

II PRIEDAS

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir preparato charakteristikų santraukos,
ženklinimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas**

Mokslinės išvados

Diflucan ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Flukonazolas – tai triazolų darinių cheminei klasei priskiriama medžiaga. Flukonazolas slopina grybelių ergosterolio sintezę ir grybelių citochromo P-450 fermentus. Flukonazolas veikia daugumą pagal klinikinius parametrus paplitusių *Candida* šeimos grybelių. Flukonazolas *in vitro* taip pat veikia kriptokokus. Flukonazolui, kuris yra trečios kartos azolas, būdingas geras biologinis įsisavinamumas vartojant per burną, platus pasiskirstymas po kūno skysčius ir audinius ir nuspėjamos pasišalinimo per inkstus charakteristikos, o jis vartojamas – kartą per parą. Dėl flukonazolo tirpumo charakteristikų šią medžiagą galima vartoti per burną ir į veną. Kadangi per burną ir į veną vartojamo flukonazolo farmakokinetinės savybės panašios, rezultatai gauti preparatą vartojant per burną taikytini ir intraveniniam preparatui.

Flukonazolas tiekiamas per burną vartojamų preparatų forma – 50, 100, 150 ir 200 mg kapsulėmis bei 5 mg/mL sirupo ir 50 arba 200 mg/5 mL miltelių geriamajai suspensijai (ištirpdžius vandenyje) forma. Kadangi gydant lyties organų kandidozę tereikia vienos 150 mg flukonazolo dozės, kai kuriose valstybėse narėse galima įsigyti patogią pakuotę su viena 150 mg flukonazolo kapsule, kuri skiriama tik pagal lyties organų kandidozės indikaciją, būtent ūmiai makšties kandidozei ir kandidoziniam balanitui gydyti.

Flukonazolas taip pat tiekiamas į veną vartojamo preparato – 2 mg/mL druskos tirpalo – forma.

Flukonazolas buvo tiekiamas ir vietinio poveikio preparato – 0,5 % gelio – forma. Šio preparato rinkodaros teisė buvo suteikta tik Italijoje ir jis buvo skiriamas pagal dermatofitų, mieliagrybių ir pelėsių sukeltamų dermatomikozijų gydymo indikaciją. Procedūros vertinimu metu rinkodaros teisės turėtojas savo noru išėmė gelinį preparatą iš Europos rinkos. Todėl šios kreipimosi procedūros rezultatai neapima flukonazolo gelio vertinimo.

Diflucan įtrauktas į preparatų, kurių preparato charakteristikų santrauką reikia suderinti, vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalimi, sąrašą. Valstybėms narėms priėmus skirtingus nacionalinius sprendimus dėl pirmiau minėtų preparatų (ir susijusių pavadinimų) rinkodaros teisių suteikimo, Europos Komisija informavo CHMP/Europos vaistų agentūros sekretoriatą apie oficialų kreipimąsi pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 30 straipsnį siekiant pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skirtumus ir taip suderinti preparato charakteristikų santraukas visoje Europos Sąjungoje.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

50, 100, 150 ir 200 mg kapsulės, 5 mg/mL sirupas, 50 mg/5 mL arba 200 mg/5 mL milteliai geriamajai suspensijai, 2 mg/mL infuzinis tirpalas.

CHMP įvertino šio preparato informacinius dokumentus, atsižvelgdamas į šiuo metu patvirtintus nacionalinius preparato informacinius dokumentus ir esamas mokslines žinias ir aptarė kiekvienos ligos indikacijas. Taip pat aptartas ir patvirtintas Diflucan vartojimas profilaktikos tikslais, kuris skiriasi nuo šio vaistinio preparato gydymo indikacijų. Be to, patikslintos preparato vartojimo vaikų populiacijoje indikacijos.

Atliekant visus grybelių sukeltos kandidozės tyrimus flukonazolas buvo veiksmingas ir lygiavertis tradiciniams vaistams arba pranašesnis už juos gydant ir suaugusius pacientus, ir vaikus. Be to, flukonazolą vartojant iki 400 mg per parą dozėmis (imtinai), jis buvo gerai toleruojamas ir nebuvo nustatyta jokių kliniškai reikšmingų pokyčių. Rezultatai patvirtina, kad flukonazolas – tinkama gleivinės kandidozės, įskaitant orofaringinę kandidozę, stemplės kandidozę, kandiduriją ir lėtines

mukokutanines kandidozes, gydymo priemonė. CHMP sutiko, kad flukonazolas turėtų būti skiriamas pagal lėtinės atrofinės burnos kandidozės (dantų protezų sukkelto stomatito) gydymo indikaciją, jeigu nepakanka dantų higienos arba gydymo vietinio poveikio gydymo priemonėmis.

Buvo tiriama pacientų, kurių imunitetas nusilpęs (sergančių ŽIV ir vėžiu), ligos recidyvo indikacija. Buvo taikomi keli skirtingi dozavimo režimai: 100 mg per parą, 200 mg per parą ir 200 mg tris kartus per savaitę. Visų tyrimų metu flukonazolas buvo toks pat veiksmingas kaip placebo arba veiksmingesnis už jį siekiant išvengti klinikinio ligos recidyvo. Gydant vėžiu sergančius pacientus, flukonazolas buvo pranašesnis už placebo siekiant išvengti grybelinės ligos recidyvo. CHMP padarė išvadą, kad pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, taikoma nepertraukiama flukonazolo terapija, kai vartojama po 100 mg preparato per parą, ir nepertraukiama arba su pertraukomis taikoma flukonazolo terapija, kai vartojama po 200 mg preparato per parą, yra veiksminga siekiant išvengti orofaringinės arba stemplės kandidozės ir gerai toleruojama. CHMP sutaria, kad orofaringinės kandidozės gydymo indikaciją reikėtų atskirti nuo šios ligos recidyvo profilaktikos ir atitinkamai pateikti informaciją apie preparato dozavimą.

Kandidozinė vyrų ir moterų lyties organų infekcija yra palyginti dažna ir veiksmingai gydoma per burną vartojamais flukonazolo preparatais. Flukonazolu galima gydyti ūmią arba pasikartojančią moterų vulvovaginalinę kandidozę ir vyrų kandidozinį balanitą. Flukonazolas taip pat vartojamas taikant palaikomąją terapiją (profilaktiką) makšties kandidozės pasikartojimui išvengti. Peroralinė flukonazolo vienos dozės terapija yra maždaug 30 metų taikomas makšties kandidozės ir kandidozinio balanito gydymo būdas. Įrodymai grindžiami klinikinių tyrimų programa, kurią sudaro vienas kandidozinio balanito ir trys vulvovaginalinės kandidozės tyrimai. Be to, farmakokinetinės flukonazolo charakteristikos – ilgas maždaug 36 valandų eliminacijos pusperiodis ir pasiskirstymas į makšties audinius ir išskyras, jo koncentracijai (kuri tokia išlieka ne mažiau kaip 72 valandas) viršijant minimalią *C. albicans* inhibicinę koncentraciją – suteikia galimybę pacientams vartoti vienintelį vaistą. Todėl apskritai viena flukonazolo 150 mg dozė yra saugi ir veiksminga moterų vulvovaginalinės kandidozės ar vyrų kandidozinio balanito gydymo priemonė. CHMP padarė išvadą, kad dėl poveikio *Candida* šeimos grybeliams ir farmakokinetinių savybių flukonazolas yra saugi, veiksminga ir patogi alternatyva vietinio poveikio preparatams, kai gydant suaugusiųjų kandidozinį vaginitą ir kandidozinį balanitą bei siekiant išvengti makšties kandidozės pasikartojimo, taikomas vienos dozės režimas. CHMP pripažino, kad rinkodaros teisės turėtojo pateiktų duomenų pakanka šioms indikacijoms pagrįsti.

Endeminės mikozės išlieka svarbia visuomenės sveikatos problema keliose šalyse, o plintant ŽIV infekcijai šių ligų atvejų pasitaiko vis dažniau. Kokcidioidomikozė – tai liga, kuriai būdingi kaitūs požymiai. Šių grybelinių infekcijų atvejų endeminėse vietovėse daugėja, o žmonių, keliaujančių į specifinius Jungtinių Valstijų ir Pietų Amerikos endeminius regionus, skaičius auga. Flukonazolo terapija yra veiksminga gydant kelių rūšių giliają mikozę; tai patvirtinta klinikinių tyrimų duomenimis ir rekomenduojama klinikinėse gairėse. CHMP padarė išvadą, kad po 400–800 mg per parą vartojamas flukonazolas yra saugi ir veiksminga pirminė kokcidioidomikozės gydymo priemonė. CHMP taip pat sutiko, kad rinkodaros teisės turėtojas pateikė pakankamai duomenų apie flukonazolo veiksmingumą ir saugumą gydant invazines grybelines infekcijas (kriptokokozę, invazinę kandidozę), palyginti su kitomis galimomis gydymo priemonėmis, ir įrodė palankų jo naudos ir rizikos santykį. Flukonazolo vartojimui pagal pirmiau minėtas indikacijas pritariama ir Amerikos infekcinių ligų draugijos (angl. *Infectious Diseases Society of America*) gairėse. Dėl parakokcidioidomikozės, histoplazmozės, limfokutaninės sporotrichozės, kurių nepavyko išgydyti kitais vaistais arba jų pacientas netoleravo, indikacijų – CHMP laikėsi nuomonės, kad pateiktų duomenų nepakanka veiksmingumui patvirtinti. Todėl šių indikacijų nebeliko preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriuje, o atitinkamas skyrius papildytas įspėjimu.

Prie dermatomikozių priskiriamos *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguium* (onichomikozė) ir *Candida* sukeliamos odos infekcijos. Flukonazolo vartojimas gydant grybelines odos infekcijas buvo tiriamas atliekant kelis palyginamuosius ir nepalyginamuosius

tyrimus. Šiais tyrimais įrodyta, kad geriamasis flukonazolo preparatas yra veiksmingas ir gerai toleruojamas priešgrybelinis vaistas nuo *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea versicolor* ir onichomikozės. Dėl *Tinea unguium* (onichomikozės) – padaryta išvada, kad flukonazolą reikėtų skirti tik tuomet, jeigu kiti vaistai laikomi netinkamais. CHMP sutarė dėl galutinės šios indikacijos formuluotės.

Kriptokokinį meningitą sukelia grybelis *Cryptococcus neoformans*. Nors *C. neoformans* paprastai užsikrečia asmenys, kurių imunitetas nusilpęs, pacientai neturintys akivaizdžių imuninės sistemos sutrikimų taip pat serga kriptokokoze. Įrodyta, kad flukonazolas *in vitro* ir *in vivo* veiksmingas prieš *Cryptococcus neoformans*, ir yra dar viena galima gydytojų praktikų naudojama gydymo priemonė, kurios toksinis poveikis ne toks stiprus kaip amfotericino B. Flukonazolas pripažįstamas kaip saugus ir veiksmingas priešgrybelinis vaistas kriptokokiniu meningitu sergantiems pacientams, kurie neturi imuniteto sutrikimų, ir pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, gydyti, be to, klinikiniais duomenimis patvirtinta, kad flukonazolu galima gydyti vaikus ir suaugusiuosius. CHMP sutiko, kad duomenimis pagrįsta tik kriptokokinio meningito indikacija, kuri buvo įtraukta į preparato charakteristikų santrauką, o ne bendra kriptokokozės indikacija.

Tyrimais įrodyta, kad flukonazolas yra saugus ir veiksmingas gydant invazinę kandidozę. Klinikinio atsako rodikliai ir išgyvenamumas flukonazolu ir amfotericinu B gydant kandidemiją buvo panašūs; tačiau vartojant amfotericiną B, su vaistais susiję nepageidaujami reiškiniai buvo dažnesni. CHMP padarė išvadą, kad palyginti su kitais vaistais, flukonazolas yra saugus ir veiksmingas vaistinis preparatas taikant invazinės kandidozės profilaktiką arba gydymą. Šioje indikacijoje nebeminimos pavienės invazinių kandidozinių infekcijų formos.

Candida sukeltos invazinės infekcijos yra dažnos ir pavojų gyvybei keliančios leukemija, vėžiu ir hematologinėmis piktybinėmis ligomis sergančių pacientų bei pacientų, kuriems persodinti kaulų čiulpai, komplikacijos. Itin didelė rizika susirgti kandidemija kyla neutropenija sergantiems pacientams. Daugeliu atvejų taikant profilaktiką vartojami priešgrybeliniai vaistai, tačiau jų veiksmingumas buvo tinkamai įvertintas tik kelių tyrimų metu. Pirminėse paraiškose dėl grybelinių infekcijų prevencijos indikacijos pateikti septyni palyginamieji klinikiniai tyrimai, kurių metu 755 pacientai vartojo geriamąjį flukonazolo preparatą, 383 vartojo placebo, o 374 – palyginamuosius geriamuosius vaistus. Daugumai pacientų priešgrybelinių ligų profilaktika pradėta taikyti prieš išsivystant neutropenijai, kurią sukėlė piktybinės ligos chemoterapija ar spindulinė terapija arba kaulų čiulpų persodinimas. Apskritai, flukonazolo kaip profilaktinės priemonės vartojimas neutropenija sergantiems pacientams siekiant išvengti kraujo grybelinės infekcijos pagrįstas pirminėje paraiškoje.

Be to, flukonazolas pripažįstamas kaip tradicinė gydymo priemonė neutropenija sergančių pacientų kraujo infekcijoms išvengti. Amerikos infekcinių ligų draugija (IDSA: Pappas et al 2009) neseniai paskelbė atnaujintas rekomendacijas dėl priešgrybelinių vaistų vartojimo, įskaitant prevencijos indikaciją, kuriai esant rekomenduojama vartoti flukonazolą. CHMP pritarė pateiktiems duomenims ir sutiko, kad flukonazolas yra veiksmingas taikant kandidozinių infekcinių profilaktiką ilgalaikę neutropenija sergantiems pacientams.

Vartojimas vaikams

2005–2006 m. įgyvendintas ES darbo pasidalijimo projektas – pediatriinių tyrimų duomenų vertinimas. Buvo vertinami 5 tyrimų (dviejų vienos dozės tyrimų, dviejų kelių dozių tyrimų ir vieno pirma laiko gimusių naujagimių tyrimo) metu surinkti 113 vaikų tyrimo farmakokinetiniai duomenys. Papildomų duomenų gauta atlikus labdaringo vartojimo tyrimą (EU, 2006). Siūlomas informacijos apie preparato farmakokinetines savybes jį vartojant vaikams tekstas yra ES darbo pasidalijimo projekto metu suderinta formuluotė.

Flukonazolas yra veiksminga suaugusiųjų grybelinių infekcijų gydymo priemonė visame nacionalinėse preparato charakteristikų santraukose rekomenduojamame dozių diapazone (50–400 mg per parą). Vaikų populiacijoje flukonazolas vartojamas gydant gleivinės (orofaringinę, stemplės) kandidozę, sisteminę kandidozę ir kriptokokines infekcijas bei siekiant išvengti vaikų, kurių imunitetas nusilpęs po citotoksinės chemoterapijos arba spindulinės terapijos, grybelinių infekcijų.

Vaikų gleivinės (orofaringinė ir stemplės) kandidozė

Ūmia burnos gleivinės kandidozė gali sirgti iki 5 % naujagimių. Dažniausiai ji susijusi su dideliu imuniteto susilpnėjimu dėl cukrinio diabeto, leukemijos, limfomos, piktybinės ligos, neutropenijos ir ŽIV infekcijos (šiuo atveju tai yra veiksnys, pagal kurį galima numatyti klinikinį progresavimą iki AIDS). Sergamumą šia liga taip pat gali paskatinti plataus spektro antibiotikų, kortikosteroidų, citotoksinių vaistų vartojimas ir spindulinė terapija. Orofaringinė kandidozė tebėra viena dažniausių oportunistinių infekcijų tarp ŽIV infekuotų vaikų (ja serga 28 % vaikų) labai aktyvios antiretrovirusinės terapijos (angl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) taikymo laikotarpiu (paplitimo rodiklis – 0,93/100 vaiko metų (angl. *child-years*)).

Stemplės kandidozė visų pirma siejama su vaikų ŽIV infekcija ar kitų formų imunosupresija. Stemplės kandidozės paplitimas nuo HAART taikymo pradžios 2001 m. – maždaug 0,08/100 vaiko metų. Kandidozinio ezofagito atvejų ir toliau pasitaiko tarp vaikų, kuriems taikoma antiretrovirusinė terapija neveiksminga. ŽIV infekuotų vaikų ezofaginę kandidozę lemia šie rizikos veiksniai: sumažėjęs CD4 skaičius (<100 ląstelių/mm³), didelis virusinis krūvis ir neutropenija (<500 ląstelių/mm³). Gydant šią stemplės infekciją svarbiausia taikyti sisteminę terapiją, ją ŽIV infekuotiems vaikams, kuriems nustatyta orofaringinės kandidozės ir stemplės infekcijos simptomų, reikėtų pradėti taikyti eksperimentiniu būdu. Daugumai pacientų pasireiškiantys simptomai turėtų išnykti per kelias dienas nuo veiksmingos terapijos pradžios. 14–21 dieną vartojami geriamieji arba intraveniniai flukonazolo tirpalai yra itin veiksmingi gydant kandidozinę ezofagitą.

CHMP sutiko, kad turimų duomenų pakanka flukonazolo saugumui ir veiksmingumui gydant vaikų gleivinės (orofaringinę ir stemplės) kandidozę ir siekiant jos išvengti pagrįsti.

Vaikų invazinė kandidozė

ŽIV infekuoti vaikai retai serga išplitusia kandidoze, tačiau *Candida* gali išplisti iš stemplės ypač, kai sergama gretutine *herpes simplex* arba citomegaloviruso infekcija. Kandidemija serga iki 12 % ŽIV infekuotų vaikų, kuriems į centrinę veną nuolat įstatyti kateteriai parenteriniam maitinimui arba intraveniniams antibiotikams. *Candida* sukeliamomis invazinėmis infekcijomis sergantys vaikai gydomi flukonazolu. Gydant invazinę kandidozę būtina vartoti didesnes flukonazolo dozes, nei sergant mukokutanine infekcija. Arba galima taikyti pradinį amfotericino B terapijos kursą, vėliau atsargiai užbaigti gydymą flukonazolo terapijos kursu. Po 12 mg/kg per parą vartojamo flukonazolo poveikis vaikams panašus į standartinės 400 mg paros dozės poveikį suaugusiesiems, ir didesnės dozės vaikams nerekomenduojamos. CHMP nusprendė, kad vaikų invazinės kandidozės gydymas šiuo preparatu yra pakankamai pagrįstas.

Vaikų kriptokokinės infekcijos

Kriptokokoze yra AIDS charakterizuojanti oportunistinė infekcija. Prie ligų (sveikatos būklių), kurios kelia padidėjusią riziką, priskiriamos tam tikros limfomos (pvz., Hodžkino limfoma), sarkoidė bei ligos, kuriomis sergant pacientams taikoma ilgalaikė kortikosteroidų terapija. Kriptokokinėmis infekcijomis dažniau serga ŽIV infekuoti asmenys, tačiau tarp ŽIV infekuotų vaikų jos retesnės nei tarp suaugusiųjų. Kriptokokine infekcija sergantys vaikai gydomi flukonazolu. Kaip ir dėl suaugusiųjų gydymo indikacijos, CHMP sutiko, kad įrodymų pakanka vaikų kriptokokinio meningito gydymo ir jo recidyvo prevencijos indikacijai pagrįsti.

Vaikų, kurių imunitetas nusilpęs, kandidozinių infekcijų profilaktika

Pediatriniam Tarptautinės registracijos dokumentų rinkinyje (angl. *International Registration Dossier*, 1993) pateikti duomenys, kuriais pagrįsta flukonazolo vaikų, kurių imunitetas nusilpęs, grybelinės infekcijos prevencijos indikacija, gauti atlikus tris tyrimus su vaikais: atliekant vieną tyrimą flukonazolo veiksmingumas buvo lyginamas su nistatino terapijos poveikiu, kito tyrimo metu flukonazolas buvo lyginamas su geriamaisiais polienais (nistatinu arba amfotericinu B), o atliekant trečiąjį tyrimą flukonazolas lygintas su ketokonazolu. Flukonazolas, vartojamas 1 mg/kg per parą ir 3 mg/kg per parą dozėmis, buvo veiksmingesnis už palyginamąjį preparatą su veikliąja medžiaga siekiant išvengti grybelinių infekcijų. Siekiant išvengti grybelinių infekcijų suaugusiesiems rekomenduojama flukonazolo dozė yra 50–400 mg, o taikant algoritmą vaikų populiacijoje tai priylgsta 3–12 mg/kg rekomenduojamai dozei. CHMP sutiko, kad flukonazolas būtų skiriamas vaikams, kurių imunitetas nusilpęs, taikant kandidozinių infekcijų profilaktiką.

Taigi, CHMP patvirtino toliau nurodytas kapsulėmis (po 50, 100, 150 ir 200 mg), (intraveninio) infuzinio tirpalo, sirupo ir miltelių geriamajai suspensijai forma tiekiamų Diflucan ir susijusių pavadinimų indikacijų grupes.

Diflucan (flukonazolas) skiriamas gydant šias grybelines infekcijas (žr. 5.1 skyrių).

Diflucan skiriamas suaugusiesiems gydant:

- kriptokokinį meningitą (žr. 4.4 skyrių);
- kokcidiodomikozę (žr. 4.4 skyrių);
- invazinę kandidozę;
- gleivinės kandidozę, įskaitant orofaringinę kandidozę, stemplės kandidozę, kandiduriją ir lėtinę mukokutaninę kandidozę;
- lėtinę atrofines burnos kandidozę (dantų protezų sukeltą stomatitą), jeigu nepakanka dantų higienos arba gydymo vietinio poveikio gydymo priemonėmis;
- ūmią arba pasikartojančią makšties kandidozę, kai vietinio poveikio vaistų terapija netinka;
- kandidozinį balanitą, kai vietinio poveikio vaistų terapija netinka;
- dermatomikozę, įskaitant tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor ir *Candida* sukeltas odos infekcijas, kai taikytina sisteminė terapija;
- tinea unguium (onichomikozę), kai manoma, kad kiti vaistai netinka.

Diflucan skiriamas suaugusiesiems taikant šių ligų profilaktiką:

- kriptokokinio meningito recidyvo profilaktiką – pacientams, kuriems kyla didelė šios ligos pasikartojimo rizika;
- orofaringinės arba stemplės kandidozės recidyvo – ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems kyla didelė recidyvo rizika;
- siekiant sumažinti pasikartojančios makšties kandidozės epizodų dažnį (kai pasireiškia 4 ir daugiau epizodų per metus);
- kandidozinių infekcijų profilaktiką – ilgalaikę neutropeniją sergantiems pacientams (kaip antai hematologinėmis piktybinėmis ligomis sergantiems pacientams, kuriems taikoma chemoterapija, arba pacientams, kuriems atliekama hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija (žr. 5.1 skyrių).

Diflucan skiriamas nustatytu laiku gimusiems naujagimiams, kūdikiams, vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 17 metų.

Diflucan vartojamas gydant gleivinės (orofaringinę, stemplės) kandidozę, invazinę kandidozę, kriptokokinį meningitą ir skiriamas taikant kandidozinių infekcijų profilaktiką pacientams, kurių imunitetas nusilpęs. Diflucan galima vartoti taikant palaikomąją terapiją, kai siekiama užkirsti kelią vaikų, kuriems kyla didelė ligos pasikartojimo rizika, kriptokokinio meningito recidyvui (žr. 4.4 skyrių).

Terapiją galima pradėti prieš sužinant pasėlių ir kitų laboratorinių tyrimų rezultatus, tačiau gavus šiuos rezultatus, priešinfekcinių vaistų terapiją reikėtų atitinkamai pakoreguoti.

Reikėtų atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo priešgrybelinių preparatų vartojimo.

Dėl 150 mg vienos kapsulės pakuotės

Atsižvelgiant į gydymo viena doze patogumą, kai kuriose valstybėse narėse suteikta vienos 150 mg kapsulės pakuotės rinkodaros teisė pagal lyties organų kandidozės – būtent suaugusių moterų vulvovaginalinės kandidozės ir suaugusių vyrų kandidozinio balanito – indikaciją. CHMP pripažino, kad rinkodaros teisės turėtojo pateiktų duomenų pakanka šioms indikacijoms pagrįsti. Bet kadangi pirmaeilė šios formos kandidozės gydymo priemonė yra vietinio poveikio preparatas, viena 150 mg kapsulė skiriama pagal pirmiau minėtas suaugusiųjų lyties organų kandidozės indikacijas tik tuomet, kai vietinio poveikio vaistų terapija netinka.

Dėl vienos 150 mg kapsulės pakuotės – CHMP pritarė tokiam preparato charakteristikų santraukos 4.1 skyriui:

Diflucan (flukonazolas) skiriamas gydant šias suaugusiųjų grybelines infekcijas (žr. 5.1 skyrių):

- *ūmią makšties kandidozę, kai vietinio poveikio vaistų terapija netinka;*
- *kandidozinį balanitą, kai vietinio poveikio vaistų terapija netinka.*

Terapiją galima pradėti prieš sužinant pasėlių ir kitų laboratorinių tyrimų rezultatus, tačiau gavus šiuos rezultatus, priešinfekcinių vaistų terapiją reikėtų atitinkamai pakoreguoti.

Reikėtų atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo priešgrybelinių preparatų vartojimo.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Valstybių narių patvirtintose preparato charakteristikų santraukose buvo informacijos apie preparato dozavimą gydant įvairias infekcijas, pvz., pavienės *Candida* sukeltas gleivinės infekcijas, skirtumų. Informacija apie preparato dozavimą gydant kriptokokozę, siekiant išvengti kriptokokinių infekcijų ir gydant invazinę arba makšties kandidozę, taip pat skyrėsi. Be to, skyrėsi rekomendacijų dėl paaugliams ir vaikams skiriamo preparato dozavimo pagal visas indikacijas formuluotės.

Siekiant suderinti informaciją apie preparato dozavimą, rinkodaros teisės turėtojo paprašyta į skyrių „Dozavimas“ įtraukti lentelę su rekomenduojamomis dozėmis pagal kiekvieną indikaciją bei atskirti gydymo ir prevencijos indikacijas. Kadangi peroraliniu būdu vartojami preparatai greitai ir beveik visiškai įsisavinami, flukonazolo dozės, kurias rekomenduojama vartoti gydant įvairias ligas ir (arba) taikant jų profilaktiką, yra tokios pat vartojant ir geriamuosius (kapsules, geriamąją suspensiją ir sirupą), ir intraveninius preparatus. Atsižvelgdamas į pateiktus duomenis, CHMP pritarė preparato dozavimo pagal kiekvieną indikaciją rekomendacijoms.

Vaikams

Pagal flukonazolo pasiskirstymo tūrį ir eliminacijos pusperiodį gerai žinoma, kaip farmakokinetinės šios medžiagos charakteristikos gydant vaikus susijusios su jos farmakokinetinėmis charakteristikomis gydant suaugusiuosius. Todėl dozavimo vaikams režimas tolygus preparato dozavimo režimui suaugusiesiems. Įrodyta, kad 3 mg/kg dozės yra veiksmingos gydant vaikų, kurių imunitetas nusilpęs, grybelines infekcijas ir gydant vaikus, sergančius rimtomis grybelinėmis infekcijomis, kaip antai kriptokokiniu meningitu.

CHMP atkreipė dėmesį, kad preparato informaciniuose dokumentuose nėra informacijos apie preparato dozavimą paaugliams – nė vienoje nacionalinėje preparato charakteristikų santraukoje neaprašytas dozavimas šiai amžiaus grupei. CHMP iškėlus šiuos klausimus, rinkodaros teisės turėtojas, remdamasis gairėmis dėl farmakokinetinių savybių įtakos kuriant vaistinių preparatų vaikams (angl. *Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal product in the paediatric population*, 2006) pateikė informaciją apie preparato dozavimą šiai konkrečiai amžiaus grupei.

Be to, CHMP laikosi nuomonės, kad pagal lyties organų kandidozės indikaciją vartojamo preparato saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijoje neįrodytas, nes visi turimi duomenys apie vaikus ir paauglius gauti atlikus tyrimus pagal kitas indikacijas, o ne lyties organų kandidozės indikaciją. Tačiau labai retais atvejais gydymas šiuo preparatu paaugliams būtinas (t. y. jiems netinka jokia kita galima gydymo priemonė (ypač vietinio poveikio), ir tokiais atvejais gydymo flukonazolu galimybės nereikėtų visiškai atsisakyti. Taigi, galutinė preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriaus formuluotė, susijusi su visų farmacinių formų preparatų, įskaitant vienos 150 mg kapsulės pakuotę, vartojimu pagal šią indikaciją, parengta atsižvelgiant į CHMP diskusijas.

Patvirtintame galutiniame preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriaus tekste preparato dozės, vartojamos vaikų populiacijoje, susiskirstytos pagal tokias amžiaus grupes: kūdikiai ir vaikai (nuo 28 dienų iki 11 metų), paaugliai (nuo 12 iki 17 metų) ir nustatytu laiku gimę naujagimiai (nuo 0 iki 27 dienų).

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pavienės šio skyriaus pastraipos skiriasi visose valstybių narių patvirtintose preparato charakteristikų santraukose.

Aptarta 2009 m. balandžio 2 d. informacija apie svarbiausias saugumo charakteristikas (angl. *Core Safety Profile*).

Skyrius papildytas įspėjimu dėl *tinea capitis* ir sakiniu, kad pagal šią indikaciją preparato negalima skirti vaikams.

Dėl kriptokokozės – įrodymų apie flukonazolo veiksmingumą gydant kriptokokines infekcijas kitose kūno dalyse (pvz., plaučių ir odos kriptokokozę) yra nedaug.

Dėl giliųjų endeminių mikozių – įrodymų apie flukonazolo veiksmingumą gydant kitų formų endemines mikozes, kaip antai *parakokcidiodomikozę*, *limfokutaninę sporotrichozę* ir *histoplazmozę* buvo nedaug, todėl informacija apie šias ligas buvo išbraukta iš preparato informacinių dokumentų 4.1 skyriaus. Taigi, šis skyrius papildytas įspėjimu.

Dėl pacientų, turinčių inkstų veiklos sutrikimų, - skyrius papildytas įspėjimu su kryžmine nuoroda į 4.2 skyriaus informaciją apie preparato dozavimą šioje pacientų populiacijoje.

Sugriežtintas įspėjimas dėl preparato poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai ir sąsajos su QT intervalo pailgėjimu. Flukonazolo negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, dėl kurių ilgėja QT intervalas ir kuriuos metabolizuoja citochromas P450 (CYP) 3A4. Be to, įrodyta, kad rekomenduojama terapine doze vartojamas halofantrinas ilgina QTc intervalą ir yra CYP3A4

substratas. Todėl tuo pačiu metu vartoti flukonazolą ir halofantrinę nerekomenduojama. Daugiau išsamios informacijos pateikta preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyriuje.

Skyrius papildytas įspėjimu dėl padidėjusio jautrumo reakcijų, kurias gali sukelti ir kiti azolai.

Kadangi flukonazolas yra stiprus CYP2C9 inhibitorius, vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius ir CYP2C19 inhibitorius, pacientus, tuo pat metu gydomus vaistinėmis preparatais su siauru terapiniu langu, kuriuos metabolizuoja YP2C9, CYP2C19 ir CYP3A4, reikėtų stebėti.

CHMP pritarė visiems pirmiau minėtiems pakeitimams, kurie taikytini visų farmacinių formų preparatams.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika

CHMP susipažino su rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymu ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą. Sprendimas į jį įtraukti medžiagas, susijusias su CYP 3A4 veikimu ir papildomu neigiamu poveikiu QT intervalo pailgėjimui (kaip antai halofantrinę, midazolamą ir triazolamą), yra pagrįstas.

Atsižvelgiant į informacijos apie sąveiką su itrakonazolu (kitu triazolu) formuluotę, kuri buvo įtraukta į sakvinaviro preparato informacinius dokumentus, ir naujus ženklinimo pakeitimus, iš dalies pakeista kontraindikacija, susijusi su preparato vartojimu su kitais QTc intervalą ilginančiais vaistais. Todėl į kontraindikacijų sąrašą įtraukta (kartu su kryžmine nuoroda į preparato informacinių dokumentų 4.3 skyrių) flukonazolo ir sakvinaviro vartojimo tuo pačiu metu kontraindikacija. CHMP pritarė visiems pirmiau minėtiems pakeitimams, kurie taikytini visų farmacinių formų preparatams.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

CHMP susipažino su rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymu ir patvirtino suderintą šio skyriaus tekstą, taikytiną visų farmacinių formų Diflucan preparatams. Derinant nacionalinėse Diflucan preparato charakteristikų santraukose išvardytas nepageidaujamas reakcijas, aptartos svarbiausios saugumo charakteristikos. Patikslintas bendras informacijos apie dažnių klasifikaciją tekstas ir po rinkodaros teisės suteikimo sukaupti duomenys apie nepageidaujamas reakcijas ir peržiūrėtas nepageidaujamų reiškinių dažnis. CHMP peržiūrėjo dažnio apskaičiavimo ir statistinius metodus, pateiktus duomenis ir nusprendė, kad apskaičiuotas dažnis yra tinkamas.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Vadovaujantis gairėmis iš dalies pakeista šio skyriaus struktūra. Į tekstą įtrauktos paantraštės, kaip antai „Veikimo būdas“, „Farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių santykis“, „Atsparumo mechanizmas (-ai)“ ir „Stabdos taškai“ (remiantis Europos jautrumo antimikrobiniais preparatais tyrimo komiteto (angl. *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) duomenimis).

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

Rinkodaros teisės turėtojo buvo paprašyta įvertinti visus kitus nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skyrius ir pasiūlyti atitinkamus teksto, kuris skiriasi, pakeitimus. Be to, pataisytos nedidelės tipografinės klaidos. CHMP pritarė visiems šiems pakeitimams.

Pakuotės lapelis

Atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukos pokyčius, keičiamos atitinkamos pakuotės lapelio dalys. Pakoregavus pakuotės lapelį, buvo atliktas teksto suprantamumo tyrimas, kurio rezultatai pateikti ir vertinti kreipimosi procedūros metu. CHMP patvirtino galutinę pakuotės lapelio teksto formulotę.

KOKYBĖ. 3 MODULIS

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė pasiūlymą dėl Kokybės duomenų modulio suderinimo. Informacija apie kapsulių, miltelių geriamajai suspensijai, sirupo ir infuzinio tirpalo kūrimą, gamybą ir kontrolę pateikta tinkamai. Atliktų tyrimų rezultatai patvirtina pakankamą svarbių preparatų kokybės charakteristikų nuoseklumą ir nekintamumą, todėl galima daryti išvadą, kad klinikoje vartojamų preparatų poveikio charakteristikos turėtų būti patenkinamos ir nekintamos.

Atsižvelgdamas į šių duomenų peržiūrą, CHMP patvirtino suderintą 3 modulį

Preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

Taigi, remdamasis rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymo ir pateiktų atsakymų vertinimu ir komitete įvykusia diskusija, CHMP patvirtino suderintus įvairių Diflucan ir susijusių pavadinimų preparatų informacinių dokumentų rinkinius, atsižvelgdamas į jų farmacines formas. Visų pirma buvo suderintos indikacijos ir susijusios rekomendacijos dėl preparatų dozavimo. Taip pat patvirtintas suderintas 3 modulis. Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, CHMP laikosi nuomonės, kad Diflucan ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, o suderintus preparato informacinius dokumentus galima patvirtinti.

Kadangi

- kreipimasis buvo susijęs su preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyti preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir komitete įvykusia mokslinė diskusija;

CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti Diflucan ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.