, притежателят на разрешението за употреба доброволно оттегля лекарствената форма гел от европейския пазар. По този начин резултатът от настоящата процедура по сезиране не включва оценка на формата гел.

Diflucan е включен в списъка на продуктите за хармонизиране на кратката характеристика на продукта по член 30, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена. Поради различие в националните решения, взети от държавите-членки по отношение на разрешаването на горепосочените продукти (и свързаните с него имена), Европейската комисия уведомява секретариата на СНМР/ЕМА за официално сезиране по член 30 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за да се разрешат различията между национално разрешените кратки характеристики на продукта и по този начин да се хармонизират различните кратки характеристики на продукта в Европейския съюз.

Точка 4.1 - Терапевтични показания

Капсули от 50 mg, 100 mg, 150 mg и 200 mg, сироп 5 mg/ml, прах за перорална суспензия 50 mg/5ml или 200 mg/5 ml, инфузионен разтвор 2 mg/ml.

СНМР оценява информацията за продукта, като взема предвид настоящите национални информации за продукта и съществуващото научно познание, и обсъжда показанията за всяко отделно заболяване. Профилактичната употреба на Diflucan също е разгледана и обоснована, отделно от показанията за лечение. В допълнение са разяснени и педиатричните показания.

Във всички проучвания на лигавичната кандидоза, флуконазол е ефикасен и еквивалентен или по-добър от стандартните агенти при възрастни и при педиатрични пациенти. Също така се понася добре и не е показал клинично значими промени при дози до и включително 400 mg/дневно. Резултатите подкрепят флуконазол като подходящо лечение за лигавична кандидоза, включително орофарингеална, кандидоза на хранопровода, кандидурия и хронична кожно-лигавична кандидоза. СНМР се съгласява, че флуконазол трябва да бъде показан за лечение на хронична орална атрофична кандидоза (протезно възпаление на устата), ако зъбна хигиена или локално лечение не са достатъчни.

Изследвано е показанието за предотвратяване на рецидив при имунокомпрометирани (с ХИВ и рак) пациенти. Включени са няколко различни режима на дозиране, 100 mg/ден, 200 mg/ден и 200 mg три пъти/седмично. Във всички проучвания флуконазол е или равен, или по-ефективен от плацебо за профилактика на клиничен рецидив. При пациентите с рак е по-ефективен от плацебо за профилактика на микологичен рецидив. СНМР заключава, че продължителната терапия с флуконазол по 100 mg/дневно и продължителната или периодична терапия по 200 mg/дневно са ефективни за профилактика на рецидив на орофарингеална кандидоза или кандидоза на хранопровода при имунокомпрометирани пациенти и са добре понасяни. СНМР има споразумение да разделя лечението от профилактиката на рецидив на орофарингеална кандидоза и в представянето на респективните дозировки.

Кандидозните инфекции на мъжките и женските генитални области са сравнително чести и се повлияват добре от перорално приложение на флуконазол. Флуконазол е одобрен за лечение на остра или рецидивираща вулвовагинална кандидоза при жени и кандиден баланит при мъже. Флуконазол се използва също като поддържаща терапия (профилактика) за профилактика на рецидив на вагинална кандидоза. Терапията с една доза флуконазол при вагинална кандидоза и кандиден баланит са терапевтичен избор от около 30 години. Доказателството се основава на програма от клинични изпитвания от три проучвания при вулвовагинална кандидоза и едно при кандиден баланит. Освен това фармакокинетичният профил на флуконазол позволява употребата му като самостоятелен агент, поради удължения му елиминационен полуживот от приблизително 36 часа и разпределението му във вагиналните тъкани и секрети, с концентрации над минималната инхибиторна концентрация за *C. albicans*, оставаща за най-малко 72 часа. Следователно, еднократна доза от 150 mg флуконазол осигурява безопасно и ефективно лечение за вулвовагинална кандидоза при възрастни жени или кандиден баланит при възрастни мъже. СНМР заключава, че активността на флуконазол срещу *Candida sp.* и фармакокинетиката му предлагат безопасна, ефективна и удобна алтернатива на локалната терапия в режим с еднократна доза както за кандидозен вагинит, така и за кандидозен баланит при възрастни, а също за профилактиката на

_____. СНМР приема за задоволителни данните, предоставени от притежателя на разрешението за употреба за тези показания.

Ендемичните микози остават основен проблем на общественото здраве в много страни и стават все по-чести с разпространението на ХИВ инфекцията. Кокцидиомикозата е заболяване с многообразни прояви. Случаите в ендемичните райони на тези гъбични инфекции се увеличават и населението, пътуващо към специфичните ендемични райони в САЩ и Южна Америка, нараства. Терапията с флуконазол е ефикасна за няколко дълбоки микози, като това се подкрепя от данни от клинични изпитания и се препоръчва от клинични ръководства. СНМР заключава, че флуконазол от 400 до 800 mg дневно е безопасно и ефективно първично лечение за кокцидиомикоза. СНМР се съгласява също, че притежателят на разрешението за употреба е предоставил достатъчно данни за ефикасността и безопасността на флуконазол при инвазивни гъбични инфекции (криптококози, инвазивни кандидози), в сравнение с други терапевтични възможности и демонстрира положително съотношение полза-риск. Употребата на флуконазол за горните показания се подкрепя също от насоките на Американското дружество по инфекциозни болести (IDSA). За показанията параконцидиомикоза, хистоплазмоза, лимфокожна споротрихоза, където не са помогнали други агенти или не се понасят, СНМР счита, че предоставените данни относно ефикасността не са достатъчни. Поради това тези показания не се посочват вече в точка 4.1 на кратката характеристика на продукта и е добавено предупреждение в съответната точка.

Дерматомикозите включват *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguinum* (онихомикоза) и кожни инфекции с *Candida*. Употребата на флуконазол за лечението на кожни гъбични инфекции е изследвана в няколко сравнителни и несравнителни проучвания. Тези проучвания демонстрират, че пероралният флуконазол е ефективен и добре понасян антимикотичен агент срещу *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea versicolor* и онихомикоза. За *Tinea unguinum* (онихомикоза) се заключава, че флуконазол е показан само когато другите агенти не са сметени за подходящи. СНМР постига съгласие за окончателния текст на показанието.

Криптококовият менингит се причинява от гъбичката *Cryptococcus neoformans*. Въпреки че *C. neoformans* обичайно заразява имунокомпрометирани лица, пациенти без никакви видими проблеми с имунната система също развиват криптококоза. Флуконазол е демонстрирал *in vitro* и *in vivo* ефикасност срещу *Cryptococcus neoformans* и е предоставил на клиницистите терапевтична възможност, която е по-малко токсична от амфотерцин В. Флуконазол е установен като безопасна и ефективна противогъбична терапия при здрави и имунокомпрометирани пациенти с криптококов менингит и има клинични данни, подкрепящи флуконазол като лечение при деца и възрастни. СНМР приема, че подкрепящите данни са само за показанието криптококов менингит, което е въведено в кратката характеристика на продукта, а не общото показание криптококоза.

Доказано е, че флуконазол е безопасен и ефикасен за инвазивна кандидоза. Флуконазол и амфотерцин В са свързани със сходен процент клинични отговори и преживяемост при лечението на кандидемия: свързаните с лекарството нежелани лекарствени реакции обаче са по-чести при амфотерцин В. СНМР заключава, че флуконазол е безопасен и ефективен лекарствен продукт за профилактика и лечение на инвазивната кандидоза в сравнение с други лечения. В това показание не се посочват други отделни форми на инвазивни кандидози.

Инвазивните инфекции с *Candida* са чести и животозастрашаващи усложнения при пациенти с левкемия, рак, злокачествени хематологични заболявания и пациенти с костномозъчна

трансплантация. Пациентите с неутропения са изложени на особено висок риск от кандидемия. В много случаи на профилактика се използват противогъбични агенти, но само няколко проучвания оценяват задоволително тяхната ефикасност. Първоначалните заявления за показанието профилактика на гъбични инфекции включва седем сравнителни клинични проучвания, в които 755 пациенти приемат перорален флуконазол, 383 пациенти плацебо и 374 пациенти перорални агенти за сравнение. Мнозинството от пациентите започва противогъбична профилактика преди подлагане на период на индуцирана неутропения чрез химио- или лъчетерапия за злокачествено заболяване или костномозъчна трансплантация. Като цяло, употребата на флуконазол като профилактично средство за предотвратяване на пробивни гъбични инфекции при неутропенични пациенти е установена в първоначалното заявление.

Освен това флуконазол е установен като стандартно лечение за профилактика на пробивни инфекции при неутропенични пациенти. Наскоро Американското дружество по инфекциозни болести (IDSA: *Pappas et al. 2009*) публикува актуализирано ръководство за употреба на противогъбични агенти, включващо показанието за профилактика, където флуконазол се препоръчва за профилактика. СНМР се съгласява с представените данни и приема, че флуконазол е ефикасен за профилактика на гъбични инфекции при пациенти с продължителна неутропения.

Педиатрична употреба

През 2005–2006 г. е проведен проект на ЕС за съвместна работа по оценка на педиатричните данни. Фармакокинетичните данни се оценяват за 113 педиатрични пациенти от 5 проучвания: 2 проучвания с еднократна доза; 2 проучвания с многократна доза и проучване при недоносени новородени. Допълнителни данни са налични от проучване за милосърдна употреба (*EU, 2006*). Предложеният текст за фармакокинетиката при деца е текстът, който е приет по време на проекта на ЕС за съвместна работа.

Флуконазол е ефективен като лекарствено средство срещу гъбични инфекции при възрастни в дозовия диапазон, препоръчван в националните кратки характеристики на продукта (50–400 mg дневно). В педиатричната популация флуконазол се използва за лечение на лигавични кандидози (орофарингеални, езофагеални), системни кандидози и криптококови инфекции и профилактика на гъбичната инфекция в рискови имунокомпрометирани деца след цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия.

Лигавична кандидоза (орофарингеална и езофагеална) при деца

Остра орална кандидоза може да се наблюдава при до 5% от новородените деца. Най-често се свързва с тежко имунологично увреждане поради захарен диабет, левкемия, лимфом, злокачествено заболяване, неутропения и ХИВ инфекция, където се явява като предвестник на клинична прогресия до СПИН. Употребата на широкоспектрни антибиотици, кортикостероиди, цитотоксични лекарства и лъчетерапия са също предразполагащи фактори. Орофарингеалната кандидоза (ОРС) продължава да бъде една от най-честите опортюнистични инфекции при деца, заразени с ХИВ в ерата на високо активната антиретровирусна терапия (HAART) (28% от децата) със заболяемост от 0,93 на 100 дете-години.

Езофагеалната кандидоза е основно асоциирана с ХИВ инфекция или други форми на имуносупресия при деца. Заболеваемостта от езофагеална кандидоза е около 0,08 на 100 детегодини след въвеждането на HAART около 2001 г. Кандидозата на хранопровода продължава да се наблюдава при деца, които не отговарят на антиретровирусната терапия. Рискови фактори за езофагеална кандидоза при деца с ХИВ инфекция включват нисък брой CD4 (<100 клетки/ mm^3), високо вирусно натоварване и неутропения (<500 клетки/ mm^3). Системната терапия е важна за заболяването на хранопровода и трябва да бъде започната емпирично сред заразените с ХИВ деца, които имат орофарингеална кандидоза и симптоми от хранопровода. При повечето пациенти симптомите трябва да отшумят в рамките на няколко дни след началото на ефективната терапия. Разтвори на перорален или интравенозен флуконазол, прилагани за 14–21 дни, са високо ефективни за лечението на езофагеална кандидоза.

СНМР се съгласява, че наличните данни са достатъчни за безопасната и ефикасна употреба на флуконазол за лечение и профилактика на лигавичната (орофарингеална и езофагеална) кандидоза при деца.

Инвазивна кандидоза при деца

Дисеминираната кандидоза е рядка сред заразените с ХИВ деца, но *Candida* може да се разпространи от хранопровода, особено когато е налице коинфекция с херпес симплекс вирус (HSV) или цитомегаловирус (CMV). Кандидемия се наблюдава при до 12% от инфектираните с ХИВ деца с хронично поставени централни венозни катетри за пълно парентерално хранене или интравенозни антибиотици. Флуконазол е използван за лечение на инвазивни инфекции с кандида при деца. Лечението на инвазивна кандидоза изисква по-високи дози флуконазол от използваните за кожнолигавично заболяване. Като алтернатива може да бъде приложен начален курс с амфотерцин В и след това внимателно последван от завършването на курс на терапия с флуконазол. Флуконазол, приложен на деца по 12 mg/kg/дневно осигурява експозиция, сходна на стандартната дневна дозировка от 400 mg при възрастни, а по-високи дози не са препоръчани при деца. СНМР счита, че лечението на инвазивна кандидоза при деца е демонстрирано в достатъчна степен.

Криптококова инфекция при деца

Криптококозата е определяща опортюнистична инфекция за СПИН. Други състояния, които представляват повишен риск, включват определени лимфоми (например Ходжкинов лимфом), саркоидоза и пациенти на продължителна кортикостероидна терапия. По-голяма вероятност от поява на криптококови инфекции съществува във връзка със заболяване, причинено от ХИВ-вируса, въпреки това криптококовите инфекции се наблюдават много по-рядко сред деца, инфектирани с ХИВ, отколкото сред възрастни. Флуконазол е използван за лечение на педиатрични пациенти с криптококово заболяване. По отношение на показанието при възрастни СНМР се съгласява, че има достатъчно доказателства за показанието лечение, както и профилактика на рецидив на криптококов менингит при деца.

Профилактика на кандидозни инфекции при имунокомпрометирани деца

Данните, подкрепящи показанието на флуконазол за профилактика на гъбични инфекции при имунокомпрометирани пациенти в педиатричния международен регистър (1993) са получени от три проучвания при деца: едно проучване определя ефикасността на флуконазол срещу

нистатинова терапия самостоятелно, друго проучване срещу перорални полиени (нистатин или амфотерцин В) и трето проучване срещу кетоконазол. Флуконазол, приложен в дози от 1 mg/kg/дневно и 3 mg/kg/дневно, е по-ефективен от активното контролно лекарство, използвано за предотвратяване на гъбични инфекции. Дозата на флуконазол, препоръчана за профилактика на гъбични инфекции при възрастни, е 50–400 mg и при използване на по-горния алгоритъм води до препоръчителни дози за деца от 3–12 mg/kg. СНМР се съгласява, че флуконазол е показан за профилактика на инфекции с кандидата при имунокомпрометирани деца.

В обобщение, СНМР приема следните групи показания за Diflucan и свързани с него имена за капсули (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), инфузионен разтвор (IV), сироп, прах за перорална суспензия.

Diflucan (флуконазол) е показан при следните гъбични инфекции (вж. точка 5.1)

Diflucan е показан при възрастни за лечение на:

- *Криптококов менингит (вж. точка 4.4).*
- *Кокцидиоидомикоза (вж. точка 4.4).*
- *Инвазивна кандидоза.*
- *Лигавична кандидоза, включително орофарингеална кандидоза, езофагеална кандидоза, кандидурия и хронична кожнолигавична кандидоза.*
- *Хронична атрофична кандидоза на устната кухина (протезно възпаление на устата), ако зъбна хигиена или локално лечение не са достатъчни.*
- *Вагинална кандидоза, остра или рецидивираща; когато локалната терапия не е подходяща.*
- *Кандиден баланит, когато локалната терапия не е подходяща.*
- *Дерматомикози, включващи tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor и дермални инфекции с кандидата, когато е показана системна терапия.*
- *Tinea unguium (онихомикоза), когато други средства не се считат за подходящи.*

Diflucan е показан при възрастни за профилактика на:

- *Рецидив на криптококов менингит при пациенти с висок риск от рецидив.*
- *Рецидив на орофарингеална или езофагеална кандидоза при пациенти, заразени с ХИВ, които са с висок риск от рецидив.*
- *За да се намали заболяемостта от рецидивираща вагинална кандидоза (4 или повече епизода годишно).*
- *Профилактика на инфекции с кандидата при пациенти с продължителна неутропения (като например пациенти със злокачествени хематологични заболявания, които получават химиотерапия или пациенти, претърпяващи трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1).*

Diflucan е показан при новородени на термин, бебета, деца в ранна детска възраст, деца и юноши на възраст от 0 до 17 години:

Diflucan се използва за лечение на лигавични кандидози (орофарингеални, езофагеални), инвазивни кандидози, криптококов менингит и при профилактика на инфекциите с кандидата при имунокомпрометирани пациенти. Diflucan може да бъде използван като поддържаща терапия

за профилактика на рецидив на криптококов менингит при деца с висок риск от рецидив (вж. точка 4.4).

Лечението може да бъде назначено, преди да са получени резултатите от културелните изследвания и другите лабораторни проучвания; след като обаче тези резултати станат достъпни, антиинфекциозната терапия трябва да бъде съответно коригирана.

Трябва да се обърне внимание на официалното ръководство за правилна употреба на противогъбични средства.

За формата от 150 mg, една капсула

Показанието за генитална кандидоза, и по-специално за вулвовагинална кандидоза при възрастни жени, и баланит, причинен от кандиди при възрастни мъже, е одобрено в няколко държави-членки за лекарствената форма от една капсула от 150 mg поради удобството на лечението с една доза. СНМР приема за задоволителни данните, предоставени от притежателя на разрешението за употреба за тези показания. Тъй като обаче първата линия на терапия на тази кандидоза е локалното лечение, формата от една капсула от 150 mg е специфично показана за горните показания за генитални кандидози при възрастни, където локалното лечение не е подходящо.

За формата от една капсула от 150 mg точка 4.1 от кратката характеристика на продукта е съгласувана от СНМР, както следва:

Diflucan (флуконазол) е показан при следните гъбични инфекции при възрастни (вж. точка 5.1)

- *Остра вагинална кандидоза, когато локалната терапия не е подходяща.*
- *Кандиден баланит, когато локалната терапия не е подходяща*

Лечението може да бъде назначено, преди да са получени резултатите от културелните изследвания и другите лабораторни проучвания; след като обаче тези резултати станат достъпни, антиинфекциозната терапия трябва да бъде съответно коригирана.

Трябва да се обърне внимание на официалното ръководство за правилна употреба на противогъбични средства.

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

В държавите-членки има различия в дозировката при различните показания, например за индивидуални лигавични инфекции с кандида. Същата е ситуацията и за криптококозата/профилактиката на криптококовите инфекции, при инвазивна кандидоза или вагинална кандидоза. Има също разлики в текста на препоръките за дозиране за юноши и деца по отношение на всички показания.

За да се хармонизира дозирането, от притежателя на разрешението за употреба е изискано да включи в точката за дозировка, таблица с препоръчителните дози по отношение на всяко показание и да разграничи лечение от профилактика. Тъй като пероралната абсорбция е бърза и почти пълна, препоръчаните доза на флуконазол за лечение и/или профилактика на различните показания са еднакви за пероралното (капсули, перорална суспензия и сироп) и интравенозното приложение. На базата на представените данни СНМР се съгласява за препоръчаните дози за всяко показание.

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на флуконазол при деца има добре позната връзка с този при възрастни, когато обемът на разпределение и клирънсът се вземат предвид. Това води до дозов режим при децата, който е еквивалентен на този при възрастни. Дози от 3 mg/kg за деца са доказали ефективност срещу гъбични инфекции при имунокомпрометирани деца и също за лечението на педиатричните пациенти със сериозни гъбични заболявания като криптококов менингит.

СНМР отбелязва, че дозицията при юноши е пропусната: нито една от националните кратки характеристики на продукта не описва дозицията при тази възрастова група. Следвайки въпросите, повдигнати от СНМР, притежателят на разрешението за употреба предоставя дозировка за тази специфична възрастова група на базата на „Насоки за ролята на фармакокинетиката в развитието на лекарствен продукт в педиатричната популация, 2006“

В допълнение, СНМР счита, че безопасността и ефикасността за показанието генитална кандидоза не са установени при педиатричната популация, тъй като цялата налична информация при деца и юноши е от проучвания при други показания, различни от генитална кандидоза. В много редки случаи обаче лечението при юноши е наложително (т.е. не е подходящо никакво друго (особено локално лечение) и тези случаи не трябва да бъдат напълно изключвани от лечение.

Окончателният текст в точка 4.2 на кратката характеристика на продукта по отношение на това показание отразява обсъждането на СНМР за всички лекарствени форми, включително една капсула от 150 mg.

В окончателния одобрен текст на точка 4.2 на кратката характеристика на продукта дозите при педиатричната популация са разделени на възрастови групи бебета, деца в ранна детска възраст и деца (28 дни до 11 години), юноши (12 години до 17 години) и родени на термин бебета (0 до 27 дни).

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По отношение на отделните параграфи в тази точка има различия между всички държави-членки. Като цяло е взет предвид основният профил на безопасност, датиращ от 2 април 2009 г.

Добавено е специално предупреждение за *tinea capitis* и фактът, че не трябва да бъде използван при деца.

По отношение на криптококозата, доказателствата за ефикасността на флуконазол за лечение на криптококоза на други места (напр. белодробна и кожна криптококоза) са ограничени.

В случай на дълбоки, ендемични микози, доказателствата за ефикасността на флуконазол за лечение на други форми на ендемични микози като паракокцидиоидомикоза, лимфокожна споротрихоза и хистоплазмоза са ограничени и не се посочват вече в точка 4.1 на информацията за продукта. Затова в тази точка е добавено специално предупреждение.

За пациенти с бъбречни увреждания е добавено специално предупреждение с кръстосана препратка към точката за дозировка 4.2 в тази група пациенти.

Специалното предупреждение за ефекта върху сърдечносъдовата система и връзката с удължаването на QT интервала на електрокардиограмата е подсилено. Противопоказано е съвместното прилагане на други лекарствени продукти, за които се знае, че удължават QT интервала и които се метаболизират чрез цитохром P450 (CYP) 3A4. Освен това е демонстрирано, че халофантрин удължава QT интервала при препоръчаната терапевтична доза и е субстрат на CYP3A4. Следователно, съвместната употреба на флуконазол и халофантрин не се препоръчва. По-обстойна информация е добавена към точка 4.5 на кратката характеристика на продукта.

Добавено е специално предупреждение за реакции на свръхчувствителност, както при другите азоли.

Тъй като флуконазол е силен инхибитор на CYP2C9 и умерен инхибитор на CYP3A4, а флуконазол е също инхибитор на CYP2C19, лекуваните пациенти, които са същевременно третирани с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, метаболизирани чрез CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, трябва да бъдат наблюдавани.

Всички гореизброени промени са приети от СНМР и важат за всички лекарствени форми.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

СНМР отбелязва предложението на притежателя на разрешението за употреба и приема хармонизиран текст за тази точка. Включването на вещества, за които е известно участие на CYP 3A4 и адитивен негативен ефект върху удължаването на QT интервала (като халофантрин, мидазолам и триазолам), не е обосновано.

Включването на текста за взаимодействието с итраконазол (друг триазол) в информацията за продукта на саквинавир и като се вземат предвид последните промени в означенията за саквинавир (противопоказан за едновременно приложение с други лекарства, удължаващи QT интервала), е изменено. Едновременната употреба на флуконазол със саквинавир е съответно противопоказана с кръстосана препратка към точка 4.3 от информацията за продукта. Едновременната употреба на флуконазол със саквинавир е съответно противопоказана с кръстосана препратка към точка 4.3 от информацията за продукта. Всички гореизброени промени са приети от СНМР и важат за всички лекарствени форми.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

СНМР отбелязва предложението на притежателя на разрешението за употреба и приема хармонизиран текст, приложим за всички лекарствени форми на Diflucan. Основният профил на безопасност е взет предвид при хармонизирането на изброените нежелани реакции между националните кратки характеристики на продукта на Diflucan. Общият текст на класификацията по честота и нежеланите лекарствени реакции, получени от опита след пускане на пазара са изяснени и честотата на няколко от реакциите, е ревизиран. Методът и статистическият подход, заедно с предоставените данни, са разгледани и СНМР счита, че оценената честота е уместна.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

Тази точка е частично реструктурирана съгласно насоките. Въведени са подзаглавия: напр. начин на действие, връзка фармакокинетика/фармакодинамика, механизъм(механизми) на резистентност и точки на прекъсване (според Европейския комитет по изпитване на антимикробната чувствителност - EUCAST).

Други точки на кратката характеристика на продукта

Притежателят на разрешението за употреба е помолен да оцени всички други точки на национално одобрените кратки характеристики на продуктите и да предложи подходящи промени в текста там, където има несъответствия. В допълнение са коригирани малки печатни грешки. Всички тези промени са приети от СНМР.

Листовка

След всички промени в кратката характеристика на продукта има няколко съответни промени в листовката за пациента. След като са нанесени корекциите, е извършен тест за четимост, който е предаден и оценен в хода на процедурата по сезиране. Окончателният текст на листовката е одобрен от СНМР.

КАЧЕСТВО – МОДУЛ 3

Притежателят на разрешението за употреба подава предложение за хармонизиране на модула за качество. Информация за разработването, производството и контрола на капсулите, праха за перорална суспензия, сиропа и инфузионния разтвор е представен по задоволителен начин. Резултатите от проведените тестове, посочват задоволителни съгласуваност и единност на важни качествени характеристики на продукта и те от своя страна водят до заключението, че продуктите трябва да имат задоволително и еднакво представяне в клиниката.

Въз основа на разглеждането на данните СНМР приема хармонизиран модул 3.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

В заключение, на базата на оценката на предложенията на притежателя на разрешението за употреба и отговорите, и последващото обсъждане на Комитета, СНМР приема хармонизирани пакети от информация за продукта, за различните лекарствени форми на Diflucan и свързани с него имена, които вземат предвид лекарствените форми. По-конкретно са хармонизирани показанията и свързаните с тях препоръки за дозировка. Приет е също хармонизиран модул 3. На базата на горепосоченото СНМР е счита, че съотношението полза/риск за Diflucan и свързани с него имена е положително и хармонизираната информация за продукта може да бъде одобрена.

Като се има предвид, че:

- обхватът на сезирането е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката
- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешения за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета

СНМР препоръчва изменение на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката са посочени в Приложение III за Diflucan и свързани с него имена (вж. Приложение I).