

II PIELIKUMS

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas izmaiņām, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Diflucan un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējais kopsavilkums

Flukonazols ir viela, kas pieder pie triazolu atvasinājumu ķīmiskās grupas. Flukonazols specifiski nomāc sēnīšu ergosterola sintēzi un mikotiskos citohroma P-450 mediētos enzīmus. Flukonazolam piemīt pretsēnīšu iedarbība pret lielāko daļu klīniski bieži sastopamo *Candida* sugu. Flukonazolam *in vitro* piemīt arī iedarbība pret *Cryptococcus* sugām. Flukonazolam, trešās paaudzes azolam, ir liela perorālā biopieejamība, plaša izkliede organisma šķidrums un audos, paredzams nieru klīrenss, un tas lietojams vienreiz dienā. Šķīdības īpašības ļauj to lietot perorāli, kā arī intravenozi. Tā kā perorāli un intravenozi ievadīta flukonazola farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas un flukonazolam ir laba biopieejamība, rezultāti, kas iegūti pēc perorālas lietošanas, ir piemērojami arī intravenozai zāļu formai.

Flukonazols ir pieejams iekšķīgai lietošanai 50 mg, 100 mg, 150 mg un 200 mg kapsulu veidā, kā 5 mg/ml sīrups un kā 50 mg vai 200 mg/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai pēc atšķaidīšanas ar ūdeni. Tā kā dzimumorgānu kandidozes ārstēšanai nepieciešama vienreizēja flukonazola 150 mg deva, dažās dalībvalstīs ir pieejama ērta zāļu forma, kas satur vienu 150 mg flukonazola kapsulu tikai dzimumorgānu kandidozes indikācijai, konkrētāk akūtas maksts kandidozes un kandidu izraisīta balanīta ārstēšanai.

Flukonazols ir pieejams arī intravenozai (i. v.) lietošanai 2 mg/ml fizioloģiskā sāls šķīduma zāļu formā.

Turklāt flukonazols bija pieejams arī lokālai lietošanai 0,5 % gēla zāļu formas veidā. Šī zāļu forma bija apstiprināta vienīgi Itālijā un bija indicēta dermatofītu, raugu un pelējuma sēnīšu izraisītu dermatomikožu ārstēšanai. Procedūras novērtēšanas laikā Reģistrācijas apliecības īpašnieks brīvprātīgi atsauc gēla zāļu formu no Eiropas tirgus. Līdz ar to šīs pārskatīšanas procedūras iznākums neietver gēla zāļu formas novērtējumu.

Diflucan bija iekļauts zāļu aprakstu saskaņošanas sarakstā saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu. Tā kā dalībvalstis par iepriekš minēto zāļu (un sinonīmisku nosaukumu zāļu) reģistrāciju bija pieņēmušas dažādus lēmumus, Eiropas Komisija izsludināja oficiālu pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības starp valstīs reģistrētiem zāļu aprakstiem un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā Eiropas Savienībā.

4.1. apakšpunkts – Terapeitiskās indikācijas

50 mg, 100 mg, 150 mg un 200 mg kapsulas, 5 mg/ml sīrups, 50 mg/5 ml vai 200 mg/5 ml pulveris iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, 2 mg/ml šķīdums infūzijām.

CHMP novērtēja zāļu aprakstu, ņemot vērā pašlaik spēkā esošos valstu zāļu aprakstus un esošo zinātnisko informāciju, un apsprieda indikācijas katram konkrētam medicīniskam traucējumam. Tika iztirzāta un pamatota arī profilaktiska *Diflucan* lietošana atsevišķi no ārstēšanas indikācijām. Turklāt tika noskaidrotas arī pediatrikās indikācijas.

Visos glotādu kandidozes pētījumos flukonazols bija efektīvs un līdzvērtīgs vai labāks par standarta līdzekļiem gan pieaugušajiem, gan bērniem. Tas kopumā bija arī labi panesams un klīniskā nozīmība nemainījās, lietojot devas līdz 400 mg dienā. Rezultāti apstiprina, ka flukonazols ir piemērots līdzeklis glotādu kandidozes ārstēšanai, ietverot mutes dobuma un rīkles, barības vada kandidozi, kandidūriju un hronisku glotādu un ādas kandidozi. CHMP piekrita, ka flukonazolam vajadzētu būt indicētam

hroniskas mutes dobuma atrofiskas kandidozes (protēžu izraisītu jēlumu mutes dobumā) ārstēšanai, ja zobu higiēna vai lokāla terapija nav pietiekama.

Pētīja indikāciju recidīvu novēršanai pacientiem ar novājinātu imunitāti (HIV un vēzis). Izmantoja vairākas dažādas dozēšanas shēmas – 100 mg dienā, 200 mg dienā un 200 mg trīs reizes nedēļā. Visos pētījumos flukonazols tikpat efektīvi kā placebo vai efektīvāk novērsa klīnisku recidīvu. Vēža pacientiem tas labāk nekā placebo novērsa mikoloģisku recidīvu. *CHMP* secināja, ka nepārtraukta ārstēšana ar flukonazolu pa 100 mg dienā un nepārtraukta vai periodiska ārstēšana ar 200 mg dienā ir efektīva mutes dobuma un rīkles vai barības vada kandidozes novēršanai pacientiem ar novājinātu imunitāti, un tā panesamība ir laba. *CHMP* ir vienojusies atdalīt ārstēšanu no recidīva profilakses mutes dobuma un rīkles kandidozes gadījumā un norādījusi atbilstošas devas.

Vīriešu un sieviešu dzimumorgānu kandidu infekcija ir sastopama salīdzinoši bieži un labi reaģē uz perorālu flukonazola lietošanu. Flukonazols ir reģistrēts akūtas vai recidivējošas vulvovaginālas kandidozes ārstēšanai sievietēm un kandidu izraisīta balanīta ārstēšanai vīriešiem. Flukonazolu lieto arī balstterapijai (profilaksei), lai novērstu maksts kandidozes recidīvu. Perorāla terapija ar vienreizēju flukonazola devu maksts kandidozes un kandidu izraisīta balanīta gadījumā ir bijis ārstēšanas līdzeklis aptuveni 30 gadu. Pierādījumi ir balstīti uz klīnisko pētījumu programmu, kurā iekļauti trīs pētījumi vulvovaginālas kandidozes un viens kandidu izraisīta balanīta gadījumā. Turklāt flukonazola farmakokinētiskās īpašības ļauj to lietot kā vienīgo līdzekli tā ilgā eliminācijas pusperioda dēļ, kas ir aptuveni 36 stundas, un tā izkļiedes dēļ maksts audos un sekrētos, kur koncentrācija virs minimālās inhibējošās koncentrācijas pret *C. albicans* saglabājas vismaz 72 stundas. Tādēļ kopumā vienreizēja flukonazola 150 mg deva nodrošina drošu un efektīvu terapiju vulvovaginālas kandidozes gadījumā pieaugušām sievietēm vai kandidu izraisīta balanīta gadījumā pieaugušiem vīriešiem. *CHMP* secināja, ka flukonazols ar tā iedarbību pret kandidu sugām un tā farmakokinētiskām īpašībām piedāvā drošu, efektīvu un ērtu alternatīvu lokālai terapijai ar vienreizēju devu gan kandidu izraisīta vaginīta, gan kandidu izraisīta balanīta gadījumā pieaugušajiem, kā arī vaginālas kandidozes recidīvu profilaksei. *CHMP* apstiprināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati šo indikāciju gadījumā bija pietiekami.

Endēmiskas mikoze aizvien ir nozīmīga sabiedrības veselības problēma vairākās valstīs, un to sastopamība aizvien pieaug līdz ar HIV infekcijas izplatīšanos. Kokcidioidomikoze ir slimība ar proteāna izpausmēm. Endēmiskos apvidos šo sēnīšinfekciju sastopamība palielinās, un palielinās to iedzīvotāju skaits, kuri ceļo uz to specifiskiem endēmiskiem reģioniem ASV un Dienvidamerikā. Flukonazola terapija ir efektīva vairāku dziļo mikožu gadījumā, un to apliecina klīniskā pētījuma dati un iesaka klīniskās vadlīnijas. *CHMP* secināja, ka flukonazols, lietojot pa 400–800 mg dienā, ir drošs un efektīvs līdzeklis primārai kokcidioidomikozes ārstēšanai. *CHMP* apstiprināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis pietiekami daudz datu par flukonazola efektivitāti un drošību invazīvu sēnīšinfekciju (kriptokokozes, invazīvas kandidozes) gadījumā salīdzinājumā ar citiem terapijas līdzekļiem un pierādījis labvēlīgu ieguvuma/riska attiecību. Flukonazola lietošanu iepriekš minēto indikāciju gadījumā apstiprina arī Amerikas Infekcijas slimību biedrības (*IDSA*) vadlīnijas. Parakokcidioidomikozes, histoplazmozes, limfokutānas sporotrihozes indikāciju gadījumā, kad citi līdzekļi nav bijuši efektīvi vai nav panesami, *CHMP* uzskatīja, ka par efektivitāti iesniegtie dati nebija pietiekami. Tādēļ šīs indikācijas zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā vairs nav norādītas, un ir pievienots brīdinājums atbilstošā apakšpunktā.

Dermatomikozes ir *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor*, *Tinea unguinum* (onihomikoze) un ādas kandidu infekcijas. Flukonazola lietošana ādas sēnīšinfekciju ārstēšanai tika pētīta vairākos salīdzinošos un nesalīdzinošos pētījumos. Šajos pētījumos pierādīts, ka perorāli lietots flukonazols ir efektīvs un labi panesams pretsēnīšu līdzeklis pret *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, *Tinea versicolor* un onihomikozi. *Tinea unguinum* (onihomikozes) gadījumā secināja, ka flukonazols ir indicēts tikai tad, kad citus līdzekļus uzskata par nepiemērotiem. *CHMP* vienojās par indikācijas galīgo formulējumu.

Kriptokoku meningītu izraisa sēnīte *Cryptococcus neoformans*. Lai gan *C. neoformans* parasti inficē cilvēkus ar novājinātu imunitāti, arī pacientiem bez redzamiem imūnsistēmas darbības traucējumiem attīstās kriptokokoze. Flukonazolam *in vitro* un *in vivo* ir pierādīta efektivitāte pret *Cryptococcus neoformans*, un tas sniedz klīnikas speciālistiem ārstēšanas iespēju, kas ir mazāk toksiska nekā amfotericīns B. Pierādīts, ka flukonazols ir drošs un efektīvs pretsēnīšu līdzeklis veseliem cilvēkiem un pacientiem ar novājinātu imunitāti, kuri slimo ar kriptokoku meningītu, un ir pieejami klīniskie dati, kas atbalsta flukonazola kā ārstēšanas līdzekļa lietošanu bērniem un pieaugušajiem. CHMP apstiprināja, ka pamatojošie dati iegūti tikai indikācijai „kriptokoku meningīts”, kas iekļauta zāļu aprakstā, bet ne kriptokokozes indikācijai kopumā.

Pierādīts, ka flukonazols ir drošs un efektīvs invazīvas kandidozes ārstēšanas līdzeklis. Flukonazols un amfotericīns B bija saistīti ar līdzīgu klīniskās atbildes reakcijas biežumu un dzīvildzi, ārstējot kandidēmiju; tomēr ar zāļu lietošanu saistītas blakusparādības, lietojot amfotericīnu B, bija sastopamas biežāk. CHMP secināja, ka flukonazols ir drošs un efektīvs līdzeklis invazīvas kandidozes profilaksei vai ārstēšanai, salīdzinot ar citiem terapijas līdzekļiem. Šī indikācija vairs neietver atsauces uz atsevišķām invazīvu kandidu infekciju formām.

Invazīvas kandidu infekcijas ir kļuvušas bieži sastopamas un dzīvībai bīstamas komplikācijas pacientiem ar leikozī, vēzi, ļaundabīgām hematoloģiskām slimībām un pacientiem, kuriem veikta kaulu smadzeņu transplantācija. Īpaši liels kandidēmijas risks ir neitropēniskiem pacientiem. Pretsēnīšu līdzekļi tiek lietoti daudzos profilaktiskos gadījumos, bet tikai dažos pētījumos ir adekvāti novērtēta to efektivitāte. Oriģinālais pieteikums sēnīšinfekciju profilaksei ietvēra septiņus salīdzinošus klīniskos pētījumus, kuros 755 pacienti saņēma flukonazolu iekšķīgi, 383 pacienti saņēma placebo un 374 pacienti saņēma iekšķīgi lietojamus salīdzinošos līdzekļus. Lielākā daļa pacientu sāka pretsēnīšu profilaksi pirms inducētas neitropēnijas perioda ķīmijterapijas vai staru terapijas dēļ ļaundabīgas slimības vai kaulu smadzeņu transplantācijas gadījumā. Kopumā flukonazola lietošana profilaksei, lai novērstu sēnīšinfekciju uzliesmojumu neitropēniskiem pacientiem, bija noteikta oriģinālajā pieteikumā.

Turklāt pierādīts, ka flukonazols ir standarta ārstēšanas līdzeklis infekciju profilaksei neitropēniskiem pacientiem. Nesen Amerikas Infekcijas slimību biedrība (IDSA: Pappas et al 2009) publicēja atjauninātas vadlīnijas par pretsēnīšu līdzekļu lietošanu, ietverot profilakses indikāciju, kad flukonazols tiek ieteikts profilaksei. CHMP piekrita iesniegtajiem datiem un apstiprināja, ka flukonazols ir efektīvs līdzeklis kandidu infekciju profilaksei pacientiem ar ilgstošu neitropēniju.

Lietošana bērniem

ES darba dalīšanas projekts – Pediatrisko datu novērtēšana, tika īstenots 2005.–2006. gadā. Farmakokinētikas datus novērtēja 113 bērniem no pieciem pētījumiem; diviem vienreizējas devas pētījumiem, diviem vairāku devu pētījumiem un no pētījuma priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem. Papildu dati bija pieejami no līdzjūtīgas lietošanas pētījuma (ES, 2006). Ierosinātais teksts par farmakokinētiku bērniem ir formulējums, par kuru panākta vienošanās ES darba dalīšanas projektā.

Flukonazols ir efektīvs ārstēšanas līdzeklis pret sēnīšinfekcijām pieaugušajiem devās, kādas ieteiktas valstu zāļu aprakstos (50–400 mg dienā). Bērniem flukonazolu lieto gļotādu kandidozes (mutes dobuma un rīkles, barības vada), sistēmiskas kandidozes un kriptokoku infekciju ārstēšanai un sēnīšinfekciju profilaksei riskam pakļautiem bērniem ar novājinātu imunitāti pēc citotoksiskas ķīmijterapijas vai staru terapijas.

Gļotādu kandidoze (mutes dobuma un rīkles un barības vada kandidoze) bērniem

Akūta mutes dobuma kandidoze var rasties līdz 5 % jaundzimušo. Visbiežāk tā ir saistīta ar smagiem imunoloģiskiem traucējumiem cukura diabēta, leikozes, limfomas, ļaundabīgas slimības, neitropēnijas un HIV infekcijas dēļ, kad tā liecina par klīnisku progresēšanu un pāreju AIDS stadijā. Predisponējoši faktori ir arī plaša spektra antibiotiku, kortikosteroīdu, citotoksisko zāļu un staru terapijas lietošana. Mutes dobuma un rīkles kandidoze aizvien ir viena no biežākajām oportūnistiskajām infekcijām ar HIV inficētiem bērniem ļoti aktīvas pretretrovīrusu terapijas lietošanas ērā (28 % bērnu), kad sastopamība ir 0,93 uz 100 bērnu gadiem.

Barības vada kandidoze galvenokārt ir saistīta ar HIV infekciju vai citām imūnnomākuma formām bērniem. Barības vada kandidozes sastopamība ir aptuveni 0,08 uz 100 bērnu gadiem pēc ļoti aktīvas pretretrovīrusu terapijas ieviešanas ap 2001. gadu. Kandidu ezofagītu aizvien novēro bērniem, kuriem nav atbildes reakcijas pret antiretrovīrusu terapiju. Barības vada kandidozes riska faktori bērniem ar HIV infekciju ir mazs CD4 šūnu skaits (< 100 šūnas/mm³), liela vīrusus slodze un neitropēnija (< 500 šūnas/mm³). Sistēmiskā terapija ir nozīmīga barības vada slimības gadījumā, un tā jāsaņem empīriski HIV inficētiem bērniem, kuriem ir mutes dobuma un rīkles kandidozes un barības vada simptomi. Lielākajai daļai pacientu simptomiem vajadzētu izzust dažu dienu laikā pēc efektīvas terapijas uzsākšanas. Iekšķīgi vai i. v. lietoti flukonazola šķīdumi, lietojot 14–21 dienu, ir ļoti efektīvs līdzeklis kandidu ezofagīta ārstēšanai.

CHMP piekrita, ka pieejamie dati ir pietiekami drošai un efektīvai flukonazola lietošanai gļotādu (mutes dobuma un barības vada) kandidozes ārstēšanai bērniem.

Invazīva kandidoze bērniem

Diseminēta kandidoze ar HIV inficētiem bērniem ir sastopama reti, bet kandidas var izplatīties no barības vada, jo īpaši tad, ja ir vienlaikus infekcija ar *herpes simplex* vīrusu (HSV) vai citomegalovīrusu (CMV). Kandidēmija rodas līdz 12 % ar HIV inficēto bērnu ar hroniskiem venoziem ilgkatetriem pilnīgas parenterālas barošanas nodrošināšanai vai intravenozai antibiotiku ievadīšanai. Flukonazols ir lietots invazīvu kandidu infekciju ārstēšanai bērniem. Invazīvas kandidozes ārstēšanai nepieciešamas lielākas flukonazola devas nekā gļotādu-ādas slimības ārstēšanai. Alternatīvā veidā var veikt arī sākotnēju amfotericīna B terapijas kursu un pēc tam uzmanīgi īstenot flukonazola terapijas kursu. Lietojot bērniem pa 12 mg/kg flukonazola dienā, tas nodrošina līdzīgu iedarbību kā standarta 400 mg dienas deva pieaugušajiem, un lielākas devas bērniem nav ieteicamas. CHMP uzskatīja, ka invazīvas kandidozes ārstēšana bērniem ir pietiekami pierādīta.

Kriptokoku infekcijas bērniem

Kriptokokoze ir AIDS definējoša oportūnistiska infekcija. Citi traucējumi, kas izraisa palielinātu risku, ir noteiktas limfomas (piemēram, Hodžkina limfoma), sarkoidoze, un pacienti, kuriem tiek veikta ilgstoša kortikosteroīdu terapija. Kriptokoku infekciju iespējamība lielāka ir saistībā ar HIV slimību, tomēr kriptokoku infekcijas ar HIV inficētiem bērniem rodas retāk nekā pieaugušajiem. Flukonazolu lieto kriptokoku slimības ārstēšanai bērniem. Tāpat kā pieaugušo indikācijas gadījumā, CHMP piekrita, ka ir pietiekami daudz pierādījumu ārstēšanas indikācijai, kā arī kriptokoku meningīta profilaksei bērniem.

Kandidu infekciju profilakse bērniem ar novājinātu imunitāti

Dati, kas apstiprina flukonazola indikāciju sēnīšinfekcijas profilaksei pacientiem ar novājinātu imunitāti, pediatriiskajā Starptautiskajā reģistrācijas lietā (1993) bija iegūti no trīs pētījumiem bērniem; vienā pētījumā noteica flukonazola efektivitāti salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu nistatīnu, vienā pētījumā salīdzinājumā ar iekšķīgi lietotiem poliēniem (nistatīnu vai amfotericīnu B) un trešajā pētījumā salīdzinājumā ar ketokonazolu. Flukonazols, lietojot pa 1 mg/kg dienā un pa 3 mg/kg dienā, sēnīšinfekcijas novērsa efektīvāk nekā aktīvais salīdzināšanai izmantotais līdzeklis. Flukonazola deva, kas ieteikta sēnīšinfekciju profilaksei pieaugušajiem, ir 50–400 mg un, izmantojot iepriekš minēto

algoritmu, bērniem ieteicamā deva ir 3–12 mg/kg. CHMP apstiprināja, ka flukonazols ir indicēts kandidu infekciju profilaksei bērniem ar novājinātu imunitāti.

Noslēgumā un apkopojot CHMP apstiprināja šādas indikācijas *Diflucan* un sinonīmisku nosaukumu zālēm kapsulām (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg), infūziju šķīdumam (i. v.), sīrupam un pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Diflucan (flukonazols) ir indicēts šādu sēnīšinfekciju gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem šādu traucējumu ārstēšanai:

- kriptokoku meningīts (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- kokcidioidomikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- invazīva kandidoze;
- gļotādu kandidoze, tostarp mutes dobuma un rīkles, barības vada kandidoze, kandidūrija un hroniska gļotādu un ādas kandidoze;
- hroniska mutes dobuma atrofiska kandidoze (protēžu izraisīts jēlums mutes dobumā), ja zobu higiēna vai lokāla terapija nav pietiekama;
- maksts kandidoze, akūta vai recidivējoša; ja lokāla terapija nav piemērota;
- kandidu balanīts, ja lokāla terapija nav piemērota;
- dermatomikoze, tostarp tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor un ādas kandidu infekcijas, ja indicēta sistēmiska terapija;
- Tinea unguinum (onihomikoze), kad citus līdzekļus neuzskata par piemērotiem.

Diflucan ir indicēts pieaugušajiem šādu traucējumu profilaksei:

- kriptokoku meningīta recidīvs pacientiem ar augstu recidīva risku;
- mutes dobuma un rīkles vai barības vada kandidozes recidīvs ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir augsts recidīva risks;
- lai mazinātu recidivējošas maksts kandidozes sastopamību (četras vai vairāk epizodes gadā);
- kandidu infekciju profilakse pacientiem ar ilgstošu neitropēniju (piemēram, pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, kuri saņem ķīmijterapiju, vai pacientiem, kuriem veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija (skatīt 5.1. apakšpunktu)).

Diflucan ir indicēts laikā dzimušiem jaundzimušajiem, zīdaiņiem, maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem

Diflucan lieto gļotādu kandidozes (mutes dobuma un rīkles, barības vada), invazīvas kandidozes, kriptokoku meningīta un kandidu infekciju profilaksei pacientiem ar novājinātu imunitāti. Diflucan var lietot arī balstterapijai, lai novērstu kriptokoku meningīta recidīvu bērniem ar augstu recidīva risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapiju drīkst sākt arī pirms uzsējumu un citu laboratorisko izmeklējumu rezultātu iegūšanas; tomēr tiklīdz šie rezultāti kļūst pieejami, atbilstoši jāpielāgo pretinfekcijas terapija.

Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par piemērotu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu.

150 mg vienas kapsulas iepakojumam

Dažās dalībvalstīs 150 mg vienas kapsulas iepakojumam vienas devas terapijas ērtuma dēļ bija reģistrēta indikācija dzimumorgānu kandidoze un konkrētāk – vulvovaginālā kandidoze pieaugušām sievietēm un kandidu izraisīts balanīts pieaugušiem vīriešiem. CHMP apstiprināja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati šo indikāciju gadījumā bija pietiekami. Tomēr tā kā pirmās rindas

ārstēšana šīs kandidozes gadījumā ir lokāla terapija, vienas 150 mg kapsulas iepakojums ir specifiski indicēts iepriekš minētās dzimumorgānu kandidozes indikācijām pieaugušajiem, kad lokālā terapija nav piemērota.

Vienas 150 mg kapsulas iepakojumam zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā ar *CHMP* ir saskaņots šāds teksts:

Diffucan (flukonazols) pieaugušajiem ir indicēts šādu sēnīšinfekciju gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- *akūta vagināla kandidoze, kad lokālā terapija nav piemērota;*
- *kandidu balanīts, ja lokāla terapija nav piemērota.*

Terapiju drīkst sākt arī pirms uzsējumu un citu laboratorisko izmeklējumu rezultātu iegūšanas; tomēr tiklīdz šie rezultāti kļūst pieejami, atbilstoši jāpielāgo pretinfekcijas terapija.

Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par piemērotu pretsēnīšu līdzekļu lietošanu.

4.2. apakšpunkts – Devas un lietošanas veids

Dalībvalstīs bija atšķirīgas devas dažādām infekcijām, piemēram, atsevišķām gļotādu kandidu infekcijām. Tāda pati situācija bija kriptokokozes/kriptokoku infekciju profilakses, invazīvas kandidozes un vaginālas kandidozes gadījumā. Bija arī atšķirīgs formulējums ieteikumiem par devām pusaudžiem un bērniem visu indikāciju gadījumā.

Lai saskaņotu devas, reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza devu apakšpunktā iekļaut tabulu ar ieteicamajām devām katrai indikācijai un nošķirt ārstēšanu no profilakses. Tā kā uzsūkšanās pēc perorālas lietošanas ir strauja un gandrīz pilnīga, flukonazola devas, kas ieteiktas ārstēšanai un/vai profilaksei dažādām indikācijām, perorālas (kapsulas, suspensija iekšķīgai lietošanai un sīrups) un i. v. lietošanai ir vienādas. Ņemot vērā iesniegtos datus, *CHMP* apstiprināja ieteikumus par devām katrai indikācijai.

Bērni

Ņemot vērā izkliedes tilpumu un klīrensu, flukonazola farmakokinētiskās īpašības bērniem labi izprastā veidā korelē ar pieaugušajiem noteiktajām farmakokinētiskajām īpašībām. Tā rezultātā dozēšanas shēma bērniem ir līdzvērtīga kā pieaugušajiem. Pierādīts, ka 3 mg/kg devas bērniem ir efektīvas pret sēnīšinfekcijām bērniem ar novājinātu imunitāti un arī, lai ārstētu sēnīšinfekcijas, piemēram, kriptokoku meningītu bērniem ar nopietnām sēnīšinfekcijām.

CHMP ņēma vērā, ka nav iekļauta informācija par devām pusaudžiem; nevienā no valstu zāļu aprakstiem nebija norādītas devas šai vecuma grupai. Pēc *CHMP* uzdoto jautājumu saņemšanas reģistrācijas apliecības īpašnieks norādīja devas šai specifiskajai vecuma grupai, pamatojoties uz dokumentu “Vadlīnijas par farmakokinētikas lomu zāļu izstrādē bērniem, 2006. gads”.

Turklāt *CHMP* uzskata, ka drošība un efektivitāte indikācijai dzimumorgānu kandidoze bērniem nav noteikta, jo visi par bērniem un pusaudžiem pieejamie dati ir iegūti no pētījumiem par citām indikācijām, nevis dzimumorgānu kandidozi. Tomēr ļoti retos gadījumos ārstēšana pusaudžiem ir neatliekama (t. i., cits ārstēšanas veids (īpaši lokāli lietojams) nav piemērots) un šos gadījumus nevajadzētu pilnībā izslēgt no terapijas. Galīgais formulējums zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā par šo indikāciju atspoguļo *CHMP* diskusiju visām zāļu formām, tostarp 150 mg vienas kapsulas iepakojumam.

Galīgajā zāļu apraksta 4.2. apakšpunkta apstiprinātajā tekstā devas bērniem ir sadalītas pa vecuma grupām – zīdaiņiem, maziem bērniem un bērniem (28 dienu – 11 gadu vecumā), pusaudžiem (12–17 gadu vecumā) un laikā dzimušiem jaundzimušajiem (0–27 dienu vecumā).

4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Atšķirību visās dalībvalstīs attiecībā uz šī apakšpunkta atsevišķām rindkopām nav. Kopumā ņēma vērā 2009. gada 2. aprīļa pamatinformāciju par drošību.

Pievienots brīdinājums par *tinea capitis* un fakts, ka preparātu nevajadzētu lietot bērniem.

Attiecībā uz kriptokokozi pierādījumi par flukonazola efektivitāti citu ķermeņa vietu (piemēram, plaušu un ādas) kriptokokozes ārstēšanā ir ierobežoti.

Dziļo endēmisko mikožu gadījumā pierādījumi par flukonazola efektivitāti citu endēmisko mikožu formu, piemēram, parakokcidioidmikozes, limfokutānās sporotrihozes un histoplazmozes ārstēšanā bija ierobežoti un tie zāļu apraksta 4.1. apakšpunktā vairs nav minēti. Šajā apakšpunktā pievienots brīdinājums.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pievienots brīdinājums ar krustenisku atsauci uz 4.2. apakšpunktā norādītajām devām šai pacientu grupai.

Pastiprināts brīdinājums par ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu un saistību ar QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā. Lietošana vienlaikus ar citām zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu, un kuras metabolizē citohroms P450 (CYP) 3A4, ir kontrindicēta. Turklāt pierādīts, ka halofantrīns pagarina *QTc* intervālu ieteicamajā terapeitiskajā devā un ir CYP3A4 substrāts. Tādēļ flukonazola un halofantrīna vienlaikus lietošana nav ieteicama. Zāļu apraksta 4.5. apakšpunktā pievienota plašāka informācija.

Tāpat kā citiem azolu grupas līdzekļiem pievienots brīdinājums par paaugstinātas jutības reakcijām.

Tā kā flukonazols ir spēcīgs CYP2C9 inhibitors un mērens CYP3A4 inhibitors, kā arī CYP2C19 inhibitors, ārstētie pacienti, kuri vienlaikus tiek ārstēti ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskās darbības indekss un kuras metabolizē CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4, ir jāuzrauga.

CHMP apstiprināja visas iepriekš minētās izmaiņas un attiecināja tās uz visām zāļu formām.

4.5. apakšpunkts – Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam. Ir pamatota vielu iekļaušana, kurām zināma CYP 3A4 iesaiste un papildinoša negatīva ietekme uz QT intervāla pagarināšanos (piemēram, halofantrīns, midazolāms un triazolāms).

Veica izmaiņas, ņemot vērā formulējuma par mijiedarbību ar itrakonazolu (vēl vienu triazolu grupas preparātu) iekļaušanu sakvinavira zāļu aprakstā un nesen veiktās sakvinavira marķējuma pārmaiņas (kontrindikācija vienlaikus lietošanai ar citām *QTc* intervālu pagarinošām zālēm). Atbilstoši krusteniskai atsaucei uz preparāta apraksta 4.3. apakšpunktu, flukonazola lietošana vienlaikus ar sakvinaviru bija kontrindicēta. Atbilstoši krusteniskai atsaucei uz zāļu apraksta 4.3. apakšpunktu, flukonazola lietošana vienlaikus ar sakvinaviru bija kontrindicēta. *CHMP* apstiprināja visas iepriekš minētās izmaiņas un attiecināja tās uz visām zāļu formām.

4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumu un apstiprināja saskaņoto tekstu šim apakšpunktam, kas piemērojams visām *Diflucan* zāļu formām. Saskaņojot *Diflucan* valstu zāļu aprakstos uzskaitītās blakusparādības, ņēma vērā pamatinformāciju par drošību. Paskaidroja vispārējo tekstu par sastopamības biežuma klasifikāciju un blakusparādībām, kas veidots, ņemot vērā pēcreģistrācijas pieredzi, un pārskatīja vairāku traucējumu sastopamības biežumu. Pārskatīja metodi un statistisko pieeju kopā ar iesniegtajiem datiem, un *CHMP* uzskatīja, ka aprēķinātais sastopamības biežums ir atbilstošs.

5.1. apakšpunkts – Farmakodinamiskās īpašības

Šo apakšpunktu daļēji pārveidoja atbilstoši vadlīnijām. Ieviesa tādus apakšvirsrakstus kā “Darbības veids”, “FK/FD attiecība”, “Rezistences mehānisms(i)” un “Robežvērtības” (saskaņā ar Eiropas Pretmikrobu līdzekļu jutības pārbaudes komitejas (*EUCAST*) datiem).

Citi zāļu apraksta apakšpunkti

Reģistrācijas apliecības īpašniekam lūdza novērtēt visus citus apstiprināto zāļu aprakstu apakšpunktus un ieteikt atbilstošas teksta izmaiņas, ja konstatējamas atšķirības. Papildus novērsa nelielas drukas kļūdas. *CHMP* apstiprināja visas izmaiņas.

Lietošanas instrukcija

Ievērojot visas zāļu aprakstā veiktās izmaiņas, ir vairākas atbilstošas izmaiņas lietošanas instrukcijā. Pēc izmaiņu ieviešanas tika veikts saprotamības tests, ko iesniedza un vērtēja pārskatīšanas procedūras laikā. *CHMP* apstiprināja galīgo lietošanas instrukcijas formulējumu.

KVALITĀTE – 3. MODULIS

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza priekšlikumu par kvalitātes moduļa saskaņošanu. Apmierinošā veidā tika iesniegta informācija par kapsulu, pulvera iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai, sīrupa un infūziju šķīduma izstrādi. Veikto pārbažu rezultāti liecina par apmierinošu preparāta nozīmīgāko kvalitātes īpašību atbilstību un vienveidību, līdz ar to tika izdarīts secinājums, ka klīnikas apstākļos preparātiem vajadzētu darboties apmierinoši un vienveidīgi.

Pamatojoties uz pārskata datiem, *CHMP* apstiprināja saskaņotu 3. moduli.

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas izmaiņu veikšanai

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājuma un atbilžu novērtējumu un pēc apspriedēm komitejā, CHMP apstiprināja saskaņotos produkta informācijas dokumentus dažādām *Diflucan* un sinonīmisku nosaukumu preparātu zāļu formām. Īpaši saskaņoja indikācijas un ar tām saistītos ieteikumus par devām. Apstiprināja arī saskaņotu 3. moduli. Ņemot vērā iepriekš minēto, CHMP uzskata, ka *Diflucan* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu/riska attiecība ir labvēlīga un saskaņotie produkta informācijas dokumenti ir apstiprināmi.

Tā kā:

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu aprakstu, marķējuma teksta un lietošanas instrukciju saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos zāļu aprakstus, marķējuma tekstus un lietošanas instrukcijas vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās apspriedes komitejā,

CHMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, un šim nolūkam *Diflucan* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) apraksts, marķējuma un lietošanas instrukcijas teksts ir iekļauts III pielikumā.