

## **II. MELLÉKLET**

**Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett tudományos következtetések és az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása**

## Tudományos következtetések

### *A Diflucan és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása*

A flukonazol a triazolszármazékok kémiai osztályába tartozó anyag. A flukonazol specifikusan gátolja a gombákban zajló ergoszterolszintézist, valamint a gombák citokróm P-450 által mediált enzimeit. A flukonazol a klinikai területen gyakori *Candida*-fajok többségével szemben gombaellenes aktivitást mutat. A flukonazol *in vitro* körülmények között a *Cryptococcus*-fajokkal szemben is aktivitást mutat. A harmadik generációs azolok közé tartozó flukonazol nagymértékű orális biológiai hasznosulással, a testnedvekben és szövetekben kialakuló széles körű eloszlással, kiszámítható vese-clearance-szel és naponta egyszeri alkalmazással jellemezhető. Az oldhatósági tulajdonságok a szájon át és intravénás úton végzett alkalmazást egyaránt lehetővé teszik. Mivel a szájon át és az intravénásan alkalmazott flukonazol farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak, és a flukonazol jó biológiai hasznosulást mutat, a szájon át végzett adagolás esetén kapott eredmények az intravénás készítményre is vonatkoznak.

A flukonazol szájon át végzett alkalmazásra 50 mg-os, 100 mg-os, 150 mg-os és 200 mg-os kapszula, illetve 5 mg/ml-es szirup gyógyszerformában, valamint 50 mg-os vagy 200 mg/5 ml-es, vízzel hígítandó por belsőleges szuszpenzióhoz gyógyszerformában kapható. Mivel a nemi szervek candidiasisa esetén a flukonazol egyszeri, 150 mg-os adagja szükséges, egyes tagállamokban egyetlen, 150 mg-os flukonazol kapszulát tartalmazó, kényelmes kiszerelés van forgalomban, kizárólag a nemi szervek candidiasisának, pontosabban az akut hüvelyi candida-fertőzésnek és a candida balanitis (makk candida okozta gyulladásának) kezelésére.

A flukonazol intravénás alkalmazásra való, 2 mg/ml-es sóoldatos gyógyszerformában is kapható.

A flukonazol ezenfelül helyi alkalmazásra szolgáló 0,5%-os gél gyógyszerformában is forgalomban van. Ezt a készítményt kizárólag Olaszországban engedélyezték, és javallata a dermatofitonok, élesztőgombák és penészgombák okozta bőrgombásodás kezelése volt. Az eljárás értékelésének ideje alatt a forgalomba hozatali engedély jogosultja önként kivonta a gél gyógyszerformát az európai piacról. E betérjesztési eljárás kimenetele ezért semmilyen értékelést nem tartalmaz a gél gyógyszerformáról.

A Diflucan a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikkének (2) bekezdésének megfelelően felkerült azon termékek listájára, amelyek alkalmazási előírását harmonizálni kell. Mivel a tagállamok a fent említett termékek engedélyezését illetően eltérő nemzeti határozatokat hoztak, az Európai Bizottság értesítette a CHMP-t/az EMA titkárságát a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos betérjesztésről, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások eltéréseit, és ily módon harmonizálják a különböző alkalmazási előírásokat az Európai Unió egész területén.

### **4.1 pont – Terápiás javallatok**

#### **50 mg, 100 mg, 150 mg és 200 mg kapszula, 5 mg/ml szirup, 50 mg/5 ml vagy 200 mg/5 ml por oldatos szuszpenzióhoz, 2 mg/ml oldatos infúzió.**

A CHMP a jelenlegi nemzeti terméktájékoztatók és a rendelkezésre álló tudományos ismeretek figyelembevételével értékelte a terméktájékoztatót, és a javallatokat minden egyes egészségi problémára nézve megvitatta. A Diflucan megelőző célú alkalmazását – amely eltér a kezelési javallatoktól – szintén megvitatták és indokolták. Ezenfelül tisztázták a gyermekgyógyászati javallatokat.

A flukonazol a nyálkahártya-candidiasisra irányuló összes vizsgálatban hatásosnak bizonyult, és a szokványos szerekekkel egyenértékű vagy azoknál hatásosabb volt, felnőttek és gyermekkorú betegek esetében egyaránt. Emellett általánosan jól tolerálták, és legfeljebb napi 400 mg-os adagok alkalmazásával bezárólag nem észleltek klinikai jelentőségű változást. Az eredmények alátámasztják, hogy a flukonazol a nyálkahártyát érintő candidiasis megfelelő kezelése, beleértve az oropharyngealis (száj-garati) és a nyelöcsői candidiasist, a húgyúti candida-fertőzést és a krónikus mucocutan candidiasist is. A CHMP egyetértett azzal, hogy a flukonazol javallatai között szerepeltetni kell a szájüregi krónikus atrófiás candidiasis kezelését (műfogsor okozta szájpenész), amennyiben a szájhigiéné és a helyi kezelés nem elegendő.

Megvizsgálták a csökkent immunműködésű (HIV-fertőzött és daganatos) betegeknél a kiújuló esetek megelőzésére irányuló javallatot. Több különböző adagolási rendet – 100 mg/nap, 200 mg/nap és hetente háromszor 200 mg – alkalmaztak. A flukonazol minden vizsgálatban a placebóval megegyező mértékben vagy annál hatásosabban előzte meg a klinikai kiújulást. A daganatos betegeknél a placebónál hatásosabb volt a gombafertőzés kiújulásának megelőzésében. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a napi 100 mg flukonazzal végzett folyamatos kezelés, valamint a napi 200 mg adaggal végzett, folyamatos vagy időszakos kezelés a csökkent immunműködésű betegeknél hatásosan előzi meg az oropharyngealis vagy a nyelöcsői candida-fertőzés kiújulását, és a betegek jól tolerálják. A CHMP egyetértett azzal, hogy a kezelést válasszák külön az oropharyngealis candidiasis kiújulásának megelőzésétől, és az adagolást ennek megfelelően ismertessék.

A női és férfi nemi szervek területének candida-fertőzése viszonylag gyakori, és jól reagál a szájon át alkalmazott flukonazolra. A flukonazolt nőknél az akut vagy visszatérő vulvovaginális (szeméremtési és hüvelyi) candidiasis, férfiaknál pedig a candida balanitis kezelésére engedélyezték. A flukonazolt a vaginalis candidiasis kiújulásának megelőzésére fenntartó kezelésként (profilaxis) is alkalmazzák. Vaginalis candidiasis és a candida balanitis esetén körülbelül 30 éve szerepel a kezelési lehetőségek között a flukonazol egyszeri adagjával, szájon át végzett kezelés. A bizonyítékok a vulvovaginális candidiasisra és a candida balanitisre irányuló három vizsgálatból álló klinikai vizsgálati programon alapulnak. A flukonazol farmakokinetikai profilja ezenfelül lehetővé teszi, hogy azt önmagában alkalmazzák, mivel eliminációs felezési ideje hosszú, körülbelül 36 óra, és eloszlik a hüvelyszövetekben és –váladéokban, ezáltal a *C. albicans* elleni minimális gátló koncentráció feletti koncentrációt legalább 72 órán át biztosítja. Ezért a flukonazol egyszeri 150 mg-os adagja összességében biztonságos és hatásos kezelést nyújt a felnőtt nők vulvovaginális candidiasisa és a felnőtt férfiak candida balanitisének esetére. A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a flukonazol *Candida*-fajokkal szembeni aktivitása és farmakokinetikája révén egyszeri adagolású kezelési rend formájában a helyi kezelés biztonságos, hatásos és kényelmes alternatívát nyújtja, mind a felnőttek candida okozta hüvelygyulladás és candida balanitise, mind pedig a vaginalis candidiasis kiújulásának megelőzése terén. A CHMP egyetértett azzal, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok e javallatokra nézve kielégítőek.

Sok országban változatlanul komoly közegészségügyi problémát jelentenek az endémiás mikózisok, és ezek a HIV-fertőzés terjedésével egyre gyakoribbá válnak. A coccidiomycosis változó megjelenési formákat mutató betegség. Az endémiás területeken nő a gombás fertőzések incidenciája, és egyre többen utaznak az Egyesült Államokban és Dél-Amerikában található, sajátos endémiás régiók felé. A flukonazolkezelés számos mély mikózis esetén hatásos, és ezt klinikai vizsgálati adatok támasztják alá, illetve klinikai iránymutatások javasolják. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a flukonazol napi 400–800 mg-os adagban biztonságos és hatásos elsődleges kezelés coccidiomycosis esetén. A CHMP azzal is egyetértett, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja elegendő adatot nyújtott be a flukonazol invazív gombafertőzések (cryptococcosis, invazív candidiasis) esetén végzett alkalmazásáról, más terápiás lehetőségekkel összehasonlítva, és kedvező előny-kockázat profilt igazolt. A flukonazol fenti javallatokban történő alkalmazását az Amerikai Infektológiai Társaság (IDSA) iránymutatásai is alátámasztják. A paracoccidiomycosis, histoplasmosis és lymphocutan sporotrichosis javallatait illetően – amennyiben más szerekekkel végzett kezelés eredménytelen volt vagy

a beteg nem tolerálta – a CHMP úgy ítélte meg, hogy a hatásossággal kapcsolatban benyújtott adatok nem voltak megfelelők. Az alkalmazási előírás 4.1 pontjában ezért a továbbiakban nem szerepelnek ezek a javallatok, és a megfelelő pontba figyelmeztetést illesztettek be.

A dermatomycosisok közé tartozik a tinea pedis, a tinea corporis, a tinea cruris, a tinea versicolor, a tinea unguinum (körömgomba) és a bőr candida-fertőzései. A flukonazol gombás bőrfertőzések kezelése terén végzett alkalmazását számos összehasonlító és nem összehasonlító vizsgálatban tanulmányozták. A vizsgálatok igazolták, hogy a szájon át adott flukonazol hatásos és jól tolerálható gombaellenes szer tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, tinea versicolor és körömgomba ellen. A tinea unguinum (körömgomba) esetén azt a következtetést vonták le, hogy a flukonazol csak akkor javallt, ha más szerek nem tekinthetők megfelelőnek. A CHMP egyetért a javallat végleges szövegezésével.

A cryptococcusok okozta meningitist a *Cryptococcus neoformans* nevű gomba idézi elő. Bár a *C. neoformans* jellemzően csökkent immunműködésű személyeket fertőz, nyilvánvaló immunrendszeri problémákat nem mutató betegeknél is kialakul cryptococcosis. Igazolást nyert, hogy a flukonazol *in vitro* és *in vivo* hatásos a *Cryptococcus neoformans* ellen, és az amfotericin B-hez képest kevésbé toxikus kezelési lehetőséget nyújt a klinikai szakemberek számára. A flukonazol bevált módon, biztonságos és hatásos gombaellenes kezelésként alkalmazzák egészséges és csökkent immunműködésű, cryptococcusok okozta meningitisben szenvedő betegeknél, és klinikai adatok támasztják alá a flukonazol gyermekek és felnőttek kezelésére történő alkalmazását. A CHMP elfogadta, hogy az alátámasztó adatok csak a cryptococcusok okozta meningitis alkalmazási előírásban szereplő javallatára vonatkoznak, a cryptococcusok általános javallatára nem.

Igazolták, hogy a flukonazol biztonságos és hatásos invazív candidiasis esetén. A flukonazolhoz és az amfotericin B-hez candidaemia esetén hasonló klinikai válaszarány és túlélés társult; az amfotericin B esetében azonban gyakoribbak voltak a készítménnyel összefüggő nemkívánatos események. A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a flukonazol más terápiákhoz képest biztonságos és hatásos gyógyszer az invazív candidiasis megelőzése vagy kezelése terén. Ez a javallat a továbbiakban nem említi az invazív candida-fertőzések egyedi formáit.

Az invazív candida-fertőzések leukémiás, daganatos, rosszindulatú vérképzőszervi betegségekben szenvedő és csontvelő-átültetésen átesett betegeknél gyakori és életveszélyes szövődménnyé váltak. A neutropéniás betegeknél különösen nagy a candidaemia kockázata. Sokféle helyzetben alkalmaznak megelőzési céllal gombaellenes szereket, de csak néhány vizsgálat értékelte megfelelő módon ezek hatásosságát. A „gombafertőzések megelőzése” javallatra vonatkozó eredeti kérelmekben hét összehasonlító klinikai vizsgálat szerepelt, amelyekben 755 beteget kezeltek flukonazzal, 383 beteget placebóval és 374 beteget szájon át adott összehasonlító készítményekkel. A betegek többségénél rosszindulatú betegség vagy csontvelőátültetés miatt kemoterápiával vagy sugárkezeléssel indukált neutropéniás időszakot megelőzően kezdték meg a megelőző gombaellenes kezelést. Az eredeti kérelemben összességében megalapozott volt a flukonazol megelőző szerként történő alkalmazása a neutropéniás betegek áttöréssel járó gombafertőzéseinek megelőzése céljára.

A flukonazol adását ezenfelül megalapozottnak tekintették a neutropéniás betegek áttöréssel járó fertőzéseinek megelőzésére alkalmazott szokványos kezelésként is. A közelmúltban az Amerikai Infektológiai Társaság (IDSA: *Pappas és mtsai, 2009.*) naprakész iránymutatást tett közzé a gombaellenes szerek alkalmazásáról, beleértve a megelőzésre vonatkozó javallatot, amelyben a flukonazol megelőzés céljára ajánlják. A CHMP egyetértett a benyújtott adatokkal, és elfogadta, hogy a flukonazol hatásos a tartósan neutropéniás betegek candida-fertőzéseinek megelőzése terén.

## Gyermekgyógyászati alkalmazás

A gyermekgyógyászati adatokat értékelő uniós munkamegosztó projektekre 2005–2006-ban került sor. A farmakokinetikai adatokat 5 vizsgálat – 2 egyszeri adagolású vizsgálat, 2 többszöri adagolású vizsgálat és egy koraszülöttek körében végzett vizsgálat – alapján, 113 gyermekkorú betegre nézve értékelték. További adatok egy engedélyezés előtti alkalmazáson alapuló vizsgálatból álltak rendelkezésre (EU, 2006). A gyermekekre vonatkozó farmakokinetikával kapcsolatban javasolt szöveg az EU munkamegosztó projektje során elfogadott megfogalmazás.

A flukonazol a nemzeti alkalmazási előírásokban javasolt dózistartomány egészében (napi 50–400 mg) hatásos kezelés a gombafertőzések ellen. A gyermekkorú betegek körében a flukonazol a nyálkahártyát érintő candidiasis (szájgarat, nyelőcső), a szisztémás candidiasis és a cryptococcusok okozta fertőzések kezelésére, valamint a citotoxikus kemoterápiát vagy sugárkezelést követően kockázatnak kitett, csökkent immunműködési gyermekek gombás fertőzéseinek megelőzésére alkalmazzák.

#### *Nyálkahártya-candidiasis (oropharyngealis és nyelőcsői) gyermekeknél*

Az újszülöttek akár 5%-ánál is előfordulhat akut szájüregi candidiasis. A legtöbb esetben diabetes mellitus, leukémia, limfóma, rosszindulatú betegség, neutropénia és HIV-fertőzés miatt kialakult súlyos immunológiai károsodáshoz társul; a HIV esetében az AIDS-szé történő klinikai progresszió előrejelzője. A széles spektrumú antibiotikumok, kortikoszteroidok, citotoxikus szerek és a sugárkezelés alkalmazása szintén hajlamosító tényező. Az oropharyngealis candidiasis (OPS) változatlanul az egyik leggyakoribb oportunistá fertőzés a HIV-fertőzött gyermekek között, a nagy hatékonyságú antiretrovirális kezelés (HAART) korában (gyermekek 28%); 100 gyermekévre számított incidenciája 0,93.

A nyelőcsői candidiasis gyermekeknél elsősorban HIV-fertőzéshez vagy a csökkent immunműködés egyéb formáihoz társul. A nyelőcsői candidiasis incidenciája a HAART 2001 táján történő bevezetése óta körülbelül 0,08/100 gyermekév. A *Candida* okozta nyelőcsőgyulladás továbbra is olyan gyermekeknél észlelhető, akik nem reagálnak az antiretrovirális kezelésre. A HIV-fertőzött gyermekeknél jelentkező nyelőcsői candidiasis kockázati tényezői közé tartozik az alacsony CD4-sejtszám (<100 sejt/mm<sup>3</sup>), a nagy víruskoncentráció és a neutropénia (<500 sejt/mm<sup>3</sup>). A szisztémás kezelés elengedhetetlen a nyelőcsövet érintő betegség esetén, és azt az OPC-s és nyelőcsövet érintő tüneteket mutató HIV-fertőzött gyermekek körében empirikusan kell megkezdeni. A legtöbb betegnél a hatásos kezelés megkezdése után, várhatóan napokon belül megszűnnek a tünetek. A *Candida* okozta nyelőcsőgyulladás kezelésére rendkívül hatékonyak a szájon át vagy intravénásan adott flukonazoladatok, amelyek 14–21 napig alkalmazandók.

A CHMP egyetértett azzal, hogy a rendelkezésre álló adatok elegendők a flukonazol gyermekek nyálkahártya-candidiasisának (oropharyngealis és nyelőcsői) kezelése és megelőzése terén végzett biztonságos és hatásos alkalmazásának igazolásához.

#### *Invazív candidiasis gyermekeknél*

A HIV-fertőzött gyermekek körében nem gyakori a disszeminált candidiasis, de a *candida* különösen Herpes simplex vírus (HSV) vagy Cytomegalovírus (CMV) okozta egyidejű fertőzés megléte esetén képes a nyelőcsőből szétterjedni. Teljes parenterális táplálást vagy antibiotikumok intravénás adását szolgáló, állandó beültetett centrális vénás katétert viselő HIV-fertőzött gyermekek akár 12%-ánál fordul elő candidaemia. A flukonazol már alkalmazzák gyermekek invazív candida-fertőzéseinek kezelésére. Az invazív candidiasis kezeléséhez a mukokután betegségnél alkalmazottnál képest nagyobb adag flukonazolra van szükség. Ennek alternatívájaként, kezdésként egy ciklus amfotericin-B-kezelést lehet alkalmazni, majd ezt egy ciklus, körültekintően alkalmazott flukonazolkezelés követi. A gyermekeknél 12 mg/kg/nap adagban adott flukonazol a felnőtteknél alkalmazott napi 400 mg-os szokványos adaghoz hasonló expozíciót eredményez, és gyermekek esetében nem ajánlott ennél

nagyobb adagokat alkalmazni. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a gyermekeknél fellépő invazív candidiasis kezelését kielégítően igazolták.

#### *Cryptococcus-fertőzések gyermekeknél*

A cryptococcosis az egyik meghatározó opportunist fertőzés AIDS-ben. A fokozott kockázatot jelentő egyéb állapotok közé tartoznak egyes limfómák (pl. Hodgkin-limfóma), a szarkoidózis és a hosszan tartó kortikoszteroid-kezelés. A cryptococcusok okozta fertőzések nagyobb valószínűséggel fordulnak elő HIV-betegséggel összefüggésben, ám a cryptococcus-fertőzések jóval ritkábban fordulnak elő HIV-fertőzött gyermekeknél, mint felnőttek körében. A flukonazol alkalmazták a cryptococcusok okozta betegségben szenvedő gyermekkorú betegek kezelésére. A felnőttekre vonatkozó javallatnak megfelelően a CHMP egyetértett azzal, hogy elegendő bizonyíték áll rendelkezésre a gyermekeknél fellépő, cryptococcusok okozta meningitis kezelésére és kiújulásának megelőzésére vonatkozó javallatra nézve.

#### *Candida-fertőzések megelőzése csökkent immunműködésű gyermekeknél*

A csökkent immunműködésű betegek gombás fertőzéseinek flukonazzal végzett megelőzésére vonatkozó javallatot alátámasztó, a gyermekgyógyászati nemzetközi törzskönyvezési dokumentációban (1993) szereplő adatok három, gyermekek körében végzett vizsgálatból származtak; az egyik vizsgálat önmagában alkalmazott nisztatinkezeléshez viszonyítva, egy vizsgálat szájon át adott poliénekhez (nisztatin vagy amfotericin B) viszonyítva, a harmadik vizsgálat pedig ketokonazolhoz viszonyítva határozta meg a flukonazol hatásosságát. Az 1 mg/kg/nap és 3 mg/kg/nap adagban adott flukonazol hatásosabban előzte meg a gombafertőzéseket, mint az aktív összehasonlító készítmény. A flukonazol felnőtteknél kialakuló gombás fertőzések megelőzésére javasolt adagja 50–400 mg, és a fenti algoritmust alkalmazva ez gyermekekre nézve 3–12 mg/kg javasolt adagot eredményez. A CHMP egyetértett a flukonazol csökkent immunműködésű gyermekek candida-fertőzéseinek megelőzésére irányuló javallatával.

A CHMP végül – és alább összegezve – a következő javallatokat fogadta el a Diflucan-ra és kapcsolódó nevekre vonatkozóan, a kapszula (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), oldatos infúzió (iv), szirup és belsőleges szuszpenzióhoz való por gyógyszerformákra.

*A Diflucan (flukonazol) az alábbi gombás fertőzések esetén javallt (lásd 5.1 pont).*

#### ***A Diflucan felnőtteknél az alábbiak kezelésére javallt:***

- *Cryptococcusok okozta meningitis (lásd 4.4 pont).*
- *Coccidiomycosis (lásd 4.4 pont).*
- *Invazív candidiasis.*
- *Nyálkahártya-candidiasis, beleértve az oropharyngealis és a nyelőcsövet érintő candidiasist, a húgyúti candida-fertőzést és a krónikus mukokután candidiasist.*
- *Krónikus szájüregi atrófiás candidiasis (műfogsor okozta szájpenész), amennyiben a szájhigiéne és a helyi kezelés nem elegendő.*
- *Vaginalis candidiasis, akut vagy visszatérő; amennyiben a helyi kezelés nem megfelelő.*
- *Candida balanitis, amennyiben a helyi kezelés nem megfelelő.*
- *Dermatomycosisok, ezen belül tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor és a bőr candida-fertőzései, amennyiben szisztémás kezelés javallott.*
- *Tinea unguium (körömgomba), amennyiben más szereket nem tekintenek megfelelőnek.*

#### ***A Diflucan felnőtteknél az alábbiak megelőzésére javallt:***

- *Cryptococcus* okozta meningitis kiújulása, a kiújulás szempontjából nagy kockázatú betegeknél.
- Az oropharyngealis vagy nyelőcsői candidiasis kiújulása, a kiújulás szempontjából nagy kockázatú, HIV-fertőzött betegeknél.
- A visszatérő vaginalis candidiasis (évi 4 vagy több epizód) gyakoriságának csökkentése.
- Tartósan neutropéniás betegek candida-fertőzéseinek megelőzése (például rosszindulatú vérképzőszervi betegségben szenvedő, kemoterápia alatt álló betegek vagy vérképzősejt-transzplantáción áteső betegek (lásd 5.1 pont)).

**A Diflucan időre született újszülötteknél, csecsemőknél, kisgyermekeknél, gyermekeknél és serdülőknél, 0–17 éves kor között a következők esetére javallt:**

*A Diflucan-t nyálkahártya-candidiasis (oropharyngealis és nyelőcsői, invazív candidiasis és cryptococcusok okozta meningitis kezelésére, valamint csökkent immunműködési betegek candida-fertőzéseinek megelőzésére alkalmazzák. A Diflucan a kiújulás szempontjából nagy kockázatú gyermekeknél, a cryptococcusok okozta meningitis kiújulásának megelőzése céljából, fenntartó kezelésként alkalmazható (lásd 4.4 pont).*

*A kezelés a tenyésztések és más laborvizsgálatok eredményeinek ismerete előtt megkezdhető; ha azonban ezek az eredmények rendelkezésre állnak, a fertőzés elleni kezelést ezeknek megfelelően módosítani kell.*

*A gombaellenes szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos iránymutatást figyelembe kell venni.*

**Az egyetlen 150 mg-os kapszulát tartalmazó kiserelés esetére**

Néhány tagállamban az egyetlen 150 mg-os kapszulát tartalmazó kiserelésre vonatkozóan, az egyadagos kezelés kényelmessége miatt, engedélyezték a nemi szerveket érintő candidiasis, pontosabban a felnőtt nők vulvovaginalis candidiasisának és a felnőtt férfiak candida balanitisének javallatát. A CHMP egyetértett azzal, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok e javallatokra nézve kielégítőek. Mivel azonban az ilyen típusú candidiasis elsővonalbeli kezelése a helyi alkalmazás, az egyetlen 150 mg-os kapszulát tartalmazó kiserelés a nemi szerveket érintő candidiasis felnőttekre vonatkozó fenti javallatai esetére kifejezetten akkor javallott, ha a helyi kezelés nem megfelelő.

Az egyetlen 150 mg-os kapszulát tartalmazó kiserelést illetően a CHMP az alkalmazási előírás 4.1 pontját a következőképpen fogadta el:

*A Diflucan (flukonazol) felnőtteknél az alábbi gombás fertőzések esetén javallt (lásd 5.1 pont):*

- *Akut vaginalis candidiasis, amennyiben a helyi kezelés nem megfelelő.*
- *Candida balanitis, amennyiben a helyi kezelés nem megfelelő.*

*A kezelés a tenyésztések és más laborvizsgálatok eredményeinek ismerete előtt megkezdhető; ha azonban ezek az eredmények rendelkezésre állnak, a fertőzés elleni kezelést ezeknek megfelelően módosítani kell.*

*A gombaellenes szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos iránymutatást figyelembe kell venni.*

**4.2 pont – Adagolás és alkalmazás**

A tagállamokban eltérések mutatkoztak a különböző fertőzések esetén alkalmazott adagolás terén, pl. a nyálkahártya egyes candida-fertőzéseire nézve. Ugyanez a helyzet volt észlelhető a cryptococcosis/cryptococcusok okozta fertőzések megelőzése, az invazív candidiasis vagy a vaginalis candidiasis esetében. A serdülőknél és gyermekeknél érvényes adagolásra vonatkozó ajánlások megfogalmazásában is az összes javallatban különbségek mutatkoztak.

Az adagolás harmonizálása érdekében felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy az adagolásra vonatkozó pontba illesszen be táblázatot az egyes javallatokban javasolt adagokról, és tegyen különbséget a kezelés és a megelőzés között. Mivel szájon át történő alkalmazást követően a felszívódás gyors és közel teljes, a különböző javallatokban kezelés és/vagy megelőzés céljára javasolt flukonazoladagok a szájon át adandó (kapszula, belsőleges szuszpenzió és szirup), illetve az intravénás alkalmazás esetén. A benyújtott adagok alapján a CHMP minden egyes javallatra nézve adagolási ajánlásokról állapodott meg.

### *Gyermekepopuláció*

A flukonazol gyermekeknél fennálló farmakokinetikai profilja jól ismert összefüggésben áll a felnőtteknél megfigyelttel, ha a megoszlási térfogatot és a clearance-t vesszük figyelembe. Ebből gyermekekre nézve a felnőttekével egyenértékű adagolási rend nyerhető. A gyermekeknél alkalmazott 3 mg/kg-os adagok hatásosnak bizonyultak a csökkent immunműködésű gyermekek gombás fertőzéseivel szemben, valamint a súlyos gombás fertőzésben – mint a cryptococcusok okozta meningitis – szenvedő gyermekkori betegek kezelése terén.

A CHMP megállapította, hogy a serdülőkre vonatkozó adagolást figyelmen kívül hagyták; a nemzeti alkalmazási előírások egyike sem határozott meg adagolást e korcsoportra nézve. A CHMP által felvetett kérdéseket követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az „Iránymutatás a farmakokinetika szerepéről a gyermekepopulációnak szánt gyógyszerek fejlesztése terén, 2006” című dokumentum alapján adagolást nyújtott be e sajátos korcsoportra vonatkozóan.

A CHMP véleménye ezenfelül az, hogy a gyermekepopulációban a nemi szerveket érintő candidiasis javallatát illetően nem igazolták a biztonságosságot és hatásosságot, mivel a gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok mindegyike más javallatokra, nem pedig nemi szerveket érintő candidiasisra irányuló vizsgálatokból származik. Mindazonáltal serdülőknél igen ritka esetekben elengedhetetlen a kezelés (azaz semmilyen más (különösen helyi) kezelési lehetőség nem megfelelő), és ezeket az eseteket nem szabad teljesen kizárni a kezeléssel. Az alkalmazási előírás 4.2 pontjában e javallatra nézve szereplő végleges megfogalmazás tehát az összes gyógyszerforma, ezen belül az egyetlen 150 mg-os kapszulát tartalmazó kiszerelés terén a CHMP-ben lezajlott vitát tükrözi.

Az alkalmazási előírás 4.2 pontjának végleges, jóváhagyott szövegében a gyermekepopulációra vonatkozó adatokat az alábbi korcsoportonkénti bontásban szerepeltetik: csecsemő, kisgyermek és gyermek (28 napostól 11 éves korig), serdülők (12 évestől 17 éves korig) és időre született újszülöttek (0-tól 27 napos korig).

### **4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az összes tagállamban eltérések mutatkoznak az ebben a pontban szereplő egyes bekezdéseket illetően.

Általánosságban a 2009. április 2-i keltezésű biztonságossági alapprofil tették figyelembe.

Figyelmeztetést illesztettek be a tinea capitisről és arról, hogy a készítmény gyermekeknél nem alkalmazható.

A cryptococcosist illetően korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre a flukonazol más területeket érintő cryptococcosisok (pl. tüdő- és bőr-cryptococcosis) kezelése terén fennálló hatásosságáról.



A mély endémiás mikózisok esetében korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre arról, hogy mennyire hatásos a flukonazol az endémiás mikózisok egyéb formái, így a *paracoccidiomycosis*, a *limfokután sporotrichosis* és a *histoplasmosis* terén, és ezek már nem szerepelnek a terméktájékoztató 4.1 pontjában. Így ezt a pontot egy figyelmeztetéssel egészítették ki.

Ami a vesekárosodásban szenvedő betegeket illeti, e betegpopulációra nézve figyelmeztetést illesztettek be, kereszthivatkozással az adagolásról szóló 4.2 pontra.

Megerősítették a szív-ér rendszerre gyakorolt hatásra, valamint a QT-szakasz elektrokardiogramon megfigyelhető megnyúlásával fennálló összefüggésre vonatkozó figyelmeztetést. Az ismert QT-szakasz megnyúlást okozó, illetve a citokróm P450 (CYP) 3A4 útján metabolizálódó más gyógyszerekkel egyidejűleg történő alkalmazás ellenjavallt. Ezenfelül a halofantrinnel igazolták, hogy terápiás adagok mellett a QTc-szakasz megnyúlását okozza és a CYP3A4 szubsztrátja. A flukonazol és a halofantrin egyidejű alkalmazása ezért nem ajánlott. Az alkalmazási előírás 4.5 pontjába részletesebb információt illesztettek be.

A túlérzékenységi reakciókról, más azolokhoz hasonlóan, figyelmeztetést illesztettek be.

Mivel a flukonazol a CYP2C9-et erősen, a CYP3A4-et pedig közepes mértékben gátolja, és a flukonazol a CYP2C19 inhibitora is, a CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4 útján metabolizálódó, szűk terápiás sávú gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegeket figyelemmel kell kísérni.

A CHMP a fenti változások mindegyikét elfogadta, és azok az összes gyógyszerformára vonatkoznak.

#### **4.5 pont – Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és harmonizált szöveget fogadott el erre a pontra nézve. Indokolt azon anyagok szerepeltetése, amelyek esetében ismert, hogy metabolizmusukban a CYP3A4 szerepet játszik, és a QT-szakasz megnyúlására additív negatív hatással bírnak (például halofantrin, midazolám és triazolám).

A szakinavir terméktájékoztatójában az itrakonazzal (egy másik triazollal) fennálló kölcsönhatásra vonatkozó szöveg szerepeltetését a szakinavir alkalmazási előírásának közelmúltbeli változásainak (az ismert QTc-szakasz megnyúlást okozó szerekkel végzett egyidejű alkalmazás ellenjavallata) figyelembevételével módosították. A flukonazol szakinavirrel végzett egyidejű alkalmazása ennek megfelelően ellenjavallt, kereszthivatkozással a terméktájékoztató 4.3 pontjára. A CHMP a fenti változások mindegyikét elfogadta, és azok az összes gyógyszerformára vonatkoznak.

#### **4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, és a Diflucan összes gyógyszerformájára érvényes, harmonizált szöveget fogadott el erre a pontra nézve. A felsorolt mellékhatások Diflucan nemzeti alkalmazási előírásai között elvégzett harmonizálása során a biztonságossági alapprofílt vették figyelembe. A gyakorisági osztályok általános megfogalmazását és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján észlelt mellékhatásokat egyértelművé tették, és több esemény gyakoriságát felülvizsgálták. A benyújtott adatokkal együtt felülvizsgálták a módszert és a statisztikai megközelítést, és a CHMP a becsült gyakoriságot megfelelőnek ítélte.

#### **5.1 pont – Farmakodinámiás tulajdonságok**

Az iránymutatásoknak megfelelően részben átalakították ennek a pontnak a szerkezetét. Alcímeket illesztettek be, mint például: Hatásmechanizmus, Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés, A

rezisztencia mechanizmusa(i) és töréspontok (az antimikrobiális érzékenység tesztelésével foglalkozó európai bizottság – EUCAST – szerint).

### **Az alkalmazási előírás egyéb pontjai**

A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy értékelje a nemzeti szinten jóváhagyott alkalmazási előírások összes többi pontját, és javasoljon megfelelő változtatásokat a szövegben, ahol eltérések mutatkoznak. Ezenfelül kisebb nyomdai hibák javítására került sor. A CHMP e változtatások mindegyikét elfogadta.

### **Betegtájékoztató**

Az alkalmazási előírás valamennyi változása nyomán számos megfelelő változtatás történt a betegtájékoztatóban. A helyesbítések elvégzése után olvashatósági teszt történt, amelyet a betérjesztési eljárás során benyújtottak és értékelték. A CHMP elfogadta a betegtájékoztató végleges szövegét.

### **MINŐSÉG – 3. MODUL**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja javaslatot nyújtott be a minőségi modul harmonizálására. A kapszulák, a belsőleges szuszpenzióhoz való por, a szirup és az oldatos infúzió fejlesztésére, gyártására és ellenőrzésére vonatkozó információt kielégítő módon ismertették. Az elvégzett tesztek eredményei a termék lényeges minőségi jellemzőinek kielégítő következetességét és egységességét jelzik, és ezek azt a következtetést engedik levonni, hogy a termék klinikai körülmények között minden bizonnyal kielégítő és egységes teljesítményt nyújt.

Az adatok felülvizsgálata során a CHMP elfogadta a harmonizált 3. modult.

## ***Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása***

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott javaslat és az azzal kapcsolatos válaszok értékelése alapján, valamint a bizottságban folytatott egyeztetést követően, a CHMP a gyógyszerformákat figyelembe véve a Diflucan és kapcsolódó nevek különféle kizsereléseire vonatkozó terméktájékoztató dokumentumok harmonizált sorát fogadta el. Különösen a javallatokat és az ezekkel összefüggő adagolási ajánlásokat harmonizálták. A harmonizált 3. modult is elfogadták. A fentiek alapján a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Diflucan és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező, és a harmonizált terméktájékoztató dokumentumok engedélyezhetők.

Mivel:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Diflucan-ra és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.