

<b>Členský štát EU/EHP</b>	<b>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</b>	<b>Vymyslený názov</b>	<b>Množstvo aktívnej látky</b>	<b>Farmaceutická forma</b>	<b>Spôsob podávania</b>	<b>Obsah (koncentrácia)</b>
Veľká británia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	50 mg/5ml	Prášok na suspenziu	Perorálne použitie	10 mg/ml
Veľká británia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	200 mg/5ml	Prášok na suspenziu	Perorálne použitie	40 mg/ml
Veľká británia	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Diflucan	2 mg/ml	Infúzny roztok	Intravenózne použitie	2 mg/ml

## **PRÍLOHA II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov predložené Európskou agentúrou pre lieky**

## Vedecké závery

### *Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I)*

Flukonazol je látka patriaca do skupiny chemických látok, ktoré sa nazývajú triazolové deriváty. Flukonazol špecificky inhibuje ergosterolovú syntézu húb a mykotické enzýmy sprostredkované cytochrómom P-450. Flukonazol má fungicídny účinok proti väčšine klinicky bežných druhov rodu *Kandida*. Flukonazol účinkuje tiež *in vitro* proti rodu *Kryptokokus*. Flukonazol, azol tretej generácie, je charakterizovaný vysokou perorálnou biologickou dostupnosťou, rozsiahlou distribúciou do telesných tekutín a tkanív, predvídateľným renálnym klírensom a podávaním raz denne. Charakteristika rozpustnosti umožňuje perorálne aj vnútrožilové podávanie. Keďže farmakokinetické vlastnosti perorálne a vnútrožilovo podávaného flukonazolu sú podobné a flukonazol má dobrú biologickú dostupnosť, výsledky získané pri perorálnom podávaní sú aplikovateľné aj na vnútrožilovú zmes.

Flukonazol je dostupný na perorálne použitie v kapsule obsahujúcej 50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg, v sirupe obsahujúcom 5 mg/ml a v prášku na perorálne použitie obsahujúcom 50 mg alebo 200 mg/5 ml po rekonštitúcii s vodou. Keďže liečba genitálnej kandidózy vyžaduje jednu 150 mg dávku flukonazolu, v niektorých členských štátoch je dostupná pohodlná kapsula obsahujúca 150 mg flukonazolu len pre indikáciu genitálnej kandidózy, konkrétnejšie na liečbu akútnej vaginálnej kandidózy a kandidovej balanitídy.

Flukonazol je dostupný aj na vnútrožilové (IV) použitie v zmesi fyziologického roztoku 2 mg/ml.

Flukonazol bol dostupný aj na lokálne použitie v 0,5 % gélovej zmesi. Táto zmes bola povolená len v Taliansku a bola indikovaná na liečbu dermatomykóz zapríčinených dermatofytmi, kvasinkami a plesňami. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh počas hodnotenia v rámci konania dobrovoľne stiahol z európskeho trhu túto gélovú zmes. Výsledok tohto konania o postúpenej veci preto nezahŕňa hodnotenie gélovej zmesi.

Liek Diflucan bol zahrnutý do zoznamu liekov pre harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku v súlade s článkom 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení. Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedených liekov (a súvisiace názvy) Európska komisia informovala sekretariát výboru CHMP/agentúry EMA o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku a v celej Európskej únii harmonizovať odlišné súhrny charakteristických vlastností lieku.

### Časť 4.1 – Terapeutické indikácie

#### **50 mg, 100 mg, 150 mg a 200 mg kapsula, 5 mg/ml sirup, 50 mg/5ml alebo 200 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu, 2 mg/ml infúzny roztok.**

Výbor CHMP posudzoval informácie o lieku, pričom vzal do úvahy súčasné vnútroštátne informácie o lieku a existujúce vedecké poznatky a diskutoval o indikáciách pre jednotlivé zdravotné stavy. Diskutovalo a odôvodnilo sa aj profylaktické použitie lieku Diflucan, pretože je odlišné od liečebných indikácií. Objasnili sa aj pediatrické indikácie.

Vo všetkých štúdiách skúmajúcich mykotickú kandidózu bol flukonazol účinný a ekvivalentný alebo účinnejší ako štandardné lieky u dospelých aj pediatrických pacientov. Bol tiež celkovo dobre tolerovaný a v dávkach do 400 mg/deň vrátane neboli žiadne klinicky významné zmeny. Výsledky podporujú flukonazol ako vhodnú liečbu kandidózy slizníc vrátane orofaryngálnej a ezofágovej

kandidózy, kandidúrie a chronickej kandidózy slizníc a kože. Výbor CHMP súhlasil s tým, že flukonazol by mal byť indikovaný na liečbu chronickej orálnej atrofickej kandidózy (boľavé ústa pod protézou), ak dentálna hygiena alebo lokálna liečba nie sú dostatočné.

Skúmala sa indikácia prevencie relapsu u pacientov s poškodeným imunitným systémom (HIV a rakovina). Použilo sa niekoľko rôznych dávkovacích režimov – 100 mg/deň, 200 mg/deň a 200 mg trikrát/týždeň. Flukonazol bol pri prevencii klinického relapsu vo všetkých štúdiách prinajmenšom taký účinný ako placebo. U pacientov s rakovinou bol pri prevencii mykologického relapsu účinnejší ako placebo. Výbor CHMP dospel k záveru, že nepretržitá liečba flukonazolom v dávke 100 mg/deň a nepretržitá alebo prerušovaná liečba v dávke 200 mg/deň je účinná pri prevencii relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy u pacientov s poškodeným imunitným systémom a je dobre tolerovaná. Výbor CHMP súhlasí s tým, aby sa liečba oddelila od profylaxie relapsu orofaryngálnej kandidózy a aby sa v súlade s tým uviedlo dávkovanie.

Kandidová infekcia mužských a ženských genitálnych oblastí je relatívne častá a dobre reaguje na perorálne podávanie flukonazolu. Flukonazol je povolený na liečbu akútnej alebo rekurentnej vulvovaginálnej kandidózy v prípade žien a kandidovej balanitídy v prípade mužov. Flukonazol sa používa aj ako udržiavacia liečba (profylaxia) na prevenciu návratu vaginálnej kandidózy. Perorálna jednodávková liečba flukonazolom pri vaginálnej kandidóze a kandidovej balanitíde bola liečebnou možnosťou asi 30 rokov. Dôkazy sú založené na programe klinického skúšania zahŕňajúcom tri štúdie skúmajúce vulvovaginálnu kandidózu a jednu štúdiu skúmajúcu kandidovú balanitídu.

Farmakokinetický profil flukonazolu tiež umožňuje, aby sa použil ako jeden liek v dôsledku dlhšieho polčasu vylučovania, ktorý je približne 36 hodín, a v dôsledku distribúcie do vaginálnych tkanív a sekrétov s vyššími koncentráciami, ako je minimálna inhibičná koncentrácia pre *Candida albicans*, ktorá pretrváva najmenej 72 hodín. Jedna 150 mg dávka flukonazolu preto predstavuje bezpečnú a účinnú liečbu vulvovaginálnej kandidózy u dospelých žien, alebo kandidovej balanitídy v prípade dospelých mužov. Výbor CHMP dospel k záveru, že flukonazol ponúka vzhľadom na svoj účinok proti rodu *Kandida* a na svoje farmakokinetické vlastnosti bezpečnú, účinnú a pohodlnú alternatívu lokálnej liečby v jednodávkovom režime pre kandidovú vaginitídu a kandidovú balanitídu u dospelých, ako aj pre prevenciu návratu vaginálnej kandidózy. Výbor CHMP súhlasil, že údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sú uspokojivé pre tieto indikácie.

Endemické mykózy sú v niektorých krajinách stále závažným problémom verejného zdravia a sú stále častejšie v dôsledku šírenia vírusovej infekcie HIV. Kokcidioidomykóza je ochorenie s rôznymi prejavmi. Výskyt týchto hubových infekcií v endemických oblastiach sa zvyšuje a populácia cestujúca do špecifických endemických oblastí v Spojených štátoch a Južnej Amerike sa zväčšuje.

Flukonazolová liečba je účinná pre niektoré hĺbkové mykózy, čo podporujú údaje z klinického skúšania a odporúčajú klinické usmernenia. Výbor CHMP dospel k záveru, že flukonazol v dávke 400 mg až 800 mg denne je bezpečná a účinná primárna liečba kokcidioidomykózy. Výbor CHMP tiež súhlasil, že držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil dostatočné údaje o účinnosti a bezpečnosti flukonazolu pri invazívnych hubových infekciách (kryptokokóza, invazívna kandidóza) v porovnaní s inými terapeutickými možnosťami a aby dokázal priaznivý pomer prínosu a rizika. Použitie flukonazolu pre uvedené indikácie podporujú tiež usmernenia Americkej spoločnosti pre infekčné ochorenia (IDSA). Pokiaľ ide o indikáciu parakokcidioidomykózy, histoplazmózy a lymfokutánnej sporotrichózy, pri ktorých boli iné lieky neúspešné alebo neboli tolerované, výbor usúdil, že predložené údaje o účinnosti nie sú adekvátne. Tieto indikácie sa preto už neuvádzajú v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.1 a v zodpovedajúcej časti bolo pridané upozornenie.

K dermatomykózam patrí ochorenie *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguium* (onychomykóza) a kožné infekcie zapríčinené rodom *Kandida*. Použitie flukonazolu pri liečbe hubových kožných infekcií sa skúmalo v niekoľkých komparatívnych a nekomparatívnych štúdiách. V nich sa preukázalo, že perorálny flukonazol je účinný a dobre tolerovaný antimykotický liek proti ochoreniam *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea versicolor* a proti

onychomykóze. V prípade ochorenia *Tinea unguium* (onychomykóza) sa dospelo k záveru, že flukonazol je indikovaný len vtedy, keď sa iné lieky nepovažujú za vhodné. Výbor CHMP súhlasí s konečným znením tejto indikácie.

Kryptokoková meningitída je zapríčinená hubou *Cryptococcus neoformans*. Hoci huba *C. neoformans* zvyčajne infikuje osoby s poškodeným imunitným systémom, kryptokokóza vzniká aj u pacientov bez zjavných problémov s imunitným systémom. Flukonazol preukázal *in vitro* aj *in vivo* účinnosť proti hube *Cryptococcus neoformans* a poskytuje klinickým lekárom možnosť liečby, ktorá je menej toxická ako amfotericín B. Flukonazol bol určený ako bezpečná a účinná fungicídna terapia u zdravých pacientov a pacientov s poškodeným imunitným systémom s kryptokokovou meningitídou a klinické údaje podporujú flukonazol ako liečbu pre deti a dospelých. Výbor CHMP akceptoval, že podporné údaje platia len pre indikáciu kryptokokovej meningitídy, ktorá sa uvádza v súhrne charakteristických vlastností lieku, a nie pre celkovú indikáciu kryptokokózy.

Preukázalo sa, že flukonazol je bezpečný a účinný pri invazívnej kandidóze. Flukonazol a amfotericín B boli spojené s podobnou mierou klinickej reakcie a prežitia pri liečbe kandidémie; ale nežiaduce udalosti spojené s liekom boli častejšie pri použití amfotericínu B. Výbor CHMP dospel k záveru, že flukonazol je bezpečný a účinný liek pri profylaxii alebo liečbe invazívnej kandidózy v porovnaní s inými terapiami. Táto indikácia už neobsahuje odkaz na jednotlivé formy invazívnych kandidových infekcií.

Invazívne infekcie zapríčinené rodom *Kandida* sú časté a život ohrozujúce komplikácie v prípade pacientov s leukémiou, karcinómom, hematologickými malignitami a pacientov po transplantácii kostnej drene. Mimoriadne vysoké riziko kandidémie majú neutropenickí pacienti. Fungicídne lieky sa používajú v mnohých profylaktických situáciách, ale len málo štúdií adekvátne vyhodnotilo ich účinnosť. Pôvodné žiadosti pre indikáciu prevencie hubových infekcií zahŕňali sedem komparatívnych klinických štúdií, v ktorých 755 pacientov dostávalo perorálny flukonazol, 383 pacientov dostávalo placebo a 374 pacientov dostávalo perorálne porovnávacie lieky. Väčšina pacientov začala s fungicídnu profylaxiou pred obdobím indukovanvej neutropénie v dôsledku chemoterapie alebo rádioterapie na malígne ochorenie alebo transplantáciu kostnej drene. Použitie flukonazolu ako profylaktického lieku na prevenciu vzniku hubových infekcií u neutropenických pacientov bolo stanovené v pôvodnej žiadosti.

Flukonazol je tiež určený ako štandardná liečba na prevenciu vzniku infekcií v prípade neutropenických pacientov. Americká spoločnosť pre infekčné ochorenia (IDSA: Pappas a kol. 2009) nedávno publikovala aktuálne usmernenie k používaniu fungicídnych liekov vrátane indikácie prevencia, pri ktorej sa flukonazol odporúča na prevenciu. Výbor CHMP súhlasil s predloženými údajmi a súhlasil, že flukonazol je účinný na profylaxiu kandidových infekcií u pacientov s dlhodobou neutropéniou.

### **Pediatrické použitie**

V rokoch 2005 – 2006 sa uskutočnil jeden spoločný pracovný projekt EÚ – Hodnotenie pediatrických údajov. Hodnotili sa farmakokinetické údaje pre 113 pediatrických pacientov z 5 štúdií, pričom v 2 štúdiách sa použila jedna dávka, v 2 štúdiách sa použilo viac dávok a jedna štúdia skúmala predčasne narodených novorodencov. Ďalšie údaje pochádzali zo štúdie skúmajúcej použitie lieku v naliehavých prípadoch (EÚ, 2006). Navrhované znenie pre farmokinetiku u detí je znenie, ktoré bolo schválené počas spoločného pracovného projektu EÚ.

Flukonazol je účinný pri liečbe hubových infekcií v prípade dospelých v celom dávkovom rozsahu, ktorý sa odporúča vo vnútroštrých súhrnoch charakteristických vlastností lieku (50 – 400 mg denne). U detí sa flukonazol používa na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálna, ezofágová),

systémovej kandidózy a kryptokokových infekcií a na prevenciu hubových infekcií u rizikových detí s poškodeným imunitným systémom po cytotoxicknej chemoterapii alebo rádioterapii.

#### *Kandidóza slizníc (orofaryngálna a ezofágová) u detí*

Akútna orálna kandidóza sa môže vyskytnúť až u 5 % novorodencov. Často je spojená so závažným poškodením imunitného systému v dôsledku cukrovky, leukémie, lymfómu, malignity, neutropénie a infekcie zapríčinennej vírusom HIV a predstavuje prognostický ukazovateľ klinickej progresie do choroby AIDS. K predispozičným faktorom patrí aj používanie širokospektrálnych antibiotík, kortikosteroidov, cytotoxických liekov a rádioterapie. Orofaryngálna kandidóza (OPC) je stále jednou z najčastejších oportúnnych infekcií v prípade detí infikovaných vírusom HIV počas éry vysokoaktívnej antiretrovírusovej liečby (HAART; 28 % detí) s mierou výskytu 0,93 na 100 detí-rokov.

Ezofágová kandidóza je spojená hlavne s infekciou v dôsledku vírusu HIV alebo inými formami imunopresie u detí. Výskyt ezofágovej kandidózy je okolo 0,08 na 100 detí-rokov po zavedení terapie HAART približne v roku 2001. Ezofagitída zapríčinená rodom *Kandida* sa stále pozoruje v prípade detí, ktoré nereagujú na antiretrovírusovú liečbu. K rizikovým faktorom ezofágovej kandidózy v prípade detí s infekciou v dôsledku vírusu HIV patrí nízky počet buniek CD4 (<100 buniek/mm<sup>3</sup>), vysoká vírusová záťaž a neutropénia (<500 buniek/mm<sup>3</sup>). Systémová liečba je veľmi dôležitá pre ezofágové ochorenie a u detí infikovaných vírusom HIV, ktoré majú OPC a ezofágové príznaky, sa má liečba začať empiricky. U väčšiny pacientov by príznaky mali ustúpiť do niekoľkých dní po začatí účinnej liečby. Perorálne alebo vnútrožilové roztoky flukonazolu podávané počas 14 – 21 dní sú veľmi účinné pri liečbe ezofagitídy zapríčinennej rodom *Kandida*.

Výbor CHMP súhlasil s tým, že dostupné údaje sú dostatočné pre bezpečné a účinné použitie flukonazolu pri liečbe a prevencii mykotickej (orofaryngálnej a ezofágovej) kandidózy v prípade detí.

#### *Invazívna kandidóza u detí*

Rozšírená kandidóza je v prípade detí infikovaných vírusom HIV zriedkavá, ale *Kandida* sa môže z ezofágu šíriť, najmä keď je prítomná koinfekcia vírusom herpes simplex (HSV) lebo cytomegalovírusom (CMV). Kandidémia sa vyskytuje až u 12 % detí infikovaných vírusom HIV s dlhodobo zavedenými centrálnym žilovým katétrom na celkovú parenterálnu výživu alebo na podávanie vnútrožilových antibiotík. Flukonazol sa používa na liečbu invazívnych kandidových infekcií v prípade detí. Liečba invazívnej kandidózy vyžaduje vyššie dávky flukonazolu, ako sú dávky používané na ochorenie slizníc a kože. Ako alternatíva sa môže začať podávať amfotericín B a potom sa môže opatrne prejsť na liečbu flukonazolom. Flukonazol podávaný deťom v dávke 12 mg/kg/deň predstavuje expozíciu podobnú ako v prípade štandardného dávkovania 400 mg denne pre dospelých a v prípade detí sa neodporúčajú vyššie dávky. Výbor CHMP usúdil, že liečba invazívnej kandidózy u detí je dostatočne preukázaná.

#### *Kryptokokové infekcie u detí*

Kryptokokóza je určujúca oportúnna infekcia v prípade AIDS. K ďalším ochoreniam, ktoré predstavujú zvýšené riziko, patria určité lymfómy (napr. Hodgkinov lymfóm), sarkoidóza, a pacienti, ktorí sa dlhodobo liečia kortikosteroidmi. Kryptokokové infekcie sa vyskytujú s väčšou pravdepodobnosťou v spojení s ochorením v dôsledku vírusu HIV, ale kryptokokové infekcie sa vyskytujú oveľa zriedkavejšie u detí infikovaných vírusom HIV ako u dospelých. Flukonazol sa používa na liečbu pediatrických pacientov s kryptokokovým ochorením. Výbor CHMP súhlasil s tým, že v prípade detí existujú dostatočné dôkazy pre indikáciu liečby, ako aj prevencie relapsu kryptokokovej meningitídy podobne ako v prípade indikácie pre dospelých.

### *Profylaxia kandidových infekcií u detí s poškodeným imunitným systémom*

Údaje podporujúce indikáciu flukonazolu pri prevencii hubovej infekcie v prípade pacientov s poškodeným imunitným systémom v pediatrickej medzinárodnej registračnej dokumentácii (1993) boli odvodené z troch štúdií skúmajúcich deti, pričom jedna štúdia určovala účinnosť flukonazolu v porovnaní s nystatínovou liečbou samotnou, druhá štúdia v porovnaní s perorálnymi polyénmi (nystatín alebo amfotericín B) a tretia štúdia v porovnaní s ketokonazolom. Flukonazol podávaný v dávkach 1 mg/kg/deň a 3 mg/kg/deň bol pri prevencii hubových infekcií účinnejší ako účinný porovnávací liek. Dávka flukonazolu odporúčaná na prevenciu hubových infekcií v prípade dospelých je 50 – 400 mg a použitie uvedeného algoritmu vedie k odporúчанию dávky pre deti 3 – 12 mg/kg. Výbor CHMP súhlasil s tým, aby bol flukonazol indikovaný pri profylaxii kandidových infekcií u detí s poškodeným imunitným systémom.

Výbor CHMP napokon prijal tieto súbory indikácií pre liek Diflucan a súvisiace názvy pre kapsuly (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), infúzny roztok (IV), sirup, prášok na perorálnu suspenziu, ktoré sú tu zhrnuté.

*Liek Diflucan (flukonazol) je indikovaný pri týchto hubových infekciách (pozri časť 5.1).*

#### ***Liek Diflucan je indikovaný u dospelých na liečbu:***

- *kryptokokovej meningitídy (pozri časť 4.4),*
- *kokcidioidomykózy (pozri časť 4.4),*
- *invazívnej kandidózy,*
- *kandidózy slizníc vrátane orofaryngálnej a ezofágovej kandidózy, kandidúrie a chronickej kandidózy slizníc a kože,*
- *chronickej orálnej atrofickej kandidózy (boľavé ústa pod protézou), ak dentálna hygiena alebo lokálna liečba nie sú dostatočné,*
- *vaginálnej kandidózy, akútnej alebo rekurentnej; keď lokálna liečba nie je vhodná,*
- *kandidovej balanitídy, keď lokálna liečba nie je vhodná,*
- *dermatomykózy vrátane ochorenia tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor a kožných kandidových infekcií, keď je indikovaná systémová liečba,*
- *ochorenia tinea unguium (onychomykóza), keď sa iné lieky nepovažujú za vhodné.*

#### ***Liek Diflucan je indikovaný v u dospelých na profylaxiu:***

- *relapsu kryptokokovej meningitídy v prípade pacientov s vysokým rizikom návratu choroby,*
- *relapsu orofaryngálnej alebo ezofágovej kandidózy v prípade pacientov infikovaných vírusom HIV, ktorí majú vysoké riziko relapsu,*
- *na zníženie výskytu rekurentnej vaginálnej kandidózy (4 alebo viac epizód ročne),*
- *profylaxiu kandidových infekcií v prípade pacientov s dlhodobou neutropéniou (napríklad pacienti s hematologickými malignitami užívajúci chemoterapiu, alebo pacienti po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (pozri časť 5.1)).*

#### ***Liek Diflucan je indikovaný u novorodencov narodených v riadnom termíne, dojčiat, batoliat, detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 17 rokov:***

*Liek Diflucan sa používa na liečbu kandidózy slizníc (orofaryngálna, ezofágová), invazívnej kandidózy, kryptokokovej meningitídy a na profylaxiu kandidových infekcií v prípade pacientov s poškodeným imunitným systémom. Liek Diflucan sa môže použiť ako udržiavacia liečba na prevenciu relapsu kryptokokovej meningitídy u detí s vysokým rizikom návratu choroby (pozri časť 4.4).*

*Liečba sa môže začať predtým, ako sú známe výsledky kultivácie a iných laboratórnych vyšetrení; keď sú však tieto výsledky známe, antiinfekčná liečba sa má príslušne upraviť.*

*Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia pre náležité používanie fungicídnych liekov.*

### **Jedna 150 mg kapsula**

V niektorých členských štátoch bola schválená indikácia genitálnej kandidózy, konkrétnejšie vulvovaginálnej kandidózy v prípade dospelých žien, a kandidovej balanitídy v prípade dospelých mužov pre jednu 150 mg kapsulu, ktorá poskytuje pohodlnú jednodávkovú liečbu. Výbor CHMP súhlasil, že údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, sú uspokojivé pre tieto indikácie. Keďže je však prvolíniová liečba tejto kandidózy lokálna, jedna 150 mg kapsula je špecificky indikovaná na uvedené indikácie genitálnej kandidózy v prípade dospelých, keď lokálna liečba nie je vhodná.

Výbor CHMP schválil pre jednu 150 mg kapsulu v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.1 toto znenie:

*Liek Diflucan (flukonazol) je indikovaný pri týchto hubových infekciách u dospelých (pozri časť 5.1):*

- akútna vaginálna kandidóza, keď lokálna liečba nie je vhodná,
- kandidová balanitída, keď lokálna liečba nie je vhodná,

*Liečba sa môže začať predtým, ako sú známe výsledky kultivácie a iných laboratórnych vyšetrení; keď sú však tieto výsledky známe, antiinfekčná liečba sa má príslušne upraviť.*

*Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia pre náležité používanie fungicídnych liekov.*

### **Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania**

Medzi členskými štátmi boli rozdiely v dávkovaní pri rôznych infekciách, napr. pri jednotlivých kandidových infekciách slizníc. Rovnaká situácia vznikla v prípade kryptokokózy/prevenie kryptokokových infekcií, invazívnej kandidózy alebo vaginálnej kandidózy. Rozdiely boli aj v znení odporúčania týkajúceho sa dávkovania pre dospievajúcich a deti pre všetky indikácie.

Na harmonizáciu dávkovania bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby v časti týkajúcej sa dávkovania uviedol tabuľku s odporúčanými dávkami pre každú indikáciu a na rozlíšenie medzi liečbou a prevenciou. Keďže perorálna absorpcia je rýchla a takmer úplná, dávky flukonazolu odporúčané na liečbu a/alebo profylaxiu rôznych indikácií sú rovnaké pre perorálne (kapsuly, perorálna suspenzia a sirup) a vnútrožilové podanie. Výbor CHMP na základe predložených údajov schválil odporúčania týkajúce sa dávkovania pre každú indikáciu.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetický profil flukonazolu u detí má dobre preštudovanú súvislosť s farmakokinetickým profilom u dospelých, keď sa berie do úvahy distribučný objem a klírens. To vedie k dávkovaciemu režimu pre deti, ktorý je rovnaký ako u dospelých. Zistilo sa, že dávka 3 mg/kg pre deti je účinná proti



hubovým infekciám v prípade detí s poškodeným imunitným systémom aj pri liečbe pediatrických pacientov so závažnými hubovými infekciami, ako je kryptokoková meningitída.

Výbor CHMP poznamenal, že dávkovanie pre dospievajúcich bolo vynechané; žiadny vnútroštný súhrn charakteristických vlastností lieku neopisuje dávkovanie pre túto vekovú skupinu. Na základe otázok, ktoré vzniesol výbor CHMP, držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh predložil dávkovanie pre túto špecifickú vekovú skupinu podľa „Usmernenia pre úlohu farmakokinetiky pri vývoji lieku pre pediatrickú populáciu, 2006.”

Okrem toho výbor CHMP dospel k názoru, že bezpečnosť a účinnosť pre indikáciu genitálnej kandidózy neboli stanovené v pediatrickej populácii, pretože všetky dostupné údaje v prípade detí a dospievajúcich pochádzajú zo štúdií skúmajúcich iné indikácie, ako je genitálna kandidóza. Vo veľmi zriedkavých prípadoch je však liečba dospievajúcich nevyhnutná (t. j. nie je vhodná žiadna iná (najmä lokálna) liečebná možnosť) a tieto prípady by sa nemali úplne vylúčiť z liečby. Teda konečné znenie v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.2 týkajúce sa tejto indikácie odzrkadľuje diskusiu výboru CHMP o všetkých zmesiach vrátane jednej 150 mg kapsuly.

V konečnom schválenom texte v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.2 sú dávky pre pediatrickú populáciu rozdelené podľa vekových skupín na dojčatá, batoláta a deti (28 dní až 11 rokov), dospievajúcich (od 12 do 17 rokov) a novorodencov narodených v riadnom termíne (0 až 27 dní).

#### **Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Medzi členskými štátmi sú rozdiely týkajúce sa jednotlivých odsekov tejto časti. Vo všeobecnosti sa zohľadnil základný bezpečnostný profil z 2. apríla 2009.

Bolo pridané upozornenie týkajúce sa ochorenia tinea capitis a skutočnosti, že liek sa nemá používať u detí.

Pokiaľ ide o kryptokokózu, dôkazy o účinnosti flukonazolu pri liečbe kryptokokózy na iných miestach (napr. pľúca a kožná kryptokokóza) sú obmedzené.

V prípade hĺbkových endemických mykóz boli obmedzené dôkazy o účinnosti flukonazolu pri liečbe iných foriem endemických mykóz, ako je *parakoccidioidomykóza*, *lymfokutánná sporotrichóza* a *histoplazmóza*, a už sa neuvádzajú v informáciách o lieku v časti 4.1. Do tejto časti bolo preto pridané upozornenie.

Pokiaľ ide o pacientov s poškodením funkcie obličiek, bolo pridané upozornenie s krížovým odkazom na časť 4.2 týkajúcu sa dávkovania pre túto skupinu pacientov.

Zdôraznilo sa upozornenie týkajúce sa účinku na kardiovaskulárny systém a súvislosti s predĺžením intervalu QT na elektrokardiograme. Súbežné podávanie iných liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT a metabolizujú sa prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP) 3A4, je kontraindikované. Tiež sa dokázalo, že halofantrín predlžuje interval QTc pri odporúčanej terapeutickú dávku a je substrátom cytochrómu CYP3A4. Súbežné použitie flukonazolu a halofantrínu sa preto neodporúča. Do časti 4.5 v súhrne charakteristických vlastností lieku boli pridané podrobnejšie informácie.

Bolo pridané upozornenie týkajúce sa reakcií z precitlivenosti podobne ako v prípade iných azolov.

Keďže flukonazol je silný inhibítor CYP2C9 a stredne silný inhibítor CYP3A4 a flukonazol je tiež inhibítor CYP2C19, liečení pacienti, ktorí sú súbežne liečení liekmi s úzkym terapeutickým rozsahom, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom cytochrómov CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4, by sa mali sledovať.

Výbor CHMP prijal všetky uvedené zmeny, ktoré sa vzťahujú na všetky zmesi.

#### **Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie**

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh a prijal harmonizované znenie pre túto časť. Uvedenie látok, v prípade ktorých je známa účasť cytochrómu CYP 3A4 a ďalšie negatívne účinky na predĺženie intervalu QT (napríklad halofantrín, midazolam a triazolam), je odôvodnené.

V informáciách o lieku pre sachinavir sa zmenilo a upravilo znenie týkajúce sa interakcie itraconazolu (ďalší triazol), pričom sa zohľadnili nedávne zmeny v označení na obale pre sachinavir (kontraindikácia pre súbežné podávanie s ďalšími liekmi predlžujúcimi interval QTc). Súbežné použitie flukonazolu so sachinavirom bolo preto kontraindikované a uviedol sa krížový odkaz na časť 4.3 v informáciách o lieku. Súbežné použitie flukonazolu so sachinavirom bolo preto kontraindikované a uviedol sa krížový odkaz na časť 4.3 v informáciách o lieku. Výbor CHMP prijal všetky uvedené zmeny, ktoré sa vzťahujú na všetky zmesi.

#### **Časť 4.8 – Nežiaduce účinky**

Výbor CHMP vzal na vedomie návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh a prijal harmonizované znenie pre túto časť vzťahujúce sa na všetky zmesi lieku Diflucan. Pri harmonizácii uvedených nežiaducich reakcií vo vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku pre liek Diflucan sa zohľadňoval základný bezpečnostný profil. Bol objasnený celkový text o klasifikácii frekvencií a nežiaducich reakciách získaných zo skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh a bola revidovaná frekvencia niektorých udalostí. Preskúmala sa metóda a štatistický prístup spolu s predloženými údajmi a výbor CHMP usúdil, že odhadovaná frekvencia je primeraná.

#### **Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti**

Táto časť bola čiastočne reštrukturalizovaná podľa usmernení. Pridali sa podnadpisy Spôsob účinku, Vzťah PK/PD, Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie a Kritické body (podľa Európskeho výboru pre vyšetovanie citlivosti na antibiotiká – EUCAST).

#### **Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby posúdil všetky ďalšie časti vnútroštátne schválených súhrnov charakteristických vlastností lieku a aby navrhol vhodné zmeny v texte, kde sú odlišnosti. Boli tiež opravené menšie typografické chyby. Výbor CHMP prijal všetky tieto zmeny.

#### **Písomná informácia pre používateľov**

Na základe všetkých zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku sa po opravách uskutočnilo niekoľko zodpovedajúcich zmien v písomnej informácii pre používateľov a testovanie zrozumiteľnosti, ktoré bolo predložené a posúdené počas konania o postúpenej veci. Výbor CHMP prijal konečné znenie pre písomnú informáciu pre používateľov.

### **KVALITA – MODUL 3**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil návrh na harmonizáciu modulu kvality. Informácie týkajúce sa vývoja, výroby a kontroly kapsúl, prášku na perorálnu suspenziu, sirupu a infúzneho roztoku boli predložené uspokojivým spôsobom. Z výsledkov uskutočnených testov vyplýva uspokojivá zhoda a jednotnosť dôležitých charakteristík týkajúcich sa kvality lieku, čo vedie k záveru, že lieky by mali na klinike poskytnúť uspokojivý a jednotný účinok.

Po preskúmaní údajov výbor CHMP prijal harmonizovaný modul 3.

## ***Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení na obale a písomnej informácii pre používateľov***

Výbor CHMP na základe posúdenia návrhu a odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh a vzhľadom na diskusie v rámci výboru prijal harmonizované dokumenty týkajúce sa informácie o rôznych formách lieku Diflucan a súvisiace názvy, pričom zohľadnil liekové formy. Boli harmonizované najmä indikácie a ich súvisiace odporúčania týkajúce sa dávkovania. Bol prijatý aj harmonizovaný modul 3. Výbor CHMP vzhľadom na uvedené skutočnosti považuje pomer prínosu a rizika lieku Diflucan a súvisiace názvy za priaznivý a domnieva sa, že harmonizované dokumenty týkajúce sa informácií o lieku možno schváliť.

Keďže

- dôvodom postúpenia veci bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia na obale a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sa posudzovali na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia v povoleniach na uvedenie na trh. Príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov pre liek Diflucan a súvisiace názvy (pozri prílohu I) sú uvedené v prílohe III.