

ANHANG II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Diflucan und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Fluconazol ist ein Stoff, der zur chemischen Klasse der Triazolderivate gehört. Fluconazol hemmt spezifisch die Ergosterolsynthese von Pilzen sowie die mykotischen Cytochrom-P-450-vermittelten Enzyme. Fluconazol wirkt antimykotisch gegen die meisten klinisch verbreiteten *Candida*-Spezies und zeigt darüber hinaus *in vitro* eine Wirkung gegen *Cryptococcus*-Spezies. Fluconazol, ein Azol der dritten Generation, zeichnet sich durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit, eine umfassende Verteilung in Körperflüssigkeiten und -geweben, eine prognostizierbare renale Clearance sowie eine einmal tägliche Verabreichung aus. Seine Löslichkeitseigenschaft ermöglicht sowohl eine orale als auch eine intravenöse Gabe. Da die pharmakokinetischen Eigenschaften von oral und intravenös verabfolgtem Fluconazol vergleichbar sind und Fluconazol eine gute Bioverfügbarkeit besitzt, lassen sich die bei oraler Gabe erzielten Ergebnisse auf die intravenöse Formulierung übertragen.

Fluconazol ist zum Einnehmen in Form von Kapseln zu 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg, als Sirup 5 mg/ml und als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu 50 mg oder 200 mg/5 ml nach Rekonstitution mit Wasser erhältlich. Da für die Behandlung der genitalen Candidose eine Einmaldosis von 150 mg Fluconazol erforderlich ist, ist in einigen Mitgliedstaaten (MS) eine anwendungsfreundliche Darreichungsform mit einer einzelnen 150-mg-Kapsel Fluconazol erhältlich, die ausschließlich für genitale Candidose, speziell für die Behandlung einer akuten Soorokolpitis und Soorbalanitis, angezeigt ist.

Fluconazol steht ebenfalls zur intravenösen (IV) Anwendung als Kochsalzlösung zu 2 mg/ml zur Verfügung.

Darüber hinaus war Fluconazol zur topischen Anwendung auch als Gel 0,5 % erhältlich. Diese Formulierung war lediglich in Italien zugelassen und für die Behandlung von Dermatomykosen bedingt durch Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilze angezeigt. Während der Beurteilung im Rahmen des Verfahrens nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Gelformulierung aus freien Stücken vom europäischen Markt. Folglich bezieht sich der Ausgang dieses Befassungsverfahrens nicht auf eine Beurteilung der Gelformulierung.

Diflucan wurde gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung in das Verzeichnis der Arzneimittel aufgenommen, für die eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) vorgesehen ist. Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten in Bezug auf die Zulassung der oben genannten Arzneimittel (und der zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission den CHMP/das EMA-Sekretariat über eine offizielle Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung in Kenntnis, um die Abweichungen zwischen den einzelstaatlich genehmigten SPCs zu beheben und so die divergierenden SPCs in der Europäischen Union zu harmonisieren.

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Kapseln zu 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg, Sirup 5 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 50 mg/5 ml oder 200 mg/5 ml, Infusionslösung 2 mg/ml

Der CHMP beurteilte die Produktinformation des Arzneimittels unter Berücksichtigung der aktuellen einzelstaatlichen Fassungen und des wissenschaftlichen Erkenntnisstands und erörterte die

Indikationen für die einzelnen Krankheitsbilder. Die prophylaktische Anwendung von Diflucan wurde getrennt von den Behandlungsindikationen ebenfalls diskutiert und gerechtfertigt. Ferner wurden die pädiatrischen Indikationen verdeutlicht.

In sämtlichen Studien zu Candida-Mykosen war Fluconazol sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen wirksam und den Standardtherapien gleichwertig oder überlegen. Des Weiteren war es im Allgemeinen gut verträglich, und bei Dosierungen bis einschließlich 400 mg/Tag zeigten sich keine klinisch signifikanten Veränderungen. Die Ergebnisse stützen Fluconazol als geeignete Behandlung bei Schleimhautcandidose, einschließlich oropharyngealer Candidose und Soorösophagitis, Candidurie und chronischer Schleimhautcandidose. Der CHMP stimmte darin überein, dass Fluconazol für die Behandlung der chronischen atrophischen Candidose der Mundschleimhaut (*Stomatitis pustulosa contagiosa*) bei unzureichender Zahnhygiene oder topischer Behandlung angezeigt sein sollte.

Die Indikation der Rezidivprävention bei immungeschwächten Patienten (HIV und Krebs) wurde mit mehreren unterschiedlichen Dosierungsschemata – 100 mg/Tag, 200 mg/Tag und 200 mg dreimal wöchentlich – untersucht. In allen Studien verhinderte Fluconazol ebenso wirksam oder wirksamer als Placebo ein klinisches Rezidiv. Bei Krebspatienten war es hinsichtlich der Prävention eines mykologischen Rezidivs Placebo überlegen. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass eine Dauertherapie mit 100 mg Fluconazol/Tag und eine kontinuierliche oder intermittierende Therapie mit 200 mg Fluconazol/Tag ein Rezidiv oropharyngealer oder ösophagealer Candidose bei immungeschwächten Patienten bei guter Verträglichkeit wirksam verhindern. Der CHMP stimmt darin überein, die Behandlung von der Prophylaxe des Rezidivs einer oropharyngealen Candidose getrennt zu beurteilen und die Dosierung dementsprechend zu dokumentieren.

Candida-Infektionen des männlichen und weiblichen Genitalbereichs sind relativ verbreitet und sprechen auf die orale Gabe von Fluconazol gut an. Fluconazol ist zur Behandlung einer akuten oder rezidivierenden Soorkolpitis (*Vulvovaginitis candidomycetica*) bei Frauen und einer Soorbalanitis (*Balanitis candidomycetica*) bei Männern zugelassen. Darüber hinaus wird Fluconazol als Erhaltungstherapie (Prophylaxe) zur Prävention eines Vaginalcandidose-Rezidivs angewendet. Eine orale Therapie mit einer Einmalgabe Fluconazol bei Soorkolpitis und Soorbalanitis steht seit etwa 30 Jahren als Behandlungsoption zur Verfügung. Evidenzbasis ist ein klinisches Studienprogramm bestehend aus drei Studien zu Soorkolpitis und einer Studie zu Soorbalanitis. Ferner ermöglicht das pharmakokinetische Profil von Fluconazol in Anbetracht einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit von etwa 36 Stunden und der Verteilung in Vaginalgewebe und -sekreten eine monotherapeutische Anwendung des Arzneimittels, wobei die Konzentration von *C. albicans* über mindestens 72 Stunden über der minimalen Hemmkonzentration bestehen bleibt. Insgesamt stellt eine 150-mg-Einzeldosis Fluconazol somit eine unbedenkliche und wirksame Behandlung für Soorkolpitis bei weiblichen Erwachsenen bzw. Soorbalanitis bei männlichen Erwachsenen dar. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass Fluconazol aufgrund seiner Wirksamkeit gegen *Candida*-Spezies und seiner Pharmakokinetik eine sichere, wirksame und anwendungsfreundliche Alternative zur topischen Therapie im Rahmen eines Dosierungsschemas mit Einzelgabe sowohl für Soorkolpitis als auch für Soorbalanitis bei Erwachsenen sowie zur Prävention eines Vaginalcandidose-Rezidivs darstellt. Der CHMP war der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten für diese Indikationen zufriedenstellend sind.

Die Häufigkeit endemischer Mykosen, die in verschiedenen Ländern noch immer ein großes Problem der öffentlichen Gesundheit darstellen, nimmt mit der Ausbreitung von HIV-Infektionen weiter zu. Coccidioidomykose ist eine Krankheit, die sich auf vielfältige Weise manifestiert. Die Inzidenz dieser Pilzinfektionen in den endemischen Gebieten erhöht sich, und die Zahl der Menschen, die in die spezifischen endemischen Regionen in den Vereinigten Staaten und in Südamerika reisen, steigt. Eine Behandlung mit Fluconazol ist bei verschiedenen tiefen Mykosen wirksam. Dies wird durch klinische Studiendaten gestützt, und die Behandlung wird in klinischen Leitlinien empfohlen. Der CHMP kam zu dem Schluss, dass Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg bis 800 mg täglich eine

unbedenkliche und wirksame Primärbehandlung bei Coccidioidomykose darstellt. Weiterhin war sich der CHMP darüber einig, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ausreichende Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Fluconazol bei invasiven Pilzinfektionen (Cryptococcose, invasive Candidose) im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen vorgelegt hat, die ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis belegen. Die Anwendung von Fluconazol für die oben aufgeführten Indikationen wird darüber hinaus durch die Leitlinien der US-amerikanischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA) gestützt. Für die Indikationen Paracoccidioidomykose, Histoplasmose und lymphokutane Sporotrichose, bei denen andere Mittel versagen oder nicht vertragen werden, waren die vorgelegten Wirksamkeitsdaten nach Auffassung des CHMP hingegen unzureichend. Daher tauchen diese Indikationen nicht mehr in Abschnitt 4.1 der SPC auf, und in dem entsprechenden Abschnitt wurde ein Warnhinweis ergänzt.

Zu den Dermatomykosen zählen *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguinum* (Onychomykose) und *Candida*-Hautinfektionen. Die Anwendung von Fluconazol zur Behandlung von Pilzinfektionen der Haut wurde in mehreren vergleichenden und nicht vergleichenden Studien untersucht. Die Studien belegten, dass orales Fluconazol ein wirksames und gut verträgliches Antimykotikum gegen *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea versicolor* und Onychomykose darstellt. In Bezug auf *Tinea unguinum* (Onychomykose) wurde geschlussfolgert, dass Fluconazol ausschließlich dann angezeigt ist, wenn andere Behandlungen als ungeeignet erachtet werden. Der CHMP stimmt dem endgültigen Wortlaut der Indikation zu.

Kryptokokkenmeningitis wird durch den Pilz *Cryptococcus neoformans* verursacht. Auch wenn *C. neoformans* typischerweise immungeschwächte Personen befällt, können auch Patienten ohne offensichtliche Immunschwäche eine Kryptokokkose entwickeln. Fluconazol hat sich *in vitro* und *in vivo* als wirksam gegen *Cryptococcus neoformans* erwiesen und bietet Klinikern eine weniger toxische Behandlungsoption als Amphotericin B. Fluconazol gilt als unbedenkliches und wirksames Antimykotikum zur Anwendung bei immungeschwächten und ansonsten gesunden Patienten mit Kryptokokkenmeningitis, und es liegen klinische Daten vor, die Fluconazol als Behandlung bei Kindern und Erwachsenen stützen. Der CHMP erkannte an, dass die Daten lediglich die Indikation der Kryptokokkenmeningitis stützen – was auch so in der SPC dokumentiert ist – und nicht die Indikation Kryptokokkose allgemein.

Fluconazol hat sich als bei invasiver Candidose als sicher und wirksam erwiesen. Fluconazol und Amphotericin B zeigten bei der Behandlung von Candidämie vergleichbare klinische Ansprech- und Überlebensraten, wobei wirkstoffbedingte unerwünschte Ereignisse häufiger unter Amphotericin B auftraten. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass Fluconazol im Vergleich zu anderen Therapien ein sicheres und wirksames Arzneimittel zur Prophylaxe oder Behandlung der invasiven Candidose darstellt. Diese Indikation verweist nicht genauer auf individuelle Formen invasiver *Candida*-Infektionen.

Invasive *Candida*-Infektionen stellen mittlerweile verbreitete und lebensbedrohliche Komplikationen bei Patienten mit Leukämie, Krebserkrankungen, hämatologischen Malignitäten und Empfängern von Knochenmarktransplantaten dar. Bei neutropenischen Patienten ist das Risiko einer Candidämie besonders hoch. Antimykotika werden in vielen Situationen prophylaktisch eingesetzt, aber es liegen nur wenige Studien vor, in denen ihre Wirksamkeit angemessen evaluiert wurde. Die ersten Anträge in Bezug auf die Indikation Prävention von Pilzinfektionen umfassten sieben vergleichende klinische Studien, bei denen 755 Patienten orales Fluconazol, 383 Patienten Placebo und 374 Patienten orale Vergleichspräparate erhielten. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die antimykotische Prophylaxe im Vorfeld einer induzierten Neutropenie durch Chemo- oder Strahlentherapie zur Behandlung einer malignen Erkrankung oder durch eine Knochenmarkstransplantation eingeleitet. Insgesamt wurde die Anwendung von Fluconazol als Prophylaxe zur Verhinderung mykotischer Durchbruchinfektionen bei neutropenischen Patienten im Rahmen des Erstantrags dokumentiert.

Darüber hinaus gilt Fluconazol mittlerweile als Standardbehandlung zur Prävention von Durchbruchinfektionen bei neutropenischen Patienten. Kürzlich veröffentlichte die US-amerikanische Gesellschaft für Infektionskrankheiten (IDSA: *Pappas et al. 2009*) aktualisierte Leitlinien für die Anwendung von Antimykotika, u. a. im Präventionssetting, laut denen Fluconazol für die Prävention empfohlen wird. Der CHMP stimmte mit den vorgelegten Daten überein und erkannte an, dass Fluconazol ein wirksames Mittel zur Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei Patienten mit protrahierter Neutropenie darstellt.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Ein EU-Kooperationsprojekt zur Beurteilung pädiatrischer Daten fand 2005 – 2006 statt. Im Rahmen dieses Projekts wurden pharmakokinetische Daten für 113 pädiatrische Patienten aus 5 Studien – zwei Studien mit Einmalgabe, zwei Studien mit Mehrfachgabe und eine Studie an Frühgeborenen – ausgewertet. Darüber hinaus lagen Daten aus einer *Compassionate-Use*-Studie (*EU, 2006*) vor. Der vorgeschlagene Text für die Pharmakokinetik bei Kindern entsprach dem Wortlaut, der während des EU-Kooperationsprojekts vereinbart worden war.

Fluconazol ist ein wirksames Mittel gegen Pilzinfektionen bei Erwachsenen in dem Dosierungsbereich, der in den nationalen SPCs empfohlen wird (50 – 400 mg täglich). Bei Kindern und Jugendlichen wird Fluconazol zur Behandlung von Schleimhautcandidose (oropharyngeal, ösophageal), Systemcandidose und Kryptokokkeninfektionen sowie zur Prävention von Pilzinfektionen bei immungeschwächten pädiatrischen Risikopatienten nach zytotoxischer Chemo- oder Strahlentherapie angewendet.

Schleimhautcandidose (oropharyngeal und ösophageal) bei Kindern

Von einer akuten Candidose der Mundschleimhaut (Mundsoor) sind bis zu 5 % der Neugeborenen betroffen. Meist tritt sie in Verbindung mit einer schweren Immunschwäche aufgrund von Diabetes mellitus, Leukämie, Lymphom, einer malignen Erkrankung, Neutropenie oder einer HIV-Infektion auf, bei der sie sich als Prädiktor einer klinischen Progression zu AIDS manifestiert. Auch die Anwendung von Breitspektrum-Antibiotika, Kortikosteroiden, Zytostatika und Strahlentherapie ist ein prädisponierender Faktor. Die oropharyngeale Candidose (OPC) stellt in der Ära der hoch aktiven antiretroviralen Therapie (HAART) mit einer Inzidenzrate von 0,93 je 100 Kinderjahren weiterhin eine der häufigsten opportunistischen Infektionen bei HIV-infizierten Kindern dar (28 % der Kinder).

Die Soorösophagitis steht hauptsächlich mit einer HIV-Infektion bzw. anderen Formen der Immunschwäche bei Kindern in Zusammenhang. Seit Einführung der HAART etwa im Jahr 2001 liegt die Inzidenz der Soorösophagitis bei ca. 0,08 je 100 Kinderjahren. Die *Candida*-Ösophagitis tritt weiter bei Kindern auf, die auf eine antiretrovirale Therapie nicht ansprechen. Risikofaktoren für eine Soorösophagitis bei Kindern mit HIV-Infektion sind u. a. eine niedrige CD4-Zahl (<100 Zellen/mm³), eine hohe Viruslast sowie Neutropenie (<500 Zellen/mm³). Eine systemische Behandlung ist bei Soorösophagitis von zentraler Bedeutung und sollte bei HIV-infizierten Kindern mit OPC- und Ösophagitisymptomen empirisch eingeleitet werden. Bei den meisten Patienten sollten die Symptome wenige Tage nach Beginn einer wirksamen Therapie wieder abklingen. Oral oder intravenös verabreichte Fluconazol-Lösungen, verabreicht über 14 – 21 Tage, sind zur Behandlung der *Candida*-Ösophagitis hoch wirksam.

Der CHMP stimmte darin überein, dass die vorgelegten Daten für eine sichere und wirksame Anwendung von Fluconazol zur Behandlung und Prävention der (oropharyngealen und ösophagealen) Candidamykose bei Kindern ausreichend sind.

Invasive Candidose bei Kindern

Eine disseminierte Candidose kommt bei HIV-infizierten Kindern nur vereinzelt vor, aber *Candida* kann sich von der Speiseröhre aus ausbreiten, insbesondere dann, wenn eine Begleitinfektion mit dem *Herpes-simplex*-Virus (HSV) oder dem Cytomegalovirus (CMV) vorliegt. Eine Candidämie tritt bei bis zu 12 % der HIV-infizierten Kinder mit zentralem Venenverweilkatheter zur parentalen Vollernährung oder zur intravenösen Antibiotikagabe auf. Fluconazol wird zur Behandlung invasiver *Candida*-Infektionen bei Kindern angewendet. Die Behandlung einer invasiven Candidose erfordert eine höhere Dosis Fluconazol als bei Schleimhautcandidose. Alternativ kann die Initialbehandlung mit Amphotericin B erfolgen, die anschließend sorgfältig durch eine Fluconazol-Therapie ergänzt wird. Die Verabreichung von Fluconazol an Kinder in einer Dosierung von 12 mg/kg/Tag führt zu einer vergleichbaren Exposition wie die Standard-Tagesdosis von 400 mg täglich bei Erwachsenen; höhere Dosen sind bei Kindern nicht empfehlenswert. Nach Auffassung des CHMP ist die Behandlung der invasiven Candidose bei Kindern ausreichend gut dokumentiert.

Kryptokokkeninfektionen bei Kindern

Kryptokokkose ist eine charakteristische opportunistische Infektion für AIDS. Weitere Erkrankungen, die ein erhöhtes Risiko darstellen, sind u. a. bestimmte Lymphome (z. B. Hodgkin-Lymphom), Sarkoidose sowie Krankheiten, die eine Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden erfordern. Kryptokokkeninfektionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit der HIV-Krankheit auf, wobei sie jedoch bei HIV-infizierten Kindern sehr viel seltener sind als bei Erwachsenen. Fluconazol wird zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Kryptokokkose angewendet. In Bezug auf die Indikation bei Erwachsenen stimmte der CHMP zu, dass für die Behandlungsindikation sowie für die Indikation der Prävention eines Kryptokokkenmeningitis-Rezidivs bei Kindern ausreichende Nachweise vorliegen.

Prophylaxe von Candida-Infektionen bei immungeschwächten Kindern

Die Daten zur Stützung der Fluconazol-Indikation einer Prävention von Pilzinfektionen bei immungeschwächten Patienten im Rahmen des pädiatrischen Antrags auf internationale Registrierung (*paediatric International Registration Dossier*, 1993) stammten aus drei Studien mit Kindern. Bei einer Studie wurde die Wirksamkeit von Fluconazol mit derjenigen einer Nystatin-Monotherapie, in einer zweiten Studie mit derjenigen oraler Polyene (Nystatin oder Amphotericin B) und in der dritten Studie mit derjenigen von Ketoconazol verglichen. Fluconazol verhinderte Pilzinfektionen in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag und 3 mg/kg/Tag wirksamer als das aktive Vergleichspräparat. Die für eine Prävention von Pilzinfektionen bei Erwachsenen empfohlene Fluconazol-Dosis beträgt 50 – 400 mg, und die Anwendung des oben angegebenen Algorithmus führt zu einer Dosisempfehlung für Kinder in Höhe von 3 – 12 mg/kg. Der CHMP stimmte zu, dass Fluconazol zur Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei immungeschwächten Kindern angezeigt ist.

Zusammengefasst bewilligte der CHMP abschließend die folgenden Indikationen für Diflucan und zugehörige Bezeichnungen für Kapseln (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), Infusionslösung (IV), Sirup und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Diflucan (Fluconazol) ist bei folgenden Pilzinfektionen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

Diflucan ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von:

- *Kryptokokkenmeningitis (siehe Abschnitt 4.4);*
- *Coccidioidomykose (siehe Abschnitt 4.4);*
- *invasiver Candidose;*

- *Schleimhautcandidose, u. a. oropharyngeale Candidose, Soorösophagitis, Candidurie und chronische Schleimhautcandidose;*
- *chronisch-atrophischer Candidose der Mundschleimhaut (Mundsoor) bei unzureichender Zahnhygiene oder unzureichender topischer Behandlung;*
- *Vaginalcandidose, akut oder rezidivierend, sofern eine lokale Behandlung ungeeignet ist;*
- *Soorbalanitis, sofern eine lokale Behandlung ungeeignet ist;*
- *Dermatomykose, u. a. Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor und Candida-Hautinfektionen, sofern eine systemische Therapie angezeigt ist;*
- *Tinea unguinum (Onychomykose), sofern andere Behandlungen als nicht geeignet eingestuft werden.*

Diflucan ist bei Erwachsenen angezeigt zur Prophylaxe:

- *von Rezidiven einer Kryptokokkenmeningitis bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko;*
- *von Rezidiven einer oropharyngealen Candidose oder Soorösophagitis bei HIV-infizierten Patienten mit hohem Rezidivrisiko;*
- *zur Senkung der Inzidenz einer rezidivierenden Vaginalcandidose (4 oder mehr Episoden jährlich);*
- *von Candida-Infektionen bei Patienten mit protrahierter Neutropenie (z. B. Patienten mit hämatologischen Malignitäten unter Chemotherapie oder Patienten, die sich einer hämatopoietischen Stammzelltransplantation unterziehen (siehe Abschnitt 5.1)).*

Diflucan ist angezeigt bei ausgetragenen Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren:

Diflucan wird angewendet zur Behandlung von Schleimhautcandidose (oropharyngeal, ösophageal), invasiver Candidose, Kryptokokkenmeningitis sowie zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei immungeschwächten Patienten. Diflucan kann als Erhaltungstherapie angewendet werden, um bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko ein Kryptokokkenmeningitis-Rezidiv zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie kann eingeleitet werden, bevor die Ergebnisse der Kulturen und anderer Laboruntersuchungen vorliegen; sobald die Resultate vorliegen, ist die antiinfektiöse Behandlung jedoch entsprechend anzupassen.

Offizielle Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antimykotika sind zu beachten.

Für die Darreichungsform der 150-mg-Einzelkapsel

Für die Indikation der genitalen Candidose, im Speziellen der Soorkolpitis bei erwachsenen Frauen und der Soorbalanitis bei erwachsenen Männern, wurde in einigen MS die Darreichungsform der 150-mg-Einzelkapsel aufgrund der anwendungsfreundlichen Einmalgabe genehmigt. Der CHMP bewertete die für diese Indikationen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten als zufriedenstellend. Da die topische Anwendung jedoch als *First-Line*-Therapie dieser Form der Candidose gilt, ist die Darreichungsform der 150-mg-Kapsel speziell für die oben genannten genitalen Candidosen bei Erwachsenen angezeigt, sofern eine lokale Behandlung ungeeignet ist.

Für die Darreichungsform der 150-mg-Kapsel wird folgender Wortlaut des Abschnitts 4.1 der SPC durch den CHMP vereinbart:

Diflucan (Fluconazol) ist bei Erwachsenen zur Behandlung folgender Pilzinfektionen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1):

- Akute Vaginalcandidose, sofern eine lokale Therapie ungeeignet ist;
- Soorbalanitis, sofern eine lokale Therapie ungeeignet ist.

Die Therapie kann eingeleitet werden, bevor die Ergebnisse der Kulturen und anderer Laboruntersuchungen vorliegen; sobald die Resultate vorliegen, ist die antiinfektiöse Behandlung jedoch entsprechend anzupassen.

Offizielle Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antimykotika sind zu beachten.

Abschnitt 4.2 – Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

In den Mitgliedstaaten fanden sich bei mehreren Infektionen Unterschiede bezüglich der Dosierung, z. B. für einzelne *Candida*-Schleimhautinfektionen. Dies galt ebenfalls in für die Kryptokokkose bzw. die Prävention von Kryptokokkeninfektionen, für invasive Candidose oder Soorkolpitis. Weiterhin unterschieden sich die Formulierungen bezüglich der Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche bei allen Indikationen.

Um die Dosierungsangaben zu harmonisieren, wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, den entsprechenden Abschnitt um eine Tabelle mit den empfohlenen Dosierungen für alle Indikationen zu ergänzen sowie zwischen Behandlung und Prävention zu unterscheiden. Da die orale Resorption rasch und nahezu vollständig erfolgt, sind die empfohlenen Fluconazol-Dosen für die Behandlung und/oder Prophylaxe bei den verschiedenen Indikationen für die orale (Kapseln, Suspension zum Einnehmen und Sirup) und die intravenöse Verabreichung identisch. Auf der Grundlage der vorgelegten Daten legte der CHMP übereinstimmend Dosierungsempfehlungen für alle Indikationen fest.

Kinder und Jugendliche

Ausgehend von Verteilungsvolumen und Clearance lässt sich feststellen, dass das pharmakokinetische Profil von Fluconazol bei Kindern in einer gut verstandenen Beziehung zu demjenigen bei Erwachsenen steht. Dies resultiert in einem Dosierungsschema bei Kindern, das demjenigen bei Erwachsenen entspricht. Eine Dosis von 3 mg/kg bei Kindern hat sich gegen Pilzinfektionen bei immungeschwächten Kindern sowie zur Behandlung von Kindern mit schwerwiegenden Pilzinfektionen, wie Kryptokokkenmeningitis, als wirksam erwiesen.

Der CHMP stellte fest, dass Dosierungsangaben für Jugendliche fehlten; in keiner der nationalen SPCs fanden sich Dosierungsangaben für diese Altersgruppe. Auf Fragen des CHMP hin legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Dosierungsangaben für diese spezielle Altersgruppe auf der Basis der Leitlinie zur Rolle der Pharmakokinetik bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche (*Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal product in the paediatric population, 2006*) vor.

Darüber hinaus ist nach Auffassung des CHMP die Sicherheit und Wirksamkeit für die Indikation der genitalen Candidose bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen, da sämtliche für diese Altersgruppen vorliegenden Daten aus Studien zu anderen Indikationen als genitaler Candidose stammen. Allerdings ist in sehr seltenen Fällen eine Behandlung bei Jugendlichen unerlässlich (d. h. alle anderen – insbesondere lokalen – Behandlungsoptionen sind ungeeignet), und diese Fälle sollten nicht gänzlich von einer Behandlung ausgeschlossen werden. Daher reflektiert der endgültige Wortlaut von Abschnitt 4.2 der SPC in Bezug auf diese Indikation die Diskussion innerhalb des CHMP für alle Formulierungen, einschließlich der Darreichungsform der 150-mg-Einmalkapsel.

Im endgültig genehmigten Text des Abschnitts 4.2 der SPC wird für die Dosierung in der pädiatrischen Population zwischen den Altersgruppen Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (28 Tage bis 11 Jahre), Jugendliche (12 bis 17 Jahre) und ausgetragene Neugeborene (0 bis 27 Tage) unterschieden.

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zwischen allen Mitgliedstaaten zeigen sich in den einzelnen Absätzen dieses Abschnitts Unterschiede. Generell wurde bei der Prüfung das Stamm-Sicherheitsprofil vom 2. April 2009 (*Core Safety Profile*) zugrunde gelegt.

Ein Warnhinweis dahingehend, dass das Arzneimittel gegen *Tinea capitis* nicht bei Kindern angewendet werden sollte, wurde ergänzt.

In Bezug auf Kryptokokkose sind die Nachweise für eine Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung der Kryptokokkose anderer Körperbereiche (z. B. Lungen- oder Hautkryptokokkose) begrenzt.

Im Fall tiefer endemischer Mykosen waren die Nachweise für eine Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung anderer Formen endemischer Mykosen, wie *Paracoccidioides*-Mykose, lymphokutane Sporotrichose und Histoplasmose, begrenzt und werden in Abschnitt 4.1 der Produktinformation nicht mehr aufgeführt. Daher wurde ein Warnhinweis in diesem Abschnitt ergänzt.

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde ein Warnhinweis mit Querverweis auf den Abschnitt 4.2, Dosierung, bezüglich dieser Patientenpopulation aufgenommen.

Der Warnhinweis in Bezug auf die Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System und der Zusammenhang mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm wurden hervorgehoben. Die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und die über Cytochrom P450 (CYP) 3A4 verstoffwechselt werden, sind kontraindiziert. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Halofantrin in der empfohlenen therapeutischen Dosis das QTc-Intervall verlängert und dass es sich um ein CYP3A4-Substrat handelt. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin wird daher nicht empfohlen. Weitere ausführliche Informationen wurden in Abschnitt 4.5 der SPC ergänzt.

Ein Warnhinweis zu Überempfindlichkeitsreaktionen wurde entsprechend anderen Azolen hinzugefügt.

Fluconazol ist ein wirkungsstarker CYP2C9-Hemmer, ein mittelstarker CYP3A4-Hemmer und hemmt außerdem CYP2C19. Daher sind behandelte Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimitteln erhalten, die ein enges therapeutisches Fenster besitzen und über CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 verstoffwechselt werden, zu überwachen.

Sämtliche oben angegebenen Änderungen wurden vom CHMP genehmigt und gelten für alle Formulierungen.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an. Die Aufnahme von Stoffen, für die eine CYP 3A4-Beteiligung und ungünstige additive Wirkungen auf eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind (etwa Halofantrin, Midazolam und Triazolam) ist gerechtfertigt.

Angesichts der jüngsten Kennzeichnungsänderungen für Saquinavir (Gegenanzeige für eine gleichzeitige Verabreichung mit anderen QTc-Intervall-verlängernden Wirkstoffen) wurde der Text über die Wechselwirkung mit Itraconazol (ein weiteres Triazol) in die Produktinformation

aufgenommen. Entsprechend wurde eine Gegenanzeige bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Fluconazol mit Saquinavir mit Querverweis auf Abschnitt 4.3 der Produktinformation ergänzt. Sämtliche oben angegebenen Änderungen wurden vom CHMP genehmigt und gelten für alle Formulierungen.

Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen

Der CHMP nahm den Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Kenntnis und nahm einen harmonisierten Text für diesen Abschnitt an, der für sämtliche Formulierungen von Diflucan gilt. Bei der Harmonisierung der aufgeführten Nebenwirkungen zwischen den nationalen SPCs von Diflucan wurde das Stamm-Sicherheitsprofil zugrunde gelegt. Der allgemeine Text über die Häufigkeitsklassen sowie die Nebenwirkungsdaten aus Untersuchungen nach der Markteinführung wurden verdeutlicht, und die Häufigkeitsangaben einer Reihe von Ereignissen wurden überarbeitet. Die Methode und der statistische Ansatz sowie die vorgelegten Daten wurden geprüft, und der CHMP erachtete die ermittelte Häufigkeit als angemessen.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Dieser Abschnitt wurde teilweise entsprechend den Leitlinien umformuliert. Unterüberschriften wie Wirkmechanismus, PK/PD-Verhältnis, Resistenzmechanismus/-mechanismen und Messpunkte (gemäß dem Europäischen Ausschuss für antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfungen – EUCAST) wurden ergänzt.

Sonstige Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde ersucht, alle sonstigen Abschnitte der national genehmigten SPCs zu prüfen und im Falle von Abweichungen angemessene Textänderungen vorzuschlagen. Des Weiteren wurden kleinere Druckfehler korrigiert. All diese Änderungen wurden vom CHMP akzeptiert.

Packungsbeilage

In Übereinstimmung mit den Änderungen in der SPC wurden mehrere entsprechende Änderungen in der Packungsbeilage vorgenommen. Nach Durchführung der Korrekturen erfolgte eine Prüfung auf Verständlichkeit, die während des Befassungsverfahrens vorgelegt und beurteilt wurde. Der endgültige Wortlaut der Packungsbeilage wurde vom CHMP angenommen.

QUALITÄT – MODUL 3

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Vorschlag für die Harmonisierung des Qualitätsmoduls vor. Informationen über die Entwicklung, Herstellung und Kontrolle der Kapseln, des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, des Sirups und der Infusionslösung wurden in zufriedenstellender Art und Weise dargestellt. Die Ergebnisse der durchgeführten Tests weisen auf eine zufriedenstellende Konsistenz und Gleichmäßigkeit wichtiger Qualitätsmerkmale des Produkts hin. Diese wiederum lassen auf zufriedenstellende und gleichmäßige Ergebnisse der Erzeugnisse in der klinischen Praxis schließen.

Auf der Grundlage der geprüften Daten nahm der CHMP ein harmonisiertes Modul 3 an.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Aufgrund der Beurteilung des Vorschlags und der Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie der Diskussionen innerhalb des Ausschusses verabschiedete der CHMP harmonisierte Texte für die Produktinformation der verschiedenen Packungsgrößen von Diflucan und zugehörigen Bezeichnungen unter Berücksichtigung der Darreichungsformen. Insbesondere die Indikationen und die jeweiligen Dosierungsempfehlungen wurden harmonisiert. Ferner wurde ein harmonisiertes Modul 3 angenommen. Auf dieser Grundlage beurteilt der CHMP das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Diflucan und zugehörigen Bezeichnungen als günstig und die harmonisierte Produktinformation für genehmigungsfähig.

In Erwägung der nachstehenden Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage;
- die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt;

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Diflucan und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I) für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.