

PŘÍLOHA II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Diflucan a souvisejících názvů (viz příloha I)

Flukonazol je látka náležející do skupiny chemických látek, které se nazývají triazolové deriváty. Flukonazol inhibuje především syntézu ergosterolu u plísní a mykotické enzymy, jejichž působení je zprostředkováno cytochromem p-450. Flukonazol má protiplísňový účinek proti většině klinicky běžných druhů kvasinek rodu *Candida*. Flukonazol účinkuje také *in vitro* proti druhům rodu *Cryptococcus*. Flukonazol, azol třetí generace, je charakterizován vysokou perorální biologickou dostupností, širokou distribucí v tělních tekutinách a tkáních, předvídatelnou renální clearancí a podáváním jednou denně. Způsob rozpouštění umožňuje perorální i intravenózní podání. Vzhledem k podobným farmakokinetickým vlastnostem perorálně a intravenózně podávaného flukonazolu a dobré biologické dostupnosti flukonazolu lze výsledky získané při perorálním podávání rovněž použít pro intravenózní lékovou formu.

Flukonazol je pro perorální podání k dispozici ve formě 50mg, 100mg, 150mg a 200mg tobolek, ve formě sirupu 5 mg/ml a ve formě prášku pro přípravu perorální suspenze rekonstitucí s vodou 50 mg nebo 200 mg/ml. Vzhledem k tomu, že léčba kandidózy genitálií vyžaduje podání jedné 150mg dávky flukonazolu, je v některých členských státech flukonazol k dispozici ve vhodné lékové formě obsahující jednu 150mg tobolek pouze pro indikaci kandidózy genitálií, konkrétně pro léčbu akutní vaginální kandidózy a kandidové balanitidy.

Flukonazol je k dispozici rovněž pro intravenózní použití ve formě fyziologického roztoku s obsahem 2 mg/ml.

Flukonazol byl rovněž k dispozici pro lokální použití ve formě 0,5% gelu. Tato léková forma byla schválena pouze v Itálii a byla indikována k léčbě dermatomykóz vyvolaných dermatofyty, kvasinkami a plísněmi. V průběhu hodnocení postupu držitel rozhodnutí o registraci dobrovolně stáhl přípravek ve formě gelu z evropského trhu. Výsledek tohoto postupu přezkoumání proto nezahrnuje hodnocení gelové lékové formy.

Přípravek Diflucan byl zahrnut do seznamu přípravků, u nichž má být sjednocen souhrn údajů o přípravku podle čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění. Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná rozhodnutí o registraci výše uvedených přípravků (a souvisejících názvů), uvědomila Evropská komise sekretariát výboru CHMP agentury EMA o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, aby se vyřešily rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku vydanými jednotlivými státy a tak se sjednotil souhrn údajů o přípravku v rámci celé Evropské unie.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

50mg, 100mg, 150mg a 200mg tobolek, sirup 5 mg/ml, prášek pro přípravu perorální suspenze 50 mg/5 ml nebo 200 mg/5 ml, infuzní roztok 2 mg/ml

Výbor CHMP zhodnotil údaje o přípravku, přičemž vzal v úvahu stávající vnitrostátní údaje o přípravku a vědecké poznatky, a projednal indikace pro každé jednotlivé onemocnění. Výbor rovněž projednal a odůvodnil profylaktické použití přípravku Diflucan, které se liší od terapeutických indikací. Byly objasněny rovněž pediatrické indikace přípravku.

Ve všech studiích slizniční kandidózy byl flukonazol u dospělých i pediatrických pacientů stejně účinný nebo účinnější než standardní přípravky. Flukonazol byl rovněž celkově dobře snášen a v souvislosti s dávkami až do 400 mg/den včetně nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny. Výsledky svědčí ve prospěch flukonazolu jako vhodného přípravku k léčbě slizniční kandidózy, včetně orofaryngeální, jícnové kandidózy, kandidurie a chronické mukokutánní kandidózy. Výbor CHMP se shodl na tom, že by měl být flukonazol indikován pro léčbu chronické orální atrofické kandidózy (bolestivosti kolem zubní náhrady), pokud není dentální hygiena nebo lokální léčba dostatečná.

Byla zkoumána indikace při prevenci relapsu u imunokompromitovaných pacientů (v důsledku HIV nebo nádorového onemocnění). Jednalo se o několik různých dávkovacích režimů, 100 mg/den, 200 mg/den a 200 mg třikrát týdně. Ve všech studiích byl flukonazol při prevenci klinického relapsu stejně účinný nebo účinnější než placebo. U pacientů s nádorovým onemocněním byl při prevenci mykologického relapsu účinnější než placebo. Výbor CHMP dospěl k závěru, že kontinuální léčba flukonazolem v dávce 100 mg/den a kontinuální nebo intermitentní léčba v dávce 200 mg/den je účinná při prevenci relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u imunokompromitovaných pacientů a je rovněž dobře snášena. Výbor CHMP souhlasí s oddělením léčby od profylaxe relapsu orofaryngeální kandidózy a s náležitou úpravou dávkování.

Kandidová infekce v oblasti genitálií u mužů a žen je relativně častá a dobře reaguje na perorální podání flukonazolu. Flukonazol je schválen pro léčbu akutní nebo opakované kandidové vulvovaginitidy u žen a kandidové balanitidy u mužů. Flukonazol se rovněž používá jako udržovací léčba (profylaxe) při prevenci recidivy vaginální kandidózy. Perorální léčba jednou dávkou flukonazolu u vaginální kandidózy a kandidové balanitidy byla používána přibližně 30 let. Důkazy jsou založeny na třech studiích v rámci programu klinických zkoušek, které zkoumaly vulvovaginální kandidózu, a jedné studii v rámci programu klinických zkoušek, která zkoumala kandidovou balanitidu. Farmakokinetický profil flukonazolu umožňuje jeho použití jako jediné léčivé látky vzhledem k jeho prodlouženému poločasu eliminace (přibližně 36 hodin) a jeho distribuci do tkání a sekretů vagíny s koncentracemi, které přesahují minimální inhibiční koncentraci *C. albicans*, přetrvávající po dobu nejméně 72 hodin. Celkově poskytuje jedna 150mg dávka flukonazolu bezpečnou a účinnou léčbu vulvovaginální kandidózy u dospělých žen nebo kandidové balanitidy u dospělých mužů. Výbor CHMP dospěl k názoru, že jedna dávka flukonazolu vzhledem k jeho účinku proti druhům rodu *Candida* a jeho farmakokinetickým vlastnostem nabízí bezpečnou, účinnou a výhodnou alternativu k lokální léčbě kandidové vaginitidy a kandidové balanitidy u dospělých a při prevenci recidivy vaginální kandidózy. Výbor CHMP uznal, že údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci byly s ohledem na tyto indikace uspokojivé.

Endemické mykózy představují v několika zemích závažný problém pro veřejné zdraví a jejich výskyt stále vzrůstá v souvislosti s šířením HIV infekce. Kokcidiomykóza je onemocnění s proměnlivými projevy. Incidence těchto plísňových infekcí v endemických oblastech stoupá a počet osob, které cestují do určitých endemických oblastí Spojených států a Jižní Ameriky, narůstá. Léčba flukonazolem je účinná u několika hlubokých mykóz. Tato skutečnost je podepřena údaji z klinických studií a uvedena v klinických pokynech. Výbor CHMP dospěl k závěru, že flukonazol v dávce 400 mg až 800 mg denně je bezpečnou a účinnou primární léčbou kokcidiomykózy. Výbor CHMP se rovněž shodl na tom, že držitel rozhodnutí o registraci předložil dostatečné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti flukonazolu v rámci léčby invazivních plísňových infekcí (kryptokokóza, invazivní kandidóza) ve srovnání s ostatními léčebnými možnostmi a prokázal příznivý poměr přínosů a rizik. Používání flukonazolu pro výše uvedené indikace je rovněž podpořeno pokyny Americké společnosti pro infekční onemocnění (IDSA). S ohledem na indikace parakokcidiomykózy, histoplazmózy, lymfokutánní sporotrichózy, kde jiné přípravky selhaly nebo nebyly snášeny, výbor CHMP

usoudil, že předložená data týkající se účinnosti nebyla dostatečná. Proto nejsou tyto indikace nadále uvedeny v bodě 4.1 souhrnu údajů o přípravku a do odpovídajícího bodu bylo zařazeno upozornění.

Mezi dermatomykózy patří tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea vesicolor, tinea unguinum (onychomykóza) a kožní kandidové infekce. Použití flukonazolu při léčbě kožních plísňových infekcí bylo zkoumáno v několika srovnávacích i nesrovnávacích studiích. Tyto studie prokázaly, že perorální flukonazol je účinnou a dobře snášenou protiplísňovou látkou proti tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea vesicolor a onychomykóze. Ohledně tinea unguinum (onychomykóza) se došlo k závěru, že flukonazol je indikován pouze v případě, že podání jiné látky není považováno za vhodné. Výbor CHMP souhlasil s konečným zněním této indikace.

Kryptokoková meningitida je způsobena plísní *Cryptococcus neoformans*. Ačkoliv *C. neoformans* obvykle infikuje imunokompromitované osoby, k jejímu rozvoji může dojít i u pacientů bez zřejmých poruch imunitního systému. Flukonazol prokázal *in vitro* a *in vivo* účinnost proti plísní *Cryptococcus neoformans*, a poskytuje tak klinickým lékařům možnost léčby, která je méně toxická než amfotericin B. Flukonazol je bezpečnou a účinnou protiplísňovou léčbou u zdravých i imunokompromitovaných pacientů s kryptokokovou meningitidou a k dispozici jsou klinická data podporující používání flukonazolu při léčbě tohoto onemocnění u dětí i dospělých. Výbor CHMP rovněž uznal, že podpůrné údaje zohledňují pouze indikaci kryptokokové meningitidy, která je uvedena v souhrnu údajů o přípravku, nikoliv obecnou indikaci kryptokokózy.

Ukázalo se, že flukonazol je bezpečnou a účinnou léčbou invazivní kandidózy. Flukonazol a amfotericin B vykazovaly podobnou míru klinické reakce a míru přežití při léčbě kandidémie, nežádoucí účinky ve vztahu k podávanému přípravku však byly častěji zaznamenány v souvislosti s amfotericinem B. Výbor CHMP dospěl k závěru, že flukonazol je ve srovnání s jinými možnostmi léčby bezpečný a účinný léčivý přípravek při profylaxi nebo léčbě invazivní kandidózy. Tato indikace neodkazuje na žádné jiné individuální formy invazivních kandidových infekcí.

Invazivní kandidové infekce se staly obvyklými a život ohrožujícími komplikacemi u pacientů s leukemií, nádorovým onemocněním, hematologickými malignitami a u pacientů po transplantaci kostní dřeně. Zvláště pacienti s neutropenií jsou výrazně ohroženi rozvojem kandidémie. Protiplísňové přípravky se používají v mnoha profylaktických indikacích, ale pouze několik studií náležitě hodnotilo jejich účinnost. Původní žádosti pro indikace prevence plísňových infekcí zahrnovaly 7 srovnávacích klinických studií, ve kterých 755 pacientů užívalo perorální flukonazol, 383 pacientů placebo a 374 pacientů perorální srovnávací léčivý přípravek. Většina pacientů zahájila protiplísňovou profylaxi před navozením neutropenie chemoterapií nebo radioterapií, kterou podstoupili z důvodu maligního onemocnění nebo transplantace kostní dřeně. V původní žádosti bylo uvedeno použití flukonazolu jako profylaktické látky k prevenci rozvoje plísňové infekce u neutropenických pacientů.

Flukonazol byl zaveden rovněž jako standardní léčba v rámci prevence rozvoje infekcí u neutropenických pacientů. V nedávné době zveřejnila Americká společnost pro infekční onemocnění (IDSA: *Pappas a kol., 2009*) aktualizované pokyny týkající se použití protiplísňových látek při indikaci prevence, ve kterých není flukonazol pro prevenci doporučen. Výbor CHMP souhlasil s předloženými údaji a uznal, že flukonazol je účinný při profylaxi kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií.

Použití u dětí

V letech 2005–2006 se uskutečnil společný pracovní projekt EU – Hodnocení pediatrických údajů.

Farmakokinetické údaje z 5 studií byly hodnoceny u 113 pediatrických pacientů; jednalo se o 2 studie, ve kterých se použila jedna dávka, 2 studie, ve kterých se použilo více dávek, a jednu studii u nezralých novorozenců. Další údaje byly k dispozici ze studie zabývající se používáním přípravku k léčbě z humánních důvodů (EU, 2006). Navržený text pro farmakokinetika u dětí byl schválen v rámci společného pracovního projektu EU.

Flukonazol je účinný při léčbě plísňových infekcí u dospělých v rozmezí dávek, které je doporučeno ve vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku (50–400 mg denně). V pediatrické populaci se flukonazol používá při léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), systémové kandidózy a kryptokokových infekcí a při prevenci plísňových infekcí u ohrožených imunokompromitovaných dětí po cytotoxické chemoterapii nebo radioterapii.

slizniční kandidóza (orofaryngeální a jícnová) u dětí

Akutní orální kandidóza se může vyskytnout až u 5 % novorozenců. Nejčastěji je spojena se závažnou imunologickou poruchou, kterou způsobila tato onemocnění: diabetes mellitus, leukemie, lymfom, maligní onemocnění, neutropenie a HIV infekce tam, kde je indikátorem klinické progresy do onemocnění AIDS. Predispozičními faktory je rovněž použití širokospektrých antibiotik, kortikosteroidů, cytotoxických léčivých přípravků a radioterapie. Orofaryngeální kandidóza je nadále jednou z nejčastějších oportunních infekcí u HIV infikovaných dětí v éře vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) (28 % dětí), s mírou výskytu 0,93 na 100 dětí/roků.

Jícnová kandidóza je primárně spojena s HIV infekcí nebo jinými formami imunosuprese u dětí.

Výskyt jícnové kandidózy je po zavedení léčby HAART kolem roku 2001 přibližně 0,08 na 100 dětí/roků. Kandidóza ezofagitida se nadále objevuje u dětí, které na antiretrovirovou léčbu nereagují. Mezi rizikové faktory jícnové kandidózy u dětí s infekcí HIV patří nízký počet CD4 (<100 buněk/mm³), vysoká virová zátěž a neutropenie (<500 buněk/mm³). Systémová léčba je v případě onemocnění jícnu nezbytná a u HIV infikovaných dětí, které trpí jícnovou kandidózou a příznaky postižení jícnu, by měla být zahájena empiricky. U většiny pacientů by měly příznaky ustoupit během několika dnů po zahájení účinné léčby. Roztoky flukonazolu pro perorální nebo intravenózní podání podávané po dobu 14–21 dnů jsou při léčbě kandidózy ezofagitidy vysoce účinné.

Výbor CHMP souhlasil s tím, že dostupná data jsou dostatečná pro bezpečné a účinné používání flukonazolu k léčbě a prevenci slizniční (orofaryngeální a jícnové) kandidózy u dětí.

Invazivní kandidóza u dětí

Diseminovaná kandidóza není u dětí infikovaných virem HIV častá, ale *Candida* se může rozšířit z jícnu především v přítomnosti infekce virem herpes simplex (HSV) nebo cytomegalovirem (CMV). Kandidóza se vyskytuje až u 12 % HIV infikovaných dětí s dlouhodobě zavedenými centrálními venózními katétry pro celkovou parenterální výživu nebo intravenózní podávání antibiotik. Flukonazol se používá při léčbě invazivních kandidových infekcí u dětí. Léčba invazivní kandidózy vyžaduje vyšší dávky flukonazolu než při léčbě mukokutánních onemocnění. Alternativně lze podat počáteční léčbu amfotericinem B a poté dokončit léčbu podáváním flukonazolu. Flukonazol podávaný u dětí v dávce 12 mg/kg/den zprostředkovává expozici podobnou standardní denní dávce 400 mg u dospělých. Podávání vyšších dávek se u dětí nedoporučuje. Výbor CHMP dospěl k názoru, že léčba invazivní kandidózy u dětí je dostatečně prokázána.

Kryptokokové infekce u dětí

Kryptokokóza je charakteristickou oportunní infekcí pro AIDS. Mezi další okolnosti, které zvyšují riziko infekce, patří některé lymfomy (např. Hodgkinův lymfom), sarkoidóza a dlouhodobá léčba kortikosteroidy. Kryptokokové infekce se pravděpodobněji vyskytnou ve spojení s onemocněním HIV, ale jejich výskyt je výrazně méně častý u HIV infikovaných dětí než u dospělých. Flukonazol se používá k léčbě pediatrických pacientů s kryptokokovým onemocněním. Stejně jako v případě indikace u dospělých byl i u dětí výbor CHMP toho názoru, že jsou k dispozici dostatečné důkazy pro indikaci přípravku při léčbě a prevenci relapsu kryptokokové meningitidy.

Profylaxe kandidových infekcí u imunokompromitovaných dětí

Údaje podporující indikace flukonazolu při prevenci plísňových infekcí u imunokompromitovaných pediatrických pacientů v mezinárodní registrační dokumentaci (1993) byly získány ze tří studií u dětí. Jedna studie zkoumala účinnost léčby samotným flukonazolem oproti účinnosti léčby samotným nystatinem, druhá studie se týkala srovnání s perorálními polyeny (nystatinem nebo amfotericinem B) a ve třetí studii se účinnost léčby flukonazolem porovnávala s účinností léčby ketokonazolem. Flukonazol podávaný v dávkách 1 mg/kg/den a 3 mg/kg/den byl při prevenci plísňových infekcí účinnější než srovnávací léčivý přípravek. Dávka flukonazolu doporučená při prevenci plísňových infekcí u dospělých je 50–400 mg a na základě výše uvedeného algoritmu je doporučená dávka u dětí 3–12 mg/kg/den. Výbor CHMP se shodl na tom, že flukonazol je indikován při profylaxi kandidových infekcí u imunokompromitovaných pacientů.

Na závěr přijal výbor CHMP následující soubor indikací přípravku Diflucan a souvisejících názvů pro tobolky (50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg), infuzní roztok, sirup a prášek pro přípravu perorální suspenze.

Přípravek Diflucan (flukonazol) je indikován při léčbě těchto plísňových infekcí (viz bod 5.1).

Přípravek Diflucan je u dospělých určen k léčbě:

- *kryptokokové meningitidy (viz bod 4.4),*
- *kokcidiomykózy (viz bod 4.4),*
- *invazivní kandidózy,*
- *slizniční kandidózy, včetně orofaryngeální, jícnové kandidózy, kandidurie a chronické mukokutánní kandidózy,*
- *chronické orální atrofické kandidózy (bolestivosti kolem zubní náhrady), pokud dentální hygiena nebo lokální léčba není dostatečná,*
- *vaginální kandidózy, akutní nebo opakované; pokud není lokální léčba vhodná,*
- *kandidové balanitidy, pokud není lokální léčba vhodná,*
- *dermatomykózy, včetně tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea vesicolor a kožních kandidových infekcí, pokud není indikována systémová léčba,*
- *Tinea unguium (onychomykózy), pokud jsou jiné léky považovány za nevhodné.*

Přípravek Diflucan je u dospělých určen k profylaxi:

- *relapsu kryptokokové meningitidy u pacientů s vysokým rizikem recidivy,*
- *relapsu orofaryngeální nebo jícnové kandidózy u pacientů infikovaných virem HIV, kteří jsou vysoce ohroženi relapsem,*
- *zmírnění výskytu opakované vaginální kandidózy (4 nebo více epizod za rok),*

- *profylaxi kandidových infekcí u pacientů s dlouhodobou neutropenií (jako jsou pacienti s hematologickými malignitami léčení chemoterapií nebo pacienti po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (viz bod 5.1).*

Přípravek Diflucan je indikován u zralých novorozenců, kojenců, batolat, dětí a dospívajících ve věku od 0 do 17 let:

Přípravek Diflucan se používá k léčbě slizniční kandidózy (orofaryngeální, jícnové), invazivní kandidózy, kryptokokové meningitidy a k profylaxi kandidových infekcí u imunokompromitovaných pacientů. Přípravek Diflucan lze použít v rámci udržovací léčby k prevenci relapsu kryptokokové meningitidy u dětí s vysokým rizikem recidivy (viz bod 4.4).

Léčbu lze zahájit před tím, než jsou známy výsledky kultivací a ostatních laboratorních vyšetření. Jakmile jsou ale tyto výsledky k dispozici, je nutné protiinfekční léčbu náležitě upravit.

Je třeba přihlídnout k oficiálním pokynům týkajícím se vhodného používání protiplísňových přípravků.

Léková forma – jedna 150mg tobolka

Indikace genitální kandidózy a konkrétněji vulvovaginální kandidózy u dospělých žen a kandidové balanitidy u dospělých mužů byla schválena v některých členských státech pro balení obsahující jednu 150mg tobolku vzhledem k výhodné jednodávkové léčbě. Výbor CHMP uznal, že údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci byly s ohledem na tyto indikace uspokojivé. Vzhledem k tomu, že léčba první linie této kandidózy je lokální aplikace, je balení obsahující jednu 150mg tobolku určeno pro výše zmíněné indikace genitální kandidózy u dospělých, u kterých není lokální léčba vhodná.

Pro balení s jednou 150mg tobolkou byl bod 4.1 souhrnu údajů o přípravku schválen výborem CHMP v tomto znění:

Přípravek Diflucan (flukonazol) je indikován při léčbě těchto plísňových infekcí u dospělých (viz bod 5.1):

- *akutní vaginální kandidózy, pokud není lokální léčba vhodná,*
- *kandidová balanitidy, pokud není lokální léčba vhodná.*

Léčbu lze zahájit před tím, než jsou známy výsledky kultivací a ostatních laboratorních vyšetření. Jakmile jsou ale tyto výsledky k dispozici, je nutné protiinfekční léčbu náležitě upravit.

Je třeba přihlídnout k oficiálním pokynům týkajícím se vhodného používání protiplísňových přípravků.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Mezi členskými státy se objevily rozdíly v dávkování u různých infekcí, např. u jednotlivých slizničních kandidových infekcí. Ke stejné situaci došlo v souvislosti s kryptokokózou/prevencí kryptokokových infekcí, invazivní kandidózou nebo vaginální kandidózou. Byly rovněž zaznamenány odlišnosti ve znění doporučení ohledně dávkování u dospívajících a dětí ve všech indikacích.

Ohledně sjednocení dávkování byl držitel rozhodnutí o registraci požádán o zařazení tabulky s doporučenými dávkami pro každou indikaci do bodu dávkování a o rozlišení mezi léčbou a prevencí. Vzhledem k rychlé a téměř úplné perorální absorpci se dávky flukonazolu

doporučené při léčbě anebo profylaxi v různých indikacích s ohledem na perorální (ve formě tobolek, perorální suspenze a sirupu) a intravenózní podání neliší. Na základě předložených údajů se výbor CHMP dohodl na doporučeném dávkování pro každou indikaci.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil flukonazolu u dětí má velmi dobře prostudovanou souvislost s farmakokinetickým profilem u dospělých s ohledem na distribuční objem a clearance. To vede ke stanovení dávkovacího režimu u dětí, který odpovídá dávkovacímu režimu u dospělých. Dávky 3 mg/kg u dětí se ukázaly jako účinné proti plísňovým infekcím u imunokompromitovaných dětí a rovněž při léčbě pediatrických pacientů se závažnými plísňovými infekcemi, jako je kryptokoková meningitida.

Výbor CHMP si povšiml, že bylo pominuto dávkování u dospívajících. Žádný z vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku nezohledňoval tuto věkovou skupinu. Na základě otázek vznesených výborem CHMP předložil držitel rozhodnutí o registraci pro tuto specifickou věkovou skupinu dávkování na základě „Pokynů k roli farmakokinetiky ve vývoji léčivého přípravku pro pediatrickou populaci, 2006“.

Výbor CHMP rovněž zastával názor, že bezpečnost a účinnost nebyla v rámci indikace genitální kandidózy v pediatrické populaci prokázána vzhledem k tomu, že dostupné údaje u dětí a dospívajících pocházejí ze studií jiných indikací než genitální kandidózy. Ve velmi vzácných případech je léčba dospívajících nevyhnutelná (tj. žádné jiné, především lokální možnosti léčby nejsou vhodné) a tyto případy by neměly být zcela vyjmuty z léčby. Konečné znění v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku týkající se této indikace tedy zohledňuje diskusi výboru CHMP o všech lékových formách, včetně balení obsahujícího jednu 150mg tabletu.

V konečném schváleném znění bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku jsou dávky v pediatrické populaci rozděleny podle věkových skupin na kojence, batolata a děti (28 dní až 11 let), dospívající (12 až 17 let) a zralé novorozence (0 až 27 dní).

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

S ohledem na jednotlivé odstavce tohoto bodu se mezi všemi členskými státy vyskytují odlišnosti. Obecně by zohledněn hlavní bezpečnostní profil ze dne 2. dubna 2009.

Bylo přidáno upozornění týkající se onemocnění tinea capitis a skutečnost, že by se přípravek neměl používat u dětí.

S ohledem na kryptokokózu jsou důkazy účinnosti flukonazolu při léčbě kryptokokózy postihující jiné oblasti (např. plicní nebo kožní kryptokokóza) omezené.

V případě hlubokých endemických mykóz byly důkazy účinnosti flukonazolu při léčbě ostatních forem endemických mykóz, jako je *parakocidiomykóza*, *lymfokutánní sporotrichóza* a *histoplazmóza*, omezené a byly vyňaty z bodu 4.1 informací o přípravku. Tento bod byl tedy doplněn o upozornění.

S ohledem na pacienty s poruchou ledvin bylo do informací o přípravku zařazeno upozornění s křížovým odkazem na bod 4.4 dávkování u této skupiny pacientů.

Zdůraznilo se upozornění týkající se účinku na kardiovaskulární systém a souvislosti s prodloužením QT intervalu na elektrokardiogramu. Současné podávání flukonazolu s jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval a které se metabolizují prostřednictvím cytochromu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikováno. Halofantrin v doporučené terapeutické dávce

prokazatelně prodlužuje QTc interval a je substrátem enzymu CYP3A4. Současné používání flukonazolu a halofantrinu se proto nedoporučuje. Podrobnější informace byly zahrnuty do bodu 4.5 souhrnu údajů o přípravku.

Tento bod byl rovněž doplněn o upozornění týkající se reakcí přecitlivělosti v souvislosti s jinými azoly.

Vzhledem k tomu, že flukonazol je silný inhibitor CYP2C9 a mírný inhibitor CYP3A4 a je rovněž inhibitorem CYP2C19, měli by být pacienti současně léčení léčivými přípravky s úzkým terapeutickým oknem, které jsou metabolizovány enzymy CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, sledováni.

Všechny výše uvedené změny byly schváleny výborem CHMP a jsou platné pro všechny lékové formy.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a přijal pro tento bod sjednocený text. Uvedení látek, u kterých je známo zapojení enzymu CYP 3A4 a další nepříznivé vlivy na prodloužení QT intervalu (jako je halofantrin, midazolam a triazolam), je oprávněné.

Uvedení znění týkající se interakce itraconazolu (jiného triazolu) v informacích o přípravku pro saquinavir bylo s ohledem na nedávné změny na označení na obalu pro saquinavir (kontraindikace souběžného podávání s jinými léky, které prodlužují QTc interval) pozměněno. Souběžné podávání flukonazolu a saquinaviru bylo proto kontraindikováno a uvedl se křížový odkaz na bod 4.3 v informacích o přípravku. Všechny výše uvedené změny byly schváleny výborem CHMP a jsou platné pro všechny lékové formy.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci a schválil sjednocené znění tohoto bodu, které se týká všech lékových forem přípravku Diflucan. Při sjednocování nežádoucích účinků uvedených ve vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku Diflucan byl zohledněn hlavní bezpečnostní profil. Byl upřesněn obecný text klasifikace frekvencí výskytu a nežádoucí účinky zjištěné v průběhu sledování přípravku od uvedení na trh. Také byla přehodnocena frekvence výskytu mnoha nežádoucích účinků. Byla přezkoumána metodika a statistický přístup současně s poskytnutými údaji a výbor CHMP dospěl k názoru, že odhadované frekvence výskytu jsou přiměřené.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Tento bod byl z části přepracován v souladu s pokyny. Do tohoto bodu byly zařazeny podnadpisy, např. mechanismus účinku, vztah mezi farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi, mechanismy rezistence a hranice citlivosti (podle Evropské komise pro testování antimikrobiální citlivosti - EUCAST).

Další body souhrnu údajů o přípravku

Držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván, aby vyhodnotil všechny další body souhrnů údajů o přípravku schválených na vnitrostátní úrovni a navrhl vhodné změny v textu tam, kde se vyskytují

odlišností. Navíc byly opraveny drobné typografické chyby. Výbor CHMP se všemi těmito změnami souhlasil.

Příbalová informace

Po provedení všech změn v souhrnu údajů o přípravku se některé z nich zohlednily v příbalové informaci. Po provedení úprav byla příbalová informace podrobena testu srozumitelnosti, který byl předložen a hodnocen během postupu přezkoumání. Výbor CHMP schválil výsledné znění příbalové informace.

KVALITA – MODUL 3

Držitel rozhodnutí o registraci předložil návrh na sjednocení modulu kvality. Údaje o vývoji, výrobě a kontrole tobolek, prášku pro přípravu perorální suspenze, sirupu a infuzního roztoku byly prezentovány uspokojivým způsobem. Výsledky provedených zkoušek prokázaly uspokojivou shodu a jednotnost významných charakteristik kvality přípravku a vedly k závěru, že přípravky by měly mít uspokojivý a jednotný účinek v klinickém použití.

Na základě přezkoumání údajů přijal výbor CHMP sjednocený modul 3.

Zdůvodnění potřebných úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Výbor CHMP na základě posouzení návrhu a odpovědí držitele rozhodnutí o registraci a diskusí v rámci výboru schválil sjednocené znění souboru dokumentů s informacemi o přípravku pro různé varianty balení přípravku Diflucan a souvisejících názvů, přičemž vzal v úvahu jeho lékové formy. Sjednoceny byly zejména indikace a s nimi související doporučená dávkování. Byl přijat rovněž sjednocený modul 3. Výbor CHMP na základě výše uvedeného považoval poměr přínosů a rizik pro přípravek Diflucan a související názvy za příznivý a byl toho názoru, že je možné schválit sjednocené znění informací o přípravku.

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k přezkoumání bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Diflucan a souvisejících názvů (viz příloha I). Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.