

BILAG II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Diflucan og relaterede navne (se bilag I)

Fluconazol er et stof, som tilhører den kemiske klasse triazolderivater. Fluconazol hæmmer specifikt svampes ergosterolsyntese og de mykotiske cytokrom P-450-medierede enzymer. Fluconazol udviser antimykotisk aktivitet over for de fleste klinisk almindelige *Candida*-arter. Fluconazol er også aktiv *in vitro* mod *Cryptococcus*-arter. Fluconazol, et tredjegerations azol, er karakteriseret ved høj oral biotilgængelighed, omfattende distribution i legemsvæsker og væv, forudsigtelig renal clearance og administration en gang dagligt. Opløseligheden giver mulighed for såvel oral som intravenøs administration. Da oralt og intravenøst administreret fluconazol har de samme farmakokinetiske egenskaber, og fluconazol har god biotilgængelighed, er resultater indhentet med oral dosering også relevante for den intravenøse formulering.

Fluconazol findes til oral anvendelse som kapsler med 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg, som 5 mg/ml syrup og som 50 mg eller 200 mg/5 ml pulver til oral suspension i en formulering til rekonstitution med vand. Da behandlingen af genital candidiasis kræver en enkelt dosis fluconazol a 150 mg, fås en bekvem formulering med en enkelt 150 mg fluconazol-kapsel i nogle medlemsstater udelukkende til indikationen genital candidiasis, mere specifikt til behandling af akut vaginal candidiasis og candida balanitis.

Fluconazol fås også til intravenøs (i.v.) anvendelse i en formulering med 2 mg/ml saltvandsopløsning.

Desuden kunne fluconazol også fås til topikal anvendelse i en formulering som 0,5 % gel. Denne formulering var kun godkendt i Italien og var indiceret til behandling af dermatomykose, som skyldes dermatofytter, gær og skimmelsvampe. I løbet af evalueringsproceduren trak indehaveren af markedsføringstilladelsen frivilligt gelformuleringen tilbage fra det europæiske marked. Derfor omfatter udfaldet af denne indbringelsesprocedure ikke nogen evaluering af gelformuleringen.

Diflucan stod på den liste over lægemidler, for hvilke produktresuméerne skulle harmoniseres i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer. På grund af de divergerende nationale beslutninger i medlemsstaterne vedrørende godkendelse af ovenfor nævnte lægemidler (og relaterede navne) indgav Europa-Kommissionen meddelelse til CHMP/EMA-sekretariatet om en officiel indbringelse i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer for at løse divergenser mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere de divergerende produktresuméer i EU.

Punkt 4.1 - Terapeutiske indikationer

50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg kapsler, 5 mg/ml syrup, 50 mg/5 ml eller 200 mg/5 ml pulver til oral suspension og 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning.

CHMP vurderede lægemidlets produktinformation under hensyntagen til de eksisterende nationale produktresuméer og den eksisterende faglig viden og drøftede indikationerne for hver enkelt medicinsk tilstand. Profylaktisk anvendelse af Diflucan separat fra behandlingsindikationerne blev også drøftet og begrundet. Derudover er de pædiatriske indikationer blevet klarlagt.

I alle undersøgelser af mykotisk candidiasis var fluconazol effektivt og ækvivalent med eller bedre end standardstofferne hos både voksne og pædiatriske patienter. Det var også generelt veltolereret, og der var ingen ændringer i klinisk signifikans ved doser på til og med 400 mg dagligt. Resultaterne understøtter fluconazol som en relevant behandling af candidainfektion i slimhinder, herunder orofaryngeal, øsofageal candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis. CHMP vedtog, at

fluconazol skal indiceres til behandling af kronisk oral atrofisk candidiasis (protesestomatit), hvis mundhygiejne eller topikal behandling er utilstrækkeligt.

Indikationen recidivforebyggelse hos immunkompromitterede (hiv- og cancer-) patienter blev undersøgt. Der blev anvendt flere dosisregimer, 100 mg dagligt, 200 mg dagligt og 200 mg tre gange ugentligt. I alle undersøgelserne var fluconazol lige så effektivt eller mere effektivt end placebo til at forebygge klinisk recidiv. Hos cancerpatienter var det bedre end placebo til forebyggelse af mykologisk recidiv. CHMP konkluderede, at kontinuerlig behandling med fluconazol med 100 mg dagligt og kontinuerlig eller periodisk behandling med 200 mg dagligt er effektiv til forebyggelse af recidiv af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos immunkompromitterede patienter og er veltolereret. CHMP er enig i at adskille behandling fra recidivprofylakse ved orofaryngeal candidiasis og fremlægge doseringen tilsvarende.

Candidainfektioner er relativt almindelige i genitalområdet hos mænd og kvinder og responderer godt på oral administration af fluconazol. Fluconazol er godkendt til behandling af akut eller recidiverende vulvovaginal candidiasis hos kvinder og candida balanitis hos mænd. Fluconazol anvendes også som vedligeholdelsesbehandling (profylakse) til forebyggelse af recidiverende vaginal candidiasis. Oral enkelt dosisbehandling med fluconazol ved vaginal candidiasis og candida balanitis har i ca. 30 år været en behandlingsmulighed. Evidensen er baseret på et klinisk undersøgelsesprogram med tre studier af vulvovaginal candidiasis og et af candida balanitis. Desuden gør den farmakokinetiske profil det muligt at anvende fluconazol som enkeltstof på grund af den lange halveringstid på cirka 36 timer og distributionen i vaginas væv og sekreter med koncentrationer over den minimale hæmmende koncentration for *C. albicans*, som varede ved i mindst 72 timer. Generelt er en enkelt 150 mg dosis fluconazol derfor en sikker og effektiv behandling af vulvovaginal candidiasis hos voksne kvinder eller candida balanitis hos voksne mænd. CHMP konkluderede, at fluconazol med sin aktivitet mod *Candida*-arter og sin farmakokinetik er et sikkert, effektivt og bekvemt alternativ til topikal behandling i et enkelt dosisregime til såvel candida vaginitis og candida balanitis hos voksne samt til profylakse af recidiverende vaginal candidiasis. CHMP vedtog, at data fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen var tilfredsstillende til disse indikationer.

Endemiske mykoser er fortsat et stort sundhedsmæssigt problem i flere lande, og de bliver hyppigere med spredningen af hiv-infektion. Coccidioidomykose er en sygdom med forskellige manifestationer. Incidensen i de endemiske områder for disse svampeinfektioner er stigende, og populationen, som bevæger sig mod de specifikke endemiske regioner i USA og Sydamerika, er voksende. Behandling med fluconazol er effektiv ved flere dybe mykoser. Det understøttes af data fra kliniske undersøgelser og anbefales i kliniske retningslinjer. CHMP konkluderede, at fluconazol ved 400 mg til 800 mg dagligt er en sikker og effektiv førstevalgsbehandling af coccidioidomykose. CHMP var også af den opfattelse, at indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt tilstrækkelige data om virkning og sikkerhed af fluconazol ved invasive svampeinfektioner (kryptokokkose, invasiv candidiasis) sammenlignet med andre behandlingsmuligheder, og at fluconazol udviste et positivt risk/benefit-forhold. Anvendelsen af fluconazol til ovenstående indikationer understøttes også af retningslinjer fra Infectious Diseases Society of America (IDSA). Til indikationerne paracoccidioidomykose, histoplasmose, lymphokutan sporotrichose, hvor andre stoffer har været virkningsløse eller ikke er tolereret, mente CHMP, at de fremlagte data om effekt ikke var tilstrækkelige. Derfor findes disse indikationer ikke længere i pkt. 4.1 i produktresuméet, og der er tilføjet en advarsel i det tilsvarende punkt.

Dermatomykose inkluderer Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor, Tinea unguinum (onychomykose) og candidainfektioner i huden. Brug af fluconazol til behandling af svampeinfektioner i huden er undersøgt i flere sammenlignende og ikke-sammenlignende undersøgelser. Disse undersøgelser viste, at oral fluconazol er et effektivt og veltolereret antimykotisk middel mod Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea versicolor og onychomykose. Ved Tinea unguinum (onychomykose) blev det konkluderet, at fluconazol kun er indiceret, når andre stoffer ikke betragtes som velegnede. CHMP godkendte den endelige ordlyd for indikationen.

Kryptokok-meningitis forårsages af svampen *Cryptococcus neoformans*. Selvom *C. neoformans* typisk inficerer immunkompromitterede personer, udvikler patienter uden åbenlyse problemer med immunsystemet også kryptokokkose. Fluconazol har udvist effekt *in vitro* og *in vivo* over for *Cryptococcus neoformans* og giver læger en behandlingsmulighed, som er mindre toksisk end amphotericin B. Det er fastlagt, at fluconazol er en sikker og effektiv behandling mod svampeinfektioner hos raske og immunkompromitterede patienter med kryptokok-meningitis, og der foreligger kliniske data, som understøtter fluconazol som behandling til børn og voksne. CHMP accepterede, at underbyggende data kun var for indikationen kryptokok-meningitis, som var medtaget i produktresuméet, og ikke den generelle kryptokok-indikation.

Fluconazol har vist sig at være sikker og effektiv til behandling af invasiv candidiasis. Fluconazol og amphotericin B var forbundet med samme kliniske responsrater og overlevelse ved behandling af candidæmi. Men lægemiddelrelaterede uønskede hændelser var hyppigere med amphotericin B. CHMP konkluderede, at fluconazol er et sikkert og effektivt lægemiddel ved profylakse eller behandling af invasiv candidiasis sammenlignet med andre behandlinger. Denne indikation indeholder ikke referencer til individuelle former for invasive candidainfektioner.

Invasive candidainfektioner er blevet almindelige og livstruende komplikationer hos patienter med leukæmi, cancer, hæmatologiske maligniteter og patienter, som har fået knoglemarvstransplantation. Neutropene patienter har særlig høj risiko for candidæmi. Antimykotika anvendes i mange profylaktiske situationer, men kun få undersøgelser har i tilstrækkelig grad evalueret deres virkning. De oprindelige ansøgninger til indikationen forebyggelse af svampeinfektioner indeholdt syv kliniske sammenlignende undersøgelser, hvor 755 patienter fik oral fluconazol, 383 patienter placebo og 374 patienter orale sammenlignende midler. Størstedelen af patienterne påbegyndte profylakse mod svampeinfektion, før de skulle gennemgå en periode med induceret neutropeni på grund af kemoterapi eller strålebehandling for malign sygdom eller knoglemarvstransplantation. Generelt blev anvendelse af fluconazol som profylaktisk middel for at forhindre udbrud af svampeinfektioner hos neutropene patienter fastlagt i den oprindelige ansøgning.

Desuden er fluconazol fastlagt som standardbehandling til forebyggelse af udbrud af infektioner hos neutropene patienter. For nylig har Infectious Diseases Society of America (IDSA: Pappas *et al* 2009) publiceret en opdateret vejledning i anvendelse af antimykotika, herunder profylakseindikationen, hvor fluconazol er anbefalet til forebyggelse. CHMP var enig i de fremlagte data og var af den opfattelse, at fluconazol er effektivt som profylakse af candidainfektioner hos patienter med langvarig neutropeni.

Anvendelse til børn

Et samarbejdsprojekt på EU-plan, Assessment of Paediatric data, fandt sted i 2005-2006. Farmakokinetiske data blev bedømt for 113 pædiatriske patienter fra 5 undersøgelser: 2 enkelt dosisundersøgelser, 2 flerdosisundersøgelser og en undersøgelse hos for tidligt fødte. Yderligere data var tilgængelige fra programmet med særlig udleveringstilladelse (EU, 2006). Den foreslåede tekst for farmakokinetik hos børn er den formulering, der blev godkendt under arbejdsdelingsprojektet på EU-plan.

Fluconazol er effektivt som behandling mod svampeinfektioner hos voksne i det dosisområde, som er anbefalet i de nationale produktresuméer (50-400 mg dagligt). Hos den pædiatriske population anvendes fluconazol til behandling af candidainfektion i slimhinder (orofaryngeal, øsofageal), systemisk candidiasis og kryptokokinfektioner samt forebyggelse af svampeinfektioner hos immunkompromitterede børn i risikogruppen efter cytotoxisk kemoterapi eller strålebehandling.

Candidiasis i slimhinder (orofaryngeal og øsofageal) hos børn

Akut oral candidiasis kan forekomme hos op til 5 % af nyfødte. Det er hyppigst forbundet med svær immunologisk hæmning på grund af diabetes mellitus, leukæmi, lymfom, malignitet, neutropeni og hiv-infektion, hvor den forekommer som indikator for klinisk progression til aids. Brugen af bredspektret antibiotika, kortikosteroider, cytotoksiske lægemidler og strålebehandling er også disponerende faktorer. Orofaryngeal candidiasis (OPC) er fortsat en af de hyppigst forekommende opportunistiske infektioner hos hiv-inficerede børn under HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy)-perioden (28 % af børnene) med en forekomst på 0,93 per 100 børneår.

Øsofageal candidiasis er primært forbundet med hiv-infektion eller andre former for immunsuppression hos børn. Forekomsten af øsofageal candidiasis er cirka 0,08 per 100 børneår efter indførelsen af HAART omkring 2001. *Candida* øsofagitis ses stadig hos børn, som ikke responderer på antiretroviral behandling. Risikofaktorer for øsofageal candidiasis hos børn med hiv-infektioner omfatter et lavt CD4-tal (<100 celler/mm³), høj virusmængde og neutropeni (<500 celler/mm³). Systemisk behandling er essentiel for øsofageal sygdom og skal indledes empirisk hos hiv-inficerede børn med OPC og øsofageale symptomer. Hos de fleste patienter bør symptomerne forsvinde inden for få dage efter start af effektiv behandling. Orale eller i.v. fluconazol-opløsninger givet i 14-21 dage er meget effektive til behandling af *Candida* øsofagitis.

CHMP var af den opfattelse, at de tilgængelige data er tilstrækkelige til sikker og effektiv anvendelse af fluconazol til behandling og forebyggelse af candidiasis i slimhinderne (orofaryngeal og øsofageal) hos børn.

Invasiv candidiasis hos børn

Dissemineret candidiasis ses sjældent hos hiv-inficerede børn, men *Candida* kan sprede sig fra øsofagus, særligt ved samtidig infektion med herpes simplex-virus (HSV) eller cytomegalovirus (CMV). Candidæmi forekommer hos op til 12 % af hiv-smittede børn med kroniske indre centralvenekatetre til parenteral ernæring eller intravenøse antibiotika. Fluconazol er anvendt til behandling af invasive candidainfektioner hos børn. Behandling af invasiv candidiasis kræver højere doser fluconazol, end der anvendes til mukokutan sygdom. Alternativt kan der gives et indledende behandlingsforløb med amphotericin B, som derefter omhyggeligt følges af en fuld behandling med fluconazol. Fluconazol administreret til børn med 12 mg/kg/dag giver en eksponering, som svarer til en standarddosering på 400 mg dagligt hos voksne. Det anbefales ikke at give børn højere doser. CHMP vurderede, at behandlingen af invasiv candidiasis hos børn er tilstrækkeligt påvist.

Kryptokokinfektioner hos børn

Kryptokokkose er en definerende, opportunistisk infektion for aids. Andre tilstande, som udgør en øget risiko, omfatter visse lymfomer (f.eks. Hodgkins lymfom), sarcoidose og patienter på langvarig kortikosteroid behandling. Kryptokokinfektioner forekommer med større sandsynlighed i forbindelse med hiv-sygdom, men kryptokokinfektioner forekommer langt mindre hyppigt blandt hiv-inficerede børn end blandt voksne. Fluconazol anvendes til behandling af pædiatriske patienter med kryptokokinfektioner. Ifølge indikationen til voksne var CHMP af den opfattelse, at der er tilstrækkelig dokumentation for indikationen behandling og forebyggelse af recidiv af kryptokok-meningitis hos børn.

Profylakse af candidainfektioner hos immunkompromitterede børn

Data, som understøtter indikationen for fluconazol som forebyggelse af svampeinfektioner hos immunkompromitterede patienter i det pædiatriske International Registration Dossier (1993), er udledt fra tre undersøgelser med børn: en undersøgelse fastlagde effekten af fluconazol versus behandling med nystatin alene, en undersøgelse versus orale polyener (nystatin eller amphotericin B) og den tredje undersøgelse versus ketoconazol. Fluconazol administreret i doser på 1 mg/kg/dag og 3

mg/kg/dag var mere effektivt end det aktive stof, der blev anvendt til sammenligning, ved forebyggelse af svampeinfektioner. Dosen af fluconazol, som anbefales til forebyggelse af svampeinfektioner hos voksne, er 50-400 mg og giver ved anvendelse af ovenstående algoritme en dosisanbefaling hos børn på 3-12 mg/kg. CHMP var af den opfattelse, at fluconazol er indiceret ved profylakse af candidainfektioner hos immunkompromitterede børn.

Endelig og sammenfattende vedtog CHMP følgende sæt af indikationer for Diflucan og relaterede navne for kapsler (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), infusionsvæske, opløsning (i.v.), sirup, pulver til oral suspension.

Diflucan (fluconazol) er indiceret ved følgende svampeinfektioner (se pkt.5.1).

Diflucan er hos voksne indiceret til behandling af:

- *Kryptokok-meningitis (se pkt. 4.4).*
- *Coccidioidomycose (se pkt. 4.4).*
- *Invasiv candidiasis.*
- *Candidiasis i slimhinder, herunder orofaryngeal, øsofageal candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis.*
- *Kronisk oral atrofisk candidiasis (protesestomatit), hvis mundhygiejne eller topikal behandling er utilstrækkeligt.*
- *Vaginal candidiasis, akut eller recidiverende, når lokal behandling ikke er egnet.*
- *Candida balanitis, når lokal behandling ikke er velegnet.*
- *Dermatomykose, herunder tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor og candida-infektioner i huden, når systemisk behandling er indiceret.*
- *Tinea unguium (onychomykose,) når andre midler ikke betragtes som velegnede.*

Diflucan er hos voksne indiceret til profylakse af:

- *Tilbagevendende kryptokok-meningitis hos patienter med høj risiko for recidiv.*
- *Recidiv af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos patienter med hiv-infektion, som har stor risiko for recidiv.*
- *For at reducere forekomsten af recidiverende vaginal candidiasis (4 episoder eller flere pr. år).*
- *Profylakse af candidainfektioner hos patienter med langvarig neutropeni (såsom patienter med hæmatologiske maligniteter, som får kemoterapi, eller patienter, som får hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1)).*

Diflucan er indiceret til fuldbårne nyfødte, spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen fra 0-17 år.

Diflucan anvendes til behandling af candidainfektion i slimhinder (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokok-meningitis og profylakse af candidainfektioner hos immunkompromitterede patienter. Diflucan kan anvendes som vedligeholdelsesterapi for at forhindre recidiv af kryptokok-meningitis hos børn med høj risiko for tilbagefald (se pkt. 4.4). Behandlingen kan indledes, før resultater af kulturer og andre laboratorieundersøgelser kendes. Når disse resultater foreligger, skal antiinfektionsbehandlingen imidlertid justeres tilsvarende.

Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antimykotika.

For formuleringen en kapsel, 150 mg

Indikationen genital candidiasis og mere specifikt vulvovaginal candidiasis hos voksne kvinder og candida balanitis hos voksne mænd var godkendt i nogle medlemsstater til formuleringen en kapsel med 150 mg på grund af den bekvemme behandling med én dosis. CHMP vedtog, at data fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen var tilfredsstillende til disse indikationer. Førstevalgsbehandling af denne candidiasis er imidlertid topikal applikation. En kapsel med 150 mg er specifikt indiceret til ovennævnte indikationer ved genital candidiasis hos voksne, når lokal behandling ikke er velegnet.

For formuleringen en 150 mg kapsel har CHMP vedtaget ordlyden i pkt. 4.1 som følger:

Diflucan (fluconazol) er indiceret ved følgende svampeinfektioner hos voksne (se pkt.5.1).

- *Akut vaginal candidiasis, når lokal behandling ikke er velegnet.*
- *Candida balanitis, når lokal behandling ikke er velegnet.*

Behandlingen kan indledes, før resultater af kulturer og andre laboratorieundersøgelser kendes. Når disse resultater foreligger, skal antiinfektionsbehandlingen imidlertid justeres tilsvarende.

Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antimykotika.

Punkt 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde

Medlemsstaterne havde forskellige doseringer ved forskellige infektionstyper, f.eks. for individuelle candidainfektioner i slimhinder. Det samme gjorde sig gældende for kryptokokkose/forebyggelse af kryptokokinfektioner, for invasiv candidiasis eller vaginal candidiasis. Der var også forskelle i ordlyden i doseringsanbefalingen for unge og børn ved alle indikationer.

For at harmonisere doseringen foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at medtage en tabel i punktet om dosering med de anbefalede doser for hver indikation og at skelne mellem behandling og forebyggelse. Da oral absorption sker hurtigt og næsten komplet, er doserne af fluconazol, som anbefales til behandling og/eller profylakse ved de forskellige indikationer, de samme for oral (kapsler, oral suspension og sirup) og i.v.-administration. På grundlag af de indsendte data godkendte CHMP dosisanbefalingerne for hver indikation.

Pædiatrisk population

Fluconazols farmakokinetiske profil hos børn har et velkendt forhold til profilen hos voksne, når der tages højde for distributionsvolumen og clearance. Det resulterer i et dosisregime hos børn, som svarer til regimet hos voksne. Doser på 3 mg/kg hos børn har vist sig at have effekt på svampeinfektioner hos immunkompromitterede børn og også til behandling af pædiatriske patienter med alvorlige svampeinfektioner som kryptokok-meningitis.

CHMP bemærkede, at doseringen for unge var udeladt. Ingen af de nationale produktresuméer beskrev doseringen for denne aldersgruppe. Efter at CHMP havde taget spørgsmålet op, fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en dosering for denne specifikke aldersgruppe baseret på "Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal product in the paediatric population, 2006".

Desuden er CHMP af den opfattelse, at sikkerhed og virkning for indikationen genital candidiasis ikke er fastlagt hos den pædiatriske population, da alle tilgængelige data om børn og unge stammer fra undersøgelser med andre indikationer end genital candidiasis. I meget sjældne tilfælde er behandling

af unge imidlertid ubetinget nødvendig (dvs. ingen anden behandlingsmulighed (særligt lokal) er velegnet), og disse tilfælde bør ikke udelukkes fuldstændigt fra behandling. Derfor afspejler den endelige ordlyd i pkt. 4.2 i produktresuméet vedrørende denne indikation CHMP's drøftelse i alle formuleringer, herunder formuleringen med en kapsel, 150 mg.

I den endeligt godkendte tekst til pkt. 4.2 i produktresuméet er doserne til den pædiatriske population opdelt efter aldersgrupper med spædbørn, små børn og børn (28 dage til 11 år), unge (12 -17 år) og fuldbårne nyfødte (0-27 dage).

Punkt 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er forskelle mellem alle medlemsstaterne vedrørende de forskellige afsnit i dette punkt. Generelt blev sikkerhedsprofilen af 2. april 2009 taget i betragtning.

Der er tilføjet en advarsel om tinea capitis, og at det ikke bør anvendes til børn.

Vedrørende kryptokokkose foreligger der begrænset dokumentationen for fluconazols virkning ved behandling af kryptokokkose andre steder (f.eks. lunger og kutan kryptokokkose).

I tilfælde af dybe endemiske mykoser var dokumentation for fluconazols effekt ved behandling af andre former for endemiske mykoser som *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* og *histoplasmosis* begrænset, og de nævnes ikke længere i pkt. 4.1 i indlægssedlen. Derfor er der tilføjet en advarsel i dette punkt.

For patienter med nedsat nyrefunktion er der tilføjet en advarsel med en krydsreference til punktet med dosering 4.2 for denne patientpopulation.

Advarslen om virkningen på hjerte-kar-systemet og forbindelsen til et forlænget QT-interval på elektrokardiogrammet er understreget. Samtidig administration af andre lægemidler, som man ved forlænger QT-intervallet, og som metaboliseres via cytochrom P450 3A4, er kontraindiceret. Desuden har halofantrin vist sig at forlænge QTc-intervallet ved den anbefalede terapeutiske dosis og er et substrat af CYP3A4. Samtidig brug af fluconazol og halofantrin anbefales derfor ikke. Der er tilføjet mere omfattende information i punkt 4.5 i produktresuméet.

Som ved andre azoler er der tilføjet en advarsel om overfølsomhedsreaktioner.

Da fluconazol er en potent hæmmer af CYP2C9 og en moderat hæmmer af CYP3A4, og fluconazol også er hæmmer af CYP2C19, bør behandlede patienter, som samtidig får behandling med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, der metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, overvåges.

Alle de ovenstående ændringer blev godkendt af CHMP og gælder alle formuleringer.

Punkt 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CHMP noterede sig forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og vedtog en harmoniseret tekst til dette punkt. Medtagelse af stoffer, for hvilke der er en kendt involvering af CYP 3A4 og yderligere negative påvirkninger af forlængelsen af QT-intervallet (som halofantrin, midazolam og triazolam), er berettiget.

Medtagelse af ordlyden om interaktion af itraconazol (et andet triazol) i indlægssedlen for saquinavir under hensyntagen til de nye ændringer i etiketteringen for saquinavir (kontraindikation for samtidig administration med andre lægemidler, som forlænger QTc-intervallet), blev ændret. Samtidig brug af fluconazol og saquinavir var derfor kontraindiceret med en krydsreference til pkt. 4.3 i indlægssedlen. Samtidig brug af fluconazol og saquinavir var derfor kontraindiceret med en krydsreference til pkt. 4.3 i indlægssedlen. Alle ovenstående ændringer blev godkendt af CHMP og gælder alle formuleringer.

Punkt 4.8 - Bivirkninger

CHMP noterede sig forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og vedtog en harmoniseret tekst for dette punkt, der gælder for alle Diflucan-formuleringer. Sikkerhedsprofilen blev taget i betragtning ved harmonisering af de angivne bivirkninger mellem de nationale produktresuméer for Diflucan. Den generelle tekst om klassificering af hyppighed og de bivirkninger, der er blevet indberettet efter markedsføring, blev klarlagt, og hyppigheden af en række bivirkninger blev revideret. Metoden og den statistiske fremgangsmåde samt de indsendte data blev gennemgået, og CHMP anså den anslåede hyppighed for at være passende.

Punkt 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber

Dette punkt blev delvis omstruktureret i henhold til retningslinjerne. Der blev tilføjet underoverskrifter som Virkningsmåde, Forholdet mellem farmakokinetik og farmakodynamik, Resistensmekanisme(r) og Breakpoints (i henhold til European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

Andre punkter i produktresuméet

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev bedt om at evaluere alle andre punkter i de nationalt godkendte produktresuméer og foreslå passende ændringer i teksten ved divergenser. Desuden blev mindre typografiske fejl rettet. Alle disse ændringer blev godkendt af CHMP.

Indlægsseddel

Som følge af alle ændringerne i produktresuméet er der flere tilsvarende ændringer i indlægssedlen. Efter implementering af ændringer blev der foretaget en læsbarhedstest, som blev fremlagt og bedømt under indbringelsesproceduren. Den endelige ordlyd af indlægssedlen blev vedtaget af CHMP.

KVALITET – AFSNIT 3

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en anmodning om harmonisering af afsnittet om kvalitet. Information om udvikling, fremstilling og kontrol af kapsler, pulver til oral suspension, sirup og infusionsvæske, opløsning er fremlagt på en tilfredsstillende måde. Resultaterne af de udførte test viser en tilfredsstillende konsekvens og ensartethed af vigtige produktkvalitetssegenskaber. Det førte til den konklusion, at lægemidlerne har en tilfredsstillende og ensartet virkning ved den kliniske behandling.

På baggrund af gennemgang af data vedtog CHMP et harmoniseret afsnit 3.

Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel

CHMP vedtog således, baseret på bedømmelsen af forslag og svar fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og efter drøftelser i udvalget, den harmoniserede produktinformation for de forskellige formuleringer af Diflucan og relaterede navne, under hensyntagen til lægemiddelformerne. Særligt blev indikationerne og deres tilhørende doseringsanbefalinger harmoniseret. Et harmoniseret afsnit 3 blev også vedtaget. På baggrund af ovenstående anser CHMP benefit/risk-forholdet for Diflucan og relaterede navne for positivt og den harmoniserede produktinformation som egnet til godkendelse.

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse,

anbefalede CHMP ændringen af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III for Diflucan og relaterede navne (se bilag I).